Медицинские технологии
оценка и выбор

№ 4 (26) | 2016

Экспертное мнение должно быть востребовано!

Medical Technologies
Assessment and Choice

№ 4 (26) | 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. Омельяновский**
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**

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**

Адрес для корреспонденции:
117485, Москва, ул. Бутлерова, д. 12
(для Фонда «Гелиос»)

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

EDITORIAL OFFICE

The Address for Correspondence:
117485, Moscow, ul. Butlerova, d. 12
(for «Helios» Foundation)
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

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

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, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета.

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 университет 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 гипертонии, 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 (AIPM).

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 Vasiliy 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
Doctor of Medical Sciences, Professor, isthe head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-BasedMedicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; heis also a professor at the Department of Pharmacology, Faculty ofMedicine, Saint Petersburg State University.

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 Pediatrics 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 Propaedeutics 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 RussianNational 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

Пост-релиз III Международной научно-практической конференции «Оценка технологий здравоохранения: внедрение инновационных технологий» Москва, 03 октября 2016 г. 9

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

Домбровский В. С., Хачатрян Г. Р.
Организация работы по оценке скрининговых программ в США, Канаде, Нидерландах и Германии 11

Татаринов А. П., Лукъянцева Д. В., Мельникова Л. С.
Влияние софинансирования населением медицинской помощи на эффективность систем здравоохранения различных стран мира 20

УПРАВЛЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕМ

Саитгареев Р. Р.
Показатели результативности при оплате амбулаторной помощи по подушевому нормативу 26

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Игнатьева В. И., Грецова О. П., Стенина М. Б., Омельяновский В. В., Деркач Е. В., Домбровский В. С.
Социально-экономическое бремя рака молочной железы в РФ 32

Деркач Е. В., Веселов А. В., Фролов М. Ю., Авксентьев Н. А., Котс Н. А.
Оценка экономической целесообразности применения цертолизумаба пэгола у больных с болезнью Крона . . . 51

Пядушкина Е. В.
Клинико-экономический анализ применения ведолизумаба у взрослых пациентов с язвенным колитом 64

Касимова А. Р., Колбин А. С.
Возможно ли расширение показаний к применению жирорастворимых витаминов у детей? Взгляд с позиции доказательной медицины 79

Шаталова О. В.
Клинико-экономический анализ применения апиксабана для лечения венозных тромбоэмболических осложнений 87

Жукова О. В., Кононова С. В.
Математическое моделирование клинико-экономической эффективности и определение чистой денежной выгоды от использования медицинских технологий (на примере антибиотикотерапии острого обструктивного бронхита у детей) 94

Medical Technologies
assessment and choice

NEWS DIGEST 5

Post-Release of the III International Scientific and Practical Conference «Health technology assessment: the introduction of innovative technologies» Moscow, October 3, 2016 9

INTERNATIONAL EXPERIENCE

Dombrovskiy V. S., Khachatryan G. R.
Organization of the Evaluation of Screening Programs in the United States, Canada, the Netherlands and Germany 11

Tatarinov A. P., Lukyantseva D. V., Melnikova L. S.
The Influence of Private Co-funding of Medical Care on the Effectiveness of Health Care Systems in Different Countries 20

MANAGEMENT IN HEALTH CARE

Saitgareyev R. R.
The Indicators of Efficiency in Capitation Payments for Outpatient Care 26

ORIGINAL RESEARCH

Ignatyeva V. I., Gretsova O. P., Stenina M. B., Omelyanovsky V. V., Derkach E. V., Dombrovskiy V. S.
Social and Economic Burden of Breast Cancer in the Russian Federation 32

Derkach E. V., Veselov A. V., Frolov M. Yu., Avksentyev N. A., Kots N. A.
The Evaluation of Economic Efficiency of Certolizumab Pegol in Patients with Crohn's Disease 51

Pyadushkina E. A.
Clinical and Economic Analysis of the Use of Vedolizumab in Adult Patients with Ulcerative Colitis 64

Kasimova A. R., Kolbin A. S.
Can We Expand the Indications for the Administration of Fat-Soluble Vitamins in Children? A Perspective of Evidence-Based Medicine 79

Shatalova O. V.
Pharmacoeconomic Analysis of the Use of Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolic Complications 87

Zhukova O. V., Kononova S. V.
Mathematical Modeling of Pharmacoeconomic Effectiveness, and Determination of Net Monetary Benefit of the Use of Medical Technologies (on the Example of Antibiotics Treatment of Acute Obstructive Bronchitis in Children) . . . 94

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)

Опубликован систематический обзор, в который были включены 46 литературных источников (РКИ, экономические оценки и систематические обзоры), содержащие оценки иммуногенности, клинической и экономической эффективности, безопасности и взаимозаменяемости пневмококковых конъюгированных вакцин – PCV7, PCV10, PCV13. Показано, что PCV7, PCV10, PCV13 имеют сходный иммунный ответ и профиль безопасности как при первичной вакцинации, так и при ревакцинации. Однако PCV10 и PCV13 были более затратно-эффективными, чем PCV7. Анализ охвата потенциальных серотипов выявил, что во всем мире PCV13 и PCV10 покрывают большее число серотипов (более 70%), вызывающих острый средний отит и острую внебольничную пневмонию, чем PCV7. Зона охвата для PCV7 сильно варьировала в зависимости от региона (49–82%); наибольшая зона охвата серотипов была выявлена в Северной Америке и в Европе. После проведения вакцинации PCV10 реже развиваются острый средний отит и внебольничная пневмония, а PCV13 предотвращает развитие менее частых, но более серьезных заболеваний, требующих значительных затрат. Региональное бюро ВОЗ рекомендует проводить вакцинацию и ревакцинацию одной и той же вакциной. В случае если вакцинация начата PCV7, но дальше ее использовать невозможно, следует продолжить или закончить вакцинацию используя PCV10 или PCV13.
С полной версией обзора можно ознакомиться по ссылке: https://www.ispor.org/systematic-review_pneumococcal-conjugate-vaccines.pdf.

Источник: ISPOR (https://www.ispor.org/publications/VIHRI/Vol11_toc.asp)

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

NICE опубликовал первые результаты английской программы наблюдения за потреблением антимикробных препаратов и резистентностью к ним («English surveillance programme for antimicrobial utilisation and resistance, ESPAUR»), которая была утверждена в 2013 г. и рассчитана на пятилетний срок. Программа была создана для предотвращения нецелевого использования антибактериальных препаратов (например, при гриппе и других вирусных инфекциях) и предотвращения развития резистентности микроорганизмов. В докладе отмечается, что впервые врачи в Англии стали выписывать меньше антибактериальных препаратов. За период с 2014 по 2015 гг. число назначений антибиотиков снизилось с 40,7 млн до 38,5 млн, т. е. на 2,2 миллиона. В целом по стране число назначений антибиотиков сократилось на 4,3%. В настоящее время NICE на основе полученных данных разрабатывает основные положения по ведению больных с распространенными

Список сокращений

БПРП – базисные противоревматические препараты
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ЕС – Европейский союз
РА – ревматоидный артрит
РКИ – рандомизированные клинические исследования
СД – сахарный диабет
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
FXR – фарнезоидный Х-рецептор
PCV7 – 7-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина
PCV10 – 10-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина
PCV13 – 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина
ICH – Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для человека

инфекционными заболеваниями. Предполагается, что результаты этой работы лягут в основу клинических рекомендаций по лечению инфекционных болезней и помогут снизить риск развития резистентности микроорганизмов.

Источник: NICE (https://www.nice.org.uk/news/article/nice-welcomes-landmark-fall-in-antibiotic-prescriptions)

NICE опубликовал проект руководства, в котором рекомендует эверолимус в комбинации с эксеместаном для лечения гормоноположительного рака молочной железы и кризотиниб для лечения немелкоклеточного рака легких. Эверолимус в комбинации с эксеместаном является эффективным средством, замедляющим рост и распространение рака молочной железы и снижающим потребность в химиотерапии. Компания Новартис, производитель эверолимуса, предложила большую скидку для Национальной службы здравоохранения, что позволило NICE временно рекомендовать его для стандартного финансирования лечения 1500 человек. Компания Пфайзер, производитель кризотиниба, предоставила новые данные по клинической эффективности препарата, а также дополнительную ценовую скидку, что позволило рекомендовать этот препарат для применения в первой линии терапии некоторых больных раком легкого.

Источник: NICE (https://www.nice.org.uk/news/article/price-cuts-pave-the-way-for-routine-access-to-breast-and-lung-cancer-drugs)

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

Опубликованы результаты систематического обзора сведений об экономической эффективности деносумаба в лечении остеопороза у пожилых мужчин. В обзор вошли данные двух исследований, проведенных в США и Швеции. В обоих исследованиях было выявлено, что подкожное введение деносумаба в дозе 60 мг один раз в шесть месяцев более эффективно и менее затратно, чем внутривенное введение золедроновой кислоты один раз в год. Стоимость лечения в группе, получавшей золедроновую кислоту, не уменьшилась даже после того, как была снижена цена на препарат (с учетом стоимости дженериков). Авторы исследований пришли к выводу, что лечение деносумабом пожилых мужчин с остеопорозом является в США и Швеции экономически эффективным вариантом. Однако необходимо отметить, что данные о влиянии лечения на риск переломов костей у пожилых мужчин в экономических моделях представляют собой экстраполяцию результатов исследований у женщин, так как прямых доказательств получить не удалось. Авторы сочли возможным принять такое решение на основании того, что изменение минеральной плотности костной ткани у мужчин и у женщин после лечения было одинаковым. Отмечается, что авторы обоих исследований были связаны с производителем деносумаба, и влияние индустрии на представленные результаты остается невыясненным. Также нет никаких доказательств эффективности затрат на деносумаб по сравнению с золедроновой кислотой в других группах пациентов; так, например, не было выявлено подобных исследований у женщин после менопаузы или у пациентов с неметастатическим раком.

Источник: CADTH (https://www.cadth.ca/denosumab-versus-zoledronic-acid-adults-osteoporosis-review-cost-effectiveness)

Было проанализировано 35 нерандомизированных исследований, 5 экономических исследований и 2 руководства, содержащих доказательства эффективности плериксафора как стимулятора мобилизации гемопоэтических стволовых клеток в периферический кровоток у пациентов, признанных «плохими мобилизаторами». Результаты мобилизации плериксафором, представленные в исследованиях, не согласуются между собой, однако позволяют предположить, что по таким показателям эффективности, как мобилизация клеток CD34+ и объем или длительность афереза, препарат несущественно отличается от других режимов мобилизации. У пациентов, стимулированных плериксафором, не наблюдалось различий между общей выживаемостью и безрецидивной выживаемостью. Мобилизация плериксафором привела к увеличению общей стоимости лечения, (в первую очередь, из-за повышения расходов на лекарственные средства по сравнению с традиционными режимами мобилизации), несмотря на некоторую экономию в части использования ресурсов. В проанализированных руководствах плериксафор в сочетании с Г-КСФ был рекомендован в качестве первой линии мобилизации стволовых клеток у пациентов с неходжкинской лимфомой или множественной миеломой, когда химиотерапия не может быть использована и других вариантов нет. Плериксафор может быть добавлен в основной режим мобилизации (в комбинации с Г-КСФ и химиотерапией или без химиотерапии), чтобы максимально увеличить сбор стволовых клеток у пациентов с низким количеством периферических клеток CD34+ и «плохих мобилизаторах».

Источник: CADTH. (https://www.cadth.ca/search?keywords=Plerixafor+for+Patients+Failing+-Stem+Cell+Mobilization%3A+A+Review+of+the+Clinical+and+Cost-Effectiveness+and+Guidelines)

Европейское медицинское агентство (EMA)

По итогам рассмотрения научной литературы, клинических данных, эпидемиологических исследований и клинических руководств EMA пришло к выводу, что метформин и метформин-содержащие лекарственные средства могут быть использованы для лечения пациентов с СД 2-го типа с умеренно сниженной функцией почек (СКФ = 30–59 мл/мин.). Метформин может увеличивать риск развития редкого, но серьезного осложнения – лактацидоза, обусловленного тем, что образующаяся молочная кислота накапливается в крови быстрее, чем выводится. В настоящее время в инструкции к препаратам говорится, что метформин не должен использоваться у больных со сниженной функцией почек, поскольку эти пациенты попадают в группу наиболее высокого риска развития лактацидоза. В настоящее время информация о безопасности препаратов варьирует в разных странах и не согласуется с клиническими рекомендациями. Согласно выводам EMA, применение метформина может принести пользу большей части популяции пациентов с умеренно сниженной функцией почек. При этом необходимы четкие рекомендации по дозированию препарата и контролю безопасности до и во время лечения, которые позволят свести к минимуму любое возможное увеличение риска развития лактацидоза у данных пациентов. Противопоказанием для назначения метформина является сильно сниженная функция почек (СКФ менее 30 мл/мин.). По мере обновления информации о препарате, будут пересматриваться текущие противопоказания, уточняться данные о дозах и мерах предосторожности и, соответственно, обновляться рекомендации по лечению пациентов со сниженной функцией почек. Компаниям, производящим метформин-содержащие препараты, будет предложено внимательно контролировать и анализировать случаи лактацидоза и сообщать о них в ходе предстоящих периодических обзоров безопасности с целью отслеживания любых изменений в частоте этого побочного эффекта.

Источник: EMA (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/10/news_detail_002620.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

EMA опубликовало обзор сведений о безопасности следующих противовирусных препаратов прямого действия для лечения хронического гепатита С: даклатасвир, дасабувир, софосбувир, ледипасвир, симепревир, софосбувир и омбитасвир + притапревир + ритонавир. В обзоре было отмечено, что противовирусные препараты являются важнейшим компонентом терапии хронического гепатита С. Однако эти препараты не оказывают влияния на вирус гепатита В, что приводит к его активации и обострению гепатита В. На этом основании EMA настоятельно рекомендовало во всех случаях гепатита С, прежде чем назначать пациентам противовирусные препараты прямого действия, проводить скрининг на выявление вируса гепатита В. Контроль и лечение пациентов, инфицированных обоими вирусами – гепатита В и С, должны осуществляться строго в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Также было рекомендовано включить соответствующую информацию в инструкцию к препаратам. В дополнение к полученной информации EMA рассмотрело данные, указывающие на то, что противовирусные препараты прямого действия могут быть причиной рецидива рака печени у пациентов с гепатитом С. Компаниям-производителям этих препаратов было предложено провести дополнительные исследования для выявления риска развития или рецидива рака печени у пациентов с гепатитом С.

Источник: EMA (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/12/news_detail_002669.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

EMA рекомендовало разрешить к медицинскому применению в ЕС препарат барицитиниб для лечения взрослых с умеренной или тяжелой формой активного РА. Препарат рекомендован для лечения пациентов, которые не отвечают на основную терапию или имеют непереносимость одного или нескольких БПРП. Барицитиниб назначается перорально в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом. Механизм действия барицитиниба заключается в блокировании фермента, известного как янускиназа. Эти ферменты играют важную роль в иммунных и воспалительных процессах, характерных для РА. Блокируя эти ферменты, барицитиниб уменьшает выраженность воспаления и других симптомов заболевания и является первым ингибитором янускиназы, который предлагается применять в ЕС для лечения РА. Рекомендация EMA основана на результатах 4 РКИ с участием 3100 взрослых пациентов с умеренной или тяжелой формой активного РА. Согласно этим результатам, барицитиниб является более эффективным средством снижения выраженности умеренной или тяжелой формы РА по сравнению с метотрексатом или адалимумабом.

Источник: EMA (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/12/news_detail_002667.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

Европейское агентство по лекарственным средствам выдало условное разрешение на использование препарата обетихолевая кислота для лечения первичного билиарного холангита у взрослых пациентов. Препарат может применяться в комбинации с урсодезоксихолевой кислотой, если ее использование в качестве монотерапии не позволяет добиться адекватного ответа, или же в виде монотерапии, если у пациента наблюдается непереносимость урсодезоксихолевой кислоты. Первичный билиарный холангит – хроническое заболевание, характеризующееся деструкцией желчных протоков; его прогрессирование приводит к развитию печеночной недостаточности. До одобрения использования обетихолевой кислоты единственным утвержденным лекарственным средством для лечения первичного билиарного холангита была урсодезоксихолевая кислота. Пациенты, не отвечавшие на лечение урсодезоксихолевой кислотой, были подвержены риску развития печеночной недостаточности с летальным исходом. Обетихолевая кислота является агонистом FXR – рецептора желчных кислот, который экспрессируется в печени, кишечнике, почках и жировой ткани. Прием обетихолевой кислоты способствует улучшению оттока желчи из печени, а также подавляет выработку в печени желчных кислот, тем самым снижая их токсичное воздействие. Оценка эффективности и безопасности применения обетихолевой кислоты проводилась в клинических исследованиях с участием 216 больных первичным билиарным холангитом. Согласно полученным результатам, после 12 месяцев терапии у пациентов, принимавших обетихолевую кислоту, было достигнуто более значимое снижение уровня щелочной фосфатазы, чем в группе участников, получавших плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с приемом препарата, были кожный зуд, усталость, боль в животе и суставах, головокружение, запоры. В рамках условного разрешения заявитель на продажу обетихолевой кислоты должен представить результаты по крайней мере двух исследований.

Источник: EMA (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/10/news_detail_002618.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

EMA опубликовало дополнение к Руководству ICH E11 (2000), что связано с появлением новых технологий и новых лекарственных препаратов в педиатрической практике. Базовая идея создания дополнения, как и исходного Руководства, состоит в том, что для проведения клинических испытаний в популяции пациентов детского возраста требуется учитывать нормативные документы и научные достижения, относящиеся к текущей педиатрической практике. Однако ICH E11 (2000) с включенным в него дополнением (R1) не является полным и всеобъемлющим документом и в дальнейшем может дополняться сведениями из других руководств ICH, а также из документов ВОЗ, регуляторных органов разных стран и педиатрических сообществ. Цель опубликованного дополнения – разъяснить текущую нормативную ситуацию в области изучения педиатрических препаратов. Так, раздел, описывающий этические аспекты, содержит сведения о том, что включение детей в клинические испытания допустимо только при соблюдении двух условий: если у ребенка имеется заболевание и если по соотношению риска и ожидаемого клинического эффекта новый метод как минимум сопоставим с традиционными методами лечения. В разделе «Классификация по возрасту в педиатрических подгруппах, включая новорожденных» указывается на то, что возраст не может служить критерием невключения в клиническое испытание. В разделе 3 подчеркивается общность научных подходов к созданию различных программ по применению педиатрических лекарственных средств; кроме того, описываются способы оказания помощи в организации научных дискуссий в различных регионах. Раздел 5 посвящен альтернативным подходам к оптимизации и разработке педиатрических средств; рассматриваются, в частности, такие вопросы, как экстраполяция данных, создание моделей и моделирование процессов (например, разработка математических/статистических моделей и моделирование на основе данных физиологии, патологии и фармакологии).

Источник: EMA (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/10/WC500214185.pdf)

«Оценка технологий здравоохранения: внедрение инновационных технологий»

3 октября 2016 г. состоялась 3-я международная конференция «Оценка технологий здравоохранения: внедрение инновационных технологий», которая собрала более 200 делегатов – представителей органов государственной власти, научно-экспертного сообщества, российских и зарубежных фармацевтических компаний и ассоциаций, а также ведущих специалистов в области ОТЗ и лекарственного обеспечения разных стран.

Мероприятие прошло при поддержке Министерства здравоохранения РФ, Министерства финансов РФ, Комитета Совета Федерации по социальной политике, ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России, ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт» Минфина России, Фонда «Сколково» и Автономной некоммерческой организации «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении».

Открыла конференцию заместитель председателя Совета Федерации **Галина Карелова**. Она отметила актуальность и важность темы конференции, а также напомнила участникам, что первые законодательные шаги в направлении внедрения оценки технологий здравоохранения в России были сделаны по инициативе членов Совета Федерации и Комитета Совета Федерации по социальной политике. Председатель Комитета Совета Федерации по социальной политике **Валерий Рязанский** в своем приветственном слове делегатам также подчеркнул важность инновационных технологий для здравоохранения, но вместе с тем отметил необходимость оптимизации затрат государства на здравоохранение, которая должна носить системный и научный характер.

Директор ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт» Минфина России **Владимир Назаров** в своем выступлении рассказал о существующих проблемах в сфере финансирования здравоохранения, подчеркнув, что эффективность затрат в нашей стране по достигаемому показателю ожидаемой продолжительности жизни существенно уступает аналогичному показателю стран Восточной Европы.

В своем выступлении генеральный директор ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России **Виталий Омельяновский** говорил об оценке эффективности и системе контроля качества медицинской помощи, а также рас-

сказал о перспективах развития системы ОТЗ в непростых экономических условиях.

Директор Департамента лекарственного обеспечения и регулирования обращения медицинских изделий Минздрава России **Елена Максимкина** сделала доклад о тенденциях по внедрению высокотехнологичной помощи в нашей стране, а также о проблемах, связанных с оценкой их эффективности. Она отметила, что для повышения объективности и прозрачности необходимо создать систему с четкими критериями оценки, параметрами сравнения или шкалами, а также ранжированием этих критериев по степени важности.

Об оценке инновационных технологий с позиции инвестиционного фонда рассказал вице-президент Фонда «Сколково» и исполнительный директор кластера биомедицинских технологий **Кирилл Каем.**

В ходе мероприятия были заслушаны доклады иностранных экспертов: международным опытом по исключению неэффективных технологий и лекарственных препаратов из программ государственного финансирования поделился представитель Баскского отделения по ОТЗ Испании **Инаки Гутиеррес-Ибарлусеа**; о различных системах и подходах при оценке технологий здравоохранения в европейских странах рассказали эксперт из Университета Брунеля (Великобритания) **Крис Хеншалл** и представитель медицинского агентства Италии **Симона Монтилла**.

Опыт западных стран свидетельствует, что в условиях экономического кризиса требования к ОТЗ становятся более жесткими для доступа инновационных технологий в систему государственного финансирования. В России инновационные продукты внедряются параллельно с другими продуктами, при этом фактор новизны и инновационности не оценивается и не регистрируется; не производится поиск и мониторинг реализации новых технологий. Комплексная оценка новых медицинских технологий должна внести существенный вклад в улучшение эффективности процесса принятия решений, предоставляя полезную и актуальную информацию о новых медицинских технологиях с позиции их внедрения (или отказа от внедрения) в систему здравоохранения.

Изученные технологии, подтвердившие свою эффективность, безопасность и экономическую приемлемость, должны быть рекомендованы для включения в клинические рекомендации и, в первую очередь, для оказания пациентам высокотехнологичной медицинской помощи. Для лекарственных препаратов этот этап должен сопровождаться их включением в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и другие перечни.

Итогом работы конференции стало принятие резолюции, в которой, в частности, участники высказали свои рекомендации депутатам Государственной Думы и членам Совета Федерации поддержать поправки в ФЗ № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в ФЗ № 180 «О биомедицинских клеточных продуктах» в части внедрения системы оценки технологий здравоохранения, а также рекомендации Правительству РФ и Министерству здравоохранения РФ ускорить принятие необходимых нормативных правовых актов с целью реализации Федерального закона от 22.12.2014 № 429-ФЗ, в том числе нормативного акта по комплексной оценке лекарственных препаратов, приобретаемых за счет бюджетных средств и средств обязательного медицинского страхования.

Организация работы по оценке скрининговых программ в США, Канаде, Нидерландах и Германии

В. С. Домбровский[1], Г. Р. Хачатрян[1, 2]

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

[2] Научно–исследовательский финансовый институт Министерства финансов РФ, Москва, Россия

В данной публикации рассматривается опыт формирования и функционирования структур, которые определяют (выбирают), планируют и контролируют скрининговые и профилактические мероприятия/программы в здравоохранении США, Канады, Нидерландов и Германии. Описаны цели и принципы работы ответственных органов при выпуске рекомендаций по вопросам скрининга. Установлено, что данные структуры формируются из независимых специалистов и при выпуске рекомендаций основываются на достоверных научных данных и ориентируются на определенную целевую аудиторию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рабочая группа, скрининг, профилактика, диспансеризация, рекомендации, международный опыт.

Organization of the Evaluation of Screening Programs in the United States, Canada, the Netherlands and Germany

V. S. Dombrovskiy[1], G. R. Khachatryan[1, 2]

[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

This publication reviews the experience of organization and functioning of structures that define (select), plan and control screening and prevention activities/programs in US, Canada, Netherlands and Germany healthcare. We describe the objectives and principles of the responsible authorities in the issuance of screening recommendations. It was found that this organizations consists of independent experts and issue recommendations based on strong scientific evidences and oriented to a specific target audience.

KEYWORDS: task force, screening, prevention, examinations, recommendations, international experience.

Преимущества скрининга в профилактике заболеваний впервые были продемонстрированы в 1940-х гг. при использовании массовой флюорографии для выявления больных туберкулезом. После Второй мировой войны, когда были внедрены эффективные методы лечения туберкулеза, проведение массовой флюорографии стало широко распространяться в западных странах, включая США и Великобританию [1].

Постепенно концепция скрининга стала считаться применимой также и к профилактике других болезней. В конце 1960-х гг. скрининг занял видное место в здравоохранении Великобритании. Траст провинциальных больниц Наффилда (Nuffield Provincial Hospitals Trust) создал рабочую группу по скринингу под председательством профессора T. McKeown. В подготовленном группой докладе два основных вывода. Во-первых, оценка десяти процедур проведения скрининга показала, что в шести из них не учитывались, по меньшей мере, некоторые из основных принципов; во-вторых, существующая научно-исследовательская и административная структура скрининга неудовлетворительна и нуждается в укреплении. Например, неконтролируемое внедрение скрининга рака шейки матки чрезвычайно ясно продемонстрировало необходимость планирования и координации соответствующих мероприятий в национальном масштабе, причем такой подход должен быть реализован на этапе, предшествующем внедрению любой программы

по линии Государственной службы здравоохранения или какой-либо другой системы медико-санитарной помощи [1].

В 1986 г. в работе M. Hakama et al. [2] были описаны компоненты эффективно организованной программы проведения скрининга:

- Следует определить целевую популяцию.
- В составе целевой популяции следует выделить лиц – кандидатов на проведение скрининга.
- Необходимо поощрять всех лиц, соответствующих установленным критериям, к участию в скрининге: в частности, следует рассылать индивидуальные приглашения, предлагающие таким лицам пройти скрининговое исследование в удобное для них время.
- Необходимо обеспечить соответствующие помещения, оборудование и персонал, с тем, чтобы скрининговые исследования проводились в благоприятной обстановке, приемлемой для участников.
- Должен использоваться удовлетворительный метод, обеспечивающий поддержание наивысших стандартов тестирования; соблюдение этого условия требует:
  - первоначального и в дальнейшем непрерывного обучения персонала, проводящего тесты;
  - демонстрации стандартов технического обслуживания оборудования, используемого при исследовании, например, калибровки рентгенологического оборудования в маммографии;
  - рутинных проверок надежности проводимых тестов, например, путем выборочных повторных биохимических, цитологических и рентгенологических измерений.
- Необходимо иметь соответствующее, удовлетворительно функционирующее оборудование для диагностики и лечения любого обследованного лица, которому это потребуется. Должно пройти как можно меньше времени между участием в скрининге, ознакомлением с отрицательным результатом теста либо сообщением о том, что результат скрининг-теста требует дальнейшего исследования, и направлением в соответствующий центр для последующего обследования и лечения. Следует составить расписание этой работы и проводить постоянный мониторинг соблюдения интервалов между различными ее этапами.
- Должна регулярно проводиться проверка степени удовлетворенности своим состоянием у лиц, включенных в программу скрининга, т. е. у всех прошедших обследование, в том числе у обследованных с отрицательными результатами, а также у приглашенных, но не принявших участие в тестировании.
- Следует проводить периодическую проверку медицинских карт лиц, участвовавших в скрининге, чтобы контролировать состояние их здоровья.

При обсуждении проблем скрининга важно сохранять баланс между крайними проявлениями энтузиазма и скептицизма. Здесь следует особо указать на два аспекта. Первый – это возможная заинтересованность общества (подогреваемая корыстными интересами соответствующих кругов) в применении скрининг-теста, не удовлетворяющего признанным критериям; пример тому – скрининг на рак предстательной железы, когда применяемый в настоящее время скрининг-тест на простата-специфичный антиген не удовлетворяет критериям точности и специфичности [1].

Вторым аспектом является то, что риторика, сопровождающая внедрение программы проведения скрининга, может не соответствовать реальным условиям внедрения этой программы в рутинную практику. Так, при скрининге на диабетическую ретинопатию, проводившемся в г. Глазго (Шотландия), основные проблемы были связаны с такими факторами, как нестабильный состав персонала, неявка пациентов и неоправданное направление больных с незначительными расстройствами на дальнейшее обследование [3].

Скрининг-тесты, несмотря на все принятые меры предосторожности, никогда не бывают полностью достоверными: их результаты подвержены человеческим и техническим ошибкам и вариациям, так что даже при наиболее надежных гарантиях качества тестирования ошибки могут иметь место. Любая оценка скрининга населения должна производиться с точки зрения соотношения «вред/польза» [1].

Информация о преимуществах и вреде какой-либо процедуры скрининга должна быть основана на достоверных результатах научных испытаний и предоставляться в доступной, приемлемой и полезной форме. Будучи предназначена для организаторов здравоохранения, экспертов, поставщиков первичной медицинской помощи и пациентов, она должна давать сбалансированную и понятную картину существующих альтернатив и возможных последствий [1].

Для обеспечения достоверной, научно обоснованной информации с предоставлением заключения с точки зрения вреда и пользы необходимо формирование отдельной структуры, занимающейся вопросами оценки и выбора рекомендуемых скрининговых и профилактических мероприятий в здравоохранении [4].

При этом сравнение рекомендуемых программ скрининга на хронические неинфекционные заболевания в зарубежных странах (в частности, в США и Великобритании) показало, что в данных странах рекомендуемые программы варьируют и по количеству, и по охватываемым заболеваниям [5].

В настоящей работе рассматривается зарубежный опыт в области организации профилактики заболеваемости. С целью описания и сопоставления этого опыта нами были выбраны страны с разными типами систем здравоохранения: США, Канада, Нидерланды

и Германия. Нас интересовали сведения о существующих структурах определения (выбора), планирования и контроля скрининговых и профилактических мероприятий/программ в здравоохранении перечисленных стран.

Поиск релевантных сведений осуществлялся на веб-сайтах организаций, занимающихся данными вопросами, и в документах, опубликованных и находящихся в открытом доступе, о результатах деятельности таких организаций.

Ниже представлены сведения о существующих структурах, которые определяют, планируют и контролируют профилактические программы и мероприятия в каждой из рассматриваемых стран по отдельности.

США

Для определения приоритетов в области профилактики заболеваемости в США службой общественного здравоохранения создана рабочая группа США по профилактике заболеваемости (U. S. Preventive Services Task Force), которая представлена ведущей независимой группой экспертов, не являющихся сотрудниками государственных структур [6].

Рабочая группа состоит из 16 членов – национально признанных экспертов в области профилактики, доказательной медицины и первичной медицинской помощи, которые также являются экспертами в критической оценке исследований и написании рекомендаций, основанных на доказательных данных. Области интересов рабочей группы включают психическое здоровье, семейную медицину, гериатрию, внутренние болезни, педиатрию, акушерство и гинекологию, а также уход за больными.

Рабочая группа действует под руководством председателя и двух его заместителей [6] и разделена на команды, занимающиеся определенной темой.

Каждая команда включает в себя председателя или заместителя председателя рабочей группы, медицинского сотрудника Агентства по качеству и исследованиям в здравоохранении (Agency for Healthcare Research and Quality), представителей центров доказательной медицинской практики (Evidence-based Practice Centers), проводящих систематические обзоры литературы, а также несколько членов рабочей группы, один из которых выдвигается в качестве руководителя команды [6].

В процессе выработки рекомендаций участвуют следующие стороны: рабочая группа, Агентство по качеству и исследованиям в здравоохранении, центры доказательной медицинской практики, а также представители общественности и партнеры рабочей группы (рис. 1). Каждая из сторон играет четко обозначенную роль в этом процессе [6].

Рабочая группа выбирает и устанавливает приоритетные темы для обзоров, утверждает аналитическую платформу, определяет вопросы и интересующие

Рис. 1. **Роль групп-участников в процессе создания и распространения рекомендаций, подготавливаемых Рабочей группой США по профилактике заболеваемости.**

Таблица 1. Интерпретация уровней убедительности рекомендаций, предлагаемых Рабочей группой США по профилактике заболеваемости [6]

Уровень убедительности рекомендации	Определение	Предложения для практики
A	Рабочая группа рекомендует услугу. Существует высокая степень уверенности в том, что чистая выгода существенна	Предлагать или предоставлять эту услугу
B	Рабочая группа рекомендует услугу. Существует высокая степень уверенности в том, что чистая выгода умеренна, или есть определенная уверенность в том, что чистая выгода может быть значительной	Предлагать или предоставлять эту услугу
C	Рабочая группа рекомендует выборочно предлагать или оказывать эту услугу отдельным пациентам на основе профессионального мнения и предпочтений пациента. Существует как минимум определенная уверенность, что чистая выгода невелика	Предлагать или предоставлять эту услугу отдельным пациентам в зависимости от конкретных обстоятельств
D	Рабочая группа рекомендует воздержаться от предоставления услуги. Существует умеренная или высокая вероятность, что услуга не обеспечивает чистую выгоды или что вред перевешивает пользу	Неодобрение предоставления этой услуги
I	Рабочая группа делает вывод, что в настоящее время недостаточно данных для оценки баланса преимуществ и недостатков услуги. Доказательств не хватает, они плохого качества или противоречивы, и баланс пользы и вреда определить невозможно	В случаях предоставления услуги пациенты должны быть осведомлены о том, что соотношение её преимуществ и недостатков не установлено

исходы, взаимодействует с центрами доказательной медицинской практики по вопросам доказательности данных, присуждает оценки и классифицирует уровни имеющихся доказательств, определяет баланс преимуществ и недостатков, а также создает рекомендации [6].

Агентство по качеству и исследованиям в здравоохранении созывает рабочую группу и обеспечивает постоянную административную и техническую поддержку для осуществления ее деятельности, включая координацию и поддержку распространения рекомендаций. Медицинский сотрудник Агентства по качеству и исследованиям в здравоохранении присоединяется к команде для внесения технического вклада и координационной помощи. Кроме того, сотрудники Агентства по качеству и исследованиям в здравоохранении иногда готовят так называемые домашние (для внутреннего пользования) обзоры доказательств некоторых обновлений и подтверждений тем [6].

В соответствии с договором, заключенным с рабочей группой, центры доказательной медицинской практики выполняют систематические обзоры, касающиеся доказательств по приоритетным темам в клинической профилактике. Эти обзоры служат научной основой для рекомендаций, подготавливаемых рабочей группой [6].

Партнеры приглашаются для рассмотрения и внесения комментариев по проектам планов проведения исследований, а также по доказательным обзорам и проектам рекомендаций. Партнерам предлагается распространять рекомендации рабочей группы среди своих коллег [6].

И, наконец, любой желающий может выдвигать новых членов рабочей группы и новые темы для рассмотрения. Кроме того, рабочая группа поддерживает обратную связь с общественностью, мнение которой учитывается при обсуждении планов научных исследований, доказательных обзоров, а также проектов рекомендаций [6].

Рабочая группа дает оценку каждой из своих рекомендаций и может выделять несколько уровней убедительности тех или иных рекомендаций применительно к конкретным субпопуляциям. Основные уровни убедительности рекомендаций – A, B, C или D (табл. 1); когда же доказательств недостаточно для формулирования рекомендации, рабочая группа дает уровень I [6].

КАНАДА

В Канаде для определения приоритетов в области профилактики заболеваемости создана Канадская рабочая группа по профилактической медицине (Canadian Task Force on Preventative Health Care). Канадская рабочая группа является независимой организацией, состоящей в основном из врачей и специалистов в области методологии доказательной медицины. Основная её задача – разработка рекомендаций по оказанию клинических профилактических услуг, проводимая путём подготовки строгих систематических обзоров и синтеза доказательных данных, предоставляемых центром рассмотрения и синтеза доказательств (Evidence Review and Synthesis Centre).

Рабочая группа состоит из 12–16 членов с правом голоса у 10–14 членов, одного заместителя председателя и одного председателя. Первоначальный срок службы для каждого члена, включая председателя и его заместителя, составляет три года, с возможностью продления на один год. Продление сроков проводится

в шахматном порядке для обеспечения относительного постоянства состава и преемственности в работе группы в течение долгого времени. Когда члены рабочей группы покидают её, они обязаны сохранять все дела группы в конфиденциальности. В условиях постепенной сменяемости состава рабочей группы её новые члены должны быть способны продолжать работу над рекомендациями, которые уже разрабатываются [7].

Канадская рабочая группа дает рекомендации непосредственно своим ключевым клиентам – поставщикам первичной медицинской помощи, но ее работа имеет прямое отношение и к другим специалистам в области здравоохранения, а также к разработчикам программ профилактики, политикам и канадским гражданам. Она использует стандартизированную методологию и прозрачные подходы для рассмотрения и обобщения доказательств, чтобы взвесить соотношение пользы и вреда и вынести свои рекомендации [7].

Рабочая группа несет ответственность за приоритетность тем, принятых к рассмотрению, но аналитическую платформу и объем каждой темы определяет совместно с Управлением рабочей группы (Office of the Canadian Task Force on Preventive Health Care) в Агентстве общественного здравоохранения Канады (Public Health Agency of Canada). Подготовку систематических обзоров и разработку рекомендаций по каждой теме рабочая группа осуществляет в тесном сотрудничестве с указанным Управлением в Агентстве и с центром рассмотрения и синтеза доказательств [7].

Управление рабочей группы, относящееся к Агентству общественного здравоохранения Канады, организует научную поддержку группы путем назначения научного руководителя исследования по каждой теме, который координирует работу и обеспечивает научное консультирование при создании систематических обзоров и рекомендаций по данной теме. При этом научный руководитель исследования становится сопредседателем рабочей группы по определенной теме [7].

Центр рассмотрения и синтеза доказательств подготавливает систематические обзоры, которые используются в качестве основы для рекомендаций рабочей группы. При оценке доказательств центр придерживается методов, описанных в руководстве «Пособие для оценки качества доказательств и уровня убедительности рекомендаций GRADE» (GRADE hand book for grading the quality of evidence and strength of recommendations [8]).

После определения приоритетной для обзора темы рабочая группа формирует команду и обращается в центр рассмотрения и синтеза доказательств. Подготавливается соответствующий протокол, центр проводит систематический обзор, и в итоге разрабатывается руководство [7].

В ходе разработки руководящих принципов документы, подготовленные рабочей группой, просматриваются несколькими внешними инстанциями. Список рецензентов и организаций, заинтересованных в появлении готовящихся рекомендаций, определяется Управлением рабочей группы на основе их научной, клинической или специфической для данной темы компетентности. Этот список утверждается предметной командой и председателем рабочей группы [7]. Каждый потенциальный рецензент (будь то частное лицо или организация) должен заявить о потенциальных конфликтах интересов и подписать соглашение о конфиденциальности. Действия, связанные с декларацией конфликтов интересов, включая дисквалификацию потенциальных рецензентов, определяются председателем рабочей группы в соответствии с установленными для таких случаев принципами. После экспертной оценки конкретных рекомендаций рабочая группа рассматривает все замечания и готовит письменный ответ в виде сводного документа. Замечания общественности и ответы команды предоставляются рабочей группе для вынесения заключений в ходе рассмотрения окончательного варианта рекомендаций [7].

Для каждой рекомендации рабочая группа определяет уровень убедительности с помощью двух категорий (слабая/условная и сильная) и дает оценку качества доказательств с помощью четырех категорий (высокое, среднее, низкое и очень низкое) [7].

НИДЕРЛАНДЫ

Вопросами профилактики заболеваемости в Нидерландах занимается независимый научно-консультативный орган при правительстве и парламенте – Совет по здравоохранению Нидерландов (англ. The Health Council of the Netherlands).

Правление Совета по здравоохранению Нидерландов состоит из президента и вице-президента. В совет входят около 130 членов – специалистов в различных областях медицины из всех регионов страны. Они обеспечивают шесть направлений деятельности совета: оптимальное здравоохранение, профилактика, здоровое питание, состояние окружающей среды, гигиена условий труда, а также инновации и распространение знаний [9].

Члены совета никогда не присутствуют на пленарных заседаниях – сфера их деятельности ограничена работой в профильных (предназначенных для решения определенных вопросов) комитетах. Кроме них, в работе этих комитетов участвуют внешние эксперты, а также постоянные комиссии, которые отвечают за предоставление консультаций по актуальным темам [9]. Совет по здравоохранению принимает активное участие в национальном и международном сотрудничестве по созданию более широкой основы для своей

консультативной работы [10]. На национальном уровне Совет по здравоохранению Нидерландов сотрудничает с Советом по вопросам здравоохранения и общества (англ. The Council for Health and Society) в Голландском центре по вопросам этики и здоровья (англ. The Netherlands Centre for Ethics and Health) [10]. Совет по здравоохранению является активным членом европейской сети национальных научно-консультативных органов в области общественного здравоохранения (European Science Advisory Network for Health). Национальные консультативные органы работают совместно, стремясь прийти к более эффективному и рациональному использованию научных знаний при принятии решений в области политики и общественного здравоохранения как на национальном, так и на европейском уровне [10]. Авторитет Совета по здравоохранению Нидерландов основан на научном качестве его консультативных докладов. При этом совет принимает все необходимые меры для обеспечения неоспоримости своего авторитета [10].

Для каждого консультативного доклада Совет по здравоохранению стремится собрать лучших национальных экспертов, предпочтительно из различных университетских медицинских центров и университетов страны. Данные эксперты представляют все области, которые имеют отношение к рассматриваемому вопросу. Такой междисциплинарный подход обеспечивает широкую и сбалансированную оценку состояния знаний в той области, по которой выпускаются рекомендации. Кроме того, знания, которые невозможно получить из источников научной литературы, стараются получить за счет привлечения практических знаний или опыта пациента. Каждая рекомендация рассматривается, по крайней мере, одним постоянным комитетом (англ. Standing Committee) [11].

Совет по здравоохранению ежегодно разрабатывает программу работы, содержащую ряд вопросов, которые будут определять тематику консультаций на предстоящий календарный год. Это не означает, что в течение года автоматически будут опубликованы рекомендации по каждой из этих тем. Иногда планы работы меняются в течение года, например, когда министерство устанавливает новые приоритеты [12].

Совет здравоохранения полностью финансируется правительством Нидерландов. Совету выделяется бюджет, состоящий из взносов Министерства здравоохранения, социального обеспечения и спорта (англ. The Ministry of Health, Welfare and Sport), Министерства инфраструктуры и окружающей среды (англ. The Ministry of Infrastructure and the Environment), Министерства по экономическим вопросам (англ. The Ministry of Economic Affairs) и Министерства социальных дел и занятости (англ. The Ministry of Social Affairs and Employment), а также дополнительных взносов из других министерств [12]. Все указанные министерства относятся к целевым потребителям консультаций совета. Также запрос о консультации в совет может подать парламент страны [12].

ГЕРМАНИЯ

Вопросами профилактики заболеваемости в Германии занимается Федеральный объединенный комитет (англ. Federal Joint Committee). Данный комитет является юридическим лицом публичного права и формируется из четырех основных организаций самоуправления в немецком здравоохранении: Национальной ассоциации медицинского страхования работающих врачей (англ. National Associations of Statutory Health Insurance Physicians), Национальной ассоциации медицинского страхования работающих стоматологов (англ. National Associations of Statutory Health Insurance Dentists), Федерации германских больниц (англ. German Hospital Federation) и Центрального Федерального союза фондов медицинского страхования (англ. Central Federal Association of Health Insurance Funds). Помимо этих четырех головных организаций, в сессиях Федерального объединенного комитета участвуют представители пациентов, которые не имеют права голоса, но могут предлагать темы, заслуживающие, по их мнению, внимания [13].

Федеральный объединенный комитет находится под руководством Федерального министерства здравоохранения. Резолюции и директивы, принятые комитетом, проверяются указанным министерством на предмет соответствия требованиям, изложенным в социальном кодексе, а затем, если отсутствуют возражения, публикуются в Федеральном вестнике (англ. Federal Gazette) [13].

Федеральный объединенный комитет занимается так называемой вторичной профилактикой, предоставляемой населению по страховке; иными словами, организация ориентирована на раннее выявление заболеваний, которые поддаются эффективному лечению на начальных стадиях. К вторичной профилактике относятся медицинские осмотры, в частности для раннего выявления сердечно-сосудистых и почечных заболеваний и диабета, а также тесты для раннего выявления рака. Другим важным направлением является ранняя диагностика заболеваний у детей и подростков, а также у беременных женщин [14].

Федеральный объединенный комитет оценивает новые диагностические методы, а также методы, уже охваченные системой обязательного медицинского страхования, с точки зрения клинической и экономической эффективности [15].

Первый шаг в оценке метода заключается в определении того, для какой популяции предназначен данный метод и какие параметры могут быть использованы как критерии его эффективности. Затем подкомитет проводит обширные независимые исследования

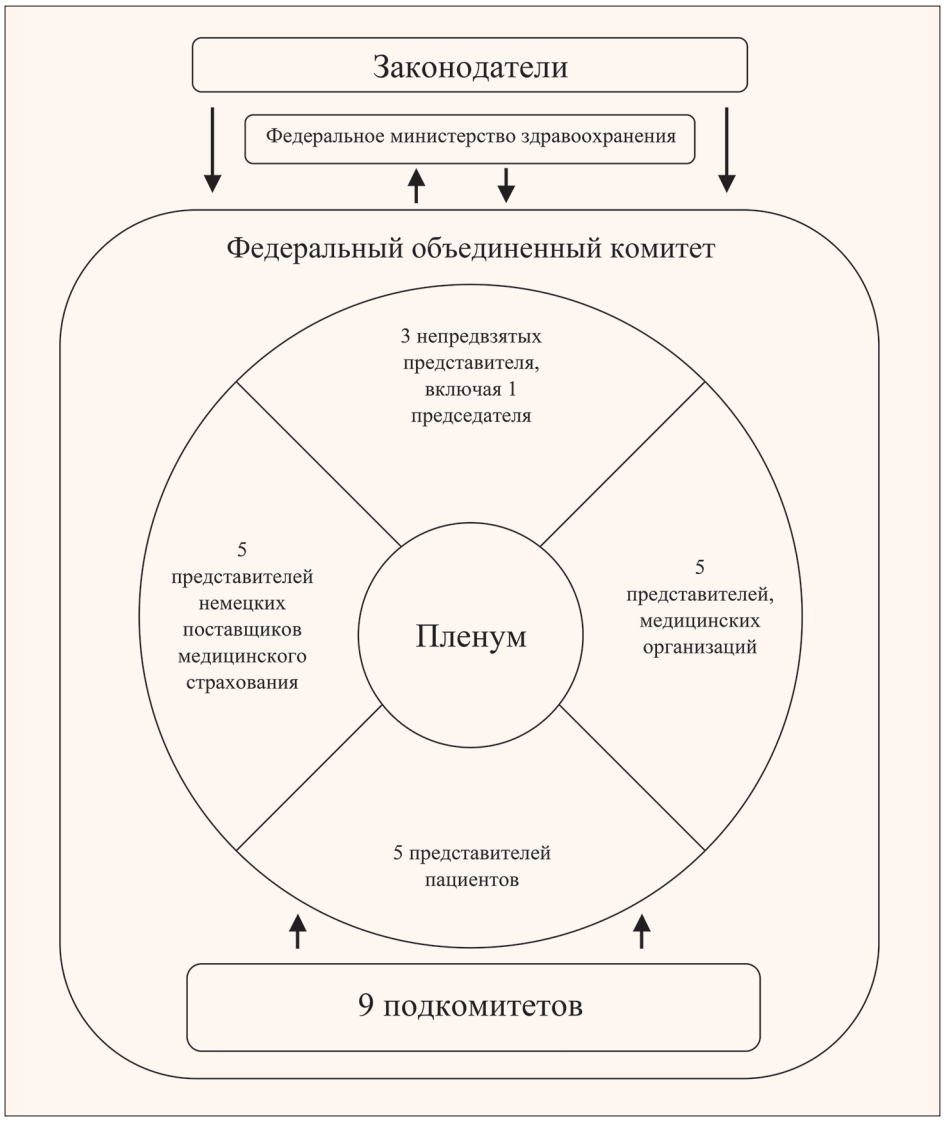

Рис. 2. **Структура пленума Федерального объединенного комитета.**

в соответствии с общепризнанными положениями в медицине. Этот второй этап может включать в себя не только клинические исследования для получения доказательных данных, но и создание систематических обзоров, а также обращение к мнениям экспертов, инициируемое объединенным комитетом по мере необходимости. Кроме того, Федеральный объединенный комитет оценивает заявления, сделанные в ходе процедуры слушания [15].

Проводимая оценка требует точности и времени. В некоторых случаях требуется рассмотрение множества различных указаний. Встречаются случаи, когда должны быть изучены и оценены несколько тысяч ссылок [15]. В связи с этим Федеральный объединенный комитет для выполнения своих обязательств нуждается в научной поддержке. Эта поддержка предоставляется в основном Институтом качества и эффективности здравоохранения (англ. Institute for Quality and Efficiency in Healthcare, IQWIG) и Институтом по поддержке качества и прикладных исследований в здравоохранении (англ. Institute for Applied Quality Improvement and Research in Health Care, AQUA). Комиссии этих двух институтов назначаются на пленарном заседании [16].

После завершения консультаций по изучаемой технологии подкомиссия объединенного комитета подготавливает рекомендацию и ее обоснование. Далее Федеральный объединенный комитет представляет краткое описание материалов и содержание консультаций в подробном окончательном докладе и размещает его в открытом доступе на своем веб-сайте или на других каналах. Такая форма публикации делает решение комитета прозрачным и для медицинского сообщества, и для населения в целом [17].

Органом, принимающим решения в Федеральном объединенном комитете, является пленум, который состоит из 13 членов с правом голоса и собирается на открытые заседания один или два раза в месяц [18]. Срок полномочий каждого члена пленума составляет шесть лет. Члены, назначенные головными организа-

циями, а также доверенные лица работают на общественных началах. Остальные независимые члены пленума обычно позиционируются как штатные сотрудники комитета [18]. Рассматриваемое на пленуме решение считается принятым, если за него было подано не менее семи голосов и, если оно не противоречит подзаконным актам. Как правило, проекты решений оглашаются на публичных заседаниях. Закрытые заседания или письменные голосования допустимы только в четко определенных, исключительных случаях [18].

В пленарных заседаниях могут принимать участие различные представители как головных, так и других организаций немецкого здравоохранения [18]. Возможность выступать и подавать петиции по всем пунктам повестки дня имеется и у представителей пациентов. Кроме того, в обсуждении вопросов, включенных в повестку дня, имеют право участвовать два специалиста, делегируемых Конференцией министров здравоохранения германских земель (англ. Conference of Health Ministers of the Germanstates). В случае обсуждения директив и постановлений, затрагивающих контроль качества, в заседании могут участвовать по одному из представителей от каждой медицинской ассоциации, а также от Федерации немецких частных поставщиков медицинского страхования и от Германского совета по уходу за больными. Аналогичным образом, вопросы, связанные с психотерапией и стоматологией, обсуждаются с участием членов Германской психотерапевтической ассоциации и Германской ассоциации стоматологов [18]. Графически обязательный состав пленума представлен на рисунке 2.

В заключение отметим, что в открытых источниках, публикациях и веб-сайтах профильных организаций представлен значительный объем сведений по организации скрининга в США и Канаде, тогда как количество доступных сведений (в том числе публикаций на английском языке) о проведении скрининговых программ в Нидерландах и Германии весьма ограничено. Тем не менее, приведенный в настоящей работе материал свидетельствует об общности подходов к формированию и функционированию структур, определяющих проведение скрининговых и профилактических мероприятий. Так, все организации, занимающиеся вопросами профилактики заболеваемости в США, Канаде, Нидерландах и Германии, представляют собой независимые группы специалистов из разных областей медицины, причем эти специалисты не являются государственными служащими. Все заключения, выносимые этими организациями, основываются на научных доказательствах. Данным организациям оказывается научная поддержка исследовательскими институтами с целью выполнения обзоров доказательств. Целевыми потребителями рекомендаций являются лица, принимающие решения, политики, поставщики медицинских услуг, члены врачебных ассоциаций, а также эксперты в области здравоохранения и обычные граждане.

ЛИТЕРАТУРА

1. Holland W. W., Stewart S. Screening in Disease Prevention: What Works? Oxford: Radcliffe Publishing Ltd in association with The Nuffield Trust and the European Observatory on Health Systems and Policies. 2005. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/108961/E88698.pdf.
2. Hakama M. Screening for cancer. Scandinavian Journal of Social Medicine Supplement. 1986; 37: 17–25.
3. WykesW. N. (2004). Personal communication.
4. Авксентьева М. В., Омельяновский В. В. Международный опыт оценки технологий в здравоохранении. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2010; № 1: 52–58.
5. Пядушкина Е. А., Авксентьева М. В., Омельяновский В. В. Зарубежные рекомендации по раннему выявлению хронических неинфекционных заболеваний: опыт Великобритании и США. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2016; 3 (25): 20–33.
6. Procedure Manual. U. S. Preventive Services Task Force. December 2015. 80 p. URL: http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Home/GetFile/6/7/procmanual/pdf.
7. Procedure Manual. Canadian Task Force on Preventive Health Care. March 2014. 83 p. URL: http://canadiantaskforce.ca/files/procedural-manual-en.pdf.
8. Schunemann H., Brozek J., Oxman A. GRADE handbook for grading the quality of evidence and strength of recommendations. 2009. URL: http://www.who.int/hiv/topics/mtct/grade_handbook.pdf.
9. The Council. URL: https://www.gezondheidsraad.nl/en/about-us/the-council.
10. Cooperation. URL: https://www.gezondheidsraad.nl/en/about-us/co-operation.
11. Scientific quality. URL: https://www.gezondheidsraad.nl/en/node/4166/scientific-quality.
12. Work programme. URL: https://www.gezondheidsraad.nl/en/publications/work-programme.
13. The Federal Joint Committee: Who we are and what we do. URL: http://www.english.g-ba.de/structure/.
14. Early detection/prevention. URL: http://www.english.g-ba.de/special-topics/prevention/.
15. Assessing examination and treatment methods. URL: http://www.english.g-ba.de/legalmandate/procedures/methods/.
16. External scientific expertise. URL: http://www.english.g-ba.de/legalmandate/procedures/collaboration/.
17. Resolutions. URL: http://www.english.g-ba.de/legalmandate/procedures/resolutions/.
18. The plenum. URL: http://www.english.g-ba.de/structure/plenum/.

REFERENCES

1. Holland W. W., Stewart S. Screening in Disease Prevention: What Works? Oxford: Radcliffe Publishing Ltd in association with The Nuffield Trust and the European Observatory on Health Systems and Policies. 2005. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/108961/E88698.pdf.
2. Hakama M. Screening for cancer. Scandinavian Journal of Social Medicine Supplement. 1986; 37: 17–25.
3. WykesW. N. (2004). Personal communication.
4. Avxentyeva M.V., Omelyanovsky V.V. Health technology assessment: international experience. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2010; № 1: 52–58.
5. 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. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2016; 3(25): 20–33.
6. Procedure Manual. U. S. Preventive Services Task Force. December 2015. 80 p. URL: http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Home/GetFile/6/7/procmanual/pdf.

7. Procedure Manual. Canadian Task Force on Preventive Health Care. March 2014. 83 p. URL: http://canadiantaskforce.ca/files/procedural-manual-en.pdf.
8. Schunemann H., Brozek J., Oxman A. GRADE handbook for grading the quality of evidence and strength of recommendations. 2009. URL: http://www.who.int/hiv/topics/mtct/grade_handbook.pdf.
9. The Council. URL: https://www.gezondheidsraad.nl/en/about-us/the-council.
10. Cooperation. URL: https://www.gezondheidsraad.nl/en/about-us/cooperation.
11. Scientific quality. URL: https://www.gezondheidsraad.nl/en/node/4166/scientific-quality.
12. Work programme. URL: https://www.gezondheidsraad.nl/en/publications/work-programme.
13. The Federal Joint Committee: Who we are and what we do. URL: http://www.english.g-ba.de/structure/.
14. Early detection/prevention. URL: http://www.english.g-ba.de/special-topics/prevention/.
15. Assessing examination and treatment methods. URL: http://www.english.g-ba.de/legalmandate/procedures/methods/.
16. External scientific expertise. URL: http://www.english.g-ba.de/legalmandate/procedures/collaboration/.
17. Resolutions. URL: http://www.english.g-ba.de/legalmandate/procedures/resolutions/.
18. The plenum. URL: http://www.english.g-ba.de/structure/plenum/.

Сведения об авторах:

Домбровский Владислав Сергеевич

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, Москва, пр-т Вернадского, д. 82 стр.1
Телефон: +7 (499) 956-9528
E-mail: dombrovlad@gmail.com

Хачатрян Георгий Рубенович

научный сотрудник лаборатории оценки технологий здравоохранения института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, младший научный сотрудник центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ

Адрес для переписки:

119571, Москва, пр-т Вернадского, д. 82 стр.1
Телефон: +7 (499) 956-9528
E-mail: gkh@hta-rus.ru

Writing committee:

Dombrovskiy Vladislav Sergeevich

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)

Address for correspondence:

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

Khachatryan Georgii Rubenovich

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), Junior Researcher of the Center for Healthcare Funding of the Financial Scientific Research Institute at the Ministry of Finance of Russia

Address for correspondence:

Prospekt Vernadskogo, 82, str. 1, Moscow, 119571, Russia
Tel.: +7 (499) 956-9528
E-mail: gkh@hta-rus.ru

Влияние софинансирования населением медицинской помощи на эффективность систем здравоохранения различных стран мира

А. П. Татаринов, Д. В. Лукъянцева, Л. С. Мельникова

Научно–исследовательский финансовый институт Министерства финансов РФ, Москва, Россия

На сегодняшний день в Российской Федерации в рамках действующего законодательства сервисные услуги могут быть легально оплачены пациентом при получении медицинской помощи. Допускается также оплата медицинских услуг, не включенных в Программу государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи (далее «Программа государственных гарантий»).
Вместе с тем практически все виды медицинской помощи включаются в Программу государственных гарантий. Однако согласно данным Организации экономического сотрудничества и развития (далее ОЭСР) доля частных расходов на здравоохранение в России в 2014 г. составила около 37,4% всех расходов на здравоохранение, что превышает средний уровень частных расходов в странах ОЭСР (27,3%).
Данная статистика позволяет говорить о необходимости легализации платежей населения за получаемую медицинскую помощь и введения механизмов участия граждан в легальной частичной (по отдельным услугам – полной) оплате медицинских услуг) т. е. введении софинансирования.
В статье проведен анализ международного опыта для формирования выводов по результатам внедрения системы софинансирования населением медицинской помощи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: софинансирование населением медицинской помощи, соплатежи, соплата, сострахование, франшизы, методы разделения затрат, международный опыт, модель здравоохранения, система здравоохранения, финансирование и организация оказания медицинской помощи, источники финансирования здравоохранения, положительные и отрицательные эффекты от внедрения методов софинансирования, регулятор объемов оказания медицинской помощи.

The Influence of Private Co-funding of Medical Care on the Effectiveness of Health Care Systems in Different Countries

A. P. Tatarinov, D. V. Lukyantseva, L. S. Melnikova

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

The current legislation of the Russian Federation allows patients to pay for hospitality services associated with medical care. Also, it is possible to pay for medical services that are not included into the Program of State Guarantees of Free Medical Care for Russian Citizens (Program of State Guarantees).
Almost all types of medical care are included into the Program of State Guarantees. However, according to the data of the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD), the share of private expenditures on health care in Russia in 2014 was about 37.4% of all expenditures on health care, which was higher than the average level of private expenditures in OECD member states (27.3%).
This statistics suggest the necessity of legalization of private payments for the medical care, and introduction of mechanisms of participation of citizens in legal private funding of medical services (full payment for some services), i.e. co-financing mechanisms.
The article analyses the international experience in order to draw conclusions on the results of the introduction of the system of co-funding of medical care by population.

KEYWORDS: co-funding of medical care by population, co-financing, co-payments, co-insurance, franchise, cost distribution methods, international experience, model of health care, health care system, funding and organization of medical care, sources of health care funding, positive and negative effects of the introduction of co-funding methods, regulator of the amount of medical care.

Внедрение методов разделения затрат в системе здравоохранения, создающее солидарную ответственность за оказываемые медицинские услуги, неизбежно приводит к изменениям эффективности функционирования системы как положительным, так и отрицательным.

К **положительным эффектам** внедрения методов разделения затрат можно отнести:

1. *Ограничение спроса*, т. е. предотвращение избыточного потребления. Этой цели служит участие пациентов в оплате потребляемой помощи: необходимость вносить небольшие суммы при посещениях

врача сдерживает избыточное потребление медицинской помощи. Иными словами, схемы софинансирования населением медицинской помощи сокращают в ряде случаев чрезмерное использование медицинских услуг. Считается, что необходимость заплатить даже такую незначительную сумму способна заставить больных отказаться от избыточных услуг или товаров, которые финансирует государство [1].

2. *Экономия государственных средств*. Государство не всегда может покрыть растущие потребности в финансировании здравоохранения.

3. *Альтернатива общему налогообложению*. Увеличение налогового бремени вызывает негативную реакцию у налогоплательщиков. Недовольство, однако, может иметь меньшую выраженность, если дополнительные средства в систему здравоохранения приносят те, кто в первую очередь выигрывает от повышения финансирования за счет соплатежей, т. е. пациенты в момент получения медицинской помощи.

4. *Инструмент увеличения равенства*. При надлежащих схемах расчета платежей механизмы участия населения в оплате могут выполнять функцию социальной солидарности, если размер платежа определяется не только и не столько стоимостью услуги, сколько платежеспособностью индивида, что снижает риск возникновения у пациентов катастрофических затрат на лечение.

5. *Поддержка общественного сектора*. Поскольку участие в оплате обычно дает пациенту право выбора места и условий получения медицинской помощи, а при бюджетном финансировании такое право крайне ограничено (пациент вынужден лечиться только там, куда были направлены бюджетные средства для оплаты получаемой им помощи), – общественный сектор становится привлекательным для тех больных, которым важна возможность выбора поставщика услуг.

Приведенные сведения объясняют широкое использование софинансирования населением медицинской помощи в мире.

Отрицательные эффекты внедрения методов разделения затрат сводятся к следующему:

1. Первым и наиболее серьезным риском при введении разделения затрат (сооплата, сострахование, франшиза) является *опасность дискриминации менее платежеспособных групп населения*, которые, несмотря на систему скидок и льгот, могут не справиться с растущим бременем расходов на лечение. Так, отказ от сравнительно недорогого лечения на ранних этапах заболевания, вызванный экономическими причинами, может привести к необходимости более серьезного и более дорогостоящего лечения в будущем. Как следствие, схемы софинансирования могут негативно повлиять на группы населения с низким уровнем доходов и существенно ограничить доступность медицинской помощи, особенно в странах с низким уровнем дохода у подавляющего большинства граждан.

2. Второе, не менее важное ограничение связано с *высокими административными издержками на поддержание системы скидок и исключений* – неотъемлемой части механизма разделения затрат, без которой он оказывал бы крайне негативные эффекты. Высказывалось мнение, что участие населения в оплате медицинской помощи становится действительно необходимым дополнением бюджетного финансирования лишь в условиях острой недостаточности средств в системе здравоохранения [2].

3. Третье, что ограничивает внедрение софинансирования в здравоохранении, это *угроза отступления от принципов государственного благосостояния*, подразумевающих бесплатное предоставление социально значимых услуг.

Методы разделения затрат и оценка их влияния на здравоохранение различных стран были рассмотрены в ряде исследований (в том числе в исследованиях целевых групп населения).

Среди **методов разделения затрат** чаще всего применяются следующие:

1) доплаты (соплатежи) за фармацевтические препараты и оказание услуг в амбулаторных условиях [3];

2) поездки в офис провайдера услуг [4].

Результаты различных исследований, оценивавших влияние софинансирования населением медицинской помощи на объемы потребления услуг здравоохранения, оказались крайне противоречивыми.

Так, например, введение в Германии в 2004 г. доплаты (в размере 10 евро в квартал) за визит к врачу не оказало существенного эффекта на долю больных, отказывающихся от медицинской помощи [5]. Авторы работы полагают, что влияние соплатежей на объемы потребления медицинской помощи зависит от величины платежа (в сравнении с доходами больного), а также от условий его внесения: подлежат ли сооплате все потребляемые единицы помощи (в этом случае эффект сильнее) или только какая-то их часть.

Иные результаты были получены в исследовании [6], проведенном в 2001–2009 гг. в США. Авторы оценивали эффект внедрения доплаты (от 0 до 6 долл., в среднем 3 долл.) за вызов неотложной медицинской помощи (далее НМ) в случае неургетного состояния больного, т. е. когда помощь больному могла бы быть оказана в амбулаторных условиях. Указанная доплата вводилась в связи с неэффективным использованием службы НМ (превышение нагрузки в два раза) и имела целью упорядочить использование медицинских услуг пациентами, включенными в программу Medicaid, и другими группами населения с низким уровнем дохода. Результаты исследования показали, что даже незначительная (3 долл.) доплата из наличных средств пациента снижает число обращений за неотложной помощью и что данный метод разделения затрат может стать эффективным инструментом опти-

мизации оказания помощи, причем наиболее подходящим для использования в амбулаторных условиях.

По данным другого исследования [7], 30% респондентов не согласны совершать доплату за визы в НМП, несмотря на то, что в дальнейшем это может серьезно повлиять на состояние их здоровья (субъективность суждений пациента о своем здоровье). Поэтому, по мнению исследователей, необходимо дополнительное изучение медико-санитарных последствий данной реформы, чтобы понять, не привела ли она к увеличению заболеваемости и смертности на фоне снижения качества оказания медицинской помощи.

Еще более интересны выводы, полученные на основе систематического обзора данных по такой проблеме, как увеличение нагрузки на НМП и связанные с этим рост числа неблагоприятных исходов, повышение финансовых затрат и перегрузка стационаров [8]. Одновременно оценивалось значение целого ряда подходов к оптимизации работы НМП, включая увеличение количества врачей первичного звена, развитие центров первичной помощи, изменение графика работы НМП, воздействие на спрос на медицинские услуги (образовательные мероприятия, барьерные мероприятия в виде разделения затрат). Исследования показали, что среди методов повышения доступности первичной медико-санитарной помощи и НМП только разделение затрат, увеличение количества врачей первичного звена и развитие центров первичной помощи эффективно снижали использование НМП. При этом не наблюдалось увеличений процента госпитализации и уровня смертности. Однако влияние софинансирования в различных группах населения, в том числе находящихся в неблагоприятных социальных условиях, требует отдельного изучения.

Анализ результатов введения доплат за амбулаторные услуги (посещение врача общей практики), оказываемые лицам в возрасте 50 лет и старше в 13 странах Европы, выявил и другие аспекты влияния методов разделения затрат [9]. По данным исследования, доплата отрицательно влияет на вероятность посещения врача общей практики среди тех, кто имеет хорошее состояние здоровья. Из этого следует, что чрезмерное снижение затрат государства на амбулаторную помощь может сократить использование важных профилактических услуг.

Рассмотрим далее информацию о проблемах, порождаемых софинансированием среди отдельных групп граждан (незащищённые слои населения, пациенты с хроническими заболеваниями и др.), и путях их решения.

Так, по данным исследований, введение в 1968 г. в Канаде (провинция Saskatchewa) соплатежей (за амбулаторное посещение – 1,5 долл., за неотложную помощь или амбулаторную помощь в больнице – 2 долл.), произведенное в отсутствие специальных программ для социально уязвимых групп граждан, в первый же год привело к снижению использования медицинских услуг малообеспеченными людьми (с доходом 1 550 долл./год на человека или 4800 долл./год на семью из 5 и более человек) на 18% [10]. Такое снижение надо признать значительным.

Обсуждая необходимость снижения доплат по определённым услугам [11], специалисты выделяют следующие подходы к этой проблеме:

- целевой подход – снижение доплат за оказание клинически значимых услуг;
- подход с позиций пациентов с определенным клиническим диагнозом (например, застойная сердечная недостаточность);
- снижение доплат для услуг с высокой добавленной стоимостью.

Например, в США в результате снижения доплат за клинически значимые услуги (программа Pitney Bower VBID) произошло статистически существенное повышение приверженности пациентов к четырем из пяти групп лекарственных средств, а именно: к ингибиторам ангиотензин превращающего фермента (иАПФ), β-блокаторам, препаратам, применяемым при диабете (оральные и инъекционно), статинам (не выявлено повышение приверженности к блокаторам рецепторов ангиотензина, при этом отмечалось улучшение состояния здоровья в группах лиц с данными заболеваниями.

Предлагаются и такие меры, как небольшое увеличение стоимости более дорогого из сходных по действию препаратов и, соответственно, доплаты за него, чтобы подтолкнуть потребителя к более рациональному выбору. Однако проблема состоит в том, что ни врачи, ни пациенты часто не имеют представления, сколько на самом деле стоит конкретное лекарство, и могут сделать неправильный выбор [12].

Необходимо подчеркнуть, что применение методов разделения затрат может привести к прекращению использования некоторых групп препаратов, отпускаемых по рецепту, и к отказу от различных видов профилактических услуг. Так, повышение доплаты за амбулаторную помощь снижало число амбулаторных посещений в группе пожилых пациентов. Однако в результате может вырасти количество госпитализаций, особенно у лиц с хроническими заболеваниями.

Для того чтобы избежать таких нежелательных эффектов, от соплатежей могут быть освобождены социально уязвимые группы – дети, пожилые люди, лица с низкими доходами [13]. Кроме того, для контроля расходов пациента могут устанавливаться годовые максимумы расходов (максимальная сумма соплатежа, взимаемая за год), а также «скидки» по соопла́те в случаях обращения за определенными видами услуги или их получения по особым условиям (например, ви-

зит врача-специалиста только после направления врача общей практики) и налоговые льготы [14].

Положительный или отрицательный эффект от применения соплатежей зависит от того, насколько необходимы были оплачиваемые услуги. Эффект доплат наиболее силен в случае их применения к фармацевтическим препаратам. Так, в США Департамент по делам ветеранов увеличил доплату на липидоснижающие препараты с 2 до 7 долл. в месяц, и это значительно снизило приверженность к данным препаратам, что важно, поскольку их прием может иметь неблагоприятные последствия для здоровья, особенно у лиц с высоким риском ишемической болезни сердца [15].

Наряду с анализом результатов внедрения соплатежей в странах с высокоразвитой экономикой, интересны и эффекты использования методов софинансирования в странах со средним и низким уровнем экономического развития. Как правило, чем беднее страна, тем бóльшая доля суммарных затрат финансируется таким образом.

По данным исследований, проведенных в странах центральной Европы (Чехия, Венгрия, Польша, Словакия), где разделение затрат достигает от 24 до 27% (доплаты за фармацевтические препараты и изделия медицинского назначения (70% всех расходов из бюджета семьи на здравоохранение), стоматологическую помощь, некоторые виды гостиничных услуг, свободный выбор врача), введение доплат приводит к снижению использования услуг, в отсутствии механизмов защиты ведет к нарушению принципов справедливости, непопулярно у населения и сопровождается политическими дебатами [16].

В странах с низким уровнем экономического развития введение разделения затрат создает еще больше проблем [17]. Для их решения могут потребоваться следующие меры:

- разработка и внедрение механизмов защиты населения при использовании фармацевтических препаратов, медицинских изделий и медицинских услуг (ограничение размеров доплат, расширение льгот для наиболее уязвимых слоев населения) с целью сокращения негативных последствий реформы, в том числе повышения заболеваемости, а также учитывая трудности административных процессов;
- решение вопросов неформальных платежей, выявление их причин (сервис для пациента, действия врачей);
- использование механизмов частного страхования для поддержания качества услуг (есть данные, что некоторые группы населения готовы платить за услуги, в том числе медицинские);
- разработка (с учетом политики справедливости) четких определений медицинских услуг, гарантированных социальным страхованием; создание стандартов качества услуг.

В целом, исследования показывают, что использование методов разделения затрат может *значительно снизить расходы государственной или частной систем здравоохранения*, часто за счет увеличения наличных платежей населения *без отрицательного воздействия на их здоровье* [18]. Размеры наличных платежей (в том числе теневых) сегодня очень велики, и это один из серьезных аргументов в пользу введения методов легального разделения затрат. Теневые наличные платежи вообще выводят средства из системы здравоохранения.

Такой метод разделения затрат как соплатежи может стать частью программы перехода к системе здравоохранения, ориентированной на лечение в амбулаторных условиях, в условиях дневных стационаров, стационаров на дому. *Люди становятся заинтересованными в сокращении своего пребывания в стационаре*, если оплачивают часть расходов. Сострахование может привести к тому, что помимо страховщика *за объемом и качеством медицинской помощи будет «следить» и сам пациент*.

Тем не менее разделение затрат *снижает использование и высокоэффективных*, и менее эффективных методов лечения и, как было показано, *приводит к неблагоприятным последствиям среди незащищенных слоев населения с низким уровнем дохода*. Более тонкий подход к софинансированию может улучшить ситуацию и сбалансировать государственные гарантии медицинского обслуживания населения с их финансовым обеспечением на фоне разделения затрат. Однако долгосрочное медико-санитарное влияние различных методов софинансирования здравоохранения изучено недостаточно.

Опыт государств, использующих различные формы участия населения в оплате медицинской помощи, противоречив, но всё же свидетельствует о том, что успех или неуспех реформ по развитию методов участия населения в разделении затрат определяется целями введения таких методов, социально-экономической ситуацией в стране, а также дополнительными мерами, сопутствующими введению методов софинансирования.

Так, в ограниченных масштабах разделение затрат позволяет сократить избыточный спрос на медицинскую помощь в странах с развитой экономикой и высокой доступностью медицинской помощи. К такому выводу приводит анализ реформ в странах Западной Европы, Северной Америки, Австралии.

Страны со средним и низким уровнем экономического развития и скромным государственным финансированием здравоохранения могут рассчитывать на методы разделения затрат как на дополнительный источник финансирования системы. Внедрение этих методов тем более оправдано, что, как правило, такие страны уже характеризуются высоким уровнем част-

ных расходов на лечение, который стал результатом недофинансирования здравоохранения со стороны государства.

Однако, как свидетельствует опыт внедрения методов разделения затрат, для успешного функционирования такой реформы необходимо эффективно использовать средства, полученные от их введения. При этом условии вводимые реформы станут не дополнительным бременем для семейных бюджетов, а заменой уже существующих прямых официальных и неформальных платежей на более благоприятный вариант участия в оплате, который позволяет государству контролировать расходы социально уязвимых групп граждан.

ЛИТЕРАТУРА

1. Томсон С., Фубистер Т., Моссиалос Э. Финансирование здравоохранения в Европейском Союзе. Проблемы и стратегические решения. Серия исследований. Европейская обсерватория по системам и политике здравоохранения. Копенгаген. ВОЗ. 2010; № 17: 5–18.
2. Mark Stabile & Sarah Thompson, 2013. «The Changing Role of Government in Financing Health Care: An International Perspective», NBER Working Papers 19439, National Bureau of Economic Research, Inc. URL: http://www.nber.org/papers/w19439.pdf.
3. Impact of Benefit Design on Cost, Use, and Health: Literature Review, Center for Healthcare Research & Transformation, November 2013. URL: file:///C:/Users/User/Downloads/CHRT_Impact-of-Benefit-Design-on-Cost-Use-and-Health.pdf.
4. Arendt J. N. 2012. The Demand for Health Care by the Poor under Universal Health Care Coverage, Journal of Human Capital. 2012; 6 (4): 316–335. URL: http://dx.doi.org/1 http://dx.doi.org/10.1086/6691390.1086/669139.
5. Augurzky B., Bauer T. K., Schaffner S. Copayments in the German Health System: Does it Work? Discussion Paper № 2290. September 2006. IZA. URL: http://ftp.iza.org/dp2290.pdf.
6. Sabik L. M., Gandhi S. O. Copayments and Emergency Department Use Among Adult Medicaid Enrollees. Health Econ. 2016 May; 25 (5): 529–42. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25728285.
7. Baum Z., Simmons M. R., Guardiola J. H., Smith C., Carrasco L., Ha J., Richman P. (2016). Potential Impact of Copayment at Point of Care to Influence Emergency Department Utilization. PeerJ 4: e1544. URL: https://doi.org/10.7717/peerj.1544.
8. Flores-Mateo G, Violan-Fors C, Carrillo-Santisteve P, Peiro S, Argimon JM. Effectiveness of organizational interventions to reduce emergency department utilization: a systematic review. Plos One. 2012; 7 (5): e35903.
9. Bíró A. Copayments, gatekeeping, and the utilization of outpatient public and private care at age 50 and above in Europe. Health Policy. 2013; 111 (1): 24–33.
10. Beck R. G. 1974. The Effects of Co-Payment on the Poor. Journal of Human Resources. 1974; 9(1): 129–142.
11. Impact of Benefit Design on Cost, Use, and Health: Literature Review. Center for Healthcare Research & Transformation. November 2013. URL: file:///C:/Users/User/Downloads/CHRT_Impact-of-Benefit-Design-on-Cost-Use-and-Health%20(1).pdf.
12. Young D. Curing What Ails Us: How the Lessons of Behavioral Economics Can Improve Health Care Markets, Yale Law & Policy Review. 2012; 30 (2): 461–501.
13. Финансирование здравоохранения: альтернативы для Европы. Ред. Моссиалос Э., Диксон А., Фигейрас Ж., Кутцин Д. Пер. с англ. М.: Издательство «Весь мир». 2002; 176–202.
14. Cost Sharing for Health Care: France, Germany, and Switzerland. Kaiser Family Foundation. January 2009. URL: http://kaiserfamilyfoundation.files.wordpress.com/2013/01/7852.pdf.
15. Experience with medical savings accounts in selected jurisdictions. Canadian Health Services Research Foundation Series of Reports on Financing Models: Paper 4. July 2011. URL: http://www.cfhi-fcass.ca/sf-docs/default-source/commissioned-research-reports/RAISA4_Experience_in_MSA_EN.pdf?sfvrsn=0.
16. Baji P., Boncz I., Jenei Gy., Gulácsi L. Comparing Cost-Sharing Practices for Pharmaceuticals and Health Care Services Among Four Central European Countries. Society and Economy. 2012; 34 (2): 221–240.
17. Syed Abdul Hamid, Jennifer Roberts, Paul Mosley. Can Micro Health Insurance Reduce Poverty? Evidence from Bangladesh. Journal of Risk and Insurance. 2011; 78 (1) 57–82.
18. Laura Russell and Erin Shigekawa. Impact of Benefit Design on Cost, Use, and Health. Literature Review (Ann Arbor, MI: Center for Healthcare Research and Transformation, November 2013).

REFERENCES

1. Thomson S., Foubister T., Mossialos. Financing Health Care in the European Union: Challenges and Policy Response. Observatory Studies Series. European Observatory on Health Systems and Policies. WHO. Russian version. 2010; № 17: 5–18.
2. Mark Stabile & Sarah Thompson, 2013. «The Changing Role of Government in Financing Health Care: An International Perspective», NBER Working Papers 19439, National Bureau of Economic Research, Inc. URL: http://www.nber.org/papers/w19439.pdf.
3. Impact of Benefit Design on Cost, Use, and Health: Literature Review, Center for Healthcare Research & Transformation, November 2013. URL: file:///C:/Users/User/Downloads/CHRT_Impact-of-Benefit-Design-on-Cost-Use-and-Health.pdf.
4. Arendt J. N. 2012. The Demand for Health Care by the Poor under Universal Health Care Coverage, Journal of Human Capital. 2012; 6 (4): 316–335. URL: http://dx.doi.org/1 http://dx.doi.org/10.1086/6691390.1086/669139.
5. Augurzky B., Bauer T. K., Schaffner S. Copayments in the German Health System: Does it Work? Discussion Paper № 2290. September 2006. IZA. URL: http://ftp.iza.org/dp2290.pdf.
6. Sabik L. M., Gandhi S. O. Copayments and Emergency Department Use Among Adult Medicaid Enrollees. Health Econ. 2016 May; 25 (5): 529–42. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25728285.
7. Baum Z., Simmons M. R., Guardiola J. H., Smith C., Carrasco L., Ha J., Richman P. (2016). Potential Impact of Copayment at Point of Care to Influence Emergency Department Utilization. PeerJ 4: e1544. URL: https://doi.org/10.7717/peerj.1544.
8. Flores-Mateo G, Violan-Fors C, Carrillo-Santisteve P, Peiro S, Argimon JM. Effectiveness of organizational interventions to reduce emergency department utilization: a systematic review. Plos One. 2012; 7 (5): e35903.
9. Bíró A. Copayments, gatekeeping, and the utilization of outpatient public and private care at age 50 and above in Europe. Health Policy. 2013; 111 (1): 24–33.
10. Beck R. G. 1974. The Effects of Co-Payment on the Poor. Journal of Human Resources. 1974; 9(1): 129–142.
11. Impact of Benefit Design on Cost, Use, and Health: Literature Review. Center for Healthcare Research & Transformation. November 2013. URL: file:///C:/Users/User/Downloads/CHRT_Impact-of-Benefit-Design-on-Cost-Use-and-Health%20(1).pdf.
12. Young D. Curing What Ails Us: How the Lessons of Behavioral Economics Can Improve Health Care Markets, Yale Law & Policy Review. 2012; 30 (2): 461–501.
13. Mossialos E, Dixon A, Figueras J, Kutzin J. Funding of public health: Alternatives in Europe. WHO Regional Office for Europe: Ves Mir; 2002; 176–202.
14. Cost Sharing for Health Care: France, Germany, and Switzerland. Kaiser Family Foundation. January 2009. URL: http://kaiserfamilyfoundation.files.wordpress.com/2013/01/7852.pdf.
15. Experience with medical savings accounts in selected jurisdictions. Canadian Health Services Research Foundation Series of Reports on Financing Models: Paper 4. July 2011. URL: http://www.cfhi-fcass.ca/sf-docs/default-source/commissioned-research-reports/RAISA4_Experience_in_MSA_EN.pdf?sfvrsn=0.

16. Baji P., Boncz I., Jenei Gy., Gulácsi L. Comparing Cost-Sharing Practices for Pharmaceuticals and Health Care Services Among Four Central European Countries. Society and Economy. 2012; 34 (2): 221–240.
17. Syed Abdul Hamid, Jennifer Roberts, Paul Mosley. Can Micro Health Insurance Reduce Poverty? Evidence from Bangladesh. Journal of Risk and Insurance. 2011; 78 (1) 57–82.
18. Laura Russell and Erin Shigekawa. Impact of Benefit Design on Cost, Use, and Health. Literature Review (Ann Arbor, MI: Center for Healthcare Research and Transformation, November 2013).

Сведения об авторах:

Татаринов Антон Петрович

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

Адрес для переписки:

127006, Москва, Настасьинский переулок, д. 3, стр. 2,
Телефон: +7 (495) 699-8965
E-mail: tatarinov@hta-rus.ru

Лукъянцева Дарья Валерьевна

старший научный сотрудник центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Минфина РФ, канд. мед. наук

Адрес для переписки:

127006, Москва, Настасьинский переулок, д. 3, стр. 2,
Телефон: +7 (495) 699-8965
E-mail: lukdaria@yandex.ru.

Мельникова Любовь Сергеевна

ведущий научный сотрудник центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Минфина России, д-р мед. наук

Адрес для переписки:

127006, Москва, Настасьинский переулок, д. 3, стр. 2,
Телефон: +7 (495) 699-8965
E-mail: lavrinenko-irina@mail.ru

Writing committee:

Tatarinov Anton Petrovich

Research Fellow at the Center of Finance in Health Care, Financial Research Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation

Address for correspondence:

Nastasyinskiy pereulok 3 str. 2, Moscow, 127006, Russia
Tel: +7 (495) 699-8965
E-mail: tatarinov@hta-rus.ru

Lukyantseva Darya Valeryevna

Leading Research Fellow at the Center of Finance in Health Care, Financial Research Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation, PhD

Address for correspondence:

Nastasyinskiy pereulok 3 str. 2, Moscow, 127006, Russia
Tel: +7 (495) 699-8965
E-mail: lukdaria@yandex.ru.

Melnikova Lyubov Sergeevna

Leading Research Fellow at the Center of Finance in Health Care, Financial Research Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation, PhD

Address for correspondence:

Nastasyinskiy pereulok 3 str. 2, Moscow, 127006, Russia
Tel: +7 (495) 699-8965
E-mail: lavrinenko-irina@mail.ru

Показатели результативности при оплате амбулаторной помощи по подушевому нормативу

Р. Р. Саитгареев

Городская поликлиника № 219 ДЗМ, Москва, Россия

Одним из принятых в системе ОМС вариантов оплаты медицинской помощи (МП), оказанной в амбулаторных условиях, является оплата по подушевому нормативу финансирования на прикрепившихся лиц, производимая с учетом показателей результативности деятельности медицинской организации, в том числе с включением расходов на МП, оказываемую в иных медицинских организациях (за единицу объема МП) [1]. Чем отличается данный способ оплаты от оплаты по подушевому нормативу финансирования на прикрепившихся лиц в сочетании с оплатой за единицу объема МП? Какие показатели результативности используются субъектами Российской Федерации при реализации данного способа оплаты? На основании исследования опыта субъектов Российской Федерации попробуем разобраться в данных вопросах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: способ оплаты медицинской помощи, подушевой принцип оплаты, фондодержание, показатели результативности.

The Indicators of Efficiency in Capitation Payments for Outpatient Care

R. R. Saitgareyev

City Outpatient Clinic № 219, Moscow, Russia

One of the types of payment for outpatient medical care (MC) in the system of compulsory medical insurance is standard capitation payments for enrolled persons. It considers the indicators of efficiency of medical facilities, which may include costs of medical care provided in other medical organizations (for a unit of MC) [1]. What is the difference between this type of payment and standard capitation payments for enrolled persons combined with payments for a unit of MC? What efficiency indicators are used in Russian regions to implement this type of payment? The author tries to answer these questions based on the experience of the subjects of the Russian Federation.

KEYWORDS: types of payment for medical care, capitation payments, asset holding, efficiency indicators.

Начиная с 2013 г., Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (МП) установлены два варианта подушевого способа оплаты амбулаторной помощи: согласно первому, подушевая оплата должна сочетаться с оплатой за единицу объема МП – за медицинскую услугу, за посещение, за законченный случай; согласно второму варианту, оплата устанавливается с учетом показателей деятельности медицинской организации, в том числе с включением расходов на МП оказываемую в иных медицинских организациях (за единицу объема медицинской помощи).

В Методических рекомендациях по способам оплаты МП в системе ОМС [2] (далее – Методические рекомендации, Письмо Минздрава) обозначена, хотя и в неявной форме, основная идея оплаты МП по второму варианту подушевого финансирования, а, именно: при осуществлении данного способа оплаты должна быть определена доля средств, направляемых на выплаты медицинским организациям в случае достижения ими целевых значений показателей результативности деятельности. Иными словами, отличием второго способа подушевой оплаты от первого является применение стимулирующей доплаты.

Анализ тарифных соглашений субъектов РФ, выложенных в открытом доступе на сайтах территориальных фондов ОМС, показал, что доля такой стимулирующей доплаты варьирует от 10 (например, Кемеровская, Липецкая области) до 20% (например, Приморский край) от средств, направленных на подушевое финансирование медицинской организации.

При этом размер финансового обеспечения по подушевому нормативу для медицинской организации, имеющей прикрепленных лиц, определяется по следующей формуле:

ОСПН = ДПн × ЧзПР + ОСРД, где:

ОСПН – финансовое обеспечение медицинской организации, имеющей прикрепленных лиц, по подушевому нормативу, руб.;

ДПн – дифференцированный подушевой норматив, руб.;

ЧзПР – численность застрахованных лиц, прикрепленных к данной медицинской организации;

ОСРД – объём средств, направляемых на выплаты медицинским организациям в случае достижения целевых значений показателей результативности деятельности, руб.

Показатели результативности деятельности, порядок их применения и целевые значения, как правило, устанавливаются Тарифным соглашением субъекта РФ в соответствии с п. 3 «Требований к структуре и содержанию тарифного соглашения», утвержденных Приказом ФФОМС от 18.11.2014 № 200 [3] Письмом Минздрава [2] рекомендовано при использовании указанных показателей обязательно учитывать выполнение объемов МП, установленных решением Комиссии по разработке территориальной программы ОМС субъекта РФ, однако Письмо не содержит инструкции, в каком виде производить данный учет. В Методических рекомендациях приведен перечень показателей результативности деятельности медицинских организаций по четырем основным разделам оценки (подробнее см. приложение 5 к Методическим рекомендациям):

1. профилактическая работа среди взрослого населения;

2. доступность медицинской помощи для прикрепленного взрослого населения;

3. показатели здоровья прикрепленного взрослого населения:

4. результаты контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи прикрепленному населению.

В рамках внедрения «эффективного контракта» Минздравом России рекомендовано включить аналогичные показатели в качестве критериев оценки деятельности медицинских работников для начисления стимулирующих выплат в коллективные договоры, соглашения, локальные нормативные акты, регулирующие системы оплаты труда в медицинских организациях.

Следует отметить, что изначально в субъектах РФ, перешедших на оплату по подушевому нормативу, рассматриваемые показатели результативности применялись для мониторинга изменений структуры МП, оказанной прикрепленному населению, причем по тем ее видам, которые включены в подушевой норматив. Сама трактовка данного способа оплаты говорит о том, что, помимо расходов на финансовое обеспечение собственной первичной медико-санитарной помощи, в состав подушевого норматива могут быть включены расходы на финансовое обеспечение МП, оказанные прикрепленным лицам в иных (отличных от амбулаторных) условиях в самой медицинской организации (в стационарных условиях, в условиях дневного стационара или скорой медицинской помощи), а при отсутствии таковых – с привлечением ресурсов иных медицинских организаций. Такой подход обосновывает необходимость мониторинга изменений в системе организации МП прикрепленному населению на основе показателей результативности деятельности медицинской организации.

Решение о включении в подушевой норматив расходов на МП, оказываемых в иных условиях, иными медицинскими организациями, должно быть, в первую очередь, экономически обосновано, поскольку включение в подушевой норматив дополнительных видов МП – это дополнительная финансовая ответственность медицинской организации перед внешними поставщиками медицинских услуг за оказанную ими МП, и риск для финансовой устойчивости первичной медицинской организации.

Напомним, что в подушевой норматив целесообразно включать лишь те объемы дополнительной помощи, на которые первичное звено может влиять [4, 5, 6]. Так, включение в подушевой норматив расходов на стационарную медицинскую помощь должно сопровождаться активизацией деятельности первичного звена по созданию и использованию дневных стационаров на своем уровне, тем самым влияя на сокращение числа госпитализаций в круглосуточные стационары. Включение объемов скорой МП в подушевой норматив поликлиники должно сопровождаться развитием оказания неотложной МП на амбулаторном этапе, что должно сказаться на сокращении объемов экстренной МП. Наличие же финансового результата у поликлиники (а это обязательное условие данного способа оплаты) стимулирует профилактическую работу с прикрепленным населением, т. к. именно профилактика способствует сокращению издержек медицинской организации на затратные виды помощи и ведет к изменению таких показателей, как обращаемость по заболеваниям и количество случаев вызовов скорой помощи и экстренной госпитализации.

По нашим данным, на сегодняшний день значительно сузился круг субъектов, реализующих этот способ оплаты. Среди них Липецкая, Кемеровская, Калининградская области, Приморский край и другие. В Томской и Челябинской областях установлена возможность оплаты внешних медицинских услуг, однако не указан тип учреждения, в которых они могут быть оказаны (только амбулаторные учреждения, либо дневной или круглосуточный стационар).

В таблице 1 приведена структура компонентов подушевого норматива финансирования в 12 субъектах РФ (по материалам действующих на 2016 г. тарифных соглашений).

Таблица 1. Компоненты подушевого норматива финансирования (в соответствии с текстом тарифных соглашений)

Виды медицинской помощи, включенные в подушевой норматив	Субъект											
	Белгородская обл.	Вологодская обл.	Калининградская обл.	Кемеровская обл.	Пермский край	Приморский край	Самарская обл.	Томская обл.	Челябинская обл.	г. Москва	Липецкая обл.	Кировская обл.
Амбулаторная помощь	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Дневные стационары при амбулаторном звене			+	+						+	+	
Дневные стационары при круглосуточных стационарах			+	+							+	
Круглосуточные стационары			+									
Скорая медицинская помощь			+		+				+			
Неотложная форма					+				+			+
Внешние медицинские услуги				+	+			+	+		+	
Содержание фельдшерско–акушерских пунктов, кабинетов в дошкольно–школьных отделениях, травмпунктов и др.		+			+			+				

Из числа рассмотренных территорий, МП в экстренной и неотложной формах входит в подушевой норматив в двух субъектах РФ: Пермском крае и Челябинской области. В то же время в Методических рекомендациях [2] указано на нежелательность включения неотложной помощи в подушевой норматив. Однако, с точки зрения организации здравоохранения, оплата неотложной МП за выполненные посещения позволяет повысить объемы этого вида МП. Усилить экономическую заинтересованность медицинской организации в снижении объемов скорой МП можно, включив финансирование скорой помощи в подушевой норматив. Медицинская организация может добиться сокращения издержек на скорую помощь путем улучшения общей профилактической работы среди прикрепленного населения и развития отделений неотложной помощи. Для минимизации рисков снижения доступности прикрепленных граждан к своевременной МП устанавливаются соответствующие показатели, характеризующие здоровье населения и доступность указанных видов МП. Кроме того, в целях мониторинга изменений в структуре МП целесообразно устанавливать показатели результативности применения подушевого принципа, в данном случае такие, как соотношение объемов неотложной и скорой МП.

При использовании фондодержания как механизма оплаты МП за пределами учреждений, оказывающих амбулаторную помощь, в некоторых субъектах накладываются ограничения на внешние медицинские услуги. Так, например, в Пермском крае внешние услуги будут оплачены фондодержателем из подушевого норматива только, если они оказывались по его направлению. Ограничения набора услуг (только консультативные и лечебно-диагностические) установлены в Пермском крае, в Кемеровской, Томской и Челябинской областях.

Менее распространено включение в подушевой норматив других видов расходов: на лабораторные исследования в централизованных лабораториях (Вологодская обл.), на 2-й этап диспансеризации (Кемеровская обл.), а также на проведение диспансерного наблюдения в рамках оказания первичной медико-санитарной помощи больным с хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития (Белгородская обл.).

Поскольку перечень показателей, приведенный в федеральных Методических рекомендациях, носит рекомендательный характер, в тарифных соглашениях субъектов РФ он изменен в соответствии с целями и задачами, решаемыми в регионах при оказании МП.

Раздел оценки профилактической деятельности в Методических рекомендациях акцентирует внимание на таких вопросах, как охват групп населения медицинскими вмешательствами, выявляемость отдельных заболеваний, а также достижение некоторых показателей здоровья населения. Рекомендуемый показатель охвата населения профилактическими прививками против гриппа и вакцинированием против пневмококковой инфекции не используется на практике в субъектах РФ для оценки эффективности этих мероприятий. Только в Липецкой области в качестве показателя охвата медицинским вмешательством оценивается доля населения, обследованного на туберкулез.

Показатель охвата населения диспансеризацией, предлагаемый Методическими рекомендациями, используется в Томской области и Приморском крае. Учитывая оплату диспансеризации по законченному случаю, применение показателя охвата приводит к двойному учету фактора охвата населения при распределении финансирования.

Интересен опыт Кемеровской области по учету профилактической деятельности медицинских организаций в части диспансеризации: одним из показателей её результативности служит количество лиц, направленных на 2-й этап диспансеризации. Поскольку к этой категории относятся только те лица, у которых обнаружены отклонения в здоровье, данный показатель может отразить общий результат деятельности по выявлению заболеваний.

Согласно Методическим рекомендациям [2], раннюю диагностику отдельных заболеваний предлагается оценивать по данным о доле лиц с впервые выявленными заболеваниями (артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца), взятых под диспансерное наблюдение.

Для оценки ранней диагностики в Липецкой области применяется такой показатель, как количество выявленных случаев онкологических заболеваний, которые могли бы диагностироваться на уровне первичной медико-санитарной помощи ПМСП на ранней стадии. В Приморском крае используются следующие показатели: доля больных злокачественными образованиями, выявленных при профосмотрах; отсутствие запущенных случаев онкопатологии; доли III – IV стадии злокачественных новообразований среди впервые выявленных больных; отсутствие запущенных случаев туберкулеза.

В качестве показателей здоровья населения, отражающих эффективность профилактической деятельности, в Методических рекомендациях [2] предлагается оценивать долю лиц с ишемической болезнь сердца, достигших целевого уровня холестерина, и долю лиц с артериальной гипертензией, достигших целевого уровня артериального давления. При этом может применяться и дистанционный метод наблюдения.

Более подробно состояние здоровья прикрепленного населения предложено оценивать с помощью показателей, приведенных в *3-м разделе* Методических рекомендаций [2]. Так, рекомендовано оценивать долю больных с впервые установленной III–IV стадией злокачественных новообразований всех локализаций в общем числе впервые выявленных онкологических больных. Представляется, однако, что этот показатель в большей степени отражает профилактическую деятельность по раннему выявлению онкологических заболеваний (I–II стадий).

Инвалидизацию населения в Методических рекомендациях [2] предложено оценивать по частоте первичного, обусловленного заболеванием, выхода на инвалидность лиц трудоспособного возраста. При этом не конкретизируется класс заболеваний, что может искажать результаты деятельности медицинских организаций. Так, например, если среди прикрепленного населения высока доля лиц, подверженных внешним причинам заболеваемости (производственному травматизму и др.), то высокая инвалидизация таких групп населения не связана с деятельностью медицинских служб. Первичный выход на инвалидность без уточнения возрастной группы используется в Приморском крае. При этом отдельно определяется относительное количество получивших инвалидность из-за болезней, характеризующихся повышенным артериальным давлением, поскольку этот показатель может зависеть от эффективности работы медицинских организаций.

Смертность среди прикрепленного населения Методические рекомендации [2] предлагают определять как долю лиц, умерших от инсульта и (или) инфаркта миокарда в трудоспособном возрасте. В исследуемых субъектах РФ общая смертность оценивается в Кемеровской области, а смертность от инфаркта миокарда – в Приморском крае.

В перечне показателей, относящихся к оценке состояния здоровья населения, рекомендуется использовать частоту повторных инфарктов, а также заболеваемость инфарктом и инсультом. В субъектах дополнительный акцент делается на приоритетные для субъекта причины болезней. Так, в Кировской области оценивается количество и динамика выявленных онкопатологий, в Липецкой области приоритетом служат бронхиальная астма, повторный инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, осложнения заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, кровотечения и прободения при язве желудочно-кишечного тракта, а в Приморском крае – сахарный диабет и бронхиальная астма.

Последствия заболевания населения сахарным диабетом (ампутация, кома) тоже рекомендовано учитывать при оценке результативности медицинских организаций. Однако из исследуемых субъектов РФ только в Приморском крае оценивается относительное количество больных сахарным диабетом, перенесших ампутацию.

В Методических рекомендациях [2] выделен *раздел показателей доступности медицинской помощи для прикрепленного населения*. Он включает показатели, характеризующие объем и структуру посещений и госпитализаций, охват диспансерным наблюдением, активность школ здоровья, а также качество оказываемой помощи (наличие жалоб, проявления удовлетворенности населения).

Показатель выполнения объема посещений, предлагаемый в Методических рекомендациях [2] и ис-

пользуемый при распределении дополнительного финансирования к подушевому нормативу, применяется только в Томской области. В остальных субъектах контроль объема МП осуществляется через применение штрафных санкций к размеру финансирования по подушевому нормативу.

При этом контроль структуры посещений (доли посещений с профилактической целью), тоже включенный в Методические рекомендации [2], в зависимости от задач субъекта применяется по-разному. Так, в Кемеровской области оценивается доля посещений по заболеванию, в Томской – доля посещений с профилактической целью, в Кировской – с профилактической целью и для оказания неотложной помощи. Оценка доли посещений в неотложной форме, хотя и указана в Методических рекомендациях, однако включена в раздел показателей контроля, объемов, сроков, качества и условий предоставления МП прикрепленному населению.

Оценку уровня госпитализации населения проводят, в соответствии с Методическими рекомендациями [2], в Липецкой и Кировской областях, Приморском крае. Оценка динамики госпитализаций выполняется в Кемеровской и Кировской областях, причем в эту оценку входит госпитализация прикрепленных лиц в других субъектах. Рекомендованная оценка доли экстренных госпитализаций в общем их объеме применяется в Томской области, а в Кемеровской области рассматривается динамика этих госпитализаций – показателем выступает отсутствие роста их уровня.

В Методических рекомендациях [2] отсутствуют показатели, касающиеся деятельности скорой МП, хотя они используются при распределении финансирования по подушевому принципу с учетом результатов деятельности. Так, в Липецкой области оценивается общее количество вызовов скорой МП и число вызовов с последующей госпитализацией. В Кировской области тоже оценивается число вызовов скорой МП. В Приморском крае этот показатель конкретизирован – учитываются вызовы только к лицам старше трудоспособного возраста. В Кемеровской и Кировской областях и в Приморском крае определяют динамику вызовов скорой МП для оценки результатов деятельности медицинских организаций.

В качестве показателя доступности МП в Кемеровской области используется число записей на прием, зафиксированных в электронном виде за период не менее 2 недель. Также в данном регионе учитывается и такой показатель, как отсутствие отказов в записи к специалистам в день обращения.

Согласно Федеральному закону от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», одним из показателей доступности МП является возможность выбора медицинской организации. Соответственно, для оценки доступности МП можно предложить такой показатель, как число лиц, выбравших данную медицинскую организацию.

Показатели деятельности школ здоровья и охвата лиц, подлежащих диспансерному наблюдению, рассматриваются в Методических рекомендациях применительно к оценкам как доступности МП, так и профилактической деятельности. Данные показатели используются только в Приморском крае.

В Методических рекомендациях [2] раздел показателей доступности МП дополнен показателями удовлетворенности населения медицинской помощью. Это можно объяснить тем, что обоснованными жалобы могут быть только по разделу доступности, поскольку качество МП пациенты часто оценивают необъективно. Однако в большей степени показатели удовлетворенности могли бы относиться к разделу условий предоставления помощи прикрепленному населению. Показатели доли обоснованных жалоб применяются в Кемеровской, Томской и Кировской областях, причем таким образом**:** если имеется обоснованная жалоба на медицинское учреждение, то размер его финансирования будет связан не только со штрафными санкциями, но и с сокращением стимулирующих выплат по результатам деятельности.

Раздел Методических рекомендаций «Результаты контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи прикрепленному населению» [2] содержит три показателя: доля посещений больных, осуществленным в неотложной форме; доля нарушений, выявленных при проведении медико-экономической экспертизы; доля нарушений, выявленных при проведении экспертизы качества МП. Эти показатели введены в практику в Томской области. А в Приморском крае используют иные показатели, в большей степени отражающие деятельность первичного звена, а именно: отсутствие случаев направления на госпитализацию плановых больных без обследования; отсутствие случаев несвоевременной госпитализации, приводящей к ухудшению состояния больного или развитию осложнений.

Отдельно в двух субъектах РФ при оценке результативности работы медицинского учреждения применяются показатели, отражающие информатизацию сопровождения МП. В Липецкой области таким показателем является ведение электронных карт, а в Кировской области – представление реестров медицинской помощи, оказанной в амбулаторных условиях в формате XML.

Распределение дополнительного финансирования за достижение высоких показателей результативности производится в субъектах РФ тоже по-разному. В основном используются балловые оценки, причем баллы присваиваются при попадании значения показателя в определенный интервал (Кировская, Томская

области). Также применяется распределение финансирования на основании коэффициентов, отражающих отклонение фактических результатов от нормативных значений (Приморский край) или от среднего значения показателя по субъекту (Липецкая область).

Резюмируя проведенное исследование, можно отметить, что показатели результативности, предложенные на федеральным уровне, направлены на оценку деятельности амбулаторных учреждений, причем независимо от используемого способа оплаты амбулаторной помощи; благодаря этому они могут быть рекомендованы для комплексной оценки эффективности амбулаторной помощи как на уровне медицинской организации, оказывающей амбулаторную помощь, так и на уровне субъекта РФ.

На уровне субъектов РФ наблюдается лишь выборочное использование показателей, отражающих результативность применения подушевого финансирования как механизма, влияющего на структурные изменения объемов МП. Представляется, что приведенные данные являются основанием для разработки предложений по более широкому использованию возможностей подушевого принципа оплаты через установление соответствующих показателей результативности работы медицинских учреждений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Постановление Правительства РФ от 19.12.2015 № 1382 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016 год».
2. Письмо Минздрава России № 11-9/10/2-7938, ФФОМС № 8089/21-и от 24.12.2015 «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования».
3. Приказ ФФОМС от 18.11.2014 № 200 «Об установлении Требований к структуре и содержанию тарифного соглашения».
4. Кадыров Ф. Н., Обухова О. В. Эффективные способы оплаты медицинской помощи в свете программы государственных гарантий. Менеджер здравоохранения. 2013; № 11: 6–13.
5. Обухова О. В. Экономические механизмы усиления профилактической деятельности медицинских организаций. Социальные аспекты здоровья населения. 2015; 44(4): 11. URL: http://vestnik.mednet.ru/content/view/701/30/lang,ru.
6. Обухова О.В., Базарова И.Н., Носова Е.А. Результаты исследования эффективности оказания амбулаторной помощи населению. Главврач. 2012; № 12: 20–27.

REFERENCES

1. Resolution of the Government of the Russian Federation from 19.12.2015 № 1382 «On the Programme of state guarantees of free rendering to citizens of medical aid for 2016».
2. Letter of the Ministry of health of Russia № 11-9/10/2-7938, FFOMS № 8089/21-24.12.2015 «On methodical recommendations on the methods of payment for medical care at the expense of means of obligatory medical insurance».
3. Order FFOMS from 18.11.2014 № 200 «About establishment of Requirements to the structure and content of the tariff agreement»
4. Obuhova O. V., Kadirov F. N. Efficient methods of proceeding payment for medical aid in the sight of State guarantees program. Public Health Manager. 2013; № 11: 6–13.
5. Obukhova O. V. Economic instruments for strengthening preventive activities of medical organizations. Social Aspects of Health of the Population. 2015; 44(4): 11. URL: http://vestnik.mednet.ru/content/view/701/30/lang,ru.
6. Obukhova O. V., Bazarova, I. N., Nosov, E. A. study of the efficacy of outpatient care to the population. Glavvrach. . 2012; № 12: 20-27.

Сведения об авторе:

Саитгареев Руслан Ринатович

главный врач ГБУЗ «Городская поликлиника № 219 ДЗМ»

Адрес для переписки:

125373, Москва, бульвар Яна Райниса, д.47
Телефон:+7 (926) 204-8018
E-mail: ruslan23gkb@mail.ru

About the author:

Saitgareyev Ruslan Rinatovich

Head physician of City Outpatient Clinic № 219 of the Department of Health Care of Moscow

Address for correspondence:

Bulvar Yana Raynisa d. 47, Moscow, 125373, Russia
Tel. +7 (926) 204-8018
E-mail: ruslan23gkb@mail.ru

Социально-экономическое бремя рака молочной железы в РФ

В. И. Игнатьева[1], О. П. Грецова[2], М. Б. Стенина[3], В. В. Омельяновский[1], Е. В. Деркач[1], В. В. Домбровский[1]

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

[2] Московский научно–исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, Россия

[3] Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина, Москва, Россия

Рак молочной железы (РМЖ) является ведущей онкологической патологией среди женского населения в России и в мире. В 2014 г. в России проживало более 590 тысяч пациенток с данным заболеванием.

Целью настоящего исследования было проведение оценки годового социально-экономического бремени (СЭБ)РМЖ в РФ с позиции государства на основании данных о реальной практике оказания медицинской и социальной помощи пациенткам с этим заболеванием.

Материалы и методы. Оценка СЭБ РМЖ была проведена путем моделирования, основанного на материалах Федерального статистического наблюдения, территориальных раковых регистров, а также на данных литературы и результатах опроса экспертов. Были учтены прямые медицинские затраты (на оказание медицинской помощи за счет средств ОМС и средств федерального бюджета и бюджетов субъектов РФ на льготное лекарственное обеспечение (ЛЛО)), прямые немедицинские затраты (выплаты пенсий по инвалидности и пособий по временной утрате трудоспособности) и непрямые затраты на всех зарегистрированных больных с РМЖ в РФ в 2014 г. Непрямые затраты рассчитывались двумя методами: фрикционных затрат и человеческого капитала. На основании результатов вероятностного анализа чувствительности были определены доверительные интервалы полученных значений затрат.

Результаты. Прямые медицинские затраты за год составили 23,93 млрд руб., прямые немедицинские – 7,05 млрд руб., непрямые – 3,79 млрд руб. при расчете методом фрикционных затрат и 53,5 млрд руб. при расчете методом человеческого капитала. Основные затраты приходятся на 1-й год после постановки диагноза. Наибольшие средние затраты в расчете на 1 пациента были при III стадии заболевания, однако медицинские затраты у этих больных были незначительно выше, чем при IV стадии. Наибольшая доля медицинских затрат была связана с проведением химиотерапии.

Заключение. РМЖ обусловливает значительное социально-экономическое бремя в РФ, при этом значительную роль играют затраты не только на оказание медицинской помощи, но и на выплату пенсий по инвалидности и пособий по временной утрате трудоспособности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Рак молочной железы, социально-экономическое бремя, затраты, метод человеческого капитала, метод фрикционных затрат.

Social and Economic Burden of Breast Cancer in the Russian Federation

V. I. Ignatyeva[1], O. P. Gretsova[2], M. B. Stenina[3], V. V. Omelyanovsky[1], E. V. Derkach[1], V. V. Dombrovskiy[1]

[1] Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russia

[2] P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

[3] N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Breast cancer is the leading oncological disease in Russia and worldwide. In 2014, there were 590,000 patients with breast cancer in Russia.

The aim of the study was to evaluate annual social and economic burden (SEB) of breast cancer in Russia from the government perspective based on the data from the practice of medical and social care for patients with this disease.

Material and methods. The evaluation of SEB of breast cancer was conducted using a model based on the materials of a federal statistic survey, territorial cancer registers, literature data, and an expert survey. Direct medical costs (medical care covered by compulsory medical insurance, federal budget, and regional budgets for preferential provision of medicines), direct non-medical costs (disability pensions and temporary disability allowances), and indirect costs were considered for all registered patients with breast cancer in Russia in 2014. Non-direct costs were determined by friction cost method and human capital method. Confidence intervals of the calculated values were established by probabilistic sensitivity analysis.

Results. Direct annual medical costs were 23.93 billion RUB, and direct non-medical costs were 7.05 billion RUB. Indirect costs were 3.79 billion RUB if calculated by friction cost method, or 53.5 billion RUB in case of human capital method. Main costs were in the first year after diagnosis. The highest

average cost per patient was on the III stage of the disease; however, medical costs in these patients were insignificantly higher than on the IV stage. The largest share of medical costs was connected with chemotherapy.

Conclusion. Breast cancer is a significant social and economic burden in Russia due to both costs of medical care, and disability pensions and temporary disability allowances.

KEYWORDS: breast cancer, social and economic burden, costs, human capital method, friction cost method.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования (ЗНО) являются одной из важных медико-социальных проблем здравоохранения, уверенно занимая лидирующие места среди причин утраты здоровья и смертности [1]. В Российской Федерации на конец 2014 г. на учете в онкологических учреждениях состояло 3 291 035 больных с ЗНО, т. е. около 2% населения страны; для 286,9 тыс. человек ЗНО стали причиной смерти [2, 3]. В Государственной программе РФ «Развитие здравоохранения», утвержденной постановлением Правительства РФ от 15 апреля 2014 г. № 294, одним из целевых показателей заявлено снижение смертности от новообразований, в том числе злокачественных, до 190,0 случаев на 100 тыс. населения.

Практически каждый год на рынке появляются новые методы профилактики, диагностики и лечения, которые могут повысить эффективность медицинской помощи и способствовать повышению выживаемости и улучшению качества жизни больных ЗНО. Однако практически все новые технологии требуют дополнительных расходов, при этом некоторые из них приводят лишь к небольшому приросту эффективности при экстремально высокой стоимости по сравнению с существующей практикой [4]. Ограниченные ресурсы системы бюджетно-страхового здравоохранения требуют рационального выбора подходов к оказанию медицинской помощи, отвечающих принципу обеспечения достижения максимальных результатов для здоровья населения при доступном бюджете.

Объективная оценка экономической целесообразности применения новых методов диагностики и лечения невозможна без информации о текущих расходах, обусловленных тем или иным заболеванием. Эту информацию получают в исследованиях, оценивающих социально-экономическое бремя заболевания либо состояния инвалидности. Под социально-экономическим бременем (СЭБ) заболевания понимается влияние заболевания на общество в целом или на отдельные его части (государство, система здравоохранения, работодатели, пациенты и т. д.). СЭБ измеряют в показателях, характеризующих утрату здоровья и трудоспособности, с последующим расчетом связанного с этим потребления ресурсов и их денежной оценкой. Сведения о размере СЭБ заболевания традиционно используются как один из критериев для определения степени необходимости/эффективности целевых программ и отдельных мероприятий, направленных на совершенствование оказания помощи при данном заболевании.

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным онкологическим заболеванием среди женщин как в развитых, так и в развивающихся странах. Заболеваемость РМЖ возрастает пропорционально росту продолжительности жизни и урбанизации [5]. В России РМЖ в течение многих лет остается ведущей онкологической патологией, лидирующим ЗНО среди причин смертности и инвалидности у женщин, в том числе трудоспособного возраста. Однако проводившиеся до настоящего времени оценки СЭБ РМЖ либо основывались на стандартах оказания медицинской помощи, что, скорее, отражает желаемую, а не реальную ситуацию [6], либо ограничивались расчетом отдельных элементов СЭБ в рамках клинико-экономического анализа [7].

Целью настоящего исследования стало проведение оценки годового СЭБ РМЖ в РФ с позиции государства на основании данных о реальной практике оказания медицинской и социальной помощи пациенткам с данным заболеванием.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящая работа является дескриптивным, одномоментным исследованием существующей в России ситуации по данным за 2014 г. Поскольку в РФ нет единого источника информации, который позволил бы одномоментно получить все необходимые сведения для оценки СЭБ РМЖ, в рамках исследования была построена математическая модель для расчета затрат, обусловленных РМЖ, в которой использовались данные, полученные из различных источников информации. Такими источниками информации для модели служили: результаты государственного статистического наблюдения, выборочные региональные данные, результаты опроса экспертов и литературные данные. В настоящем исследовании выбран подход, учитывающий распространенность данного заболевания (prevalence-based), при котором проводится оценка всех обусловленных им затрат в течение определенного временного среза[1]. Таким образом, оценка СЭБ выполняется в расчете как на больных, у которых диагноз РМЖ был поставлен впервые в 2014 г., так и на уже состоящих под диспансерным наблюдением (с

[1] В отличие от подхода, при котором оцениваются ежегодные затраты в течение всей жизни на когорту пациентов, у которых диагноз был поставлен в один и тот же период (incidence-based).

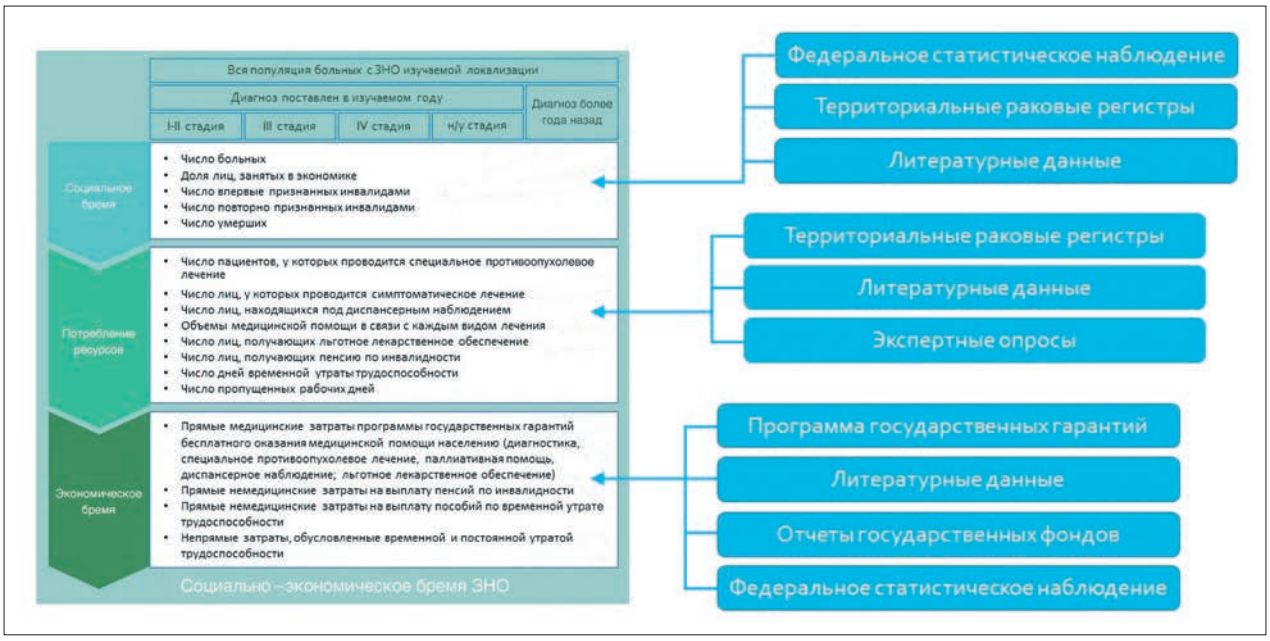

Рис. 1. **Схема проведения оценки СЭБ РМЖ и используемые источники информации.**

диагнозом, постановленным ранее 2014 г.). Временной промежуток оценки экономических показателей в исследовании равен 12 месяцам.

Позиция исследования отражает экономический интерес государства, включая систему здравоохранения (органы государственной власти и государственные внебюджетные фонды). В ходе исследования были измерены прямые медицинские затраты (затраты, связанные с оказанием медицинской помощи в различных условиях и с лекарственным обеспечением амбулаторных больных, относящихся к льготным категориям граждан), прямые немедицинские затраты (социальные выплаты инвалидам и пособия по временной утрате трудоспособности, обусловленной заболеванием) и непрямые (косвенные) потери, определявшиеся как размер недопроизведенного валового внутреннего продукта (ВВП) вследствие временной или постоянной утраты больными трудоспособности.

Основываясь на предполагаемом использовании результатов исследования для выявления наиболее затратных элементов СЭБ либо для прогнозирования затрат в случае внедрения новых технологий или изменения характеристик популяции пациенток, оценка СЭБ проводилась как для всей популяции больных, так и для отдельных групп пациентов, выделенных на основании однородности оказываемой помощи и величины затрат. В случае ЗНО основными факторами, которые определяют исход заболевания (восстановление функционального состояния, трудоспособности или смерть, т. е. социальное бремя), виды и объем оказания медицинской помощи и, как следствие, затраты, являются стадия заболевания и давность постановки диагноза. Схематично программа исследования и использованные для расчетов источники информации показаны на рисунке 1.

Методика оценки СЭБ ЗНО была разработана нами ранее и подробно освещена в уже опубликованных работах [8–11]. В данной статье описаны только особенности проведения настоящего исследования по сравнению с выполненными ранее.

Базовая информация о числе пациенток или их распределении по стадиям заболевания была получена из статистических сборников, основывающихся на данных Федерального статистического наблюдения (ФСН). Однако целый ряд сведений, например, частота начала того или иного вида лечения у пациенток с определенной стадией заболевания, собирается только в территориальных раковых регистрах (ТРР). Нами были извлечены соответствующие сведения из ТРР 24 регионов РФ. Репрезентативность данных, полученных из ТРР и использованных в дальнейшем для расчетов, была подтверждена путем сравнения опубликованных значений показателей, собираемых в рамках ФСН, и значений этих же показателей, рассчитанных на основании сведений, извлеченных из ТРР (табл. 1).

Поскольку для определения тактики лечения, прогноза и, соответственно, затрат на оказание помощи при РМЖ принципиальное значение имеет его биологический подтип, нами на основании опубликованных данных о частоте подтипов РМЖ в группах больных с различными стадиями заболевания было также смоделировано число пациенток с HER2+ статусом и тройным негативным подтипом [12, 13].

Для расчета затрат на льготное лекарственное обеспечение (ЛЛО) были использованы результаты исследования, в котором изучалась доступность ле-

Таблица 1. Оценка репрезентативности сведений, извлеченных из ТРР

Показатель	Расчет на основании сведений из ТРР	Опубликованные данные [2, 3]
Доля больных с I стадией	23,89%	23,60%
Доля больных со II стадией	43,72%	44,50%
Доля больных с III стадией	22,41%	22,50%
Доля больных с IV стадией	8,44%	8,40%
Доля больных с н/у стадия	1,54%	1,00%
Доля пациентов, состоящих на учете 5 лет и более	61,80%	59,50%
Доля лиц трудоспособного возраста	32%	30,17%
Летальность в течение года с момента постановки диагноза	6,40%	7,30%
Доля впервые выявленных пациентов, у которых начато радикальное лечение	78,6%	82,4%

карственного обеспечения для больных РМЖ в РФ [14]. Распределение затрат на определенные группы лекарственных препаратов между больными с различными стадиями РМЖ определялось на основании данных о частоте начала у них соответствующего вида лечения (химиотерапевтического, гормонального и т. п.). Распределение затрат на таргетные препараты оценивалось пропорционально ожидаемому числу пациенток с HER2+ статусом.

Затраты на оказание медицинской помощи рассчитывались на основании утвержденных на федеральном уровне нормативов стоимости единиц объема медицинской помощи, оказываемой в рамках программы ОМС и действующей на федеральном уровне модели клинико-статистических групп (КСГ) [15, 16].

Для расчета числа лиц, впервые или повторно признанных инвалидами, нами было определено среднее значение доли, которую составляют пациенты с РМЖ среди всех больных ЗНО, признанных инвалидами по данным опубликованных региональных исследований [17–27]. Согласно расчетам, эта доля составила в среднем 17,8%. Доли пациентов с различными стадиями заболевания среди впервые признанных инвалидами также были определены на основании литературных данных [26–28].

В РФ традиционно оценка непрямых затрат проводится с использованием метода человеческого капитала, при котором принимается допущение, что, если человек прекращает участвовать в производстве, он не будет заменен до момента его ожидаемого выхода на пенсию, из-за чего возникают альтернативные издержки (затраты, равные стоимости непроизведенной продукции) [29–31]. Альтернативный метод – метод фрикционных затрат – предполагает, что затраты (ущерб) возникают только в течение так называемого фрикционного периода, необходимого для восстановления производительности за счет замещения выбывшего работника. Иными словами, работники, покинувшие рынок труда, замещаются безработными при минимальных затратах на этот процесс [32]. Именно этот подход рекомендуется к использованию зарубежными агентствами, участвующими в оценке технологий здравоохранения [33]. В настоящем исследовании непрямые затраты были рассчитаны с применением обоих методов. При расчете непрямых затрат с использованием метода человеческого капитала мы опирались на методику, утвержденную приказами нескольких российских министерств [34]. В силу отсутствия необходимых данных был учтен только ущерб, возникающий вследствие смертности, обусловленной РМЖ. Поскольку при этом оценивается ущерб, возникающий в отдаленном будущем, результаты были дисконтированы по ставке 5%. При использовании метода фрикционных затрат из-за отсутствия российских данных о величине фрикционного периода к числу пропущенных рабочих дней применялся поправочный коэффициент, равный 0,1. Такой подход позволяет отразить фрикционный период, который будет, видимо, короче, чем общее число рабочих дней, пропущенных в связи с утратой трудоспособности. Величина поправочного коэффициента была определена на основании экспертных рекомендаций.

При проведении расчетов мы использовали большое количество данных, полученных для выборок из общей популяции. Следовательно, использованные нами величины показателей могут несколько отличаться от их истинных значений для всей популяции. По аналогии с клиническими исследованиями мы определили значения 95% доверительных интервалов, в которых могут находиться истинные значения затрат, обусловленных РМЖ. Такие данные были получены с помощью вероятностного анализа чувствительности. Проведение этого анализа состояло в следующем: сначала для каждого показателя, вычисленного на основании выборочных данных, был определен доверительный интервал, в пределах которого может находиться его истинное значение для

всей популяции; затем в модели случайным образом выбирались значения показателей и проводились расчеты затрат (величины экономического бремени). Всего было выполнено 1000 подобных вычислений, и на основании полученных результатов были рассчитаны доверительные интервалы для величины затрат.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эпидемиология РМЖ в России

В РФ заболеваемость РМЖ в 2014 г. составила 82,99 на 100 тыс. населения («грубый» показатель; стандартизованный по мировому населению – 42,85). В общей структуре онкологических заболеваний доля РМЖ составляет 21,2%. У молодых женщин в возрасте 0–29 лет среди всех ЗНО на долю рака молочной железы приходится 6,3%, у женщин в возрасте 30–59 лет – 27,1%, а в возрасте 60 лет и старше – 18,4% [2]. В течение последних 10 лет, с 2003 по 2014 гг., в РФ наблюдается неуклонный рост первичной заболеваемости РМЖ (рис. 2).

ЗНО молочной железы имеет наибольший удельный вес (17,0%) и в структуре смертности женщин от онкологических заболеваний. Всего в 2014 г. РМЖ стал причиной смерти у 22 445 пациенток (29,08 на 100 тыс. населения). Риск умереть от РМЖ у женщин в РФ в 2014 г. составил 1,8%. В возрастной группе 30–39 лет на РМЖ приходится 19,5% летальных исходов при онкологических заболеваниях, в группе 40–49 лет – 23,7%, затем доля РМЖ постепенно уменьшается и после 70 лет составляет только 13,1%. Следует отметить, что в течение последних 10 лет смертность от РМЖ снижается, а средний возраст умерших женщин увеличивается: в 2014 г. он составил 65,4 лет по сравнению с 63,3 годами в 2003 г. [2]. На рисунке 3 представлена динамика смертности женского населения России от РМЖ в период с 2003 по 2014 гг.

Еще одним показателем улучшения диагностики РМЖ является динамика обнаружения заболевания по стадиям. На рисунке 4 видно, что за последние годы РМЖ заметно чаще выявляется на I и II стадиях и реже на стадиях III и IV. Так, в 2014 г. на I и II стадиях выявлялось 68,1% случаев, на III стадии – 22,5% и на IV – 8,4% [3].

Летальность от РМЖ в течение года с момента постановки диагноза тоже интенсивно снижается в последние 10 лет и составила в 2014 г. 7,3% (рис. 5).

Очевидно, что выявленная тенденция – снижение смертности на фоне роста заболеваемости – обуслов-

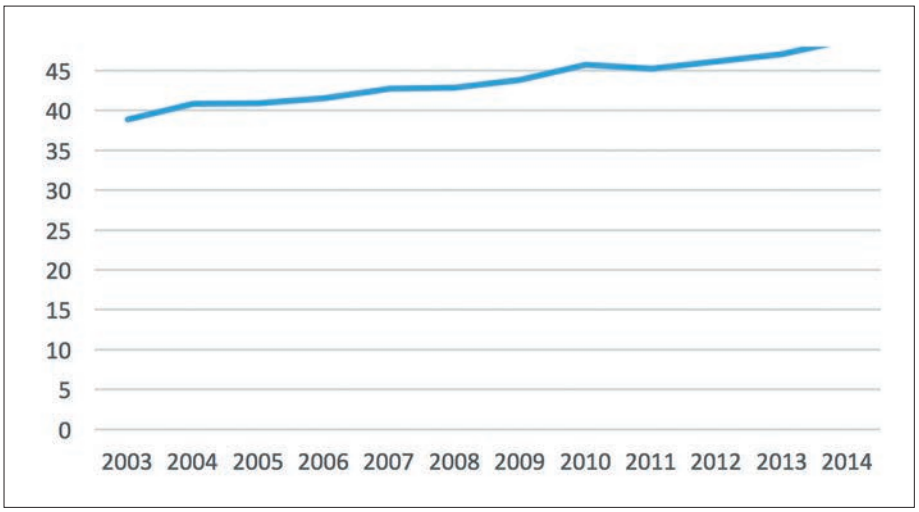

Рис. 2. **Динамика показателей первичной заболеваемости женского населения России РМЖ в 2003–2014 гг. (число случаев на 100 тыс. населения) [2].**

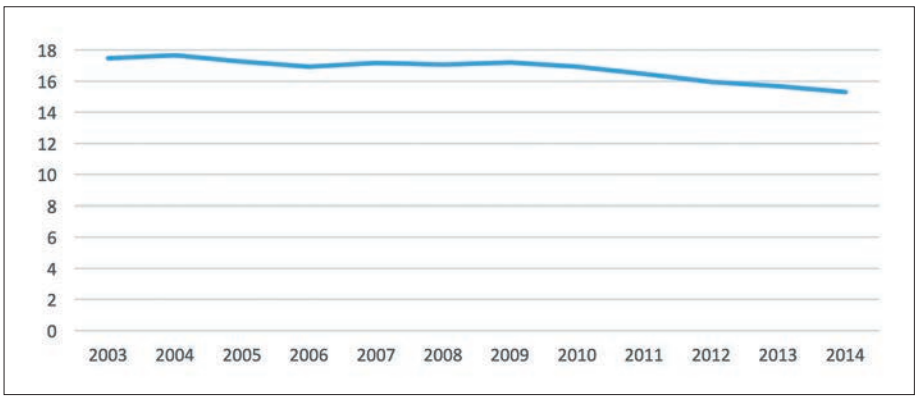

Рис. 3. **Динамика показателя смертности женского населения России от РМЖ в 2003–2014 гг. (на 100 тыс. населения) [2, 35].**

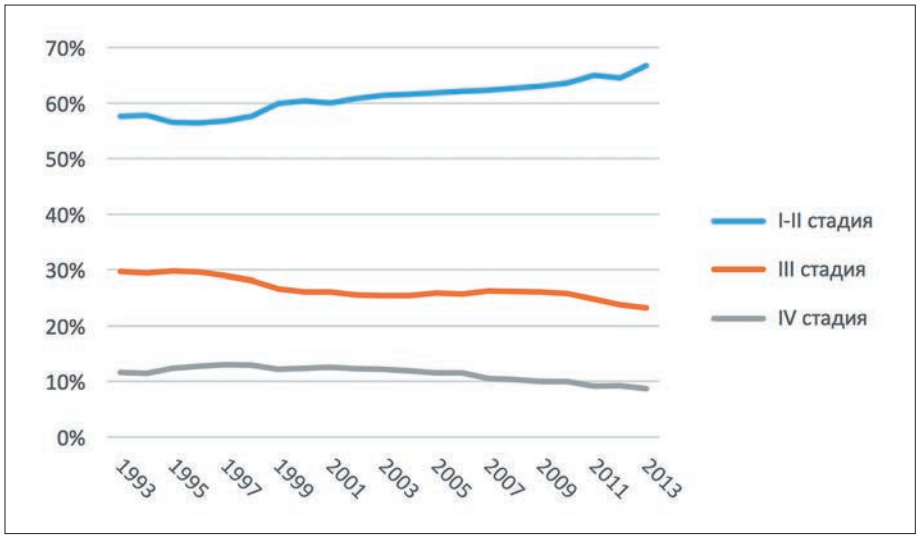

Рис. 4. **Частота выявления различных стадий РМЖ в динамике за период 1993–2013гг. (% от общего числа впервые выявленных больных) [35].**

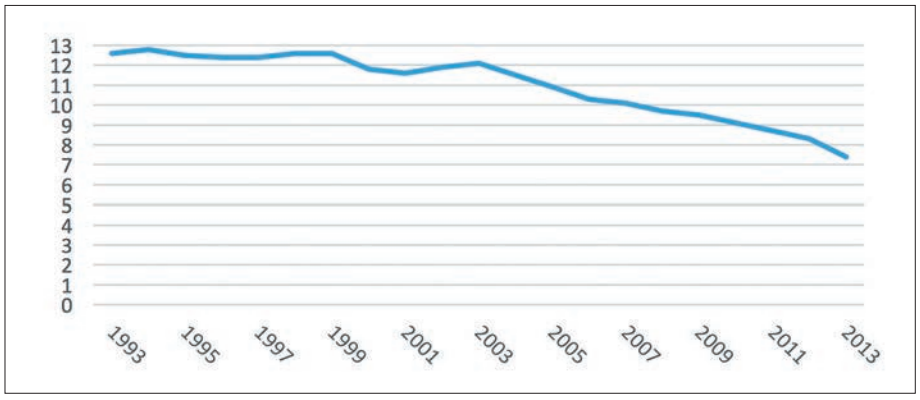

Рис. 5. **Динамика летальности в течение года с момента постановки диагноза женского населения России от РМЖ в 1993–2013 гг. (%) [35].**

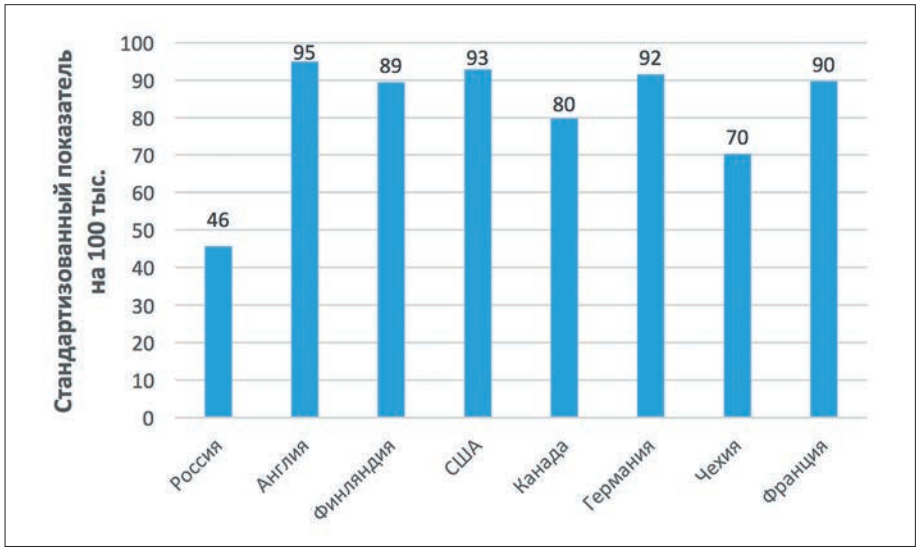

Рис. 6. **Первичная заболеваемость РМЖ в РФ и других странах Европы и США (2012 г.) [36].**

лена улучшением диагностики и внедрением новых методов лечения заболевания.

Как следствие роста заболеваемости и снижения смертности с каждым годом увеличивается распространенность РМЖ. За 20 лет она возросла в России более чем в 2 раза и составила в 2013 г. 391,7 случая на 100 тыс. населения по сравнению с 179,9 в 1993 г. [35].

Проведение международных сравнений первичной заболеваемости и смертности от РМЖ за 2012 г. показывает, что, несмотря на очевидные успехи, в России наблюдается отставание от других стран в

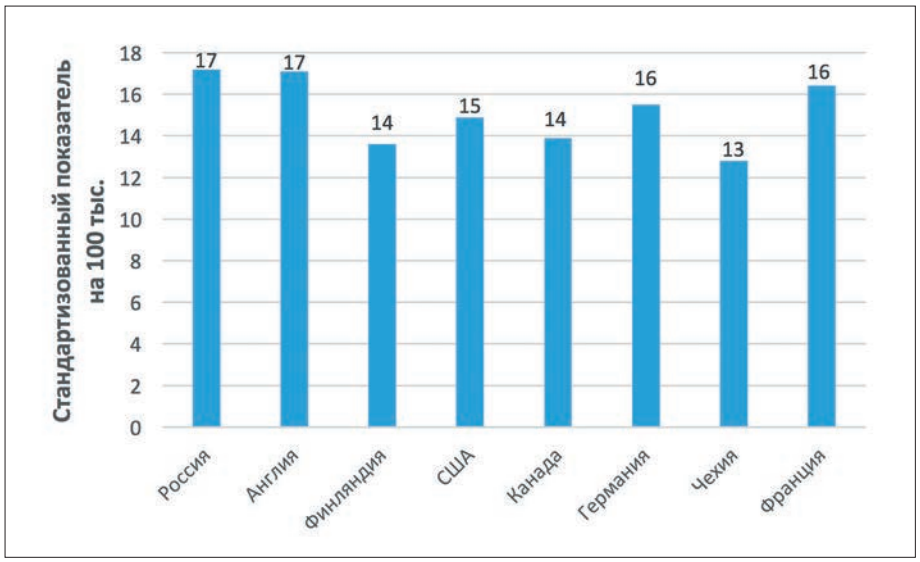

Рис. 7. **Смертность от РМЖ в РФ и других странах Европы и США (2012 г.) [36].**

борьбе с РМЖ. По имеющимся данным (рис. 6), первичная заболеваемость РМЖ в России на настоящий момент ниже, чем в других странах Европы и в США [36], однако смертность от РМЖ в РФ, даже с учетом постоянного ее снижения, остается одной из самых высоких среди развитых стран [36] (рис. 7).

Социальное бремя рака молочной железы

В РФ в 2014 г. всего было зарегистрировано 65 678 случаев ЗНО молочной железы, выявленных впервые, в том числе 590 – у мужчин (0,9%). Диагноз был установлен посмертно в 714 случаях. На учет в 2014 г. было поставлено 61 376 больных с впервые в жизни установленным диагнозом РМЖ [2, 3].

Для того чтобы оценить численность популяции женщин с РМЖ в РФ в 2014 г., число больных, поставленных на учет в течение 2014 г., и число больных, состоявших на учете на конец 2014 г., было сокращено на 0,9% (удельный вес диагнозов РМЖ у мужчин; при этом было принято допущение, что доля посмертных диагнозов и первично множественных ЗНО одинакова для мужчин и женщин). Таким образом, общая численность популяции больных РМЖ женщин составила 594 046 человек, в том числе 60 825 человек с впервые установленным диагнозом. Распределение по стадиям заболевания впервые выявленных больных моделировалось на основании данных ФСН (табл. 2).

Согласно результатам моделирования, в РФ в 2014 г. среди впервые выявленных пациенток с РМЖ 10 155 человек имели HER2+ статус, из них у 5940 (58%) была I–II стадия заболевания, а у 1146 (11,3%) –

Таблица 2. **Результаты оценки социального бремени РМЖ**

Показатель	Впервые выявленные больные						Диагноз ранее 2014 г.	Вся популяция
	I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия	стадия н/у	Все		
Число пациенток	14 355	27 067	13 686	5 109	608	60 825	533 221	594 046
в т. ч. с HER2+ статусом	1508	4432	3069	1146	0	10 155	Нет данных	Нет данных
в т. ч. с тройным негативным подтипом РМЖ	2110	4899	2422	802	0	10 233	Нет данных	Нет данных
в т. ч. трудоспособного возраста	4592	9230	4649	1338	54	19 863	98 742	118 605
в т. ч. пенсионного возраста	9763	17 837	9037	3771	554	40 962	434 479	475 441
в т. ч. ожидаемое число лиц, занятых в экономике	6 326	12 170	6 146	2 126	208	26 976	204 536	231 512
в т. ч. впервые признанные инвалидами	1419	16 691	12 518	3591	0	34 219	0	34 219
в т. ч. из них перестанут быть занятыми в экономике	556	6544	4908	1408	0	13 416	0	13 416
в т. ч. повторно признанные инвалидами	0	0	0	0	0	0	43 681	43 681

Таблица 3. **Распределение пациенток с РМЖ, диагностированным более года назад, по давности постановки диагноза**

Давность постановки диагноза	Число пациенток
1 год назад	50 016
2 года назад	46 657
3 года назад	36 366
4 года назад	35 246
5 лет назад и более	367 389

IV стадия. Тройной негативный РМЖ был диагностирован в 10 233 случаях, в том числе примерно у 7000 пациенток была I–II стадия заболевания.

Среди всей популяции пациенток с РМЖ, состоявших на учете в 2014 г., 118 605 женщин (20%) были в трудоспособном возрасте, причем у 98,7 тыс. из них диагноз РМЖ был поставлен более года назад. Среди впервые выявленных больных группа женщин с I–III стадией заболевания была моложе группы с IV стадией заболевания; доля лиц трудоспособного возраста в этих группах составила 34% и 26%, соответственно. Самая низкая доля лиц трудоспособного возраста была в группе пациенток с неустановленной стадией – 8,9 %.

Ожидаемое число занятых в экономике среди впервые выявленных больных с РМЖ составило порядка 27 тыс. человек (44,4%), тогда как среди состоящих под наблюдением более года – свыше 204 тыс. человек.

Рассчитанное в модели число лиц, впервые признанных инвалидами по причине ЗНО, составило около 34 тыс. человек, т. е. более 50% от всех впервые выявленных пациенток, из них перестанут быть занятыми в экономике 13 416 человек (50% от всех лиц, занятых в экономике среди впервые выявленных пациенток). В группе пациенток с диагнозом РМЖ, поставленным более года назад, ожидаемое число повторно признанных инвалидами составило 43,6 тыс. человек (табл. 2).

Распределение популяции пациенток с РМЖ, диагностированных более года назад, по давности постановки диагноза показано в таблице 3.

Потребление ресурсов в связи с РМЖ

Объемы медицинской помощи

Пациентками с РМЖ было выполнено более 1,16 млн посещений, большая часть из которых была связана с диспансерным наблюдением (рис. 8).

По результатам моделирования, опиравшегося на данные экспертных опросов, бóльшая часть стационарной помощи при РМЖ была выполнена в условиях дневного стационара: 161,4 тыс. против 107,9 тыс. госпитализаций в круглосуточный стационар. При этом причины госпитализаций различались: госпитализация в дневной стационар была обычно связана с проведением химиотерапии, а в круглосуточный стационар – с проведением хирургического вмешательства (рис. 9).

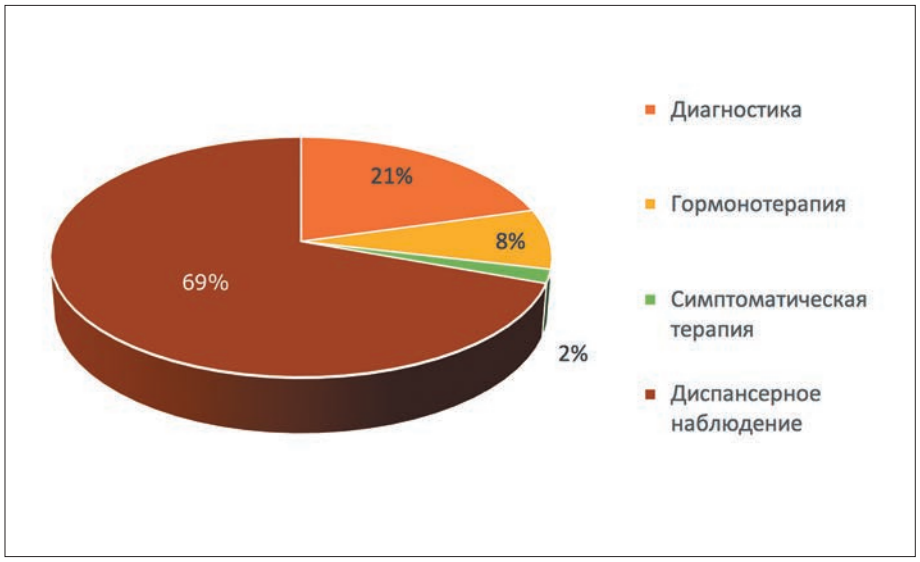

Рис. 8. **Распределение объемов амбулаторной медицинской помощи в зависимости от цели ее оказания.**

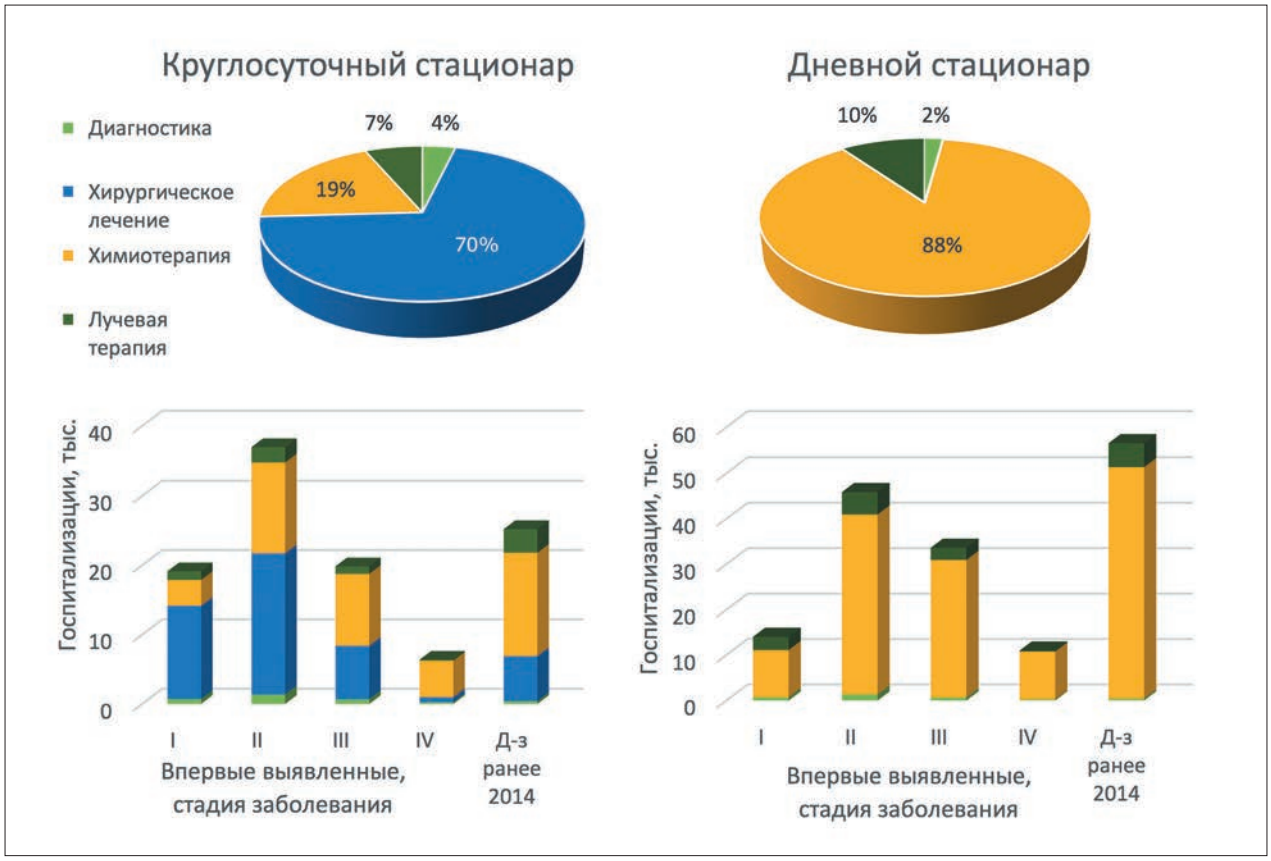

Рис. 9. **Распределение числа госпитализаций в круглосуточный и дневной стационар в зависимости от цели, стадии заболевания и давности постановки диагноза.**

Число пропущенных рабочих дней

В модели была сделана консервативная оценка числа дней с временной утратой трудоспособности (ВУТ): были учтены только дни госпитализации, приходящиеся на лиц, занятых в экономике. Согласно этой оценке, за год раком молочной железы было обусловлено как минимум 927 тыс. дней ВУТ (662,1 тыс. рабочих дней), в среднем около 28–30 дней ВУТ на 1 пациентку, занятую в экономике. Также было рассчитано, что в связи с выходом на инвалидность по причине РМЖ было пропущено порядка 1,66 млн рабочих дней. Распределение числа пропущенных рабочих дней в зависимости от стадии заболевания показано на рисунке 10.

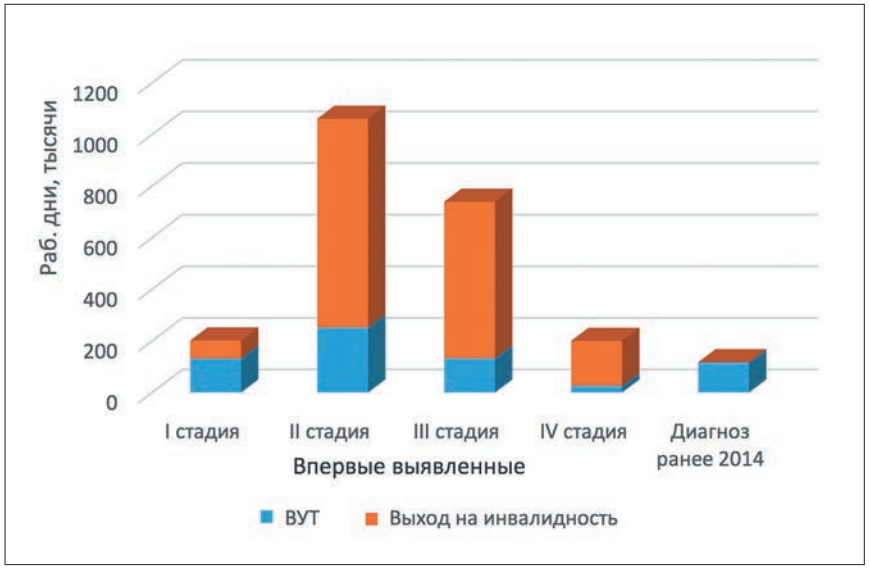

Рис. 10. **Распределение числа пропущенных рабочих дней в зависимости от стадии РМЖ и давности постановки диагноза.**

Экономическое бремя рака молочной железы

Структура экономического бремени

Рассчитанная в настоящем исследовании общая величина годового экономического бремени, обусловленного РМЖ, составила более 34,76 млрд руб. Однако результаты расчета этой величины зависят от подхода к оценке непрямых (косвенных) затрат. В рамках основного анализа нами был использован метод фрикционных затрат, при котором учитывается только ущерб, возникающий в течение непродолжительного периода, необходимого для замещения выбывшего работника. При таком подходе основную долю экономического бремени РМЖ составили прямые медицинские затраты – 69%, тогда как непрямые затраты – всего 10%. Также нами были рассчитаны непрямые затраты в соответствии с традиционной, рекомендованной официальными документами, методикой человеческого капитала, согласно которой ущерб ВВП наносится в течение всего нереализованного периода экономической активности больного, начиная с момента его выбытия в связи со смертью или выходом на инвалидность [37]. Хотя в силу ограниченности доступных данных мы учитывали только ущерб, обусловленной смертностью, и проводили дисконтирование по ставке 5%, размер экономического бремени, определявшийся по этой методике, вырос до 84,4 млрд руб., доля непрямых затрат возросла до 63%, а на прямые медицинские затраты пришлось всего 28%. При этом недисконтированная величина непрямых затрат составила почти 75 млрд руб. (рис. 11).

В дальнейшем анализ проводился с использованием величины непрямых затрат, рассчитанной методом фрикционных затрат.

Бóльшая часть экономического бремени (61,7%) приходится на впервые выявленных пациенток, несмотря на то, что эта группа значительно малочисленнее, чем группа пациенток с диагнозом РМЖ, поставленным более года назад (рис. 12).

Усредненные затраты на 1 пациента оказались самыми высокими в группе с III стадией заболевания, но при этом медицинские затраты на больных с III и IV стадией были практически равны (табл. 4).

Структура экономического бремени различалась в зависимости от давности постановки диагноза: прямые немедицинские затраты играют значительно

Рис. 11. **Структура экономического бремени РМЖ в зависимости от метода оценки непрямых затрат.**

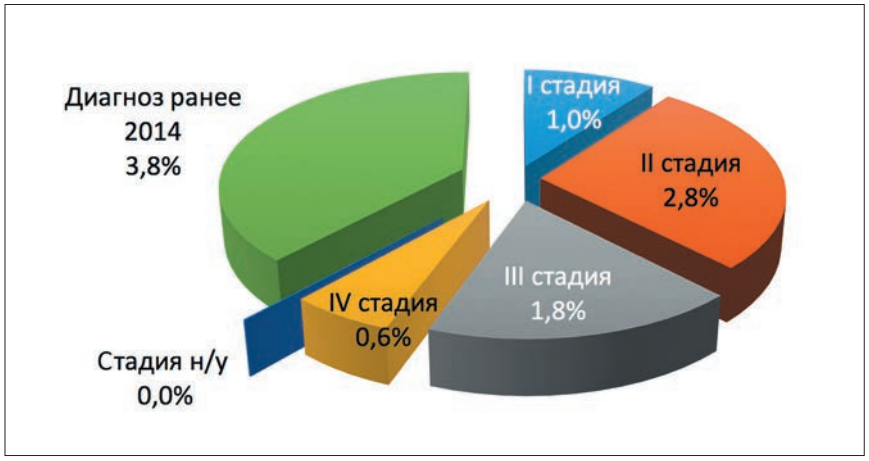

Рис. 12. **Распределение экономического бремени в зависимости от давности постановки диагноза и стадии заболевания.**

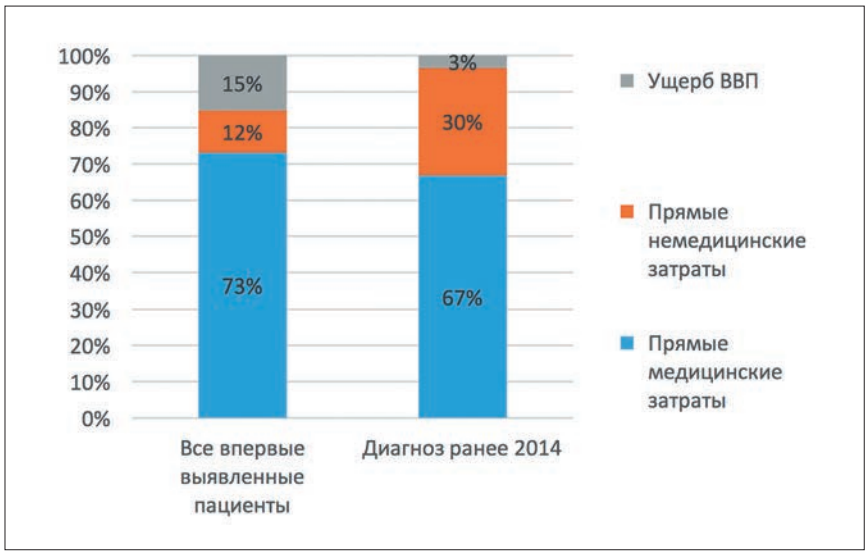

Рис. 13. **Структура экономического бремени в зависимости от давности постановки диагноза РМЖ.**

бóльшую роль в формировании экономического бремени в группе пациенток с диагнозом, поставленным более года назад. Однако более половины экономического бремени в обеих группах составляют прямые медицинские затраты (рис. 13).

Бóльшая часть прямых медицинских затрат связана с оказанием медицинской помощи: на неё идёт от 60% до 67% всех медицинских затрат. При этом наибольшие затраты приходятся на химиотерапию: у пациентов с IV стадией РМЖ они составили 57% от всех медицинских затрат. Следующий по затратности вид лечения – хирургическое, но на него приходится только порядка 14% медицинских затрат у впервые выявленных пациентов (табл. 5, рис. 14).

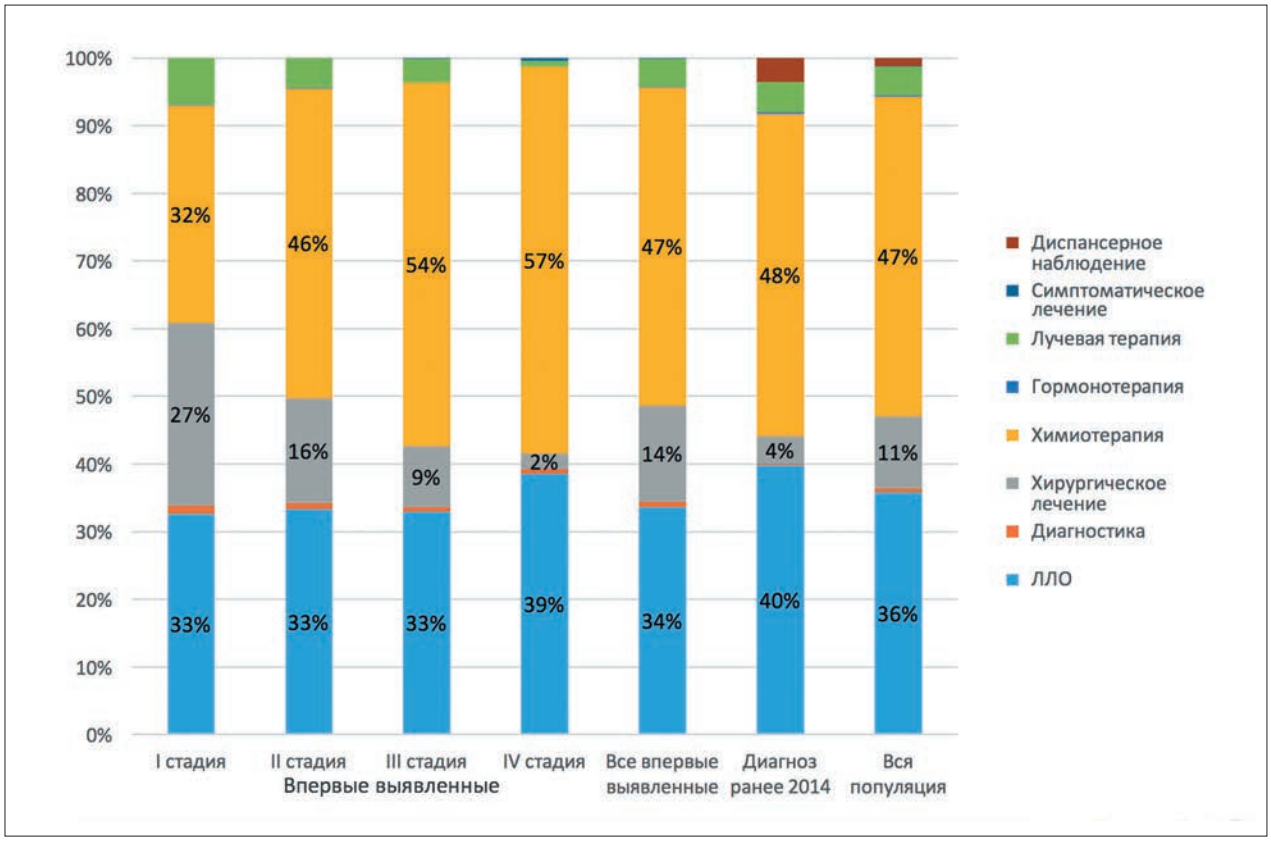

Рис. 14. **Структура прямых медицинских затрат.**

Примечание. ЛЛО – льготное лекарственное обеспечение.

Таблица 4. Результаты оценки годового экономического бремени РМЖ в РФ

Вид затрат		Впервые выявленные больные						Диагноз ранее 2014 г.	Вся популяция
		I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия	стадия н/у	Все		
Прямые медицинские затраты	на всю популяцию	2 609 731 345	6 862 933 355	4 509 584 587	1 659 890 997	36 184 099	15 678 324 384	8 246 858 709	23 925 183 092
	в среднем на 1 пациента	181 799	253 554	329 503	324 895	59 513	257 761	15 466	40 275
Прямые немедицинские затраты	на всю популяцию	269 096 452	1 208 913 540	822 644 638	218 032 346	1 229 646	2 519 916 623	4 526 609 438	7 046 526 061
	в среднем на 1 пациента	18 746	44 664	60 108	42 676	2022	41 429	8489	11 862
Ущерб ВВП (метод фрикционных затрат)	на всю популяцию	638 042 256	1 523 774 971	885 918 246	199 240 385	3 759 603	3 250 735 461	534 853 283	3 785 588 744
	в среднем на 1 пациента	44 447	56 296	64 732	38 998	6184	53 444	1003	6373

Примечание. Здесь и в табл. 5, 6: н/у – не установлена.

Таблица 5. Прямые медицинские затраты в течение года, обусловленные РМЖ

Вид затрат	Впервые выявленные больные						Диагноз ранее 2014 г.	Всего
	I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия	стадия н/у	Все		
На льготное лекарственное обеспечение (федеральный и региональный бюджеты)	853 247 004	2 290 828 536	1 488 226 159	640 615 758	0	5 272 917 458	3 285 693 447	8 558 610 904
Диагностика	30 830 961	58 119 032	29 385 042	10 963 486	649 258	129 947 779	14 089 631	144 037 409
Хирургическое лечение	702 931 636	1 065 055 849	402 563 420	37 931 349	4 649 986	2 213 132 240	339 762 482	2 552 894 722
Химиотерапия	841 442 258	3 142 544 202	2 425 195 062	949 413 028	29 422 804	7 388 017 355	3 923 270 518	11 311 287 873
Гормонотерапия	2 605 238	3 817 644	1 031 621	476 354	27 620	7 958 477	25 741 029	33 699 506
Лучевая терапия	178 059 726	301 315 017	161 509 048	14 219 464	1 167 620	656 270 875	368 369 339	1 024 640 213
Симптоматическое лечение	614 521	1 253 075	1 674 235	6 271 558	266 812	10 080 201	1 540 691	11 620 892
Диспансерное наблюдение	0	0	0	0	0	0	288 391 572	288 391 572

Таблица 6. Годовые прямые немедицинские и непрямые затраты, обусловленные РМЖ

Вид затрат		Впервые выявленные больные						Диагноз ранее 2014 г.	Всего
		I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия	стадия н/у	Все		
Прямые немедицинские затраты	в связи с ВУТ	198 413 224	377 501 448	199 098 022	39 157 454	1 229 646	815 399 795	174 933 494	990 333 289
	в связи с инвалидностью	70 683 228	831 412 092	623 546 616	178 874 892	0	1 704 516 828	4 351 675 944	6 056 192 772
Ущерб ВВП (метод фрикционных затрат)	в связи с ВУТ	606 641 768	1 154 198 000	608 735 517	119 722 601	3 759 603	2 493 057 489	534 853 283	3 027 910 772
	в связи с инвалидностью	31 400 488	369 576 971	277 182 729	79 517 784	0	757 677 972	0	757 677 972

Таблица 7. Доверительные интервалы величин затрат, формирующих экономическое бремя РМЖ

Группа пациентов	Прямые медицинские затраты	Прямые немедицинские затрата	Непрямые затраты
I стадия	2,61 (2,26–3,00)	0,27 (0,25–0,29)	0,64 (0,59–0,69)
II стадия	6,86 (5,98–7,91)	1,21 (1,06–1,38)	1,52 (1,42–1,63)
III стадия	4,51 (3,92–5,20)	0,82 (0,70–0,95)	0,89 (0,82–0,96)
IV стадия	1,66 (1,35–2,01)	0,22 (0,18–0,25)	0,20 (0,18–0,22)
стадия н/у	0,04 (0,02–0,06)	0	0
Все впервые выявленные пациенты	15,68 (13,81–17,95)	2,52 (2,20–2,87)	3,25 (3,08–3,43)
Пациенты, диагностированные ранее 2014	8,25 (8,09–12,70)	4,53 (3,71–5,42)	0,53 (0,40–0,70)
Вся популяция	23,93 (21,99–30,41)	7,05 (5,91–8,29)	3,79 (3,56–4,02)

** В скобках указан 95% доверительный интервал, полученный при вероятностном анализе чувствительности.*

Основная доля прямых немедицинских затрат связана с инвалидностью, в то время как бóльшая часть непрямых затрат обусловлена временной утратой трудоспособности, что можно объяснить спецификой использованной методики расчета.

На основании проведенного вероятностного анализа чувствительности были определены 95% доверительные интервалы для затрат, формирующих экономическое бремя РМЖ (табл. 7)

ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках настоящего исследования впервые в РФ была проведена оценка СЭБ РМЖ с позиции государства на основании информации о реальной практике оказания медицинской и социальной помощи больным с данным ЗНО. Было показано, что прямые медицинские расходы, обусловленные РМЖ, за год составляют порядка 23,93 млрд руб., а затраты на выплаты пенсий по инвалидности и пособий по ВУТ – около 7,05 млрд руб.

Величина непрямых затрат изменялась в десятки раз в зависимости от выбора подхода к их оценке. При выборе метода фрикционных затрат они составляли 3,79 млрд руб., в то время как при определении методом человеческого капитала – 53,5 млрд руб. даже при использовании дисконтирования. Аналогичные результаты были получены в зарубежном исследовании, где сравнивались результаты двух методов расчета затрат, обусловленных преждевременной утратой трудоспособности вследствие рака предстательной железы и РМЖ. Так, затраты при использовании метода человеческого капитала составили 193,4 тыс. евро, а при использовании метода фрикционных затрат – только 8103 евро [31]. О том, какой из методов является предпочтительным, споры ведутся до настоящего времени. Метод человеческого капитала был подвергнут серьёзной критике: указывалось на вероятность существенной переоценки непрямых затрат, а также на то, что при расчетах данным методом значительно больший вес приобретают потенциальные, а не реальные потери. В то же время метод фрикционных затрат критикуют за неадекватное отражение в денежной форме ценности утраты здоровья и трудоспособности [29, 30, 32]. Следует отметить, что, несмотря на многочисленные критические публикации, метод человеческого капитала всё еще остается наиболее используемым для оценки экономического бремени заболеваний [31]. Мы проводили расчеты и тем и другим методом, чтобы иметь возможность сравнения.

Также как и в других наших исследованиях по оценке бремени ЗНО [8], в настоящей работе показано, что основные затраты происходят в первый год после постановки диагноза. Аналогичные результаты были получены и в зарубежных исследованиях: так, в США затраты на 1 пациентку с РМЖ в течение первого года после постановки диагноза оцениваются в 27 693 долл., а в последующие годы – 2207 долл. [38].

Несмотря на небольшой размер социальных выплат, прямые немедицинские затраты в РФ составляют практически 30% экономически бремени РМЖ у пациенток, диагностированных более года назад, однако медицинские затраты по-прежнему играют ведущую роль. Значительная величина медицинских затрат при РМЖ была продемонстрирована и зарубежными специалистами. Так, по данным анализа, изучавшего экономическое бремя, обусловленное злокачественными новообразования в странах Европейского Союза, РМЖ занял первое место по медицинским затратам– 6,73 млрд евро. По общим затратам, включавшим также непрямые затраты, рассчитанные с использованием метода человеческого капитала, и оценку затрат на оказание помощи и уход со стороны родственников и близких, РМЖ уступил только раку легких: затраты на эти ЗНО составили 15 млрд евро и 18,8 млрд евро, соответственно [39]. Следует учесть, что в силу методических особенностей данного типа исследований мы не можем оценить ни достаточность этих медицинских затрат, ни тем более их эффективность. О том, что в

РФ имеется определенное отставание в борьбе с РМЖ по сравнению с европейскими странами и США, мы можем косвенно судить по более высокой смертности от РМЖ в РФ на фоне значительно более низкой заболеваемости, показанной при проведении анализа эпидемиологической ситуации в настоящем исследовании.

По сравнению с результатами исследований по оценке СЭБ ЗНО, проводившихся нами ранее, в настоящей работе для РМЖ была получена очень высокая величина СЭБ, практически в 10 раз превышающая величину СЭБ ЗНО предстательной железы, которая была самой высокой в предшествующих исследованиях – 3,7 млрд руб. [8]. Это объясняется целым рядом факторов, в том числе значительно большим размером (более чем в 5 раз) популяции больных РМЖ, их более молодым возрастом, более агрессивной тактикой лечения, предполагающей повторные курсы химиотерапии даже на ранних стадиях. Кроме того, конечно, значительную роль сыграло использование для расчета затрат на медицинскую помощь тарифов, основывающихся на КСГ и более точно отражающих затраты в системе ОМС, что было невозможно в момент проведения наших первых исследований.

Ограничения настоящего исследования связаны, в первую очередь, с недостаточной доступностью информации, необходимой для выполнения расчетов. Так, при проведении оценки затрат на медицинскую помощь мы опирались на данные территориальных раковых регистров. Поскольку до настоящего момента не утверждены ни стандарты представления информации в указанных регистрах, ни процедуры проверки её качества, мы провели проверку репрезентативности используемых сведений, сравнивая их со значениями показателей, определенных по данным федерального статистического наблюдения, и результаты оказались удовлетворительными. Однако в ряде региональных регистров были отмечены случаи начала симптоматического лечения на I–II стадии РМЖ (менее 1%). Это могло быть как результатом первоначально неверной постановки диагноза, так и ошибкой ввода. Поскольку определить истинную причину не представлялось возможным, мы не вносили никаких корректив, и эти данные вошли в модель.

При этом также следует отметить, что, вероятно, в целом число случаев начала симптоматического лечения, а, следовательно, и обусловленные им затраты в нашем исследовании недооценены. В интервью эксперты-онкологи отмечали, что пациенты, получающие симптоматическое лечение, зачастую фактически выпадают из поля зрения онкологической службы, переходя под патронаж участковых терапевтов, и потому информация по ним и по оказываемой им помощи очень ограничена.

В целом, в своем исследовании мы старались дать минимальную достоверную оценку затрат. Примером может служить определение затрат на таргетную терапию. В 2014 г. проведение этой терапии у пациенток с РМЖ могло оплачиваться двумя путями: через систему ОМС и через ЛЛО. Поскольку каких-либо данных о том, как часто оплачивалась таргетная терапия через систему ОМС, у нас не было, мы пошли на консервативное допущение, что таргетная терапия финансировалась только систему ЛЛО. То, что это являлось одним из наиболее распространенных вариантов, было подтверждено результатами опроса экспертов. Далее мы распределили затраты на таргетную терапию в рамках ЛЛО между группами больных пропорционально ожидаемому числу пациенток с HER2+ статусом, так как это лечение им показано независимо от стадии заболевания, по данным обзоров Кокрановского сообщества, таргетная терапия статистически значимо увеличивает общую продолжительность жизни не только при метастатическом, но и при раннем РМЖ [40, 41]. Однако эксперты неоднократно указывали на то, что в силу ограниченной доступности высокозатратного метода лечения, скорее всего, оно будет назначаться только пациенткам с метастатическим РМЖ, поэтому вероятно в данном случае мы недооцениваем реальные затраты на лечение больных с IVстадией.

На основании данных о числе лиц с ЗНО, впервые признанных инвалидами, а также литературных данных нами было смоделировано число инвалидов по причине РМЖ. По нашим оценкам, более 50% впервые выявленных больных с РМЖ выйдет на инвалидность. Это выше оценок, приводимых в литературе – порядка 34% [7]. По мнению экспертов, сделанная нами оценка достаточно реалистична, а её высокое значение объясняется тем, что проведение курсов химиотерапии требует длительного времени, превышающего максимально возможное время нахождения на больничном листе. То, что многие женщины с РМЖ вынуждены прекращать работу в период проведения лечения, отмечают и зарубежные авторы [42]. С другой стороны, нельзя исключить вероятность того, что выход на инвалидность является еще и вариантом обеспечения доступа к дорогостоящим лекарственным препаратам.

Таким образом, в представленном исследовании была получена оценка социально-экономического бремени РМЖ в РФ на настоящий момент. Это исследование может стать базовым как для последующих клинико-экономических исследований, изучающих новые технологии диагностики и лечения РМЖ, так и для оценки влияния недостаточного финансирования на исходы РМЖ.

ВЫВОДЫ

1. РМЖ является самым распространенным онкологическим заболеванием в России; число больных, состоящих на учете в онкологических учреждениях, на конец 2014 г. составило практически 600 тысяч че-

ловек. РМЖ также является одной из ведущих причин онкологической смертности населения и занимает первое место как причина смертности женщин трудоспособного возраста.

2. В течение последних десятилетий наблюдается благоприятная тенденция к снижению смертности по причине РМЖ на фоне роста заболеваемости РМЖ с увеличением доли больных, выявляемых на ранних стадиях. Однако по сравнению с эпидемиологическими данными стран Европы и США наблюдается значительное отставание.

3. Согласно результатам проведенного моделирования, около 20% всей популяции больных РМЖ составляют женщины трудоспособного возраста. Среди впервые выявленных больных около 27 тыс. человек (44,4%) заняты в экономике. В то же время по причине РМЖ в течение года получают инвалидность более 34 тыс. женщин (более 50% от всех впервые выявленных).

4. Бóльшая часть амбулаторных посещений осуществляется в связи с диспансерным наблюдением (69%). Оказание медицинской помощи в условиях дневного стационара производится в большем объеме, чем в круглосуточном стационаре; основной целью госпитализации в дневной стационар является проведение химиотерапии, а в круглосуточный – хирургического вмешательства.

5. Общая величина экономического бремени РМЖ составила 34,76 млрд руб. при расчете непрямых затрат методом фрикционных затрат и 84,4 млрд руб., при расчете методом человеческого капитала. Наибольшие средние затраты приходятся на больных с III стадией заболевания, однако средние медицинские затраты на больных с III и IV стадией практически одинаковы.

6. Основные затраты приходятся на первый год после постановки диагноза РМЖ. Ведущую роль в формировании социально-экономического бремени и в первый, и в последующие годы играют медицинские затраты, среди которых бóльшую часть составляют затраты на химиотерапию и льготное лекарственное обеспечение. Однако для группы пациенток с диагнозом, поставленным более года назад, значительно возрастает роль затрат на выплаты пособий по временной утрате трудоспособности и пенсий по инвалидности, которые в совокупности составляют около 30% экономического бремени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования было продемонстрировано, что РМЖ обусловливает значительное социально-экономическое бремя в РФ, при этом значительную роль играют не только затраты на оказание медицинской помощи, но и затраты на выплату пенсий по инвалидности и пособий по временной утрате трудоспособности.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВОЗ. Global status report on noncommunicable diseases 2014. 2014. URL: http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/ (дата обращения: 26.09.2015).
2. 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.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2015: 236 с.
4. IMS Institute. Innovation in Cancer Care and Implications for Health Systems: Global Oncology Trend Report Exhibits. 2014. URL: http://www.imshealth.com/portal/site/imshealth/menuitem.762a961826aad98f53c753c71ad8c22a/?vgnextoid=52a28138539b5410VgnVCM10000076192ca2RCRD&vgnextfmt=default (дата обращения: 17.09.2014).
5. Бюллетень Всемирной организации здравоохранения. 2015; 93(5): 283–360.
6. Нгуен Т. Т. Т. Фармакоэкономический анализ лечения HER2-положительного рака молочной железы. Автореф. дис. … канд. фарм. наук. ГОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. Пятигорск, 2011.
7. Ягудина Р. И., Зинчук И. Ю. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного средства Таксотер®(Доцетаксел) в лечении рака молочной железы. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2013; 6(3). 31–35.
8. Игнатьева В. И. Оценка социально-экономического бремени злокачественных новообразований четырех локализаций с использованием унифицированной методики. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2014; № 7–8: 15–22.
9. Игнатьева В. И., Авксентьева М. В. Анализ методологических особенностей исследований по изучению социально-экономического бремени заболеваний в РФ в рамках разработки стандартной методики анализа стоимости болезни с целью ее использования в оценке технологий здравоохранения. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2014; № 3: 3–11.
10. Ignatyeva V. I., Derkach E. V., Avxentyeva M. V., Omelyanovsky V. V. The cost of melanoma and kidney, prostate, and ovarian cancers in Russia. Value in Health Regional Issues. 2014; 4(1): 58–65.
11. Игнатьева В. И., Деркач Е. В., Омельяновский В. В., Авксентьева М. В. Методические проблемы оценки экономического бремени злокачественных новообразований в Российской Федерации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012; 2(8): 79–86.
12. Поддубная И. В., Колядина И. В., Калашников Н. Д., Борисов Д. А., Макарова М. В. Популяционный «портрет» рака молочной железы в России: анализ данных российского регистра. Современная онкология. 2015; 17(1): 25–29.
13. Поддубная И. В., Франк Г. А., Ягудина Р. И., Королева Н. И., Завалишина Л. Э. Эпидемиологическая программа скрининга HER2-статуса у больных раком молочной железы: результаты 2014 года. Современная онкология. 2015; 17(3): 53–60.
14. Авксентьева М. В., Богин В. И., Деркач Е. В., Омельяновский В. В., Стенина М. Б., Тараканов А. В., Фролов М. Ю. Лекарственные препараты, отпущенные больным раком молочной железы в рамках программ лекарственного обеспечения населения. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2016; 9(3): 8–18. DOI:10.17749/2070-4909.2016.9.3.008-018.
15. Постановление Правительства РФ от 19 декабря 2015 г. № 1382 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016 год».
16. Письмо Минздрава России № 11-9/10/2-7938 и Федерального фонда ОМС № 8089/21-и от 24 декабря 2015 г. «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств ОМС». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_191128/ (дата обращения: 15.06.2016).
17. Захарченко Н. А., Мамаева Д. З. Опыт работы бюро онкологического профиля ФГБ ФБ МСЭ за 2010-2011гг. по освидетельство-

ванию граждан. Медико-социальные проблемы инвалидности. 2012; № 4: 51–56.

18. Гапоненко В. В., Непомнящая О. В., Рыжкова В. А., Куртсеитова Д. С. Анализ первичной инвалидности взрослого населения Томской области вследствие злокачественных новообразований за период 2010 – 2012 гг. Медико-социальные проблемы инвалидности. 2013; № 4: 67–70.
19. Братусь Г. А. Инвалидность и профессиональная реабилитация женщин после радикального лечения рака молочной железы. Вестник новых медицинских технологий. 2008; 15(3): 51.
20. Викторова Л. В., Иванова Р. М. Заболеваемость и первичная инвалидность при злокачественных новообразованиях в Российской Федерации, Приволжском федеральном округе и Чувашской республике за период 2001-2014 гг. Медико-социальные проблемы инвалидности. 2016; № 1: 77–82.
21. Бериева Л. М., Закаева А. Г. Анализ основных показателей первичной инвалидности вследствие злокачественных новообразований у взрослого населения. Медико-социальные проблемы инвалидности. 2011; № 2: 97–99.
22. Домашенко А. А. Анализ инвалидности вследствие злокачественных новообразований в Ростовской области с учетом нозологической формы. Медико-социальные проблемы инвалидности. 2013; № 2: 76–78.
23. Темирханова К. Т. Социально-гигиеническая и клинико-экспертная характеристика инвалидности вследствие злокачественных новообразований в республике Дагестан. Медико-социальные проблемы инвалидности. 2012; № 1: 106–108.
24. Клейменова Н. В., Мельник Е. В. Анализ первичной инвалидности взрослого населения вследствие злокачественных новообразований за 2008-2010 гг. в Челябинской области. Медико-социальные проблемы инвалидности. 2011; № 4: 73–77.
25. Бадоева З. А., Амбалова С. А., Медоева А. А., Козырева Ф. У., Цаболова Л. К. Медико-социальные аспекты и тенденции распространенности онкологических заболеваний в республике Северная Осетия–Алания. Фундаментальные исследования. 2015; 1(1): 17–22. URL: https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=36757 (дата обращения: 12.10.2016).
26. Гуркин В. В. Состояние и динамика первичной инвалидности вследствие злокачественных новообразований в Тульской области. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2000; № 3: 34–36.
27. Головнин И. В., Ряполова Т. Ю. Характеристика первичной инвалидности вследствие злокачественных новообразований, по данным Костромской области. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2000; № 1: 24–26.
28. Здравоохранение в России 2015. Статистический сборник. Москва 2015. URL: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2015/zdrav15.pdf.
29. Tarricone R. Cost-of-illness analysis. What room in health economics? Health Policy. 2006; 77(1): 51–63.
30. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Drummond M. – 3rd edition. Oxford: Oxford University Press, 2005.
31. Hanly P., Timmons A., Walsh P. M., Sharp L. Breast and prostate cancer productivity costs: a comparison of the human capital approach and the friction cost approach. Value Health. 2012; 15(3): 429–36.
32. Koopmanschap M. A. Cost-of-illness studies. Useful for health policy? Pharmacoeconomics. 1998; 14(2): 143–8.
33. Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada [3-rd Edition]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2006. 2006. URL: https://www.cadth.ca/media/pdf/186_EconomicGuidelines_e.pdf (дата обращения: 02.03.2014).
34. Приказ Минэкономразвития России № 192, Минздравсоцразвития России № 323н, Минфина России № 45н, Росстата № 113 от 10.04.2012 «Об утверждении Методологии расчета экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения». 2012. URL: http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=129302 (дата обращения: 06.02.2014).
35. Злокачественные новообразования в России. Обзор статистической информации за 1993-2013 гг. Петрова Г. В., Каприн А. Д., Грецова О. П., Старинский В. В. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2015: 511 с.
36. GLOBOCAN 2012. International Agency for Research on Cancer. URL: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx (дата обращения: 26.07.2016).
37. Приказ Минэкономразвития России № 192, Минздравсоцразвития России № 323н, Минфина России № 45н, Росстата № 113 от 10.04.2012 «Об утверждении Методологии расчета экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения». URL: http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=129302.
38. Mariotto A. B., Yabroff K. R., Shao Y., Feuer E. J., Brown M. L. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010-2020. J Natl Cancer Inst. 2011; 103(2): 117–28.
39. Luengo-Fernandez R., Leal J., Gray A., Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. Lancet Oncol. 2013; 14(12): 1165–74.
40. Balduzzi S., Mantarro S., Guarneri V., Tagliabue L., Pistotti V., Moja L., D'Amico R. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2014.10.1002/14651858.CD006242.pub2 № 6. – С. CD006242.
41. Moja L., Tagliabue L., Balduzzi S., Parmelli E., Pistotti V., Guarneri V., D'Amico R. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012.10.1002/14651858.CD006243.pub2 № 4. – С. CD006243.
42. Neumark D., Bradley C. J., Henry M., Dahman B. Work Continuation While Treated FOR Breast Cancer: the Role of Workplace Accommodations. Ind Labor Relat Rev. 2015; 68(4): 916–954.

REFERENCES

1. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2014. 2014. URL: http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/ (last accessed date: 26.09.2015).
2. Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality). Eds. by A. D. Kaprin, V. V. Starinsky, G. A. Petrova. M.: FSBE «P. A. Hertzen Moscow Cancer Research Institute» of the Ministry of Health of Russia, 2014. (In Russ.).
3. State of cancer care in Russia in 2014. Eds. by A. D. Kaprina, V. V. Stalinskogo, G. V. Petrova. M.: FSBE «P. A. Hertzen Moscow Cancer Research Institute» of the Ministry of Health of Russia, 2015. (In Russ.).
4. IMS Institute. Innovation in Cancer Care and Implications for Health Systems: Global Oncology Trend Report Exhibits. 2014. URL: http://www.imshealth.com/portal/site/imshealth/menuitem.762a961826aad98f53c753c71ad8c22a/?vgnextoid=52a28138539b5410VgnVCM10000076192ca2RCRD&vgnextfmt=default (last accessed date: 17.09.2014).
5. Bulletin of the World Health Organization. 2015; 93(5): 283–360.
6. Nguyen T. T. T. Pharmacoeconomic analysis of treatment of HER2-positive breast cancer. Abstract. dis. kand. farm. Sciences. Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy Russian Ministry of Health. Pyatigorsk, 2011.
7. Yagudina R. I., Zinchuk I.Y. Pharmacoeconomic Analysis of Docetaxel in the Adjuvant Therapy of Breast Cancer. PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2013; 6(3): 31–35.
8. Ignatieva V. I. Assessment of Social and Economic Burden of Cancer of Four Localizations with Standardized Methodology. Problems of standardization in health care. 2014; № 7–8: 15–22.
9. Ignatieva V. I., Avxentyeva M. V. The Analysis of Methodologic Characteristics of Researches on Social and Economic Burden of Diseases in Russia in the Frames of Development of Standard Cost of Illness Methodology for the Health Technology Assessment. PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2014; № 3: 3–11.
10. Ignatyeva V. I., Derkach E. V., Avxentyeva M. V., Omelyanovsky V. V. The cost of melanoma and kidney, prostate, and ovarian cancers in Russia. Value in Health Regional Issues. 2014; 4(1): 58–65.
11. Ignatyeva V. I., Dergach E. B., Omelyanovskiy V. V., Avxentyeva M. V. Methodological Problems of Evaluating the Economic Burden of Ma-

lignant Tumors in Russia . Medical Technologies. Assessment and Choice. 2012; 2(8): 79–86.

12. Poddubnaya I. V., Kolyadina I. V., Kalashnikov N. D., Borisov D. A., Makarova M. V. A population-based portrait of breast cancer in Russia: a cancer register-based analysis in russian. Journal of modern oncology. 2015; 17(1): 25–29.
13. Poddubnaya I. V., Frank G. A., Yagudina R. I., Koroleva N. I., Zavalishina L. E. The results of Epidemiological HER2 screening program in patients with breast cancer in 2014. Journal of modern oncology. 2015; 17(3): 53–60.
14. Avxentyeva M. V., Bogin V. I., Derkach E. V., Omelyanovskiy V. V., Stenina M. B., Tarakanov A. V., Frolov M. Y. Drugs provided to breast cancer patients within the state programs of drug supply. PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2016; 9(3): 8–18. (In Russ.). DOI:10.17749/2070-4909.2016.9.3.008-018.
15. The RF Government decree of December 19, 2015 № 1382 «The Programme of state guarantees of free rendering to citizens of medical aid for 2016».
16. Letter of the Ministry of health of Russia № 11-9/10/2-7938 and the Federal mandatory medical insurance Fund № 8089/21-24 Dec 2015 «On methodical recommendations on the methods of payment for medical care at the expense of means OMS». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_191128/ (last accessed date: 15.06.2016).
17. Zakharchenko N. A., Mamaeva D. Z. An experience of the work of a bureau of oncological profile of the FSBI FBMSE for 2010-2011 years on the examination of citizens. Medical-Social Problems of Disability. 2012; № 4: 51–56.
18. Gaponenko V. V., Nepomnyaschaya O. V., Ryzhkova V. A., Kurtseitova D. S. Analisis of primary disability of adult pooulatijn caused by malignant tumors in dynamics for the period 2010 – 2012 years in Tomsk area. Medical-Social Problems of Disability. 2013; № 4: 67–70.
19. Bratus G. A. The Disability and Professional Rehabilitation in Women after Radical Treatment of Comedocarcinoma. Journal of New Medical Technologies. 2008; 15(3): 51.
20. Victorova L. V., Ivanova R. M. Morbidity and primary disability of malignancy in the Russian Federation, the Volga Federal District and the Chuvash Republic for the period of 2001 – 2014 years. Medical-Social Problems of Disability. 2016; № 1: 77–82.
21. Berieva L. M., Zakayeva A. G. Analysis of principal indicators of primary disability in consequence of malignant tumors in the adult population of the RSO-Alaniya. Medical-Social Problems of Disability. 2011; № 2: 97–99.
22. Domashenko A. A. An analysis of disability in consequence of malignant tumors in the Rostov region considering a nosologic form. Medical-Social Problems of Disability. 2013; № 2: 76–78.
23. Temirkhanova K. T. The ranking of the administrative units of the North-Caucasian Federal district on the level of disability due to malignant tumors considering the group of disability. Medical-Social Problems of Disability. 2012; № 1: 106–108.
24. Kleimenova N. V., Melnik E. V. Analysis of Primary Disability of Adult Population Caused by Malignant Tumors for 2008-2010 Years in the Chelyabinsk Area. Medical-Social Problems of Disability. 2011; № 4: 73–77.
25. Badoeva Z. A., Ambalova S. A., Medoeva A. A., Kozyreva F. U., Tsabolova L. K. Medico-Social Aspects and Cancer Prevalence Trends in the North Ossetia–Alania Republic. Fundamental research. 2015; 1(1): 17–22. URL: https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=36757 (last accessed date: 12.10.2016).
26. Gurkin V. V. State and dynamics of primary disability due to malignant neoplasms in the Tula region. Medical-social expert evaluation and rehabilitation. 2000; № 3: 34–36.
27. Golovnin I. V., Ryapolova T. Y. Characteristics of primary disability due to malignant neoplasms, according to the Kostroma region. Medical-social expert evaluation and rehabilitation. 2000; № 1: 24–26.
28. Health care in Russia 2015. The statistical compilation. Moscow 2015. URL: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2015/zdrav15.pdf.
29. Tarricone R. Cost-of-illness analysis. What room in health economics? Health Policy. 2006; 77(1): 51–63.
30. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Drummond M. – 3rd edition. Oxford: Oxford University Press, 2005.
31. Hanly P., Timmons A., Walsh P. M., Sharp L. Breast and prostate cancer productivity costs: a comparison of the human capital approach and the friction cost approach. Value Health. 2012; 15(3): 429–36.
32. Koopmanschap M. A. Cost-of-illness studies. Useful for health policy? Pharmacoeconomics. 1998; 14(2): 143–8.
33. Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada [3-rd Edition]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2006. 2006. URL: https://www.cadth.ca/media/pdf/186_EconomicGuidelines_e.pdf (date of access: 02.03.2014).
34. Order of the Ministry of economic development of Russia № 192, the health Ministry of Russia № 323н, the Ministry of Finance of the Russian Federation № 45n, Rosstat №. 113 of 10.04.2012 «On approving the Methodology for calculating economic losses from mortality, morbidity and disability of population». 2012. URL: http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=129302 (date of access: 06.02.2014).
35. Malignant neoplasms in Russia. An overview of statistical information for 1993-2013 . Eds. by G. A. Petrova, A. D. Kaprin, Gretsova O. P., V. V. Starinsky, M.: FSBE «P. A. Hertzen Moscow Cancer Research Institute» of the Ministry of Health of Russia, 2015. (In Russ.).
36. GLOBOCAN 2012. International Agency for Research on Cancer. URL: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx (date of access: 26.07.2016).
37. Order of the Ministry of economic development of Russia № 192, the health Ministry of Russia № 323н, the Ministry of Finance of the Russian Federation № 45n, Rosstat № 113 of 10.04.2012 «On approving the Methodology for calculating economic losses from mortality, morbidity and disability of population». URL: http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=129302.
38. Mariotto A. B., Yabroff K. R., Shao Y., Feuer E. J., Brown M. L. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010-2020. J Natl Cancer Inst. 2011; 103(2): 117–28.
39. Luengo-Fernandez R., Leal J., Gray A., Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. Lancet Oncol. 2013; 14(12): 1165–74.
40. Balduzzi S., Mantarro S., Guarneri V., Tagliabue L., Pistotti V., Moja L., D'Amico R. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2014.10.1002/14651858.CD006242.pub2 № 6. – С. CD006242.
41. Moja L., Tagliabue L., Balduzzi S., Parmelli E., Pistotti V., Guarneri V., D'Amico R. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012.10.1002/14651858.CD006243.pub2 № 4. – С. CD006243.
42. Neumark D., Bradley C. J., Henry M., Dahman B. Work Continuation While Treated FOR Breast Cancer: the Role of Workplace Accommodations. Ind Labor Relat Rev. 2015; 68(4): 916–954.

Сведения об авторах:

Игнатьева Виктория Игоревна

научный сотрудник лаборатории оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, магистр общественного здоровья

Адрес для переписки:

119571, г. Москва, проспект Вернадского, 82, стр.1
Телефон: +7 (495) 699-8965
E-mail: ignateva@hta-rus.ru

Грецова Ольга Петровна

ведущий научный сотрудник Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии, канд. мед. наук

Адрес для переписки:

125252, Москва, ул. Новопесчаная, д.21, кв.35
Телефон: +7 (495) 945-1157
E-mail: g2008f@yandex.ru

Стенина Марина Борисовна

ведущий научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, д-р мед. Наук.

Адрес для переписки:

115478, Москва, Каширское шоссе, д.24
Телефон: +7 (499) 324-2660
E-mail: mstenina@mail.ru

Омельяновский Виталий Владимирович

заведующий лабораторией оценки технологий здравоохранения Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, д-р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

119571, Москва, проспект Вернадского, д.82, стр.1
Телефон: +7 (495) 699-8965
E-mail: vitvladom@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, Москва, проспект Вернадского, д.82, стр.1
Телефон: +7 (495) 699-8965
E-mail: evd@hta-rus.ru

Домбровский Владислав Сергеевич

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, Москва, пр-т Вернадского, д. 82 стр.1
Телефон: +7 (499) 956-9528
E-mail: dombrovlad@gmail.com

Writing committee:

Ignatyeva Viktoria Igorevna

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

Address for correspondence:

Prospekt Vernadskogo 82 str. 1, Moscow, 119571, Russia
Tel: +7 (495) 699-8965
E-mail: ignateva@hta-rus.ru

Gretsova Olga Petrovna

Leading Research Fellow at the Russian Center for Information Technology and Epidemiological Studies in Oncology, PhD

Address for correspondence:

ul. Novopeschanaya 21, app. 35, Moscow, 125252, Russia
Tel: +7 (495) 945-1157
E-mail: g2008f@yandex.ru

Stenina Marina Borisovna

Leading Research Fellow at the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Doctor of Medical Sciences

Address for correspondence:

Kashirskoye shosse 24, Moscow, 115478, Russia
Tel: +7 (499) 324-2660
E-mail: mstenina@mail.ru

Omelyanovsky Vitaly Vladimirovich

Head of Laboratory of Health Technology Assessment, Institute of Applied Economic Studies, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), Doctor of Medical Sciences, Professor

Address for correspondence:

Prospekt Vernadskogo 82 str. 1, Moscow, 119571, Russia
Tel: +7 (495) 699-8965
E-mail: vitvladom@gmail.com

Derkach Elena Vladimirovna

Leading Research Fellow at the Laboratory of Health Technology Assessment, Institute of Applied Economic Studies, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), PhD

Address for correspondence:

Prospekt Vernadskogo 82 str. 1, Moscow, 119571, Russia
Tel: +7 (495) 699-8965
E-mail: evd@hta-rus.ru

Dombrovskiy Vladislav Sergeevich

Research Fellow at the Laboratory of Health Technology Assessment, Institute of Applied Economic Studies, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA)

Address for correspondence:

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

Оценка экономической целесообразности применения цертолизумаба пэгола у больных с болезнью Крона

Деркач Е. В.[1], Веселов А. В.[2], Фролов М. Ю.[3], Авксентьев Н. А.[4, 1], Котс Н. А.[2]

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

[2] Государственный научный центр колопроктологии им. А. Н. Рыжих Минздрава России, Москва, Россия

[3] Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград, Россия

[4] Научно–исследовательский финансовый институт Министерства финансов Российской Федерации, Москва, Россия

Цель. Проведение анализа влияния на бюджет здравоохранения РФ изменения структуры назначений ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) пациентам с болезнью Крона (БК).

Методы. С учетом литературных данных о практике применения у пациентов с БК ингибиторов ФНО-α – инфликсимаба (ИНФ), адалимумаба (АДА) и цертолизумаба пэгола (ЦЗП) – построена модель для оценки расходов системы здравоохранения РФ на данную группу лекарственных препаратов. Модель позволяет оценить изменение расходов в зависимости от частоты использования отдельных лекарственных препаратов. Было принято, что при текущей практике ведения пациентов с БК доли ИНФ, АДА и ЦЗП в структуре назначений ингибиторов ФНО-α составляют 79,07%, 16,57% и 4,36%, а при ожидаемой практике доли этих трех препаратов одинаковы (по 33,33%). Численность группы пациентов, включенных в модель (825 человек), определена на основании статистических и литературных данных. Временной горизонт модели – 5,5 лет.

Результаты. Согласно данным моделирования, при текущей практике ведения 825 пациентов с БК затраты на применение ингибиторов ФНО-α в течение 5,5 лет составляют 2 685,3 млн руб., тогда как в случае внедрения изменений в практику назначений ингибиторов ФНО-α ожидаемые затраты на эту группу составят 2 012,1 млн руб. (экономия – 25,07%).

Заключение. В случае реализации организационных мероприятий, направленных на увеличение доли ЦЗП в структуре назначений ингибиторов ФНО-α пациентам с БК, можно ожидать снижения общих расходов на данную группу лекарственных препаратов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цертолизумаба пэгол, болезнь Крона, анализ влияния на бюджет.

The Evaluation of Economic Efficiency of Certolizumab Pegol in Patients with Crohn's Disease

E. V. Derkach[1], A. V. Veselov[2], M. Yu. Frolov[3], N. A. Avksentyev[1], N. A. Kots[2]

[1] Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russia

[2] A. N. Ryzhikh State Research Center of Coloproctology, Moscow, Russia

[3] Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

[4] Financial Research Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation, Moscow, Russia

The aim of the study was to analyze the impact of the changes in prescription of tumor necrosis factor alpha (TNF-α) in patients with Crohn's Disease (CD) on the budget of health care of the Russian Federation.

Methods. A model was built to evaluate the cost of this group of drugs for health care system of the Russian Federation. The model included literature data on the practice of administration of TNF-α inhibitors (infliximab, INF; adalimumab, ADA; and certolizumab pegol, CZP) in patients with CD. The model enabled to assess the changes of costs depending on the frequency of use of individual drugs. It was assumed that the share of INF, ADA and CZP in the structure of administration of TNF-α inhibitors in the current practice of management of patients with CD was 79.07%, 16.57% and 4.36%, respectively, while in the expected practice, these shares would be equal (33.33%). The number of patients included into the model (825 persons) was determined based on statistical and literature data. The time horizon of the model was 5.5 years.

Results. The modeling showed that the current practice of management of 825 patients with CD generated 2,685.3 million RUB costs for TNF-α inhibitors within 5.5 years. The expected costs after introduction of changes into the practice of administration of TNF-α inhibitors in this group would be 25.07% lower (2,012.1 million RUB).

Conclusion. In case of implementation of organizational measures in order to increase the share of CZP in the structure of prescriptions of TNF-α inhibitors in patients with CD, a decrease of the total cost of this group of drugs should be expected.

KEY WORDS: certolizumab pegol, Crohn's disease, budget impact analysis.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Крона (БК) – хроническое воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся прогрессирующим поражением кишечника [1]. БК имеет значительно меньшую распространенность, чем другие гастроэнтерологические заболевания (3,5 человека на 100 000 населения РФ [2]). Точной статистики по распространённости воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) в России нет. Согласно сводным данным форм статистической отчетности, число госпитализаций в 2013 г. по поводу ВЗК составило 19 183 (из них болезнь Крона – 6 709, язвенный колит – 12 474) [3]. По тяжести течения, частоте осложнений и летальности БК занимает во всем мире одно из ведущих мест в структуре болезней желудочно-кишечного тракта [4]. В течение 10 лет после установления диагноза хирургическое вмешательство в связи с осложнениями или неэффективностью консервативной терапии выполняется у половины пациентов с БК, причем у 35–60% из них в течение 10 лет после операции развивается рецидив заболевания [1]. В условиях отсутствия методов лечения, приводящих к полному излечению пациентов с БК, целями терапии заболевания являются индукция и поддержание ремиссии, профилактика осложнений, предупреждение или – в случае необходимости – своевременное назначение хирургического лечения [1].

В рандомизированных клинических испытаниях продемонстрирована эффективность ингибиторов ФНО-α – инфликсимаба (ИНФ), адалимумаба (АДА), и цертолизумаба пэгола (ЦЗП) – по сравнению с плацебо для индукции и поддержания клинического ответа и ремиссии при умеренной и тяжелой БК [5–14]. Биологические и ретроспективные клинические данные свидетельствуют об одинаковой терапевтической активности указанных препаратов при БК [15]. Однако прямые сравнительные исследования эффективности ингибиторов ФНО-α при БК отсутствуют. Клиническим исходом, влияющим на принятие решения о тактике ведения пациента с БК, является клинический ответ в индукционной и поддерживающей фазах терапии. Результаты сетевого мета-анализа по данному критерию, представленные в публикации Stidham et al. [15], свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий в эффективности ингибиторов ФНО-α у пациентов с БК, и на этом основании может быть сформулирована гипотеза о сопоставимости рассматриваемых препаратов по критерию клинического ответа. В то же время сетевые мета-анализы, выполненные по критерию клинической ремиссии, показывают различные результаты [15–18], что свидетельствует о неустойчивости эффекта ингибиторов ФНО-α по сравнению друг с другом и необходимости проверки их действия в прямых сравнительных РКИ на больших группах пациентов с БК.

В условиях отсутствия данных по сравнительной эффективности биологических препаратов при принятии решения о выборе режима терапии принимаются во внимание характеристики каждого препарата в отдельности, их доступность, предпочтения специалистов и другие факторы. Не имея своего опыта в назначении ЦЗП, специалисты ориентируются на данные клинических исследований, прежде всего PRECiSE 1 и PRECiSE 2. Исследование PRECiSE 1 показало, что в случаях среднетяжелой и тяжелой БК эффективность ЦЗП выше по сравнению с плацебо [19].

В нашей стране одной из актуальных проблем медицинской помощи пациентам с ВЗК являются низкие показатели назначения биологической терапии: число получающих биологические препараты до 5 раз меньше числа нуждающихся в них [4]. Очевидно, что увеличение доступности биологической терапии для пациентов с БК требует дополнительного финансирования [20]. Учитывая разную стоимость терапии ингибиторами ФНО-α, важную роль при принятии управленческих решений в данной области имеет понимание того, как именно структура затрат на биологические препараты влияет на общий размер финансовых затрат на биологическую терапию пациентов с БК.

Цель настоящего исследования – анализ влияния на бюджет здравоохранения РФ возможных изменений структуры назначений ингибиторов ФНО-α пациентам с БК, включая увеличение использования ЦЗП в первой линии терапии.

МЕТОДИКА

Для прогнозирования экономических последствий увеличения доли ЦЗП в структуре назначений ингибиторов ФНО-α пациентам с БК с точки зрения системы здравоохранения России использован метод клинико-экономического анализа – анализ влияния на бюджет [21–24]. Популяция, воздействие на которую оценивается в модели – пациенты с БК, получающие лечение ингибиторами ФНО-α в РФ. Горизонт моделирования – 5,5 лет.

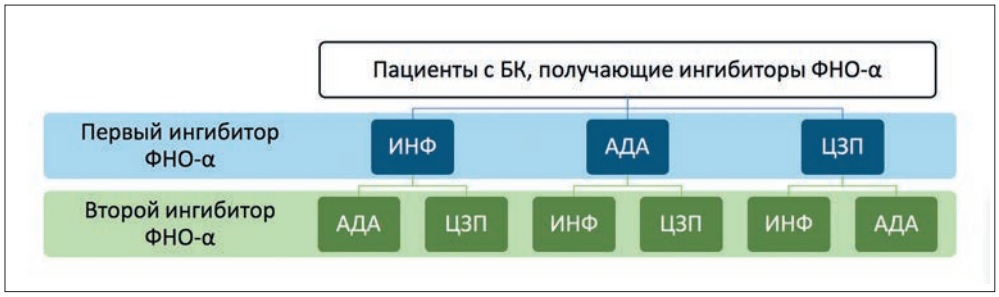

Рис. 1. **Схема терапии ингибиторами ФНО-α в модели.**

Таблица 1. Входные параметры модели

Показатель		Текущая практика	Ожидаемая практика
Частота использования ингибиторов ФНО–α в 1–й линии терапии	ИНФ	0,79	0,33
	АДА	0,17	0,33
	ЦЗП	0,04	0,33
Частота назначения 2–й линии терапии ингибиторами ФНО–α	Получавшие ИНФ в 1–й линии	0,13	Б/и
	Получавшие АДА в 1–й линии	0,19	Б/и
	Получавшие ЦЗП в 1–й линии	0,27	Б/и
Частота выбора второго ингибитора ФНО–α после ИНФ в 1–й линии	АДА	0,60	Б/и
	ЦЗП	0,40	Б/и
Частота выбора второго ингибитора ФНО–α после АДА в 1–й линии	ИНФ	0,64	Б/и
	ЦЗП	0,36	Б/и
Частота выбора второго ингибитора ФНО–α после ЦЗП в 1–й линии	ИНФ	0,75	Б/и
	АДА	0,25	Б/и
Длительность терапии ингибитором ФНО–α, использующимся в 1–й линии (месяцы)	ИНФ	27	Б/и
	АДА	18	Б/и
	ЦЗП	20	Б/и
Длительность терапии ингибитором ФНО–α, использующимся во 2–й линии (месяцы)	ИНФ	5	Б/и
	АДА	14	Б/и
	ЦЗП	13	Б/и

Примечание: Б/и – без изменений, т. е. параметры ожидаемой практики совпадают с таковыми текущей практики.

В модели сравниваются два сценария:

- текущая практика назначения ингибиторов ФНО-α (ИНФ, АДА и ЦЗП) пациентам с БК в течение всего периода моделирования;
- ожидаемая практика применения ингибиторов ФНО-α с одинаковой частотой назначения всех рассматриваемых препаратов в 1-й линии (с увеличением вследствие этого доли ЦЗП в структуре назначений).

Исследование проведено в несколько этапов:

1. Определение количества пациентов, получающих различные ингибиторы ФНО-α в текущей практике ведения БК.

2. Расчет затрат на лечение 1 пациента с БК различными ингибиторами ФНО-α.

3. Расчет затрат на лечение группы пациентов с БК при текущей и ожидаемой практике ведения; выполнение анализа влияния на бюджет.

4. Выполнение анализа чувствительности модели к колебаниям входных параметров.

Для обоих сценариев (текущая и ожидаемая практика) рассчитывались затраты на применение ингибиторов ФНО-α за весь период моделирования. При этом соблюдались следующие условия:

- численность группы пациентов с БК, получающих лекарственную терапию ингибиторами ФНО-α в РФ, определена на основании статистических [4] и литературных данных [25];
- в начале моделируемого периода пациент получает терапию одним из ингибиторов ФНО-α (ИНФ, АДА, ЦЗП); доли конкретных лекарственных препаратов в структуре назначений ингибиторов ФНО-α при текущей практике ведения пациентов с БК смоделированы на основании литературных данных [25];
- при прекращении лечения первым ингибитором ФНО-α по разным причинам[1] часть пациентов переходит на вторую линию терапии (рис. 1), число

[1] В настоящей публикации введены понятия «1-я линия» и «2-я линия» терапии ингибиторами ФНО-α.

таких пациентов, а также средняя длительность пребывания пациентов на терапии каждым препаратом определены на основании литературных данных [25];

- ожидаемая практика ведения пациентов с БК характеризуется перераспределением частоты использования ингибиторов ФНО-α путем выравнивания долей пациентов, получающих рассматриваемые препараты в 1-й линии (без внесения изменений в вероятности выбора препаратов для 2-й линии).

Модель влияния на бюджет оценивает изменение расходов путем сравнения затрат на ингибиторы ФНО-α в текущей и ожидаемой практике.

Значения входных параметров базового анализа модели представлены в таблице 1[2].

Количество пациентов, получающих различные ингибиторы ФНО-α в текущей практике ведения БК

Популяция пациентов, включенных в модель, отражает ожидаемую популяцию пациентов с БК, получающих лечение ингибиторами ФНО-α в РФ.

Согласно данным исследования о состоянии оказания медицинской помощи больным с ВЗК в 77 субъектах РФ, в 2015 г. общее количество пациентов с БК составило 7703 человека [4]. Было также определено, что распространенность БК среди взрослого населения РФ составляет 0,0071%. С учетом численности населения РФ (146,544 млн чел. на 01.01.2016), ожидаемое число пациентов с БК должно составить 8159 человек. В этом же исследовании [4] показано, что терапию биологическими препаратами в проанализированных регионах получают 10,10% пациентов с БК. Следовательно, ожидаемое число пациентов с БК, получающих терапию биологическими препаратами в РФ, составляет 825 человек (10,1% от 8159), и это значение показателя использовано в модели.

Количество пациентов, получающих различные ингибиторы ФНО-α, было рассчитано по следующей формуле:

$$n_{il} = N \times x_{il}$$

где:

i – рассматриваемый ингибитор ФНО-α: ИНФ, АДА или ЦЗП;

l – рассматриваемая линия терапии ингибиторами ФНО-α: 1-я или 2-я линия;

n_{il} – количество пациентов, получающих препарат i в линии l;

N – количество пациентов, получающих лечение ингибиторами ФНО-α;

x_{il} – доля пациентов, получающих препарат i в линии l.

Ввиду отсутствия сведений о существующем в настоящее время в РФ распределении долей инги-

Таблица 2. Частота использования ингибиторов ФНО-α по Hiroz et al. [25]

Группы пациентов по истории применения ингибиторов ФНО-α	Частота использования ингибиторов ФНО-α	
	Абс.	%
		n = 344
Использовался один ингибитор ФНО-α		
ИНФ исключительно	237	68,30
АДА исключительно	46	13,26
ЦЗП исключительно	11	3,17
Использовалось два ингибитора ФНО-α		
ИНФ→АДА	18	5,19
ИНФ→ЦЗП	11	3,17
АДА→ИНФ	6	1,73
АДА→ЦЗП	3	0,86
ЦЗП→ИНФ	3	0,86
ЦЗП→АДА	1	0,29
Использовалось три ингибитора ФНО-α		
ИНФ→АДА→ЦЗП	3	0,86
ИНФ→ЦЗП→АДА	3	0,86
АДА→ИНФ→ЦЗП	1	0,29
АДА→ЦЗП→ИНФ	1	0,29
ЦЗП→ИНФ→АДА	–	–
ЦЗП→АДА→ИНФ	–	–

[2] Модель в Microsoft Excel позволяет пользователю изменять входные параметры для решения специфических задач.

биторов ФНО-α на рынке лекарственных препаратов нами было принято решение использовать в модели соответствующие литературные данные. В публикации Hiroz et al. [25] описаны результаты анализа данных о когорте пациентов с ВЗК в Швейцарии (*Swiss inflammatory bowel diseases cohort study, SIBDCS*). Для целей настоящего исследования были использованы представленные в публикации сведения о практике назначения ингибиторов ФНО-α у 344 пациентов с БК в период с июля 2006 г. по январь 2012 г. (на основании этого периода был определен горизонт модели, равный 5,5 лет). В таблице 2 представлены данные о количестве пациентов, получавших в течение периода наблюдения ингибиторы ФНО-α в разных вариантах.

Представленные в публикации данные были агрегированы в три группы по названию ингибитора ФНО-α, с которого было начато лечение (1-я линия терапии ингибиторами ФНО-α). Таким образом определено, что в качестве первого ингибитора ФНО-α ИНФ применялся в 79,07%, АДА – в 16,57% и ЦЗП – в 4,36% случаев (у 272, 57 и 15 из 344 пациентов, соответственно). Эти показатели были приняты за основу распределения долей разных ингибиторов ФНО-α, назначаемых для лечения БК (табл. 1).

Среди пациентов, биологическая терапия которых начиналась с ИНФ, второй ингибитор ФНО-α получали 12,87% больных (35 чел. из 272), при этом в 60,0% случаев использовался АДА (21 из 35) и в 40,0% – ЦЗП (14 из 35). Среди пациентов, получавших на первом этапе АДА, второй ингибитор ФНО-α использовался у 19,30% больных (у 11 из 57), при этом у 63,64% пациентов (7 из 11) применялся ИНФ и у 36,36% пациентов (4 из 11) – ЦЗП. Среди пациентов, получавших ЦЗП в начале лечения, второй ингибитор ФНО-α использовался у 26,67% больных (4 из 15), при этом 75,0% пациентов получали ИНФ (3 из 4) и 25,0% – АДА (1 из 4). Эти показатели тоже использовались в модели для определения числа пациентов, которым будут назначены ингибиторы ФНО-α во 2-й линии биологической терапии (табл. 1).

Расчет стоимости лекарственной терапии БК ингибиторами ФНО-α

Затраты на лекарственную терапию зависят от схемы терапии ингибитором ФНО-α, а также от длительности использования препарата до момента отмены (по причине первичной или вторичной потери ответа, развития нежелательных явлений и проч.). Расчет затрат на лекарственную терапию одного пациента с БК выполнен по следующей формуле:

$$UnitCost_{il} = d_{il} \div y_i \times DrugPrice_i$$

где:

$UnitCost_{il}$ – стоимость лекарственной терапии одного пациента препаратом *i* в линии *l*;

d_{il} – количество флаконов (шприцев) препарата *i*, необходимое одному пациенту в линии *l*;

y_i – количество флаконов (шприцев) в потребительской упаковке;

$DrugPrice_i$ – цена потребительской упаковки препарата *i*.

Количество первичных упаковок (флаконов, шприцев) лекарственного препарата, необходимое одному пациенту, определено на основании рекомендуемой схемы терапии с учетом средней длительности применения данного препарата. Показатель длительности терапии представлен в публикации Hiroz et al. [25], где он используется в качестве суррогатного параметра эффективности и переносимости ингибиторов ФНО-α (табл. 3). Для целей настоящей модели в базовом анализе использована медиана показателя.

Режим дозирования ингибиторов ФНО-α при терапии БК (табл. 4) определен на основании инструкций по медицинскому применению [26–28] и клинических рекомендаций по лечению БК [1]. При этом учитыва-

Таблица 3. Средняя длительность терапии по Hiroz et al. [25]

	Количество пациентов	Длительность терапии (месяцы)				
		Медиана	Межквартильный интервал[3]		Разброс значений показателя	
		Q2	Q1	Q3	MIN	MAX
Первый ингибитор ФНО-α (1-я линия)						
ИНФ	273	27	14	44	1	111
АДА	57	18	5	36	1	54
ЦЗП	17	20	12	27	1	43
Второй ингибитор ФНО-α (2-я линия)						
ИНФ	10	5	4	20	1	22
АДА	23	14	3	20	1	39
ЦЗП	18	13	11	29	1	36

[3] Мера дисперсии выборки, определяемая как разница между верхним и нижним квартилями и поэтому содержащая центральные 50% наблюдений.

Таблица 4. Режим дозирования ингибиторов ФНО-α при терапии БК

Ингибитор ФНО-α	Индукционный курс	Поддерживающая терапия
ИНФ	0–я неделя – 5 мг/кг 2–я неделя – 5 мг/кг 6–я неделя – 5 мг/кг	Каждая 8–я неделя – по 5 мг/кг
АДА	0–я неделя – 160 мг 2–я неделя – 80 мг	Каждая 2–я неделя – по 40 мг
ЦЗП	0–я неделя – 400 мг 2–я неделя – 400 мг 4–я неделя – 400 мг	Каждая 4–я неделя – по 400 мг

Таблица 5. Количество препарата на период лечения пациента с БК

Ингибитор ФНО-α	Длительность терапии (дни)	Количество введений (с учетом индукционной фазы)	Количество флаконов (шприцев)
Первый ингибитор ФНО-α (1-я линия)			
ИНФ	810	16	64
АДА	540	39	43
ЦЗП	600	23	46
Второй ингибитор ФНО-α (2-я линия)			
ИНФ	150	4	16
АДА	240	31	35
ЦЗП	390	15	30

Таблица 6. Стоимость упаковки ингибиторов ФНО-α

Ингибитор ФНО-α	Дозировка, упаковка (потребительская)	Предельная цена упаковки без НДС, руб.	Стоимость упаковки с учетом оптовой надбавки и НДС (10%), руб.
ИНФ	Флакон по 100 мг × 1	43 524,41	53 772,42
АДА	Шприц по 40 мг × 2	68 000,00	84 010,89
ЦЗП	Шприц по 200 мг × 2	51 741,32	63 924,03

лись и индукционная, и поддерживающая фазы терапии. Количество флаконов (шприцев), необходимое для каждого введения рассчитано с учетом дозировки лекарственного препарата в упаковке (табл. 5). Количество препарата ИНФ, необходимого для одного введения, определено в размере 375 мг из расчета на средний вес одного пациента – 75 кг.

В зависимости от средней длительности пребывания пациента на терапии количество флаконов (шприцев), необходимое на весь период лечения, составит: в случае использования в 1-й линии ИНФ – 64 флакона; АДА – 43 шприца; ЦЗП – 46 шприцев. При использовании препаратов в качестве 2-й линии терапии их потребление составит: в случае ИНФ – 16 флаконов; АДА – 35 шприцев; ЦЗП – 30 шприцев (табл. 5).

При расчете затрат на лекарства учитывались зарегистрированные предельные отпускные цены производителей, а также средняя оптовая надбавка по РФ и НДС (табл. 6). Источником информации о ценах производителей на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты является Государственный реестр предельных отпускных цен [29]. Средний размер предельной оптовой надбавки в РФ для препаратов, цена которых составляет более 500 руб., принят равным 12,31%; показатель рассчитан на основании информации, представленной на сайте Федеральной антимонопольной службы (данные по состоянию на 2 квартал 2016 г.) [30]. С учетом среднего размера предельной оптовой надбавки и НДС (10%) была определена стоимость упаковок каждого из препаратов, которая далее использовалась при расчетах в настоящем исследовании (табл. 6).

Дисконтирование затрат в модели не проводилось из-за относительно короткого времени наблюдения (5,5 лет).

Анализ влияния на бюджет

Для проведения анализа влияния на бюджет требовалось определить разницу в затратах на лекарственное лечение при сравниваемых вариантах лекарственной терапии за указанный временной период.

Затраты на лекарственное лечение целевой популяции пациентов при текущей и ожидаемой практиках лечения рассчитывались по формуле:

$$Cost_j = \sum n_{jil} \times UnitCost_{il}$$

где:

j – рассматриваемая практика лекарственной терапии: текущая практика или ожидаемая практика;

$Cost_j$ – общая стоимость лекарственной терапии для группы пациентов при использовании практики лечения j;

n_{jil} – количество пациентов, получающих препарат i в линии l при использовании варианта терапии j;

$UnitCost_{il}$ – стоимость терапии препаратом i в линии l в расчете на 1 пациента.

Как видно из формулы, изменение затрат на лекарственное лечение целевой популяции пациентов при текущей и ожидаемой практиках лечения за установленный период времени зависит от показателя $\boldsymbol{n_{jil}}$ – количества пациентов, получающих конкретный ингибитор ФНО-α в 1-й или 2-й линии.

Для выполнения анализа влияния на бюджет были смоделированы доли отдельных ингибиторов ФНО-α в структуре их назначений в 1-й линии. Применительно к текущей практике ведения пациентов с БК моделирование производилось на основании данных, приведенных в публикации Hiroz et al. [25]: ИНФ – 79,07%, АДА – 16,57%, ЦЗП – 4,36%. Для ожидаемой практики доли препаратов в 1-й линии терапии были приняты равными по 33,33%, при этом практика выбора препаратов для 2-й линии терапии осталась без изменений (табл. 1).

В случае если результаты анализа влияния на бюджет выявляли возможность экономии финансовых средств, вычислялось дополнительное число пациентов с БК, которые при ожидаемой практике могли бы быть обеспечены терапией ингибиторами ФНО-α в рамках сэкономленного бюджета. Для этого сумму сэкономленных средств делили на стоимость лечения 1 пациента с БК в ожидаемой практике.

Проведен односторонний **анализ чувствительности** результатов расчетов к колебаниям значений входных параметров модели; при этом воздействие на результат оценивали путем изменения одного входного параметра, в то время как остальные оставались постоянными. Возможный разброс длительности пребывания на терапии был принят равным разбросу этого показателя в рамках межквартильного интервала (Q1; Q3). Были оценены результаты моделирования в случае ожидаемого распределения долей ингибиторов ФНО-α в следующем соотношении: ИНФ – 0%, АДА – 50,0% и ЦЗП – 50,0%. Проведен также анализ чувствительности к колебаниям цены на препараты – рассмотрены варианты с ее увеличением или снижением на 20%.

Для построения модели и анализа чувствительности использовалась программа Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 7 представлены результаты расчета количества пациентов, получающих различные ингибиторы ФНО-α в текущей и в ожидаемой практике ведения БК. На протяжении рассматриваемого периода (5,5 лет) в текущей практике из 825 пациентов с БК 654 пациента будут получать в 1-й линии ИНФ, 136 пациентов – АДА и 35 пациентов – ЦЗП; во 2-й линии – 23, 52 и 43 пациента, соответственно. После внедрения изменений в практику ведения БК ожидается, что в 1-й линии будут получать ИНФ, АДА и ЦЗП – по 275 пациентов, а во 2-й линии – 88, 39 и 33 пациента, соответственно.

С учетом средней длительности применения ИНФ в 1-й линии терапии, равной 27 месяцев, затраты на препарат в расчете на одного пациента с БК составят 3,4 млн руб. (табл. 7). Во 2-й линии терапии средняя длительность применения ИНФ составляет 5 месяцев, и затраты на препарат составят за данный период 0,86 млн руб. На применение АДА в течение 18 месяцев (средняя длительность использования препарата в 1-й линии) потребуется 1,8 млн руб. на одного пациента, и в течение 14 месяцев (длительность использования во 2-й линии) – 1,5 млн руб. Затраты на ЦЗП для

Таблица 7. Затраты на лекарственную терапию ингибиторами ФНО-α в зависимости от практики ведения БК

Ингибитор ФНО-α	Затраты на 1 пациента с учетом средней длительности терапии	Текущая практика		Ожидаемая практика	
		Число пациентов	Затраты на группу пациентов, руб.	Число пациентов	Затраты на группу пациентов, руб.
Первый ингибитор ФНО-α (1-я линия)					
ИНФ	3 441 434,72	654	2 250 698 304,30	275	946 394 546,91
АДА	1 806 234,12	136	245 647 840,01	275	496 714 382,37
ЦЗП	1 470 252,78	35	51 458 847,24	275	404 319 514,06
Второй ингибитор ФНО-α (2-я линия)					
ИНФ	860 358,68	23	19 788 249,62	88	75 711 563,75
АДА	1 470 190,56	52	76 449 909,17	39	57 337 431,88
ЦЗП	958 860,51	43	41 231 001,83	33	31 642 396,75

Таблица 8. Ожидаемое изменение затрат на лекарственную терапию ингибиторами ФНО-α в течение 5,5 лет

Ингибитор ФНО-α	Затраты на период наблюдения		Разница затрат	
	Текущая практика	Ожидаемая практика	Абс.	%
ИНФ	2 270 486 554	1 022 106 111	–1 248 380 443	–54,98
АДА	322 097 749	554 051 814	231 954 065	72,01
ЦЗП	92 689 849	435 961 911	343 272 062	370,34
ВСЕГО	2 685 274 152	2 012 119 836	–673 154 316	–25,07

Таблица 9. Изменение результатов анализа влияния на бюджет при изменении входных параметров модели

Изменяемый входной параметр		Новое значение входного параметра	Новое значение показателя «Разница общих затрат на терапию,%»*
Уменьшение длительности пребывания на терапии ингибитором ФНО–α	ИНФ	14 мес.	–6,03
	АДА	5 мес.	–33,13
	ЦЗП	12 мес.	–30,44
Увеличение длительности пребывания на терапии ингибитором ФНО–α	ИНФ	44 мес.	–35,60
	АДА	36 мес.	–15,32
	ЦЗП	27 мес.	–20,95
Изменение распределения используемых ингибиторов ФНО–α в 1–й линии при ожидаемой практике	ИНФ	–	–42,89
	АДА	50%	
	ЦЗП	50%	
Увеличение цены препарата на 20%	ИНФ	64 526,90	–29,40
	АДА	100 813,07	–22,79
	ЦЗП	76 708,84	–22,36
Снижение цены препарата на 20%	ИНФ	43 017,93	–18,98
	АДА	67 208,71	–27,45
	ЦЗП	51 139,23	–27,82

** значение показателя в базовом анализе составляет -25,07% (табл. 8)*

лечения одного пациента с БК в течение 20 месяцев (длительность использования в 1-й линии) составят 1,5 млн руб., и для использования в течение 13 месяцев (средняя длительность во 2-й линии) – 0,96 млн руб.

В таблице 8 представлены суммарные затраты на приобретение каждого ингибитора ФНО-α на всю группу из 825 пациентов с БК и на весь период наблюдения (5,5 лет): при текущей практике ведения БК затраты составляют суммарно 2 685,3 млн руб., тогда как после внедрения изменений они должны составить 2 012,1 млн руб. Таким образом, в результате проведенных мероприятий следует ожидать снижения общей суммы расходов на 25,07% (влияние на бюджет).

Если принять среднюю стоимость лечения одного пациента с БК при ожидаемой практике равной 2,4 млн руб. (из расчета 2 012,1 млн руб. на 825 человек), то на сумму, сэкономленную в результате организационных мероприятий (673,2 млн руб.), можно было бы дополнительно провести биологическую терапию 277 пациентам с БК, т. е. повысить доступность данного вида медицинской помощи с 10,10% до 11,31% (с 825 до 1102 человек из 8159 пациентов с БК в РФ).

Результаты **анализа чувствительности** показали, что даже при изменении входных параметров модели новая практика ведения БК остается экономически более целесообразной, чем текущая (табл. 9).

ОБСУЖДЕНИЕ

Прямые сравнительные исследования рассматриваемых ингибиторов ФНО-α в настоящее время отсутствуют. Существующие сетевые мета-анализы демонстрируют разные результаты, что свидетельствует о неустойчивости эффекта ингибиторов ФНО-α относительно друг друга [15–18]. Результаты имеющихся мета-анализов имеют ограничения: разный временной период оценки исходов в исследованиях, разная базовая эффективность плацебо [31], а также различия в исходных характеристиках пациентов с БК [32], включая предыдущий «опыт» лечения биологическими препаратами, на фоне которого снижается вероятность клинического ответа на биологическую терапию [33], и это должно учитываться в модели.

Стоит отметить, что существует мета-анализ результатов исследований «наивных» (не получавших ранее лечения биологическими препаратами) пациентов [17], но в нем в качестве исхода оценивается нерелевантный для настоящего моделирования исход (клиническая ремиссия).

Таким образом, моделирование на основании результатов РКИ и мета-анализов представляется затруднительным из-за неоднородности данных. По этой причине в настоящей модели мы использовали результаты наблюдательного когортного исследования Hiroz P. et al. [25], хотя такие данные в иерархии доказательств уступают полученным в РКИ и мета-анализах. С точки зрения нашей модели, преимуществом указанного источника является то, что в нем в качестве суррогатного критерия эффективности и переносимости лечения используется продолжительность терапии каждым ингибитором ФНО-α, т. е. показатель, отражающий вероятность всех возможных причин прекращения использования препаратов (отсутствие или потеря ответа, нежелательные явления и другие причины). Результаты исследования [25] указывают также на снижение частоты клинического ответа при использовании второго ингибитора ФНО-α по сравнению с эффективностью лечения у наивных пациентов.

Распространенность использования биологических препаратов составила, по данным Hiroz P. et al., 36,3% среди всех исследованных пациентов с БК [25]. Несмотря на то, что в РФ рассматриваемые ингибиторы ФНО-α включены в перечень ЖНВЛП, их доступность для пациентов с БК остается в несколько раз ниже, чем во многих других странах. Среди возможных причин – высокая стоимость биологических препаратов, некомпетентность специалистов, значительная зависимость получения бесплатной лекарственной помощи от наличия инвалидности у пациента [4]. В настоящей модели при прогнозировании численности целевой популяции было учтено, что среди пациентов с БК средний по РФ показатель назначения ингибиторов ФНО-α составляет 10,10% [4].

Авторы публикации [25] подчеркивают, что в описанной ими когорте высока доля пациентов, получавших ИНФ, и объясняют это тем, что данный препарат первым был одобрен для лечения БК, и несмотря на постепенное увеличение долей АДА и ЦЗП, по-прежнему остается наиболее часто назначаемым ингибитором ФНО-α. По мнению специалистов, основанному на десятилетнем опыте применения биологических препаратов при лечении БК в ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А. Н. Рыжих» Минздрава России (г. Москва) и в отдельных регионах РФ, частота назначения ингибиторов ФНО-α пациентам с БК убывает в ряду: ИНФ→АДА→ЦЗП. Поскольку в РФ отсутствуют точные данные о долях конкретных препаратов в структуре назначений ингибиторов ФНО-α пациентам с БК, нами было принято допущение, что результаты исследования Hiroz P. et al. [25] могут быть использованы для описания текущей практики ведения БК в РФ.

В настоящем исследовании мы не учитывали затраты, связанные с изменением лечебной стратегии путем увеличения дозы или уменьшения интервала между введениями в случаях потери ответа на терапию. Определение таких затрат не представлялось возможным из-за отсутствия соответствующих данных в публикации, взятой за основу для построения модели [25]. Однако мы считаем, что учет этих событий не оказал бы критического влияния на результаты моделирования, так как потребность в эскалации дозы чаще возникает при использовании ИНФ и АДА, а не ЦЗП [34–38].

В текущей практике оказания медицинской помощи ЦЗП назначается несколько реже, чем другие препараты той же группы. Это может быть связано с его более поздним появлением на рынке и отсутствием широкого опыта его использования специалистами. Между тем ЦЗП, также, как ИНФ и АДА, демонстрирует высокую эффективность в лечении пациентов с БК и, наряду с этим, обладает рядом отличий, значимых с точки зрения клинической практики. В частности, благодаря особой структуре молекулы ЦЗП проникает через гематоплацентарный барьер в минимальных или даже неопределяемых количествах. Из всех ингибиторов ФНО-альфа только ЦЗП не запрещен к применению в течение всего периода беременности [34]. Учитывая развитие БК у молодых пациентов, очевидна целесообразность предпочтительного выбора ЦЗП для лечения пациенток репродуктивного возраста [39].

С экономической точки зрения терапия пациента с БК с использованием ЦЗП имеет явное преимущество – обеспечивает экономию средств. Выполненные нами в рамках представленного исследования расчеты показали, что затраты на лекарственную терапию 1 пациента в течение 1 года составляют: при использовании ИНФ – 1,720 млн руб., АДА – 1,302 млн руб., ЦЗП – 0,959 млн руб. Результаты зарубежных экономических расчетов также показывают преимущество ЦЗП: затраты системы здравоохранения США на одного пациента в год составили при использовании ЦЗП 40 543 тыс. долларов против 47 476 тыс. долларов при использовании ИНФ [40]. При условии сравнимого с альтернативными биологическими препаратами профиля эффективности и безопасности, использование ЦЗП при лечении БК является целесообразным с клинико-экономической точки зрения [41].

Учитывая, что при принятии решения о выборе терапии важно принимать во внимание как клинические, так и клинико-экономические характеристики имеющихся альтернатив, в настоящей модели влияния на бюджет мы рассмотрели вариант, при котором все сравниваемые препараты имели равные шансы быть назначенными пациентам с БК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование показало, что в случае реализации организационных мероприятий, направленных на увеличение доли ЦЗП в структуре назначений ингибиторов ФНО-α пациентам с БК, можно ожидать снижения общих затрат на приобретение данной группы лекарственных препаратов; при заданных в модели условиях снижение таких затрат может составлять 25,07% в течение 5,5 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона. Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России», Общероссийская общественная организация «Российская гастроэнтерологическая ассоциация». 2013 г. URL: http://www.gnck.ru/rec/recommendation_bk_v16.pdf (дата обращения: 27.09.2016).
2. Справочник ГНЦК им. А. Н. Рыжих МЗ РФ. Болезнь Крона. URL: http://www.gnck.ru/reference_bolezn_krona.shtml (дата обращения: 27.09.2016).
3. Веселов А. В., Веселов В. В., Запольский А. Г. Принципы оценки эффективности использования эндоскопического оборудования при диагностике колопроктологических заболеваний. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2015; 1(19): 38–42.
4. Совершенствование оказания медицинской помощи больным с воспалительными заболеваниями кишечника. Сборник материалов заседания экспертного совета по здравоохранению Комитета Совета Федерации по социальной политике. М.: 2016: 77 с.
5. Targan S. R., Hanauer S. B., van Deventer S. J., et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. N Engl J Med. 1997; 337: 1029–1035.
6. Hanauer S. B., Feagan B. G., Lichtenstein G. R., et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. Lancet. 2002; 359: 1541–1549.
7. Schreiber S., Rutgeerts P., Fedorak R. N., et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. Gastroenterology. 2005; 129: 807–818.
8. Hanauer S. B., Sandborn W. J., Rutgeerts P., et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. Gastroenterology. 2006; 130: 323–333.
9. Sandborn W. J., Feagan B. G., Stoinov S., et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. N Engl J Med. 2007; 357: 228–238.
10. Sandborn W. J., Hanauer S. B., Rutgeerts P., et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. Gut. 2007; 56: 1232–1239.
11. Sandborn W. J., Rutgeerts P., Enns R., et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007; 146: 829–838.
12. Schreiber S., Khaliq-Kareemi M., Lawrance I. C., et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. N Engl J Med. 2007; 357: 239–250.
13. Colombel J. F., Sandborn W. J., Rutgeerts P., et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. Gastroenterology. 2007; 132: 52–65.
14. Sandborn W. J., Schreiber S., Feagan B. G., et al. Certolizumab pegol for active Crohn's disease: a placebo-controlled, randomized trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011; 9: 670–678.
15. Stidham R. W., Lee T. C., Higgins P. D., et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2014. 39, 1349–1362.
16. Hazlewood G. S., Rezaie A., Borman M. et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's Disease: a network meta-analysis. Gastroenterology. 2015. 148, 344–354.
17. Singh S., Garg S. K., Pardi D. S. et al. Comparative efficacy of biologic therapy in biologic-naïve patients with Crohn disease: a systematic review and network meta-analysis. Mayo Clin. Proc. 2014; 89: 1621–1635.
18. Ford A. C., Sandborn W. J., Khan K. J., Hanauer S. B., Talley N. J., Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2011; 106: 644–659.
19. Шапина М. В., Халиф И. Л., Нанаева Б. А. Применение цертолизумаба пэгола при болезни Крона (обзор литературы). Колопроктология. 2016; 3 (57): 102–108.
20. Федяев Д. В., Деркач Е. В., Фролов М. Ю. Клинико-экономический анализ применения секукинумаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2016. № 3 (25). С. 42-53.
21. Avxentyeva M. V., Avxentyev N., Frolov M. Pharmacoeconomic analysis of everolimus immunosupressive therapy after renal transplantation. Value in Health, November 2015, Vol. 18, Issue 7, A511.
22. Frolov M., Avxentyev N., Derkach E. V. Cost of Sorafenib for Russian Government Drug Provision Program. Value in Health, November 2016, Vol. 19, Issue 7, A727.
23. Деркач Е. В., Авксентьева М. В., Реброва О. Ю., Шифман Е. М., Игнатьева В. И., Николаенко Э. М. Клинико-экономическая оценка использования сугаммадекса (Брайдан) для реверсии нейромышечного блока при проведении оперативных вмешательств. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2013. № 3 (13). С. 44-55.
24. Пядушкина Е. А., Фролов М. Ю. Клинико-экономическое исследование препарата лакосамид у больных с парциальной эпилепсией. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2016. Т. 9. № 3. С. 38-47.
25. Hiroz P., Vavricka S. R., Fournier N. et al. Analysis of TNF-antagonist switch over time and associated risk factors in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. Scandinavian journal of gastroenterology. 2014; 49(10): 1207–1218.
26. Инструкция по медицинскому применению препарата Симзия. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f28384cc-286c-45e3-a789-dabbef027010&t= (дата обращения: 27.09.2016).
27. Инструкция по медицинскому применению препарата Ремикейд. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=febfbdf6-08e3-480a-ba4e-6f7d485d869a&t= (дата обращения: 27.09.2016).
28. Инструкция по медицинскому применению препарата Хумира. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a02c195c-ecf4-41e2-91a7-4b952d48c194&t= (дата обращения: 27.09.2016).
29. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx (дата обращения: 27.09.2016).
30. Предельные размеры оптовых и розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах РФ (данные за 2 квартал 2016 г.). Сайт Федеральной антимонопольной службы России. URL: http://fas.gov.ru/documents/documentdetails.html?id=14727 (дата обращения: 27.09.2016).
31. Su C., Lichtenstein G. R., Krok K., et al. A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active Crohn's disease. Gastroenterology. 2004; 126: 1257–1269.
32. Moran G. W., Dubeau M. F., Kaplan G. G., et al. Phenotypic features of Crohn's disease associated with failure of medical treatment. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014; 12: 434–442.
33. Allez M., Vermeire S., Mozziconacci N., et al. The efficacy and safety of a third anti-TNF monoclonal antibody in Crohn's disease after failure of two other anti-TNF antibodies. Aliment Pharmacol Ther. 2010; 31: 92–101.
34. Regueiro M., Siemanowki B., Kip K., Plevy S. Infliximab dose intensification in Crohn's disease. Inflamm. Bowel Dis. 2007; 13: 1093–1099. DOI:10.1002/ibd.20177.

35. Ma C., et al. Adalimumab dose escalation is effective for managing secondary loss of response in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2014; 40: 1044–1055.

36. Baert F., et al. Adalimumab dose escalation and dose de-escalation success rate and predictors in a large national cohort of Crohn's patients. Journal of Crohn's and Colitis. 2013; 7: 154–160.

37. Billioud V., Sandborn W., Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. Am. J. Gastroenterol. 2011; 106(4): 674–684.

38. Rubin D. T., Sederman R. Administrative claims data analysis of certolizumab pegol in Crohn's disease PTS demonstrates low rates of dose escalation and high compliance and persistency [abstract T1324]. Gastroenterology. 2010; 138(5, suppl. 1): S-537.

39. Levy R. A., de Jesús G. R., de Jesús N. R. et al. Critical review of the current recommendations for the treatment of systemic inflammatory rheumatic diseases during pregnancy and lactation. Autoimmunity Reviews. 2016; 15(10): 955–963.

40. Tkacz J., Lofland J. H., Vanderpoel J., et al. Impact of site of care on the drug and administration costs of certolizumab pegol versus infliximab in Crohn's disease. Journal of Managed Care & specialty Pharmacy. 2015; 21(4-a): 94–95.

41. Augustine J. M., Lee J. K., Armstrong E. P. Health outcomes and cost–effectiveness of certolizumab pegol in the treatment of Crohn's disease. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research. 2014; 14(5): 599–609.

REFERENCES

1. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of adult patients with Crohn's disease. All-Russian public organization «Association of Coloproctology Russia», Russian public organization «Russian gastroenterological Association». 2013 г. URL: http://www.gnck.ru/rec/recommendation_bk_v16.pdf (date of access: 27.09.2016).

2. Guide of the State Scientific Centre of Coloproctology named after A. N. Ryzhikh. Crohn's Disease. URL: http://www.gnck.ru/reference_bolezn_krona.shtml (date of access: 27.09.2016).

3. Veselov A. V., Veselov V. V., Zapolskiy A. G. Principles of Effectiveness Assessment of Endoscopic Equipment Used for Coloproctological Diseases' Diagnostics. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2015; 1(19): 38–42.

4. Improve the medical care for patients with inflammatory bowel disease. The proceedings of the meeting of the expert Council on healthcare of the Federation Council Committee on social policy. M.: 2016: 77 p.

5. Targan S. R., Hanauer S. B., van Deventer S. J., et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. N Engl J Med. 1997; 337: 1029–1035.

6. Hanauer S. B., Feagan B. G., Lichtenstein G. R., et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. Lancet. 2002; 359: 1541–1549.

7. Schreiber S., Rutgeerts P., Fedorak R. N., et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. Gastroenterology. 2005; 129: 807–818.

8. Hanauer S. B., Sandborn W. J., Rutgeerts P., et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. Gastroenterology. 2006; 130: 323–333.

9. Sandborn W. J., Feagan B. G., Stoinov S., et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. N Engl J Med. 2007; 357: 228–238.

10. Sandborn W. J., Hanauer S. B., Rutgeerts P., et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. Gut. 2007; 56: 1232–1239.

11. Sandborn W. J., Rutgeerts P., Enns R., et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007; 146: 829–838.

12. Schreiber S., Khaliq-Kareemi M., Lawrance I. C., et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. N Engl J Med. 2007; 357: 239–250.

13. Colombel J. F., Sandborn W. J., Rutgeerts P., et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. Gastroenterology. 2007; 132: 52–65.

14. Sandborn W. J., Schreiber S., Feagan B. G., et al. Certolizumab pegol for active Crohn's disease: a placebo-controlled, randomized trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011; 9: 670–678.

15. Stidham R. W., Lee T. C., Higgins P. D., et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2014. 39, 1349–1362.

16. Hazlewood G. S., Rezaie A., Borman M. et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's Disease: a network meta-analysis. Gastroenterology. 2015. 148, 344–354.

17. Singh S., Garg S. K., Pardi D. S. et al. Comparative efficacy of biologic therapy in biologic-naïve patients with Crohn disease: a systematic review and network meta-analysis. Mayo Clin. Proc. 2014; 89: 1621–1635.

18. Ford A. C., Sandborn W. J., Khan K. J., Hanauer S. B., Talley N. J., Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2011; 106: 644–659.

19. Shapina M. V., Khalif I. L., Nanaeva V. A. Certolizumab Pegol in Chohn's Disease (Review). Coloproctology. 2016; 3 (57): 102–108.

20. Fedyayev D. V., Derkach E. V., Frolov M. Y. Clinical and Economic Analysis of Secukinumab in Patients with Ankylosing Spondylitis. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2016; 3(25): 42–53.

21. Avxentyeva M. V., Avxentyev N., Frolov M. Pharmacoeconomic analysis of everolimus immunosupressive therapy after renal transplantation. Value in Health, November 2015, Vol. 18, Issue 7, A511.

22. Frolov M., Avxentyev N., Derkach E. V. Cost of Sorafenib for Russian Government Drug Provision Program. Value in Health, November 2016, Vol. 19, Issue 7, A727.

23. Derkach E. V., Avxentyeva M. V., Rebrova O. Yu., Shifman E. M., Ignatyeva V. I., Nikolayenko E. M. Clinical and Economic Assessment of Sugammadex (Bridion) in Reversing Nuromuscular Blockade During Surgical Interventions. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2013; 3(13): 44–55.

24. Pyadushkina E. A., Frolov M. Y u. Clinical and economic evaluation of lacosamide in patients with partial epilepsy. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2016; 3: 38-47.

25. Hiroz P., Vavricka S. R., Fournier N. et al. Analysis of TNF-antagonist switch over time and associated risk factors in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. Scandinavian journal of gastroenterology. 2014; 49(10): 1207–1218.

26. Instructions for medical use of the drug Cimzia. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f28384cc-286c-45e3-a789-dabbef027010&t= (date of access: 27.09.2016).

27. Instructions for medical use of the drug Remicade. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=febfbdf6-08e3-480a-ba4e-6f7d485d869a&t= (date of access: 27.09.2016).

28. Instructions for medical use of the drug Humira. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a02c195c-ecf4-41e2-91a7-4b952d48c194&t= (date of access: 27.09.2016).

29. The state register of maximum ex-works manufacturers ' prices for the medicinal preparations included into the list of vital and essential medicines. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx (date of access: 27.09.2016).

30. The limiting sizes of wholesale and retail markups to the prices for vital and essential pharmaceuticals established in constituent entities of the Russian Federation (data for the 2nd quarter of 2016). Site of the Federal Antimonopoly service of Russia. URL: http://fas.gov.ru/documents/documentdetails.html?id=14727 (date of access: 27.09.2016).

31. Su C., Lichtenstein G. R., Krok K., et al. A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active Crohn's disease. Gastroenterology. 2004; 126: 1257–1269.

32. Moran G. W., Dubeau M. F., Kaplan G. G., et al. Phenotypic features of Crohn's disease associated with failure of medical treatment. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014; 12: 434–442.

33. Allez M., Vermeire S., Mozziconacci N., et al. The efficacy and safety of a third anti-TNF monoclonal antibody in Crohn's disease after failure of two other anti-TNF antibodies. Aliment Pharmacol Ther. 2010; 31: 92–101.
34. Regueiro M., Siemanowki B., Kip K., Plevy S. Infliximab dose intensification in Crohn's disease. Inflamm. Bowel Dis. 2007; 13: 1093–1099. DOI:10.1002/ibd.20177.
35. Ma C., et al. Adalimumab dose escalation is effective for managing secondary loss of response in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2014; 40: 1044–1055.
36. Baert F., et al. Adalimumab dose escalation and dose de-escalation success rate and predictors in a large national cohort of Crohn's patients. Journal of Crohn's and Colitis. 2013; 7: 154–160.
37. Billioud V., Sandborn W., Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. Am. J. Gastroenterol. 2011; 106(4): 674–684.
38. Rubin D. T., Sederman R. Administrative claims data analysis of certolizumab pegol in Crohn's disease PTS demonstrates low rates of dose escalation and high compliance and persistency [abstract T1324]. Gastroenterology. 2010; 138(5, suppl. 1): S-537.
39. Levy R. A., de Jesús G. R., de Jesús N. R. et al. Critical review of the current recommendations for the treatment of systemic inflammatory rheumatic diseases during pregnancy and lactation. Autoimmunity Reviews. 2016; 15(10): 955–963.
40. Tkacz J., Lofland J. H., Vanderpoel J., et al. Impact of site of care on the drug and administration costs of certolizumab pegol versus infliximab in Crohn's disease. Journal of Managed Care & specialty Pharmacy. 2015; 21(4-a): 94–95.
41. Augustine J. M., Lee J. K., Armstrong E. P. Health outcomes and cost–effectiveness of certolizumab pegol in the treatment of Crohn's disease. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research. 2014; 14(5): 599–609.

Сведения об авторах:

Деркач Елена Владимировна

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

Адрес для переписки:

119571, Москва, пр. Вернадского, д. 82 стр.1
Телефон: +7 (499) 956-9528
E-mail: evd@hta-rus.ru

Веселов Алексей Викторович

руководитель отдела по организационной, образовательной работе и развитию колопроктологической службы ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А. Н. Рыжих» Минздрава России, канд. мед. наук

Адрес для переписки:

123423, Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2
Телефон: +7 (499) 199-9723
E-mail: a_veselov82@mail.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 (8442) 534-010
E-mail: mufrolov66@gmail.com

Авксентьев Николай Александрович

советник Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ, научный сотрудник Института социального анализа и прогнозирования Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ

Адрес для переписки:

Настасьинский пер. д. 3 стр. 2, Москва, Россия, 127006
Телефон: +7 (495) 699-7414
E-mail: na@nifi.ru

Котс Никита Александрович

ведущий менеджер отдела по организационной, образовательной работе и развитию колопроктологической службы ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А. Н. Рыжих» Минздрава России

Адрес для переписки:

123423, Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2
Телефон: +7 (499) 199-9723
E-mail: nikita.coats@gmail.com

Writing committee:

Derkach Elena Vladimirovna

Leading Research fellow of Laboratory for Health Technology Assessment of Applied Economic Research Institute of Russian Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), PhD (Candidate of Medical Sciences)

Address for correspondence:

Vernadskogo prospect, 82-1, Moscow, 119571, Russia
Tel: +7 (499) 956-9528
E-mail: evd@hta-rus.ru

Veselov Alexey Viktorovich

Head of the Department of Organizational, Educational Work and Coloproctological Service Development at the FSBI «State Scientific Centre of Coloproctology named after A. N. Ryzhikh» of Ministry of Health of the Russian Federation, Candidate of Medical Sciences

Address for correspondence:

Salyam Adil str., 2, 123423, Moscow, Russia
Tel: +7 (499) 199-9723
E-mail: a_veselov82@mail.ru

Frolov Maxim Yurievich

Associate Professor (Course of Postgraduate Education) of Clinical Pharmacology and Intensive Care Department of Volgograd State Medical University, PHD (candidate of medical sciences)

Address for correspondence:

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

Avxentyev Nikolay Alexandrovich

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

Address for correspondence:

Nastasyinsky per., 3-2, Moscow, Russia, 127006
Tel: +7 (495) 699-7414
E-mail: na@nifi.ru

Kots Nikita Alexandrovich

Lead Manager of the Department of Organizational, Educational Work and Coloproctological Service Development at the FSBI «State Scientific Centre of Coloproctology named after A. N. Ryzhikh» of Ministry of Health of the Russian Federation

Address for correspondence:

Salyam Adil str., 2; Moscow, 123423, Russia
Tel: +7 (499) 199-9723
E-mail: nikita.coats@gmail.com

Клинико-экономический анализ применения ведолизумаба у взрослых пациентов с язвенным колитом

Е. А. Пядушкина

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

Введение. Согласно современным зарубежным клиническим рекомендациям одним из генно-инженерных биологических препаратов, рекомендованных для лечения воспалительных заболеваний кишечника, таких как язвенный колит, является ведолизумаб, недавно зарегистрированный и в РФ. Однако работы, посвященные экономическому обоснованию его применения у пациентов с данным заболеванием в условиях системы здравоохранения РФ, отсутствуют.

Цель исследования: провести клинико-экономический анализ применения препарата ведолизумаб у пациентов в возрасте 18 лет и старше со среднетяжелым или тяжелым активным язвенным колитом с неудовлетворительным ответом, утратой ответа или непереносимостью одного, или нескольких препаратов стандартной терапии, а также ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α).

Методы. На основе результатов клинических исследований, литературных данных и результатов экспертного опроса специалистов-гастроэнтерологов в построенной для Великобритании глобальной европейской фармакоэкономической модели Маркова, заполненной российскими данными, проведен клинико-экономический анализ применения ведолизумаба в сравнении со стандартной терапией, а также с другим биологическим препаратом, инфликсимабом, с позиции системы здравоохранения РФ. Модель учитывает следующие типы течения заболевания у пациента на фоне назначаемой терапии: ремиссия, легкая степень заболевания, среднетяжелая и тяжелая степень заболевания, хирургическое вмешательство, выбывание по причине развития нежелательных явлений и смерть. Исходы в модели оценивались в двух целевых группах: пациенты, которым ранее не назначались ингибиторы ФНО-α, и пациенты с отсутствием ответа или вторичной потерей ответа на терапию ингибиторами ФНО-α. Временной горизонт исследования составил 5 лет, в связи с чем применялся коэффициент дисконтирования 5% для затрат и исходов. На заключительном этапе рассчитывался показатель приращения эффективности затрат (ICER; *incremental cost-effectiveness ratio*) на один сохраненный год жизни и на один сохраненный год жизни с учетом ее качества (QALY; *quality-adjusted life year*).

Результаты проведенного клинико-экономического исследования показали, что применение ведолизумаба в сравнении со стандартной терапией у пациентов с язвенным колитом с неэффективностью или непереносимостью предшествующей терапии требует дополнительных затрат, которые частично компенсируются за счет сокращения других медицинских расходов, связанных с коррекцией нежелательных явлений и обусловленных типом течения заболевания. По сравнению с больными, получавшими стандартную терапию, пациенты, принимавшие ведолизумаб, дольше находятся в стадии ремиссии, у них несколько возрастает общая выживаемость, а также снижается необходимость проведения хирургических вмешательств. У пациентов с язвенным колитом, которым ранее не назначались ингибиторы ФНО-α, ведолизумаб в сравнении с оригинальным инфликсимабом выступает доминирующей альтернативой, будучи менее затратным и более эффективным, а в сравнении с практикой равнодолевого использования оригинального и воспроизведенного инфликсимаба – затратно-эффективной технологией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: язвенный колит, ведолизумаб, инфликсимаб, клинико-экономический анализ, анализ «затраты-эффективность», анализ «затраты-полезность».

Clinical and Economic Analysis of the Use of Vedolizumab in Adult Patients with Ulcerative Colitis

E. A. Pyadushkina

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

Introduction. According to the current clinical recommendations, vedolizumab is one of the genetically engineered biological drugs recommended for the treatment of inflammatory bowel diseases, such as ulcerative colitis. It was recently registered in the Russian Federation. However, no studies on the economic substantiation of its use in patients with this disease in conditions of Russian health care system are available.

The aim of the study was to conduct a clinical and economic analysis of the use of vedolizumab in patients of 18 y. o. and older with moderate or severe active ulcerative colitis and unsatisfactory response, loss of response, or intolerance to one or several drugs in standard therapy, as well as inhibitors of tumor necrosis factor alpha (TNF-α).

Methods. A clinical and economic analysis of vedolizumab compared to a standard therapy and to infliximab (another biologic drug) was conducted from the perspective of the Russian health care system. It was performed in a global European pharmacoeconomic Markov model built for the UK and filled with Russian data, i. e. the results of clinical studies, literature data, and the results of an expert survey of professional gastroenterologists. The model considered the following types of the disease progression on the background of administered therapy: remission, mild, moderate, and severe stages of the disease, surgery, withdrawal due to adverse effects, and death. The outcomes in the models were assessed in two target groups: patients without previous administration of TNF-α inhibitors, and patients with no response or secondary loss of response to therapy with TNF-α inhibitors. Time horizon

was 5 years, and therefore 5% discount factor was used for costs and outcomes. Finally values of incremental cost-effectiveness ratio (ICER) per life year and per quality-adjusted life year (QALY) were calculated.

Results of the clinical and economic study showed that the use of vedolizumab required additional costs compared to a standard therapy in patients with ulcerative colitis with ineffectiveness or intolerance of previous therapy. These costs were partly balanced by the reduction of medical costs connected with the type of disease progression and with the correction of adverse effects. Compared to the patients on standard therapy, patients who received vedolizumab had a longer remission stage, somewhat higher general survival rate, and lower need for surgery. Vedolizumab is a dominant alternative in patients with ulcerative colitis, who previously were not treated with TNF-α inhibitors, compared with original infliximab, because of lower costs and higher effectiveness. It is also a cost-effective technology compared to equal-share use of original and generic infliximab.

KEY WORDS: ulcerative colitis, vedolizumab, infliximab, clinical and economic analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относится язвенный колит (ЯК), были и остаются одной из наиболее серьезных проблем в современной гастроэнтерологии. При невысоком уровне заболеваемости они по тяжести течения, частоте развития осложнений и летальности занимают одно из ведущих мест в мире среди болезней желудочно-кишечного тракта [1]. По опубликованным в 2003 г. данным, распространенность ЯК составляет от 21 до 268 случаев на 100 тыс. населения. Ежегодный прирост заболеваемости составляет 5–20 случаев на 100 тыс. населения, и этот показатель продолжает увеличиваться (возрастание почти в 6 раз за последние 40 лет) [2].

Степень тяжести симптомов ЯК может варьировать от легкой до тяжелой [3]. ЯК может привести к существенному снижению качества жизни пациентов – даже более выраженному, чем при таких хронических заболеваниях, как, например, ревматоидный артрит [4]. Согласно опубликованным в 2010 г. результатам систематического обзора Cohen и соавт. [5], общее экономическое бремя ЯК в Европе и США оценивалось в 12,5 – 29,1 млн евро и 8,1 – 14,9 млн долларов в год, соответственно.

Современные стратегии ведения пациентов с ЯК направлены на лечение обострений заболевания и на предотвращение рецидивов у пациентов в стадии ремиссии [6]. К средствам стандартной терапии ЯК относятся аминосалицилаты, стероиды и иммунодепрессанты [7, 8]. При отсутствии ответа на терапию аминосалицилатами могут быть использованы стероиды, но их длительное назначение не рекомендуется в связи с серьезными побочными эффектами. В случаях отсутствия ответа на лечение аминосалицилатами или стероидами могут использоваться иммунодепрессанты, однако их применение увеличивает риск возникновения инфекций и анемии [8].

Появление биологических препаратов, относящихся к ингибиторам фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), позволило значительно расширить возможности лечения пациентов с ЯК, у которых стандартная терапия неэффективна. Так, в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях в качестве средств лечения ЯК указаны ингибиторы ФНО-α: инфликсимаб, адалимумаб и голимумаб [7, 9], применение которых, по данным клинических испытаний, более эффективно, чем стандартная терапия [10–13]. При неэффективности терапии ингибиторами ФНО-α пациентам со среднетяжелым и тяжелым ЯК может быть показано хирургическое лечение [7], цель которого – полное удаление пораженной части толстой кишки и реконструкция оставшегося кишечника.

Ведолизумаб (торговое наименование (ТН) – Энтивио®) – инновационный биологический препарат, предназначенный для терапии ЯК. Он представляет собой гуманизированные моноклональные антитела, является селективным антагонистом интегриновых рецепторов, который связывается исключительно с α4β7-интегрином и, в отличие от ингибиторов ФНО-α, не имеет системных иммуносупрессивных эффектов. Использование ведолизумаба в лечении ЯК изучалось в международном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом испытании (РКИ) [14, 15]. Поскольку ведолизумаб лишь недавно зарегистрирован на территории РФ, данные о его клинико-экономической эффективности в условиях российского здравоохранения отсутствуют, что и послужило предпосылкой для проведения настоящего исследования.

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного исследования являлось выполнение клинико-экономического анализа препарата ведолизумаб по сравнению с альтернативными стратегиями лечения пациентов в возрасте 18 лет и старше со среднетяжелым или тяжелым активным ЯК с неудовлетворительным ответом, утратой ответа или непереносимостью одного, или нескольких препаратов стандартной терапии, а также ингибиторов ФНО-α.

В ходе исследования были решены следующие задачи:

1. Определены источники данных для моделирования экономической эффективности применения ведолизумаба в рамках глобальной модели у взрослых пациентов со среднетяжелым или тяжелым активным ЯК в условиях системы здравоохранения РФ.

2. В модели с позиции системы здравоохранения РФ рассчитаны затраты на применение у взрослых

пациентов со среднетяжелым или тяжелым активным ЯК ведолизумаба в сравнении со стандартной терапией или с другим биологическим препаратом – инфликсимабом.

3. Рассчитаны затраты на год сохраненной жизни с поправкой на качество жизни для ведолизумаба по сравнению со стандартной терапией или инфликсимабом.

ГИПОТЕЗЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Применение ведолизумаба у взрослых пациентов со среднетяжелым или тяжелым активным ЯК с неудовлетворительным ответом, утратой ответа или непереносимостью предшествующей терапии (в обеих целевых группах) обосновано тем, что в сравнении с результатами стандартной терапии у них увеличивается продолжительность стадии ремиссии, повышается общая выживаемость, увеличивается продолжительность жизни с поправкой на качество, а также сокращается необходимость в хирургических операциях. Дополнительные затраты, связанные с применением ведолизумаба, частично компенсируются за счет сокращения других медицинских расходов, связанных с коррекцией нежелательных явлений (НЯ) и обусловленных типом течения заболевания.

2. Применение ведолизумаба у взрослых пациентов со среднетяжелым или тяжелым активным ЯК, которым ранее не назначались ингибиторы ФНО-α, в сравнении с терапией инфликсимабом является более предпочтительным как с экономической, так и с клинической точки зрения, что обусловлено меньшими затратами на терапию при сопоставимой эффективности этих препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинико-экономическое исследование проводилось методом моделирования. Модель, разработанная для Великобритании и адаптированная к условиям РФ, представляет собой комбинацию из древа решений и модели Маркова и позволяет проводить оценку с использованием методов «затраты-эффективность» и «затраты-полезность» ведолизумаба по сравнению с альтернативными стратегиями. Исследование включало пациентов в возрасте 18 лет и старше со среднетяжелым или тяжелым активным ЯК с неудовлетворительным ответом, утратой ответа или непереносимостью одного, или нескольких препаратов стандартной терапии, а также ингибиторов ФНО-α.

Целевая популяция пациентов с ЯК состоит из двух групп:

- пациенты, которым ранее не назначались ингибиторы ФНО-α;
- пациенты с отсутствием ответа или вторичной потерей ответа на терапию ингибиторами ФНО-α.

Альтернативами сравнения в модели стали принятые в РФ методы лечения пациентов с ЯК:

- назначение инфликсимаба;
- стандартная терапия.

Стандартная терапия в модели представлена балсалазидом, месалазином, олсалазином, сульфасалазином, будесонидом, преднизолоном, азатиоприном, меркаптопурином и метотрексатом. Выбор инфликсимаба в качестве препарата сравнения обусловлен тем, что это первый биологический препарат из группы ингибиторов ФНО-α, рекомендованный для лечения ЯК, включенный в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП) и в перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных групп граждан, а также чаще всего закупаемый учреждениями здравоохранения РФ для указанной цели.

Критериями оценки эффекта служили число сохраненных лет жизни и число сохраненных лет жизни с поправкой на качество (QALY). Оценка эффективности затрат на ведолизумаб по сравнению с альтернативными стратегиями проводилась с позиции системы здравоохранения, т. е. в модели учитывались только прямые медицинские затраты. Временной горизонт исследования составил 5 лет. Ставка дисконтирования в модели была принята равной 5% в год и использовалась для дисконтирования как затрат, так и исходов.

Основные популяционные характеристики пациентов, указанные в модели, а именно: средний возраст, распределение по полу и средний вес, соответствуют характеристикам пациентов, участвовавших в клинических исследованиях ЯК [10–13].

В зависимости от выбранной альтернативы сравнения с ведолизумабом модель предлагает выбрать вид данных об эффективности ведолизумаба и сравниваемой технологии (сравнение со стандартной терапией[1] по результатам РКИ [15], непрямое сравнение с инфликсимабом по методу Бушера [16][2]).

Модель содержит инструкции, позволяющие адаптировать ее для использования в разных странах, что дает возможность провести анализ в соответствии с российской практикой ведения пациентов с ЯК, в

[1] В РКИ [15] ведолизумаб сравнивался с плацебо, а не со стандартной терапией, однако, поскольку в ходе исследования пациенты сравниваемых групп могли получать сопутствующее лечение препаратами стандартной терапии, в настоящей работе было принято допущение, что результаты данного сравнения могут быть использованы для сравнения ведолизумаба со стандартной терапией.

[2] При сравнении ведолизумаба с инфликсимабом модель предлагает использовать метод Бушера либо результаты мета-анализа. Согласно рекомендациям Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (NICE), данные мета-анализа, используемого в модели по ЯК, обладают значительной неопределенностью и являются неполными, особенно в части результатов для пациентов, которым ранее не назначались ингибиторы ФНО-α [17]; соответственно, данные мета-анализа при проведении сравнения ведолизумаба с инфликсимабом в настоящем исследовании не использовались.

частности использовать данные собственного экспертного опроса специалистов-гастроэнтерологов по расходованию ресурсов здравоохранения в зависимости от тяжести течения заболевания.

Описание модели

Для оценки эффективности затрат на применение ведолизумаба по сравнению с альтернативными стратегиями был применен подход к моделированию, аналогичный тому, что использовался для анализа инфликсимаба при среднетяжелом и тяжелом ЯК по данным технического руководства NICE и клинико-экономического исследования Tsai et al. [18, 19]. Структура модели отражает этапы лечения заболевания (фаза индукции от начала лечения до 6 недель и фаза поддерживающей терапии 48 недель); состояние здоровья пациента моделируется с использованием древа решений для фазы индукции и модели Маркова для поддерживающей фазы.

Древо решений в модели описывает альтернативные подходы к терапии в фазе индукции по данным клинических испытаний. Во время этой фазы пациенты начинают получать лечение одним из сравниваемых вмешательств (ведолизумаб, инфликсимаб, стандартная терапия[3]). Далее в зависимости от ответа на лечение в фазе индукции эти пациенты переходят в модель Маркова (рис. 1).

Пациенты, лечение которых начинают с назначения биологических препаратов в течение 6 недель

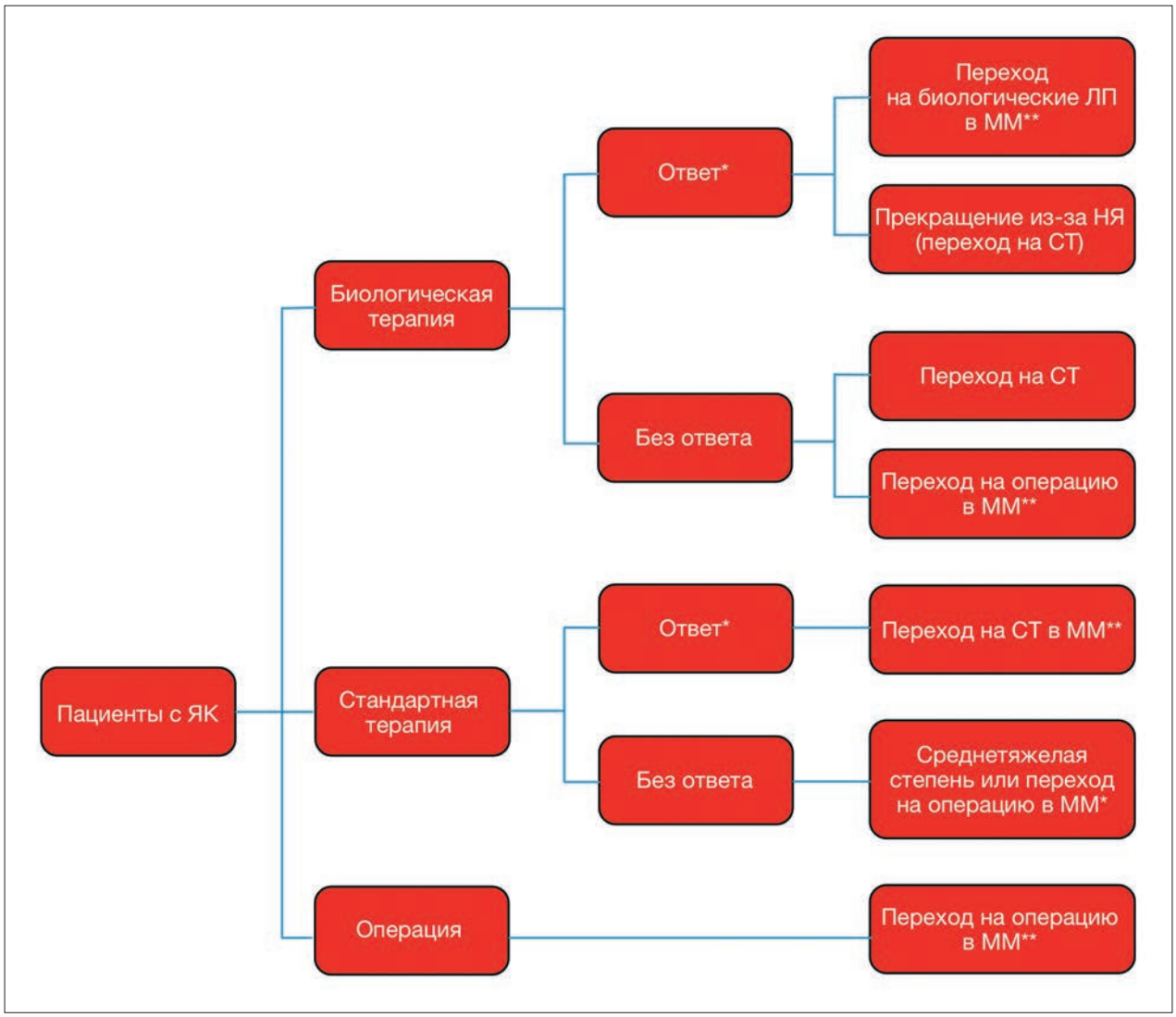

Рис. 1. **Древо решений для пациентов с ЯК в фазе индукции.**

СТ – стандартная терапия; НЯ – нежелательные явления; ММ – модель Маркова; ЛП – лекарственные препараты.

** Ответ на терапию определяется как снижение индекса Мейо на 3 и более. Также в данном состоянии могут находиться пациенты, которые достигли ремиссии (индекс Мейо < 3).*

*** Структуру модели Маркова можно увидеть на рисунке 2. Структуры биологических методов лечения и стандартной терапии схожи, при этом возникают различия в вероятностях перехода.*

[3] В модели также предусмотрено сравнение с хирургическим вмешательством (рис. 1), которое не рассматривается в рамках настоящей работы.

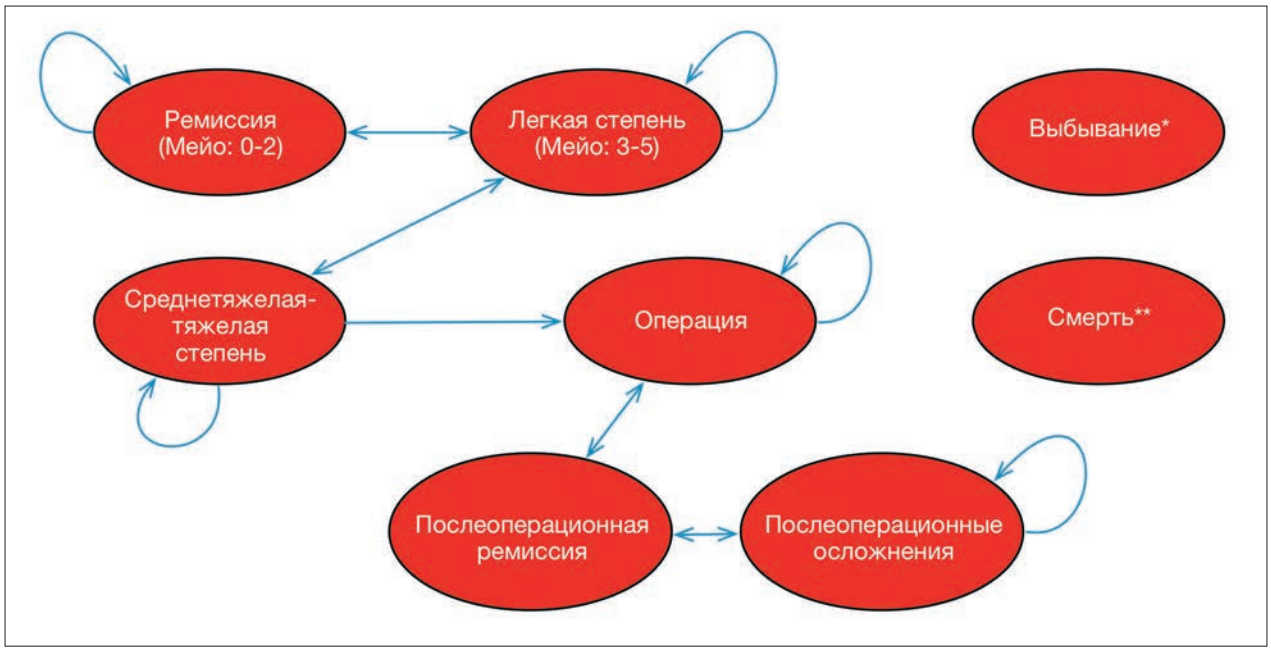

Рис. 2. **Марковская модель для ЯК в поддерживающей фазе.**

** Причины прекращения лечения включают отсутствие ответа на терапию и выбывание в связи с НЯ.*
*** Пациенты могут переходить в модели в состояние смерти из любого состояния в течение любого цикла.*

(индукционная фаза, длительность которой определена по результатам КИ), переходят в другие состояния в зависимости от ответа на терапию. Те пациенты, которые отвечают на лечение в фазе индукции и не прекращают его (НЯ отсутствуют или незначительны), продолжают лечение в фазе поддерживающей терапии, течение у них заболевания далее исследуется в модели Маркова (рис. 2). Пациенты, которые не отвечают на лечение в фазе индукции или прекращают лечение в связи с НЯ, переходят на стандартную терапию, которая продолжается в течение всего оставшегося периода, пока не возникнет необходимость в хирургической операции.

После перехода в поддерживающую фазу лечения пациенты могут находиться в различных состояниях здоровья, различающихся по тяжести течения заболевания (рис. 2):

- ремиссия;
- легкая степень тяжести заболевания;
- среднетяжелая – тяжелая степень заболевания.

Тип течения болезни определяется в модели в соответствии с индексом клиники Мейо (Mayo Clinic disease activity index) [20]: ремиссия, полный ответ (индекс Мейо = 0–2), легкая (индекс Мейо = 3–5), среднетяжелая и тяжелая степень заболевания (индекс Мейо = 6–12).

Вероятность перехода в каждое из трех состояний, характеризующих течение болезни, зависит от текущего состояния пациента, а также от используемого вида лечения. Пациенты, находящиеся в среднетяжелом/тяжелом состоянии, могут перейти к операции, вероятность которой зависит от течения заболевания на данный момент. Таким образом, вероятность проведения хирургического вмешательства, как и вероятность перехода болезни в среднетяжелую/тяжелую форму, косвенно зависят от того, какой лекарственный препарат принимает пациент. После хирургического лечения пациенты могут находиться в состоянии послеоперационной ремиссии или послеоперационных осложнений. Абсорбирующим состоянием в модели является смерть. Кроме того, в модели предусмотрена возможность выбывания пациентов по причине отсутствия ответа на терапию либо в связи с НЯ.

Эффективность лечения ЯК в модели оценивается по показателям частоты ответа на лечение и ремиссии для фазы индукции, а также по вероятности пребывания в ремиссии или легкой форме заболевания во время поддерживающей фазы.

Определение ответа на терапию и ремиссии заключаются в следующем:

- ответ: снижение индекса Мейо на 3 и более (на 30% и более) по сравнению с исходным;
- ремиссия: индекс Мейо = 2 или менее.

Использованные в модели данные об эффективности лечения ЯК (достижение ответа на терапию и состояния ремиссии) для ведолизумаба в сравнении со стандартной терапией как в фазе индукции, так и в поддерживающей фазе, были взяты из отчета по РКИ C13006 [15]. Частота ответа на терапию и перехода в состояние ремиссии при использовании инфликсимаба [10] в сравнении с ведолизумабом определены на основании непрямого сравнения (табл. 1).

Таблица 1. Частота ответа на терапию и перехода в состояние ремиссии в зависимости от вида альтернативного лечения при ЯК

Сравниваемые альтернативы	Фаза индукции у пациентов, включенных в модель со среднетяжелой – тяжелой степенью тяжести болезни		Завершение поддерживающей фазы для пациентов с ответом в фазе индукции	
	ответ	ремиссия	ответ	ремиссия
Пациенты, ранее не принимавшие ингибиторы ФНО-α				
Стандартная терапия	34,3%	9,0%	39,5%	25,7%
Ведолизумаб	62,3%	30,0%	77,2%	55,5%
Инфликсимаб	68,0%	33,1%	52,0%	30,2%
Пациенты с отсутствием ответа, потерей ответа, непереносимостью 1 и более ингибиторов ФНО-α				
Стандартная терапия	20,6%	3,2%	15,8%	5,3%
Ведолизумаб	39,0%	9,8%	46,5%	37,2%

Вероятности перехода от состояний «хирургическое вмешательство» и «течение заболевания после операции» к состояниям ремиссии или к послеоперационным осложнениям были взяты из имеющейся литературы [21, 22].

К НЯ, связанным с лечением ЯК, относятся: серьезные инфекции, туберкулез, лимфома, острые реакции гиперчувствительности и кожные реакции. Данные о вероятности развития НЯ для инфликсимаба были получены из исследования [10].

Для расчета QALY в базовом варианте модели использовались значения полезности пребывания в разных состояниях здоровья, представленные в опубликованных экономических анализах [19, 23, 24]. Оценки полезности для базового сценария и для анализа других сценариев приведены в таблице 2.

В модель были включены данные о смертности, связанной с воспалительными заболеваниями кишечника [25]. Для оценки смертности использовались демографические характеристики (возраст, пол) смертей от всех причин по статистическим данным РФ за 2014 г. [26]. Основываясь на опубликованных сведениях о типах течения заболевания у пациентов, был определен относительный риск смерти для каждого состояния здоровья при ЯК [25, 27].

Определяемые компоненты затрат и использования ресурсов здравоохранения

- затраты на приобретение ЛП;
- затраты на введение ЛП;
- прямые медицинские расходы, не связанные с ЛП;
- затраты на хирургическое вмешательство;
- стоимость осложнений, связанных с хирургическим вмешательством;
- затраты, связанные с коррекцией НЯ: серьезные инфекции, туберкулез, лимфома, острые реакции гиперчувствительности и кожные реакции.

Стоимость лекарственной терапии определялась на основе предельных зарегистрированных отпускных цен на препараты, включенные в Перечень ЖНВЛП [28]. Стоимость препаратов, не включенных в ПЖНВЛП, определялась по данным анализа госпитальных закупок ЛП учреждениями здравоохранения в 2016 г. При наличии собственных данных модель позволяет пользователю вводить цены самостоятельно. Препарат ведолизумаб зарегистрирован в РФ недавно и, соответственно, установить его цену по такой методике не представляется возможным. Предварительная предельная оптовая цена одной упаковки препарата ведолизумаб 300 мг в форме лиофилизата для приготовления раствора для инфузий,

Таблица 2. Значения полезности в зависимости от течения ЯК и назначаемой терапии

Тип течения заболевания	Punekar and Hawkins (2010) (базовый вариант) [23]	Arseneau et al. (2006) [24] (инфликсимаб)	Tsai et al. (2008) [19]	C13006 (2012) [15] (ведолизумаб)
Ремиссия	0,88	0,79	0,88	0,86
Легкая степень	н/д*	н/д*	0,76	0,80
Среднетяжелая/тяжелая степень	0,42	0,32	0,42	0,67
Операция	0,42	0,32	0,61	н/д*
Послеоперационная ремиссия	0,60	0,63	0,61	н/д*
Послеоперационные осложнения	0,42	0,49	0,55	н/д*

** При отсутствии данных (н/д) в опубликованных статьях [15, 23, 24] в модель вводили данные клинико-экономического исследования Tsai et al. [19].*

Таблица 3. Цены на лекарственные препараты, используемые в модели

№ п. п	Международное непатентованное название	Товарная упаковка и объем упаковки	Дозировка препарата	Цена за единицу (упаковку), руб.	Источник
1	Ведолизумаб	Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, флаконы (1)	300 мг	179 140,87	Компания – производитель препарата (Takeda)
2	Инфликсимаб (оригинальный)	Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, флаконы (1)	100 мг	53 772,42	Гос. Реестр цен на ЖНВЛП 2016
3	Инфликсимаб (биоаналог)	Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, флаконы (1)	100 мг	28 706,71	Гос. Реестр цен на ЖНВЛП 2016
4	Сульфасалазин	Таблетки, покрытые оболочкой, 10 шт. (5)	500 мг	317,20	Гос. Реестр цен на ЖНВЛП 2016
5	Метотрексат	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 шт., банки (1)	2,5 мг	214,87	Гос. Реестр цен на ЖНВЛП 2016
6	Будесонид	Капсулы, 10 шт., упаковки ячейковые контурные (2)	3 мг	1512,31	Гос. Реестр цен на ЖНВЛП 2016
7	Меркаптопурин	Таблетки, 25 шт., флаконы (1)	50 мг	837,89	Гос. Реестр цен на ЖНВЛП 2016
8	Преднизолон	Мазь для наружного применения 0,5%, тубы алюминиевые	10 г	13,22	Гос. Реестр цен на ЖНВЛП 2016
9	Азатиоприн	Таблетки, 10 шт., упаковки ячейковые контурные (5)	50 мг	214,85	Гос. Реестр цен на ЖНВЛП 2016
10	Месалазин	Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 10 шт., упаковки ячейковые контурные (5)	400 мг	697,06	Закупки ЛП 2016

рассчитанная на основании заявленной производителем цены и с учетом средней по РФ предельной оптовой надбавки 12,31% и НДС 10%), составила 179 140,87 руб.

Стоимость препаратов, дозировка и форма выпуска, заложенные в базовой версии модели, представлены в таблице 3. Поскольку в процессе исследования была зарегистрирована цена на биоаналог инфликсимаба, включенный в ПЖНВЛП, мы сочли необходимым продемонстрировать результаты расчетов для двух сценариев: 1) когда используется только оригинальный препарат инфликсимаба (ТН – Ремикейд) и 2) когда в 50% случаев используется воспроизведенный препарат инфликсимаба (ТН – Фламмэгис).

Учитывая разные режимы дозирования препаратов в фазе индукции и поддерживающей терапии, рекомендованные инструкциями [29, 30], затраты на биологическую терапию при ЯК для каждой из фаз рассчитывались отдельно. Затраты на одно введение (не связанные с самим ЛП) для ведолизумаба и инфликсимаба рассчитывались как 1/10 стоимости 1 случая лечения в условиях дневных стационаров (согласно допущению, средняя длительность законченного случая лечения в дневном стационаре составляет 10 дней) и составили 1143,00 руб. за счет средств обязательного медицинского страхования (ОМС) по Программе государственных гарантий на 2016 г. [31, 32].

Расчет затрат на применение стандартной терапии проводили исходя из частоты назначения конкретных ЛП при ЯК, установленной по данным исследований [33].

Цены на другие вмешательства, заложенные в базовый вариант модели для расчета затрат на медицинскую помощь, приведены в таблице 4. Они были определены как нормативы финансовых затрат на медицинские услуги по тарифам на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе ОМС г. Москвы на 2016 г. от 25 декабря 2015 г. [34] и по Постановлению Правительства Российской Федерации от 19 декабря 2015 г. № 1382 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016 год» [31].

Затраты, связанные с хирургическим вмешательством, рассчитывались на основе тарифов, установленных Территориальной программой ОМС г. Москвы на 2016 г. [34] на оплату медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях по законченным случаям лечения ЯК с применением высокотехнологичной медицинской помощи, и составили 157 085,60 руб. Так как норматив финансирования реконструктивно-пластической, в том числе лапароскопически ассистированной операции на тонкой или толстой кишке и промежности, оплачивается как законченный случай лечения, стоимость стомы и затраты на ее наложение отдельно не учитывались.

Таблица 4. **Цены на отдельные медицинские вмешательства и единицы объема оказания медицинской помощи, используемые в базовой модели ЯК**

№	Процедуры и вмешательства	Источник	Цена за единицу, руб.
1	Случай лечения в условиях дневных стационаров; оплата из средств ОМС	Программа государственных гарантий 2016	11 430,00
2	Посещение с профилактическими и иными целями при оказании амбулаторной медицинской помощи медицинскими организациями (их структурными подразделениями); оплата из средств ОМС	Программа государственных гарантий 2016	358,70
3	Койко–день по медицинской реабилитации в специализированных медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь по профилю «Медицинская реабилитация», и в реабилитационных отделениях медицинских организаций; оплата из средств ОМС	Программа государственных гарантий 2016	1573,20
4	Случай госпитализации в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях; оплата из средств ОМС	Программа государственных гарантий 2016	22 815,30
5	Эзофагогастродуоденоскопия лечебно–диагностическая (в т. ч. с биопсией)	Тарифное соглашение, Москва 2016	613,85
6	Ректосигмоскопия лечебно–диагностическая	Тарифное соглашение, Москва 2016	657,69
7	Ректосигмоколоноскопия лечебно–диагностическая (в т. ч. с биопсией)	Тарифное соглашение, Москва 2016	1015,42
8	Биохимический анализ крови	Тарифное соглашение, Москва 2016	378,60
9	Консультация врача–гастроэнтеролога	Тарифное соглашение, Москва 2016	185,86
10	Законченный случай госпитализации (ЯК)	Тарифное соглашение, Москва 2016	65 742,38
11	Реконструктивно–пластические, в том числе лапароскопически ассистированные операции на тонкой, толстой кишке и промежности	Тарифное соглашение, Москва 2016	157 085,60

Оценка используемых ресурсов при коррекции НЯ была проведена исходя из информации, полученной от клинических экспертов. Цены на услуги определялись как нормативы финансовых затрат на медицинские услуги по тарифам на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе ОМС г. Москвы на 2016 г. от 25 декабря 2015 г. [34] и Постановлению Правительства Российской Федерации от 19 декабря 2015 г. № 1382 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016 год» [31]. Оцениваемые в модели расходы, связанные с коррекцией НЯ (табл. 5), рассчитывались для каждого вида вмешательства и каждой целевой группы пациентов с учетом вероятности развития данных НЯ. Предварительно НЯ были разделены на 5 групп (тяжелые инфекции, туберкулез, лимфома, острые реакции гиперчувствительности, кожные реакции), и затраты рассчитывались для каждой группы НЯ в зависимости от распределения частоты встречаемости внутри группы.

Поскольку в публикациях клинических исследований нет точной информации о видах тяжелой инфекции, развивающихся на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), в модели затраты на коррекцию тяжелых инфекций рассчитывались как средняя величина норматива финансирования лечения таких инфекций, как сепсис, пневмония, цистит, бронхит и острая респираторная инфекция.

При рассмотрении базового сценария результаты анализа в каждой из двух групп пациентов – пациенты, которым ранее не назначались ингибиторы ФНО-α, и пациенты с отсутствием или вторичной потерей ответа на терапию ингибиторами ФНО-α – отражены в виде следующих показателей:

- Общие затраты:
  - затраты на приобретение и введение биологического препарата;
  - затраты на стандартную терапию;
  - другие медицинские затраты.
- Число лет сохраненной жизни.
- Число лет сохраненной жизни с учетом её качества (QALY).
- Число лет, проведенных в стадии ремиссии.
- Число лет, проведенных в состоянии ответа на терапию.
- Число лет, проведенных на биологической терапии.
- Количество операций.
- Дополнительные затраты на 1 QALY.
- Дополнительные затраты на 1 год сохраненной жизни.

Таблица 5. Вычисленная стоимость коррекции НЯ, возникающих при лечении ЯК

Вид НЯ	Стоимость единицы объема оказания медицинской помощи, руб.	Источник данных	Частота встречаемости в рассматриваемой группе НЯ	Затраты с учетом частоты встречаемости, руб.
Тяжелая инфекция				
Сепсис (законченный случай госпитализации)	71 205,58	Тарифное соглашение, Москва 2016	20%	14 241,12
Острая очаговая пневмония неосложненная, (законченный случай госпитализации)	15 718,04	Тарифное соглашение, Москва 2016	20%	3143,61
Инфекции мочевого тракта (цистит), (законченный случай госпитализации)	19 505,85	Тарифное соглашение, Москва 2016	20%	3901,17
Острый бронхит, бронхиолит, (законченный случай госпитализации)	11 008,08	Тарифное соглашение, Москва 2016	20%	2201,62
Острая инфекция дыхательных путей, (законченный случай госпитализации)	11 008,08	Тарифное соглашение, Москва 2016	20%	2201,62
Итого, руб.				**25 689,13**
Туберкулез				
Законченный случай госпитализации в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за счет средств бюджета г. Москвы	109 085,51	Тарифное соглашение, Москва 2016	100%	109 085,51
Итого, руб.				**109 085,51**
Лимфома				
Случай оказания высокотехнологичной медицинской помощи: «Комплексное лечение с применением стандартной химио– и (или) иммунотерапии (включая таргетные лекарственные препараты), лучевой и афферентной терапии при первичных острых и хронических лейкозах и лимфомах (за исключением высокозлокачественных лимфом, хронического миелолейкоза в стадии бластного криза и фазе акселерации), рецидивах и рефрактерных формах солидных опухолей»	272 930,00	Программа государственных гарантий 2016	100%	272 930,00
Итого, руб.				**272 930,00**
Острые реакции гиперчувствительности				
Лихорадка неизвестного происхождения (законченный случай госпитализации)	25 906,24	Тарифное соглашение, Москва 2016	100%	25 906,24
Итого, руб.				**25 906,24**
Кожные реакции				
Прием врача–дерматовенеролога – леч.–диагностический, первичный, амбулаторный	55,94	Тарифное соглашение, Москва 2016	100%	55,94
ЛП местного действия	3444,815	Средние розничные цены в аптеках Москвы aptechka.ru.	100%	3444,82
Итого, руб.				**3500,76**

Оценка результатов моделирования: сопоставление ICER с порогом готовности платить

Итогом анализа экономической эффективности стало сопоставление полученного результата с так называемым порогом готовности платить (ПГП). Суть оценки ПГП заключается в определении порогового значения расходов на один год сохраненной жизни или один год жизни с учетом ее качества, которые государство может позволить при лечении одного пациента.

В России отсутствует утвержденный порог готовности платить за QALY, однако, согласно рекомендациям комиссии ВОЗ по макроэкономике, пороговый показатель готовности платить за достижение эффекта можно определять, исходя из величины ВВП на душу населения[4], так порогом готовности платить для стран с невысоким ВВП рекомендовано считать

[4] В качестве критерия достижения эффекта ВОЗ предлагала использовать годы жизни с поправкой на нетрудоспособность или нарушения функциональной способности (disability-adjusted life years, DALY); однако, год жизни с сохранением ее качества (QALY) условно можно считать годом жизни без нарушений трудоспособности и с сохранением функциональной способности.

величину, равную трем ВВП на душу населения [35]. Трехкратный ВВП на душу населения для РФ, согласно данным официальной статистики [36], в 2015 г. составил: 551 919,00 × 3 = 1 655 757,00 руб.

Анализ чувствительности

На завершающем этапе исследования был проведен анализ чувствительности модели к изменению значений входных параметров в пределах 95% доверительного интервала (ДИ) либо в пределах ± 20% отклонений. Модель позволяет проводить вероятностный и однофакторный анализ чувствительности. По результатам этого анализа были определены параметры, к изменению которых модель наиболее чувствительна.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ПРИМЕНЕНИЯ ВЕДОЛИЗУМАБА ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

Пациенты, которым ранее не назначались ингибиторы ФНО-α

Сравнение ведолизумаба со стандартной терапией для пациентов, которым ранее не назначались ингибиторы ФНО-α (табл. 6), показало следующее. Затраты на терапию ведолизумабом оказались выше, чем на стандартную терапию, однако часть этих расходов (119 233,76 руб., или 8,22%) компенсируется за счет сокращения других медицинских затрат, связанных с коррекцией НЯ и обусловленных оказанием медицинской помощи при разных типах течения заболевания (хирургическая операция, ремиссия, легкий и среднетяжелый-тяжелый тип течения ЯК). Пациенты, получающие ведолизумаб, имеют значительно большую продолжительность стадии ремиссии, показывают небольшое улучшение общей выживаемости, и у них реже возникает необходимость в хирургических операциях. Дополнительные затраты на 1 QALY для ведолизумаба в сравнении со стандартной практикой составили 3 194 061,22 руб., что, однако, превышает пороговый показатель готовности платить.

В таблице 7 представлены результаты непрямого сравнения ведолизумаба с инфликсимабом для пациентов, которым ранее не назначались ингибиторы ФНО-α. В сравнении с оригинальным инфликсимабом ведолизумаб выступает доминирующей стратегией: при его применении пациенты дольше находились в состоянии ответа на терапию и ремиссии, демонстрировали несколько большую общую выживаемость, а также реже нуждались в проведении хирургического вмешательства и, соответственно, имели более высокий показатель QALY; кроме того, данная стратегия лечения является менее затратной, что связано с высокой стоимостью оригинального инфликсимаба. В случае же равнодолевого использования оригинального и воспроизведенного инфликсимаба (50/50%), дополнительные затраты на 1 QALY для ведолизумаба составят 577 868,57 руб., что не превышает установленный порог готовности платить за 1 QALY, равный трем ВВП на душу населения (1 655 757,00 руб.); таким образом, ведолизумаб может считаться затратно-эффективной технологией.

Таблица 6. **Результаты клинико-экономического анализа у пациентов, которым ранее не назначались ингибиторы ФНО-α (расчеты основаны на клинических данных РКИ [15])**

Параметры	Ведолизумаб	Стандартная терапия
Затраты, руб.		
Затраты на биологические препараты	1 450 848,42	0,00
Затраты на стандартную терапию	69 983,81	77 998,60
Затраты, связанные с типом течения заболевания	402 136,31	512 833,99
Затраты на коррекцию НЯ	3000,19	3521,49
Общие затраты	**1 925 968,73**	**594 354,08**
Исходы		
Число лет, проведенных на биологической терапии	1,079	0,000
Число лет, проведенных в состоянии ответа на терапию	1,219	0,241
Число лет, проведенных в стадии ремиссии	0,901	0,139
Частота развития НЯ	0,205	0,250
Количество операций	0,236	0,319
Число лет сохраненной жизни	**4,348**	**4,336**
QALY	**2,373**	**1,957**
Инкрементные показатели (ведолизумаб vs стандартная терапия)		
Дополнительные затраты на 1 QALY, руб.	-	**3 194 061,22**

Таблица 7. **Результаты клинико-экономического анализа применения ведолизумаба у пациентов, которым ранее не назначались ингибиторы ФНО-α (расчеты на основе непрямого сравнения)**

Параметры	Ведолизумаб	Инфликсимаб (только оригинальный препарат)	Инфликсимаб (равнодолевое применение ориг. препарата и биоаналога)
Затраты, руб.			
Затраты на биологические препараты	1 785 991,63	2 081 224,91	1 668 739,61
Затраты на стандартную терапию	68 593,05	70 026,35	70 026,35
Затраты, связанные с оказанием медицинской помощи в зависимости от типа течения заболевания	335 506,02	391 277,59	391 277,59
Затраты на коррекцию НЯ	2914,61	4452,04	4452,04
Общие затраты	**2 193 005,31**	**2 546 980,89**	**2 064 469,24**
Исходы			
Число лет, проведенных на биологической терапии	1,357	1,110	1,110
Число лет, проведенных в состоянии ответа на терапию	1,813	1,328	1,328
Число лет, проведенных в стадии ремиссии	1,326	0,841	0,841
Частота развития НЯ	0,196	0,391	0,391
Количество операций	0,191	0,226	0,226
Число лет сохраненной жизни	**4,354**	**4,349**	**4,349**
QALY	**2,623**	**2,401**	**2,401**
Инкрементные показатели (ведолизумаб vs другой биологический препарат)			
Дополнительные затраты на 1 QALY	–	Ведолизумаб доминирует	**577 868,57**

Пациенты с отсутствием ответа или вторичной потерей ответа на терапию ингибиторами ФНО-α

В указанной группе пациентов применение ведолизумаба дает более высокое число QALY в сравнении со стандартной терапией. Затраты на ЛП в группе ведолизумаба были выше, однако некоторые из этих расходов частично компенсируются за счет сокращения расходов, связанных с коррекцией НЯ и обусловленных оказанием медицинской помощи при разных

Таблица 8. **Результаты клинико-экономического анализа для пациентов с отсутствием ответа или вторичной потерей ответа на терапию ингибиторами ФНО-α (расчеты основаны на клинических данных РКИ [15])**

Параметры	Ведолизумаб	Стандартная терапия
Затраты, руб.		
Затраты на биологические препараты	1 080 788,62	0,00
Затраты на стандартную терапию	71 647,51	77 653,73
Затраты, связанные с оказанием медицинской помощи в зависимости от типа течения заболевания	459 612,93	525 985,47
Затраты на коррекцию НЯ	3098,35	3506,07
Общие затраты	**1 615 147,41**	**607 145,27**
Исходы		
Число лет, проведенных на биологической терапии	0,775	0,000
Число лет, проведенных в состоянии ответа на терапию	0,712	0,127
Число лет, проведенных в стадии ремиссии	0,484	0,028
Частота развития НЯ	0,214	0,249
Количество операций	0,277	0,329
Число лет сохраненной жизни	**4,342**	**4,334**
QALY	**2,154**	**1,905**
Инкрементные показатели (ведолизумаб vs стандартная терапия)		
Дополнительные затраты на 1 QALY, руб.	–	**4 045 437,83**

типах течения заболевания (хирургическая операция, ремиссия, легкий и среднетяжелый-тяжелый тип течения ЯК). Пациенты, получающие ведолизумаб, имеют значительно большую продолжительность стадии ремиссии, показывают небольшое улучшение общей выживаемости, и у них сократилась необходимость в хирургических операциях. Инкрементный показатель приращения эффективности затрат на дополнительный год сохраненной жизни с учетом ее качества (ICER в расчете на QALY) для ведолизумаба по сравнению со стандартной терапией составил 4 045 437,83 руб. В таблице 8 представлены результаты анализа группы пациентов с отсутствием ответа или вторичной потерей ответа на терапию ингибиторами ФНО-α, основанные на данных РКИ [15].

По результатам проведенного анализа чувствительности в рамках клинико-экономического анализа применения ведолизумаба в случаях ЯК. параметры, к изменению которых модель наиболее чувствительна, относятся: период ответа на терапию при применении ведолизумаба; вероятность перехода в состояние ремиссии при использовании ведолизумаба; вероятность перехода в состояние ремиссии на стандартной терапии; затраты, связанные с типом течения заболевания, и вероятность перехода в состояние среднетяжелой – тяжелой степени заболевания на фоне лечения ведолизумабом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведённого клинико-экономического исследования показали, что применение ведолизумаба в сравнении со стандартной терапией у пациентов с ЯК в обеих целевых группах требует дополнительных затрат, однако некоторые из этих расходов частично компенсируются за счет сокращения затрат, связанных с коррекцией НЯ и типом течения заболевания. Пациенты, получавшие ведолизумаб, имеют значительно большую продолжительность стадии ремиссии, показано небольшое улучшение общей выживаемости, и у них сократилась необходимость в хирургических операциях, однако инкрементный показатель приращения эффективности затрат на дополнительный год сохраненной жизни с учетом ее качества (ICER в расчете на QALY) не укладывается в порог готовности платить, равный 3 ВВП на душу населения.

Тем не менее применение ведолизумаба у пациентов с ЯК, которым ранее не назначались ингибиторы ФНО-α, показало, что в сравнении с инфликсимабом (в случае использования оригинального препарата) ведолизумаб выступает доминирующей технологией, так как является менее затратной и более эффективной. Если же проводить сравнение с практикой равнодолевого использования оригинального и воспроизведенного инфликсимаба, то и в этом случае ICER в расчете на QALY для ведолизумаба не превышает установленный порог готовности платить, а, следовательно, ведолизумаб может считаться затратно-эффективной технологией.

В нашем исследовании имелись ограничения, обусловленные рядом объективных факторов. Главное ограничение связано с тем, что позиция российской системы здравоохранения позволяет в полной мере учесть только прямые медицинские затраты на оказание медицинской помощи пациентам с ЯК, тогда как прямые немедицинские (выплаты пособий по временной утрате трудоспособности и пенсий по инвалидности) и косвенные затраты (недопроизведенный ВВП) остаются неопределёнными. Учёт прямых немедицинских расходов и косвенных потерь мог бы оказать положительное влияние на общую картину затрат, обусловленных применением ведолизумаба ввиду его большей эффективности по таким показателям, как время ответа на терапию, длительность периода ремиссии, снижение частоты хирургических вмешательств. Не учитывались также затраты, обусловленные последствиями длительного приема кортикостероидов, использование которых может привести к серьезным, требующим дорогостоящего лечения заболеваниям, включая остеопороз и сахарный диабет [37]; при этом есть основания полагать, что ведолизумаб увеличивает частоту достижения бесстероидной ремиссии на 17,5% [14]. Кроме того, в настоящем исследовании не представлялось возможным включить в анализ некоторые дополнительные положительные результаты применения биологических препаратов, в частности ингибиторов ФНО-α, снижающих необходимость в проведении хирургических вмешательств и, соответственно, частоту обусловленных ими негативных психосоциальных последствий, а также послеоперационных осложнений, в том числе резервуарного илеита, женского бесплодия и сексуальной дисфункции [38, 39]. Совершенно очевидно, что требуется проведение дальнейших исследований в этой области.

Ещё один фактор, определяющий трудности расчета затрат на оказание медицинской помощи в РФ, – это отсутствие единых расценок на медицинскую помощь, обусловленное значительными региональными различиями в плане организации ее оказания и препятствующее установлению единых тарифов на медицинские услуги. Более того, в регионах используются разные методы оплаты оказания медицинской помощи, что тоже затрудняет и ограничивает возможности клинико-экономического анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев Г. И., Халиф И. Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М.: Миклош. 2008: 400 с.
2. Marchal J., Hilsden R. Environment and epidemiology of inflammatory bowel disease. In: flammatory bowel disease. Ed.by J. Satsangi, L. Sutherland. Churchill-Livingstone. 2003: 17–28.

3. National Institutes of Health. Ulcerative colitis. June 2010. URL: http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ulcerativecolitis.html (дата обращения: 04.09.2012).
4. Rubin D. T., Dubinsky M. C., Panaccione R., Siegel C. A., Binion D. G., Kane S. V., et al. The impact of ulcerative colitis on patients' lives compared to other chronic diseases: a patient survey. Dig Dis Sci. 2010; 55(4): 1044–1052.
5. Cohen R. D., Yu A. P., Wu E. Q., Xie J., Mulani P. M., Chao J. Systematic review: the costs of ulcerative colitis in Western countries. Aliment Pharmacol Ther. 2010; 31(7): 693-707.
6. Kornbluth A., Sachar D. B. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol. 2010; 105(3): 501–523.
7. Ивашкин В. Т., Шелыгин Ю. А., Абдулганиева Г. И. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. М., 2013. 22 с.
8. National Health Service. Ulcerative colitis – management. 2011. URL: http://www.cks.nhs.uk/ulcerative_colitis/management/scenario_established_ulcerative_colitis#-452022.(дата обращения: 04.09.2012).
9. NICE technology appraisal guidance [TA329]. Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy. 2015. URL: http://www.nice.org.uk/guidance/ta329.
10. Rutgeerts P., Sandborn W. J., Feagan B. G., Reinisch W., Olson A., Johanns J., et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2005; 353(23): 2462–2476.
11. Reinisch W., Sandborn W. J., Hommes D. W., D'Haens G., Hanauer S., Schreiber S., et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. Gut. 2011; 60(6): 780–787.
12. Sandborn W. J., Van A. G., Reinisch W., Colombel J. F., D'Haens G., Wolf D. C., et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2012; 142(2): 257–265.
13. Sandborn W. J., Feagan B. G., Marano C., Zhang H., Strauss R., Johanns J., et al.; PURSUIT-SC Study Group. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2014; 146(1): 85–95.
14. Feagan B. G., Rutgeerts P., Sands B. E., Hanauer S., Colombel J. F., Sandborn W. J., Van Assche G., Axler J., Kim H. J., Danese S., Fox I., Milch C., Sankoh S., Wyant T., Xu J., Parikh A. GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2013; Aug 22; 369(8): 699–710: doi: 10.1056/NEJMoa1215734.
15. Final Clinical Study Report C13006. A phase 3, randomized, placebo-controlled, blinded, multicenter study of the induction and maintenance of clinical response and remission by vedolizumab (MLN0002) in patients with moderate to severe ulcerative colitis. Takeda. Data on file: 04 September 2012.
16. Bucher H. C., Guyatt G. H., Griffith L. E., Walter S. D. The results of indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997; 50(6): 683–691.
17. NICE technology appraisal guidance [TA342]. Vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis. June 2015. URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ta342.
18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Remicade® in the treatment of ulcerative colitis in England and Wales: a submission to the National Institute for Health and Clinical Excellence (Schering-Plough Ltd). 2007. URL: http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11732/37557/37557.pdf, (дата обращения 29.04.2013).
19. Tsai H. H., Punekar Y. S., Morris J., Fortun P. A model of the long-term cost effectiveness of scheduled maintenance treatment with infliximab for moderate-to-severe ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2008; 28(10): 1230–1239.
20. Schroeder K. W., Tremaine W. J., Ilstrup D. M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. N Engl J Med. 1987; 317: 1625–1629.
21. Xie F., Blackhouse G., Assai N., Gaebel K., Rovertson D., Goeree R. Cost-utility analysis of infliximab and adalimumab for refractory ulcerative colitis. Cost Eff Resour Alloc. 2009 Dec 11; 7: 20.
22. Mahadevan U., Loftus E. V. Jr., Tremaine W. J., Pemberton J. H., Harmsen W. S., Schleck C. D., et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine before colectomy for ulcerative colitis is not associated with increased postoperative complications. Inflamm Bowel Dis. 2002; 8(5): 311–316.
23. Punekar Y., Hawkins N. Cost-effectiveness of infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis. Eur J Health Econ. 2010; 11(1): 67–76.
24. Arseneau K. O., Sultan S., Provenzale D. T., Onken J., Bickston S. J., Foley E., et al. Do patient preferences influence decisions on treatment for patients with steroid-refractory ulcerative colitis? Clin Gastroenterol Hepatol. 2006; 4(9): 1135–1142.
25. Button L. A., Roberts S. E., Goldacre M. J., Akbari A., Rodgers S. E., Williams J. G. Hospitalized prevalence and 5-year mortality for IBD: Record linkage study. World J Gastroenterol. 2010; 16(4): 431–438.
26. Демографический ежегодник России. 2015: Стат. сб. Росстат. М., 2015: 263 с. URL: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2015/demo15.pdf.
27. Jess T., Gamborg M., Munkholm P., Sørensen T. I. Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: meta-analysis of population-based inception cohort studies. Am J Gastroenterol. 2007; 102(3): 609–617.
28. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 26 декабря 2015 г. № 2724-р. Москва «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2016 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».
29. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Энтивио. Рег.номер: ЛП-003697 – 220616. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=290c9f7d-4ee7-43cb-a6e6-00498b8320fb&t=.
30. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ремикейд. Рег.номер: П-N012948/01 – 240713. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=180700&t=.
31. Постановление Правительства Российской Федерации от 19 декабря 2015 г. № 1382 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016 год».
32. Постановление Правительства Москвы от 23.12.2014 № 811-ПП «О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в городе Москве на 2015 г. и на плановый период 2016 и 2017 гг.» (в редакции постановления Правительства Москвы от 16 сентября 2015 г. № 599-ПП).
33. Royal College of Physicians. National clinical audit of biological therapies: UK inflammatory bowel disease (IBD) audit. August 2013. URL: http://www.rcplondon.ac.uk/sites/default/files/national_clinical_audit_report_of_biological_therapies_-_adult_report._29_august_2013.pdf. (дата обращения 31.10.2013).
34. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2016 г. от 25 декабря 2015 г. URL: http://www.mgfoms.ru/system/files/tarifnoe_soglashenie_na_oplatu_medicinskoy_pomoshchi_okazyvaemoy_po_territorialnoy_programme_oms_g._moskvy_na_2016_god.pdf.
35. Зеленова О. В. Современные методы исследования порога готовности платить в сфере здравоохранения. Менеджер здравоохранения. 2011; № 6: 61–69. URL: http://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-metody-issledovaniya-poroga-gotovnosti-platit-v-sfere-zdravoohraneniya.
36. Бюллетень Федеральной службы государственной статистики «Россия в цифрах 2016 г.» URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/b16_11/Main.htm.

37. Mahadeven U. Medical treatment of ulcerative colitis. Clin Colon Rectal Surg. 2004; 17(1): 7–19.

38. Brown C., Gibson P., et al. Long-term impacts of colectomy surgery among ulcerative colitis patients study (LOCUS): a final analysis. Presented at European Crohn's and Colitis Organisation, Vienna, Austria, February 14–16, 2013. Poster P450.

39. Ochsenkuhn T., D'Haens G. Current misunderstandings in the management of ulcerative colitis. Gut. 2011; 60(9): 1294–1299.

REFERENCES

1. Vorobiev G. I., Khalif I. L. Non-specific inflammatory bowel disease. M.: Miklos. 2008: 400 p [in Russian].

2. Marchal J., Hilsden R. Environment and epidemiology of inflammatory bowel disease. In: flammatory bowel disease. Ed.by J. Satsangi, L. Sutherland. Churchill-Livingstone. 2003: 17–28.

3. National Institutes of Health. Ulcerative colitis. June 2010. URL: http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ulcerativecolitis.html (date of access: 04.09.2012).

4. Rubin D. T., Dubinsky M. C., Panaccione R., Siegel C. A., Binion D. G., Kane S. V., et al. The impact of ulcerative colitis on patients' lives compared to other chronic diseases: a patient survey. Dig Dis Sci. 2010; 55(4): 1044–1052.

5. Cohen R. D., Yu A. P., Wu E. Q., Xie J., Mulani P. M., Chao J. Systematic review: the costs of ulcerative colitis in Western countries. Aliment Pharmacol Ther. 2010; 31(7): 693-707.

6. Kornbluth A., Sachar D. B. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol. 2010; 105(3): 501–523.

7. Ivashkin V. T., Shelygin Y. A., Abdulganieva G. I. et al. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Russian Coloproctologists for diagnosis and treatment of adult patients with ulcerative colitis. M.; 2013: 22 p. [in Russian].

8. National Health Service. Ulcerative colitis – management. 2011. URL: http://www.cks.nhs.uk/ulcerative_colitis/management/scenario_established_ulcerative_colitis#-452022 (date of access: 04.09.2012).

9. NICE technology appraisal guidance [TA329]. Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy. 2015. URL: http://www.nice.org.uk/guidance/ta329.

10. Rutgeerts P., Sandborn W. J., Feagan B. G., Reinisch W., Olson A., Johanns J., et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2005; 353(23): 2462–2476.

11. Reinisch W., Sandborn W. J., Hommes D. W., D'Haens G., Hanauer S., Schreiber S., et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. Gut. 2011; 60(6): 780–787.

12. Sandborn W. J., Van A. G., Reinisch W., Colombel J. F., D'Haens G., Wolf D. C., et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2012; 142(2): 257–265.

13. Sandborn W. J., Feagan B. G., Marano C., Zhang H., Strauss R., Johanns J., et al.; PURSUIT-SC Study Group. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2014; 146(1): 85–95.

14. Feagan B. G., Rutgeerts P., Sands B. E., Hanauer S., Colombel J. F., Sandborn W. J., Van Assche G., Axler J., Kim H. J., Danese S., Fox I., Milch C., Sankoh S., Wyant T., Xu J., Parikh A. GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2013; Aug 22; 369(8): 699–710: doi: 10.1056/NEJMoa1215734.

15. Final Clinical Study Report C13006. A phase 3, randomized, placebo-controlled, blinded, multicenter study of the induction and maintenance of clinical response and remission by vedolizumab (MLN0002) in patients with moderate to severe ulcerative colitis. Takeda. Data on file: 04 September 2012.

16. Bucher H. C., Guyatt G. H., Griffith L. E., Walter S. D. The results of indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997; 50(6): 683–691.

17. NICE technology appraisal guidance [TA342]. Vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis. June 2015. URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ta342.

18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Remicade® in the treatment of ulcerative colitis in England and Wales: a submission to the National Institute for Health and Clinical Excellence (Schering-Plough Ltd). 2007. URL: http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11732/37557/37557.pdf, (date of access: 29.04.2013).

19. Tsai H. H., Punekar Y. S., Morris J., Fortun P. A model of the long-term cost effectiveness of scheduled maintenance treatment with infliximab for moderate-to-severe ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2008; 28(10): 1230–1239.

20. Schroeder K. W., Tremaine W. J., Ilstrup D. M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. N Engl J Med. 1987; 317: 1625–1629.

21. Xie F., Blackhouse G., Assai N., Gaebel K., Rovertson D., Goeree R. Cost-utility analysis of infliximab and adalimumab for refractory ulcerative colitis. Cost Eff Resour Alloc. 2009 Dec 11; 7: 20.

22. Mahadevan U., Loftus E. V. Jr., Tremaine W. J., Pemberton J. H., Harmsen W. S., Schleck C. D., et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine before colectomy for ulcerative colitis is not associated with increased postoperative complications. Inflamm Bowel Dis. 2002; 8(5): 311–316.

23. Punekar Y., Hawkins N. Cost-effectiveness of infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis. Eur J Health Econ. 2010; 11(1): 67–76.

24. Arseneau K. O., Sultan S., Provenzale D. T., Onken J., Bickston S. J., Foley E., et al. Do patient preferences influence decisions on treatment for patients with steroid-refractory ulcerative colitis? Clin Gastroenterol Hepatol. 2006; 4(9): 1135–1142.

25. Button L.A., Roberts S.E., Goldacre M.J., Akbari A., Rodgers S.E., Williams J.G. Hospitalized prevalence and 5-year mortality for IBD: Record linkage study. World J Gastroenterol. 2010; 16(4): 431–438.

26. The Demographic Yeabook of Russia. Statistical handbook. Federal State Statistics Service (Rosstat). M., 2015: 263 p. URL: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2015/demo15.pdf.

27. Jess T., Gamborg M., Munkholm P., Sørensen T. I. Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: meta-analysis of population-based inception cohort studies. Am J Gastroenterol. 2007; 102(3): 609–617.

28. The government of the Russian Federation from December 26, 2015 № 2724-р Moscow «On approval of the list of vital and essential medicinal products by 2016, as well as lists of medicinal preparations for medical application and the minimum assortment of medicinal preparations necessary for rendering medical care».

29. Instructions for use of medicinal product for medical use, Entyvio. Reg.room: ЛП-003697 – 220616. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=290c9f7d-4ee7-43cb-a6e6-00498b8320fb&t=.

30. Instructions for use of medicinal product for medical use, Remicade. Reg.room: П-N012948/01 – 240713. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=180700&t=.

31. Resolution of the Government of the Russian Federation from December 19, 2015 № 1382 «On the programme of state guarantees of free rendering to citizens of medical aid for 2016».

32. The Moscow Government resolution dated 23.12.2014 № 811-PP «About the Territorial program of state guarantees of free rendering to citizens of medical aid in Moscow for 2015 and on planning period 2016 and 2017» (in edition of the governmental order of Moscow from September 16, 2015 № 599-PP).

33. Royal College of Physicians. National clinical audit of biological therapies: UK inflammatory bowel disease (IBD) audit. August 2013. URL: http://www.rcplondon.ac.uk/sites/default/files/national_clinical_audit_report_of_biological_therapies_-_adult_report._29_august_2013.pdf. (date of access: 31.10.2013).

34. Tariff agreement on payment for medical care provided by the territorial program of obligatory medical insurance of the city of Moscow in 2016, 25 December 2015. URL: http://www.mgfoms.ru/system/files/tarifnoe_soglashenie_na_oplatu_medicinskoy_pomoshchi_okazyvaemoy_po_territorialnoy_programme_oms_g._moskvy_na_2016_god.pdf.

35. Zelenova O. V. Modern methods of research on threshold willingness to pay for health care. Public Health Manager. 2011; № 6: 61–69. URL: http://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-metody-issledovaniya-poroga-gotovnosti-platit-v-sfere-zdravoohraneniya.
36. Russia in figures 2016. Russian Federation Federal State Statistics Service. URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/b16_11/Main.htm.
37. Mahadeven U. Medical treatment of ulcerative colitis. Clin Colon Rectal Surg. 2004; 17(1): 7–19.
38. Brown C., Gibson P., et al. Long-term impacts of colectomy surgery among ulcerative colitis patients study (LOCUS): a final analysis. Presented at European Crohn's and Colitis Organisation, Vienna, Austria, February 14–16, 2013. Poster P450.
39. Ochsenkuhn T., D'Haens G. Current misunderstandings in the management of ulcerative colitis. Gut. 2011; 60(9): 1294–1299.

Сведения об авторе:

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: epyadushkina@mail.ru

About the author:

Pyadushkina Elena Aleksandrovna

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
Tel.: +7 (499) 956-9528
E-mail: epyadushkina@mail.ru

Возможно ли расширение показаний к применению жирорастворимых витаминов у детей? Взгляд с позиции доказательной медицины

А. Р. Касимова[1], А. С. Колбин[1, 2]

[1] Первый Санкт–Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт–Петербург, Россия

[2] Санкт–Петербургский государственный университет, Санкт–Петербург, Россия

Назначая витаминные добавки, врач часто не имеет представления об их истинной роли и механизме действия, хотя большинство таких добавок зарегистрированы как лекарственные средства и имеют инструкции по медицинскому применению с прописанными показаниями к применению. Цель данного обзора–обобщить сведения о новых, еще не зарегистрированных показаниях к применению витаминов у детей и оценить их с позиции доказательной медицины. В обзоре проанализированы 18 статей, опубликованных до октября 2016 г. и представленных в базе данных MEDLINE (PubMed). При этом рассматривались данные, касающиеся только жирорастворимых витаминов A, D и E. Приведены одно новое показание для витамина A (с уровнем доказательности A), два для витамина D (с уровнем доказательности B-C) и два для витамина E (с уровнем доказательности B). Уровень доказательности приведенных исследований и тот факт, что исследования чаще всего выполняются в развивающихся странах, где у населения присутствует дефицит витаминов, не позволяют рекомендовать рутинное применение витаминов по представленным показания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети, витамины, обзор.

Can We Expand the Indications for the Administration of Fat-Soluble Vitamins in Children? A Perspective of Evidence-Based Medicine

A. R. Kasimova[1], A. S. Kolbin[1, 2]

[1] Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

[2] Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

When prescribing vitamin supplements, a physician often has no idea about their true role and mechanism of action, although most of such supplements are registered drugs and have leaflets with indications and usage. The aim of this review is to summarize new, but not yet registered indications for the use of vitamins in children, and assess these indication from the perspective of evidence-based medicine. 18 papers published prior to October 2016 and available in MEDLINE (PubMed) database were analyzed; only fat-soluble vitamins A, D and E were considered. One new indication for vitamin A (with A level of evidence), two new indications for vitamin D (B-C level of evidence) and two new indications for vitamin E (B level of evidence) are discussed. The level of evidence of the analyzed studies, which were most often conducted in the developing countries, where population suffers from vitamin deficiency, does not allow recommending routine administration of vitamins for the presented indications.

KEYWORDS: children, vitamins, review.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Назначая отдельные витамины и витаминные добавки ребенку, врач (и, безусловно, родители) чаще всего опирается на распространенное мнение, будто прием экзогенных витаминов абсолютно необходим всем детям, в том числе здоровым. За век, прошедший с открытия витаминов в 1911 г. польским биохимиком Казимиром Функом, отношение к ним менялось от полного неприятия концепции о значимости витаминов до признания того, что витамины являются синонимом здоровья [1]. Поскольку активное изучение витаминов пришлось на первую половину прошлого века, т. е. до применения системы GCP (Good Clinical Practice, качественная клиническая практика) при ор-

ганизации и проведении доклинических и клинических исследований, для данных средств не сформировалась доказательная база. В настоящее время изучение физиологической и биологической роли витаминов в организме человека поставлено на современный уровень с критической оценкой полученных данных и поиском новых показаний, нового способа применения или новых доз [2].

Целью настоящего анализа литературы был поиск и обобщение информации о новых показаниях к применению жирорастворимых витаминов у детей с позиций доказательной медицины.

МЕТОДЫ

Стратегия поиска и поисковый запрос

Для обобщения сведений о новых показаниях к применению витаминов у детей был произведен поиск работ в базе данных MEDLINE (PubMed), опубликованных до октября 2016 г. включительно (начальные временные рамки не задавали). Поиск релевантных публикаций осуществляли с использованием следующих ключевых слов поискового запроса: vitamin A*, vitamin E*, vitamin D*, retinol*, tocopherol*, calcitriol*, vitamins*, supplement*, children*, pediatric*, treatment*. К октябрю 2016 г. число таких публикаций, выявляемых при различных комбинациях ключевых слов, составляло около десяти тысяч.

Критерии включения. Были отобраны статьи, описывающие результаты применения витаминов у детей по показаниям, не зарегистрированным в инструкциях по применению [3]. Учитывали следующие исходы: профилактика, снижение риска развития заболеваний; летальность, смертность; нормализация функций организма.

*Критерии исключения***.** Не использовались: статьи, описывающие применение витаминов по зарегистрированным показаниям; публикации, описывающие дефицитные состояния и не предлагающие их коррекции; статьи, не описывающие полученный эффект после приема витаминов; обзоры, единственной целью которых являлась демонстрация зависимости клинических проявлений витамин-дефицитных состояний от уровня дефицита.

Следует еще раз подчеркнуть, что при выполнении данной работы мы не стремились систематизировать весь накопленный опыт применения витаминов у детей. Рассматривая новые показания к применению витаминов, а также оценку их с позиции доказательной медицины, мы приводим зарегистрированные показания только с ознакомительной целью.

Глоссарий. Оценка уровня доказательности.

Доказательная медицина определяется как применение научного метода при выборе оптимальной тактики ведения конкретного больного [4]. Существуют разные шкалы оценки доказательности научной информации, которые разделяют степени доказательности от наиболее до наименее достоверных. Уровни убедительности доказательств [5]:

- уровень А – доказательства основаны на данных многих рандомизированных клинических исследований или мета-анализов;
- уровень В – доказательства основаны на данных одного рандомизированного клинического исследования или многих нерандомизированных исследований;
- уровень С – согласованные мнения экспертов и/или немногочисленные исследования, ретроспективные исследования, регистры.

Классы рекомендаций [5]:

- класс I – доказательства и/или общее согласие, что данные методы диагностики/лечения – благоприятные, полезные и эффективные;
- класс II – доказательства противоречивы и/или имеются противоположные мнения относительно полезности/эффективности лечения;
  - класс II-а – большинство доказательств/мнений в пользу полезности/эффективности;
  - класс II-б – полезность/эффективность не имеют достаточных доказательств/ не подкреплены определенным мнением;
  - класс III – доказательства и/или общее согласие свидетельствует о том, что лечение не является полезным/эффективным и в некоторых случаях может быть вредным.

Мы использовали два статистических показателя: 95% доверительный интервал (ДИ) и критерий p. При $p < 0,05$ результаты исследования считаются статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из примерно десяти тысяч публикаций, отобранных при первичном поиске, в итоговый анализ вошло 18 статей, посвящённые витаминам A, D и E, В обзор были включены статьи, опубликованные за последние одиннадцать лет, с 2005 г. (рис. 1).

Все статьи, которые были найдены в PubMed по комбинации ключевых слов, можно разделить на три неравных группы. Первая, самая обширная группа, не попавшая в обзор, – статьи, описывающие клинические проявления витаминодефицитных состояний, их последствия для здоровья и системы здравоохранения. Вторая, значительная группа, тоже не попавшая в настоящий обзор, представлена работами по способам профилактики витаминодефицитов. И самая немногочисленная группа статей – это те, где оценивали витаминотерапию, т. е. объекты исследования получали известную дозу витамина, после чего оценивались его эффекты. Из этой группы были отобраны статьи,

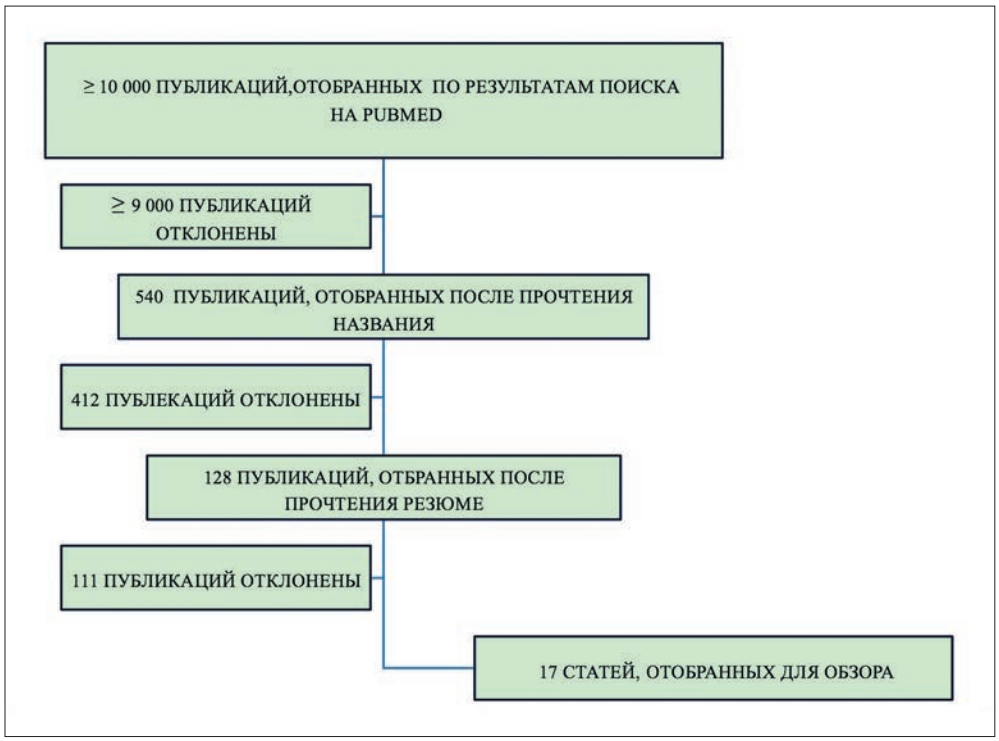

Рис. 1.
Последовательность поиска литературных источников и его результаты.

удовлетворяющие критериям включения. Стоит еще раз обратить внимание на то, что в обзор попали только те статьи, в которых витамины применяли по незарегистрированным показаниям и оценивали эффект, полученный после их приема.

Часто в статьях описывают эффект от применения витаминов в дозах, многократно превышающих суточную потребность. Для того чтобы ориентироваться в дозах, использованных в цитируемых статьях, ниже приведены данные о суточной потребности в жирорастворимых витаминах (A, D и E) в различных возрастных группах и физиологических состояниях (табл. 1).

Витамин А. Ретиноиды – активные вещества, обладающие большим количеством фармакологических эффектов. Основным и самым изученным эффектом витамина А является его участие в, синтезе родопсина в палочках сетчатки глаз и тем самым в поддержании сумеречного зрения. Кроме того, витамин А применяется при лечении рахита (в качестве активатора рецепторов кальцитриола – активного метаболита витамина D); при кожных заболеваниях (для активации синтеза ферментов эпителиальных тканей, предупреждающих преждевременную кератинизацию), а также в виде сопутствующей терапии при инфекционных заболеваниях – для нормализации синтеза интерферона, иммуноглобулина А и лизоцима [6]. Эти показания к применению витамина А у детей в настоящем обзоре не рассматриваются.

Таблица 1. Суточная потребность в витаминах A, D и E в различном возрасте и при некоторых физиологических состояниях [5]

Категория	Возраст (годы)	A		D		E
		МЕ	мкг	МЕ	мкг	мкг
Грудные дети	0 – 0,5 0,5 –1,0	1250 1250	400 400	300 400	10,0 10,0	34
Дети 1–10 лет	1 – 3 4 – 6 7 – 10	1340 1670 2226	450 500 700	400 400 400	10,0 2,5 2,5	677
Женщины старше 11 лет	≥ 11 ≥ 25	2667	800	400 200	2,5	8
Мужчины старше 11 лет	≥ 11 ≥ 25	3333	1000	400 200	2,5 1,25	10
В период беременности	–	2667	800	400	2,5	10
В период лактации	–	4333	1300	400	2,5	17

Расширение к применению. Изучение влияния на смертность. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) координировала три больших рандомизированных клинических исследования (РКИ) в Гане, Индии и Танзании по применению витамина А для снижения риска наступления смерти у детей в возрасте до 6 мес. В исследования вошло 99 938 новорожденных детей, которые были рандомизированы на две группы. Одна группа получила 50 000 МЕ витамина А – однократно, в первые три дня после рождения, другая – плацебо. Согласно результатов этих РКИ, положительного влияния витамина А на уровень смертности детей в возрасте до 6 мес. выявлено не было [8–10].

Другое крупное исследование эффективности высоких доз витамина А при его применении каждые 6 мес. провели в Индии. В это исследование, которое длилось 5 лет, было включено около 1 млн детей дошкольного возраста, проживающих в 72 административных блоках. Они были рандомизированы на 4 кластера (по принципу проживания, в кластер попадали дети, проживающие в соседних административных блоках): в 1-ом кластере дети получали 200 000 МЕ ретинола ацетата, во 2-ом кластере – альбендазол 400 мг, в 3-ем – и то и другое; а 4-й кластер служил контролем – дети не получали ничего. Мета-анализ результатов этого исследования, а также восьми ранее выполненных РКИ (в различных группах населения) показал средневзвешенное снижение смертности/риска наступления смерти на 11% (95% ДИ 5 - 16; p = 0,00015) [11].

В исследовании, проведенном в Гвинеи-Бисау, изучали влияние разных доз витамина А на смертность детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет в зависимости от пола в течении 12 месяцев после приема высокой дозы витамина А. Почти 8626 детей были рандомизированы на две группы: получавшие полную дозу витамина А – 200 000 МЕ однократно, в день вакцинации после медицинского осмотра и половину рекомендуемой дозы витамина А. Оценивали смертность/риск наступления смерти к возрасту 6 и 12 мес. Согласно полученным данным, общая смертность оказалась ниже ожидаемой. Не было обнаружено существенного различия в смертности/риске смерти в возрасте 6 и 12 мес. между группой, получавшей низкую дозу витамина А, и группой, получавшей рекомендуемую дозу. Этот результат был подтвержден также и в группах детей разного пола и схож у мальчиков и девочек [12].

Предпосылками к подобного рода исследованиям служит тот факт, что витамин А необходим для развития легких и эпителия дыхательных путей, а также для деления клеток организма в целом. Однако результаты исследований довольно противоречивы. Кроме того, выборка, ограниченная детской популяцией развивающихся стран, не позволяет экстраполировать представленные результаты на рутинное применение больших доз витамина А в России.

Витамин D. Главная функция кальцитриола в организме состоит в контроле фосфорно-кальциевого обмена. Кальцитриол стимулирует всасывание ионов кальция и фосфат-ионов в кишечнике, а также реабсорбцию ионов кальция и фосфат-ионов в проксимальных почечных канальцах [6]. Поскольку эта функция витамина D хорошо изучена и не вызывает сомнений, в обзор не были включены данные по применению витамина D для лечения или профилактики рахита.

Расширение к применению. Изучение влияния на иммунитет. В дополнение к своей классической функции – поддержание костного гомеостаза, витамина D оказывает модулирующее и регулирующее действие на различные процессы, в том числе на процессы иммунной защиты, воспаления и эпителиальной регенерации. Пациенты с заболеваниями органов дыхания часто имеют дефицит витамина D. Дыхательные моноциты/макрофаги и эпителиальные клетки экспрессируют рецепторы витамина D. Действуя через эти рецепторы, витамин D может способствовать защите от респираторных инфекций [13]. Существуют и другие исследования, доказывающие корреляцию между дефицитом витамина D и заболеваниями нижних дыхательных путей. Так, в проводившемся в Новой Зеландии двойном слепом РКИ 260 женщин и их детей были рандомизированы на 3 группы: группа плацебо и две группы, каждая из которых объединяла женщин и младенцев, получавших низкие либо высокие дозы витамина D от 27 недели беременности до родов, и от рождения до возраста шести месяцев. соответственно. Было установлено, что в период от рождения до 18-месячного возраста дети из группы плацебо имели более высокий процент (99%) посещений врача из-за острых респираторных инфекций по сравнению с детьми, получавшими высокие дозы витамина D (87%). Интересно, что этот эффект был связан в основном со значительно меньшим числом посещений больных детей в возрасте 6-18 месяцев. Как известно, к шести месяцам у младенца начинают исчезать материнские антитела, и постепенно увеличивается выработка собственных антител. Вполне вероятно, что в этот период возрастает влияние витамина D на иммунную систему, хотя и по неясным до конца механизмам. Клинический эффект в виде меньшего количества обращений за первичной медицинской помощью был значимым только в группе получавших высокие дозы витамина D (2000МЕ/800МЕ по сравнению с 1000МЕ/400МЕ у матери и ребенка, соответственно). Возможно, существует дозозависимый ответ на витамин D, и вполне возможно, что существует пороговый уровень витамина D, необходимого для индукции измеримых эффектов [14].

Расширение к применению. Изучение влияния на течение ихтиоза. В недавно опубликованной работе Sethuraman G., et al. [15] описано применение витамина D как средства лечения детского ихтиоза. В исследование были включены семь детей с врожденным ихтиозом и тяжелым дефицитом витамина D (и/или рахитом). Они получали 60 000 МЕ холекальциферола *per os* ежедневно в течение 10 дней. В дальнейшем все дети были переведены на рекомендуемые суточные дозы от 400 до 600 МЕ. Основными критериями оценки результатов лечения были сокращение шелушения кожи и облегчение скованности. Значительное улучшение по этим параметрам было отмечено уже к 5 дню назначения витамина, а к 10 дню оно стало еще более выраженным в 6 из 7 случаев. Спустя 1 мес. от начала лечения снижение скованности наблюдалась у всех детей. Эти результаты позволили заключить, что 10-дневное применение высоких доз витамина D с последующим приемом рекомендуемой дневной дозы представляется эффективной формой терапии врожденного ихтиоза с дефицитом витамина D [15]. Врожденный ихтиоз – довольно редкое заболевание, поэтому «большие» его исследования затруднительны. Но полученные положительные результаты должны стать основой для дальнейшего изучения нового показания к применению витамина D.

Витамин Е. Представлен группой из восьми биоорганических соединений (токоферолов), обладающих одинаковыми биологическими свойствами. Витамин Е является универсальным протектором клеточных мембран от окислительного повреждения. Он препятствует контакту кислорода с ненасыщенными липидами мембран и тем самым защищает биомембраны от перекисной деструкции. К другим важным функциям альфа-токоферола относится активация синтеза гема, синтеза коэнзима Q и многих других соединений. С этими функциями связаны основные показания к применению витамина Е: он назначается при гипербилирубинемии (с целью активации метаболизма билирубина в печени), гемолитической анемии (для поддержания целостности мембран эритроцитов), гипохромной анемии (для активация синтеза гема), а также при таких состояниях, требующих активации синтеза различных белков, каксклерема новорожденных, гипотрофия/дистрофия миокарда, рахит и миопатии, бесплодие [6].

Расширение к применению. Изучение влияния на лечение язвенной болезни. В исследованииTümgör G. et al. [16], проведенном в Турции, сравнивали стандартную схему для эрадикации *Helicobacter pylori* – ЛАК (лансопразол, амоксициллин и кларитромицин) –со схемой ЛАК + витамин Е. В исследование было включено 90 детей (в возрасте 10–17 лет) с диспептическими явлениями и положительным тестом на *H. pylori*. Дети были рандомизированы на две группы: 45 детей получали стандартную терапию и 45 – стандартную терапию, дополненную 200 МЕ/сутки витамина Е, в течение 14 дней. Эрадикацию *H. pylori* оценивали с помощью дыхательного теста на 6-й неделе после прекращения лечения. *H. pylori* был ликвидирован у 21 (46,6%) пациента в группе ЛАК и у 29 (64,4%) пациентов в группе ЛАК + витамин Е. Статистическая обработка этих данных показала отсутствие достоверной разницы между двумя группами ($p = 0,13$). По-видимому, изучение применимости схемы ЛАК + витамин Е для эрадикации *H .pylori* должно проводиться на более крупных когортах [16].

Расширение к применению. Изучение влияния на течение инфекционных заболеваний. В другом исследовании, проведенном в Иране, оценивалась эффективность антибактериальной терапии, дополненной назначением витамина Е в дозе 100 МЕ/сутки, при остром пиелонефрите у девочек [17]. Это двойное слепое РКИ включало 152 девочки в возрасте от 5 до 12 лет. Они были рандомизированы на две группы по 76 человек каждая. Контрольная группа получала 14-дневный курс антибиотиков, а группа вмешательства (экспериментальная) – 14-дневный курс антибиотиков с добавлением витамина Е. Эффективность оценивалась по клинической картине и двукратному бактериологическому исследованию мочи. После окончания лечения, в экспериментальной группе, по сравнению с контрольной, отмечалось достоверное снижение средней частоты лихорадки ($p = 0,01$), учащенного мочеиспускания ($p = 0,001$) и недержания мочи ($p = 0,006$). Однако не было выявлено существенного различия в результатах посева мочи на 3–4-й день после начала лечения ($p = 0,16$) и на 7–10-й дней после его окончания ($p = 0,37$). По мнению авторов публикации, добавка витамина Е оказывает существенное влияние на улучшение клинической картины, тем не менее нужны дальнейшие исследования, чтобы подтвердить этот вывод [17].

Два рассмотренных выше исследования имели целью сравнить антибактериальную терапию, дополненную витамином Е, с классическими схемами антибактериальной терапии, но результаты, полученные исследователями, неоднозначны. Очевидно, что требуется большее количество исследований, с большей выборкой, чтобы можно было рекомендовать добавление витамина Е к антибактериальной терапии детей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для большинства витаминов существует три основных группы показаний. К первой группе относят их недостаточное содержание в питании, что может быть результатом недостаточного по объему, несбалансированного или неправильного питания. Ко второй – повышенная потребность в витаминах. Она появляется в двух ситуациях: при увеличении расхода витаминов ли-

Таблица 2. Сводные данные по применению витаминов у детей

Витамин	Доза	Цель применения	Эффект	Количество детей (n)	Вид исследования	Уровень доказательств [5]	Класс рекомендаций [5]
A	50 000 МЕ – однократно [8–10].	Снижение детской смертности, дети до 6 месяцев	Нет положительного влияния	99 938	3 РКИ	A	III
	200 000 МЕ – каждые 6 месяцев в течении 5 лет [11].	Снижение детской смертности, дети дошкольного возраста	Средневзвешенное снижение смертности на 11%	1 000 000	Кластерное рандомизированное исследование	A	II–a
	200 000 МЕ и 100 000 МЕ – однократно [12].	Влияние разных доз на смертность детей разного пола	Не было различия между группой, получавшей низкую дозу, и группой, получавшей рекомендуемую дозу. Эффект одинаков у мальчиков и девочек	8626	РКИ	A	III
D	2000 МЕ (с 27 недели беременности до родов)/ 800 МЕ (с рождения до 6 месяцев) 1000 МЕ (с 27 недели беременности до родов)/ 400 МЕ (с рождения до 6 месяцев) [14].	Снижение частоты обращений за медицинской помощью	Меньшее количество обращений за первичной медицинской помощью	260	Двойное слепое РКИ	B	II–a
	60 000 МЕ ежедневно в течении 10ти дней. И далее 400–600 МЕ в течении месяца [15].	Лечение врожденного ихтиоза	1 месяц терапии дал во всех случаях положительный эффект	7	Нерандомизированное исследование	C	II–a
E	200 М Ежедневно в течении 14 дней [16].	Дополнение к антибактериальной терапии для эрадикации *H. pylori*	Незначительное увеличение частоты эрадикации	90	Нерандомизированное, исследование	B	II–a
	100 МЕ ежедневно в течении 14 дней [17].	Дополнение к антибактериальной терапии для лечения острого пиелонефрита	Значительное улучшение клинической картины, но отсутствие влияния на результаты бактериологических анализов мочи.	152	Двойное слепое РКИ	B	II–a

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

бо повышенной их потери. Третья общая группа показаний – это нарушение функции органов пищеварения, приводящее к ухудшению всасывания витаминов [18]. С момента открытия витаминов врачи и исследователи искали специальные показания к их применению. Проводилось большое количество клинических исследований и наблюдений по применению различных витаминов и поиску новых показаний. Настоящий обзор литературы ограничен статьями, касающимися применения витаминов у детей по новым, незарегистрированным показаниям, обусловленным биологическими и фармакологическими эффектами этих средств.

По объективным причинам бóльшая часть указанных исследований проводится в развивающихся

странах. Распространенность дефицита витаминов у населения этих стран всегда позволяет сделать вывод о том, что привело к положительному эффекту назначаемых витаминных добавок–их специфическое лечебное действие или же коррекция дефицитного состояния. Это также не позволяет экстраполировать результаты подобных исследований на детское население России.

Из-за небольших выборок, на которых проведены многие исследования, в подавляющем большинстве случаев невозможно оценить статистическую достоверность результатов.

Отдельно стоит обратить внимание на применявшиеся в исследованиях дозы витаминов, например, 50 000 или 200 000 МЕ витамина А [8–10], 60 000 или 200 000 МЕ витамина D [13–15] (табл. 2), что в сотни раз превышает физиологическую потребность организма.

Часто предпосылками к поиску новых показаний к применению витаминов служат непроверенные данные, вследствие чего процент «успешных» исследований и подтвержденных теорий очень низок.

ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

В анализируемых клинических исследованиях были использованы сверхвысокие дозы витаминов, в десятки раз превышающие рекомендуемые профилактические и терапевтические дозы.

Большинство клинических исследований витамина А у детей, характеризующихся большими выборками, хорошим дизайном и высоким уровнем доказательности, не выявило существенного влияния на смертность, поэтому высокие дозы витамина А не могут быть рекомендованы к рутинному применению для снижения смертности.

Клинические исследования витаминов Е и D проводились на небольших выборках с невысоким уровнем доказательности, но тем не менее показали значимый эффект с уровнем доказательности В. Предложенные в этих работах новые показания к применению указанных витаминов послужат хорошим материалом для дальнейших исследований.

Источник финансирования

Не указан.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Обмен витаминов, макро- и микроэлементов. Под ред. проф. О. Н. Потеряевой. Новосибирск. 2012: 46 с.
2. Moyer M. Nutrition: Vitamins on trial. Nature 2014; 510: 462–464.
3. URL: http://www.grls.rosminzdrav.ru/default.aspx.
4. Guyatt G. H. Evidence-based medicine. Ann intern Med. 1991; 114: A–16.
5. Основы доказательной медицины. Учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей. Под общей редакцией акад. РАМН, проф. Р. Г. Оганова. М.: Силицея-Полиграф. 2010: 136 с.
6. Гилман А. Г. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. М.: Практика. 2006: 520 с.
7. Михайлов И. Б. Клиническая фармакология. СПб.: ФОЛИАНТ. 2002: 518 с.
8. Masanja H., Smith E. R., Muhihi A. et al. Effect of neonatal vitamin A supplementation on mortality in infants in Tanzania (Neovita): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015; Apr 4; 385(9975): 1324–32.
9. Mazumder S., Taneja S, Bhatia K. et al. Efficacy of early neonatal supplementation with vitamin A to reduce mortality in infancy in Haryana, India (Neovita): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015; 385(9975): 1333–1342.
10. Edmond K. M., Newton S, Shannon C. et al. Effect of early neonatal vitamin A supplementation on mortality during infancy in Ghana (Neovita): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet.2015; 385(9975): 1315–1323.
11. Awasthi S., Peto R., Read S. et al. Vitamin A supplementation every 6 months with retinol in 1 million pre-school children in north India: DEVTA, a cluster-randomised trial. Lancet. 2013; 381(9876): 1469–1477.
12. Yakymenko D., Benn C. S., Martins C. et al. The impact of different doses of vitamin A supplementation on male and female mortality. A randomised trialfrom Guinea-Bissau. BMC Pediatr. 2011; Sep 1; 11: 77–84.
13. Zdrenghea M. T., Makrinioti H., Bagacean C., et al. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. Rev Med Virol. 2016; Oct 7.
14. Grant C. C., Crane J., Mitchell E. A., et al. Vitamin D supplementation during pregnancy and infancy reduces aeroallergen sensitization: a randomized controlled trial. Allergy. 2016; 71(9): 1325–1334.
15. Sethuraman G., Marwaha R. K., Challa A. et al. Vitamin D: A new promising therapy for congenital ichthyosis. Pediatrics. 2016; 137(1): 1–5.
16. Tümgör G., Baran M., Çakır M., et al. Comparison of standard and standard plus vitamin E therapy for Helicobacter pylori eradications in children. Turk J Gastroenterol. 2014; Dec 25; Suppl 1: 99–103.
17. Yousefichaijan P., Kahbazi M., Rasti S., et al. Vitamin E as adjuvant treatment for urinary tract infection in girls with acute pyelonephritis. Iran J Kidney Dis. 2015; 9(2): 97–104.
18. Лабораторные и инструментальные исследования в диагностике: Справочник. Risin S. A. Пер. с англ. В. Ю. Халатова; Под ред. В. Н. Титова. М.: ГЭОТАР-МЕД. 2004; 960 с.

REFERENCES

1. Exchange of vitamins, macro– and micronutrients. Under the editorship of Professor O. N. Poteryaeva. Novosibirsk. 2012: 46 p
2. Moyer M. Nutrition: Vitamins on trial. Nature 2014; 510: 462–464.
3. URL: http://www.grls.rosminzdrav.ru/default.aspx.
4. Guyatt G. H. Evidence-based medicine. Ann intern Med. 1991; 114: A–16.
5. Evidence-based medicine. Study guide for system of postgraduate and additional professional education of doctors. Under the General Editorship Acad. of Medical Sciences, Professor R. G. Oganov. Moscow: Silitseya-Polygraph. 2010: 136 pp.
6. Gilman A. G. Clinical pharmacology by Goodman and Gilman. M.: Practice. 2006: 520 pp.
7. Mikhailov I. B. Clinical pharmacology. SPb.: FOLIO. 2002: 518 pp.
8. Masanja H., Smith E. R., Muhihi A. et al. Effect of neonatal vitamin A supplementation on mortality in infants in Tanzania (Neovita): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015; Apr 4; 385(9975): 1324–32.

9. Mazumder S., Taneja S, Bhatia K. et al. Efficacy of early neonatal supplementation with vitamin A to reduce mortality in infancy in Haryana, India (Neovita): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015; 385(9975): 1333–1342.
10. Edmond K. M., Newton S, Shannon C. et al. Effect of early neonatal vitamin A supplementation on mortality during infancy in Ghana (Neovita): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet.2015; 385(9975): 1315–1323.
11. Awasthi S., Peto R., Read S. et al. Vitamin A supplementation every 6 months with retinol in 1 million pre-school children in north India: DEVTA, a cluster-randomised trial. Lancet. 2013; 381(9876): 1469–1477.
12. Yakymenko D., Benn C. S., Martins C. et al. The impact of different doses of vitamin A supplementation on male and female mortality. A randomised trialfrom Guinea-Bissau. BMC Pediatr. 2011; Sep 1; 11: 77–84.
13. Zdrenghea M. T., Makrinioti H., Bagacean C., et al. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. Rev Med Virol. 2016; Oct 7.
14. Grant C. C., Crane J., Mitchell E. A., et al. Vitamin D supplementation during pregnancy and infancy reduces aeroallergen sensitization: a randomized controlled trial. Allergy. 2016; 71(9): 1325–1334.
15. Sethuraman G., Marwaha R. K., Challa A. et al. Vitamin D: A new promising therapy for congenital ichthyosis. Pediatrics. 2016; 137(1): 1–5.
16. Tümgör G., Baran M., Çakır M., et al. Comparison of standard and standard plus vitamin E therapy for Helicobacter pylori eradications in children. Turk J Gastroenterol. 2014; Dec 25; Suppl 1: 99–103.
17. Yousefichaijan P., Kahbazi M., Rasti S., et al. Vitamin E as adjuvant treatment for urinary tract infection in girls with acute pyelonephritis. Iran J Kidney Dis. 2015; 9(2): 97–104.
18. Laboratory and instrumental studies in the diagnosis Handbook. Risin S. A. TRANS. from English. V. Y. Khalatova; Under the editorship of V. N. Titova. M.: GEOTAR-MED. 2004; 960 pp.

Сведения об авторах:

Касимова Алина Рашидовна

Ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

Адрес для переписки:

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д.6/8
Телефон: +7 (964) 329-0609
E-mail: kasi-alina@yandex.ru

Колбин Алексей Сергеевич

Заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, д-р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д.6/8
Телефон: +7 (921) 759-0449
E-mail: alex.kolbin@mail.ru

Writing committee:

Kasimova Alina Rashidovna

Assistant Professor at the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Address for correspondence:

ul. Leo Tolstoy Street 6/8, Saint Petersburg, 197022, Russia
Tel: +7 (964) 329-0609
E-mail: kasi-alina@yandex.ru

Kolbin Alexey Sergeevich

Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Professor at the Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University, Doctor of Medical Sciences, Professor

Address for correspondence:

ul. Leo Tolstoy Street 6/8, Saint Petersburg, 197022, Russia
Tel: +7 (921) 759-0449
E-mail: alex.kolbin@mail.ru

Клинико-экономический анализ применения апиксабана для лечения венозных тромбоэмболических осложнений

О. В. Шаталова

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград, Россия

В условиях реальной клинической практики проведена клинико-экономическая оценка применения апиксабана по сравнению с традиционной терапией больных с венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО). Применение апиксабана при ВТЭО позволит существенно снизить нагрузку на бюджет системы здравоохранения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фармакоэкономический анализ, антикоагулянты, апиксабан, венозные тромбоэмболические осложнения.

Pharmacoeconomic Analysis of the Use of Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolic Complications

O. V. Shatalova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

A pharmacoeconomic evaluation of the use of apixaban in patients with venous thromboembolic complications (VTE) in comparison with traditional therapy was performed in conditions of real clinical practice. The use of apixaban in patients with VTE significantly decreased the burden on the budget of health care system.

KEY WORDS: pharmacoeconomic analysis, anticoagulants, apixaban, venous thromboembolic complications.

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), объединяющие понятия тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА), на протяжении многих десятилетий остаются одними из актуальных клинических проблем, затрагивающих профессиональную сферу врачей всех без исключения специальностей [1]. Ежегодно ВТЭО регистрируются с частотой от 105 до 143 случаев на 100 000 населения [2, 3] и являются третьей по распространенности причиной смерти после инфаркта миокарда и инсульта [4].

Для ВТЭО характерна высокая частота рецидивов: от 7% через 6 месяцев до 25% в течение 5 лет [1]. Увеличение риска рецидива ВТЭО в большинстве случаев обусловлено неэффективной антикоагулянтной терапией на начальном этапе, а также неадекватной степенью антикоагуляции и недостаточной длительностью приёма антикоагулянтов на амбулаторном этапе лечения. Экономические потери, связанные с госпитализацией пациентов с ВТЭО, в США достигают 10 млрд долларов в год [5].

Лечение ТГВ, имеющее целью предотвратить повторные тромбозы, тромбоэмболии, смертельные исходы, а также осложнения − посттромботический синдром (ПТФС) и хроническую тромбоэмболическую лёгочную гипертензию (ХТЭЛГ), заключается в проведении антикоагулянтной терапии, однако до сих пор частота оптимальных режимов ее применения в реальной клинической практике остается низкой [6, 7].

В соответствии с современными рекомендациями по лечению ВТЭО [8, 9, 10], антикоагулянтная терапия должна быть начата до верификации диагноза при подозрении на него. Фармакотерапия осуществляется в несколько этапов: назначаются инъекционные формы нефракционированного или низкомолекулярного гепарина на протяжении 8−10 дней и одновременно − антагонисты витамина К в дозе, необходимой для поддержания международного нормализованного отношения (МНО) в терапевтическом диапазоне 2,0−3,0; далее продолжают лечение до 3−6 месяцев (в зависимости от клинической ситуации) только пероральными антикоагулянтами.

До недавнего времени основным пероральным антикоагулянтом был варфарин. Однако его применение сопряжено со значительными практическими сложностями, связанными с необходимостью лабораторного мониторинга, подбором дозы, вариабельностью ответа и фармакокинетическими особенностями препарата.

Одним из новых пероральных антикоагулянтов, зарегистрированных на территории РФ, является ингибитор фактора Ха − апиксабан (Эликвис) [11]. Апиксабан характеризуется быстрым началом действия и предсказуемой фармакокинетикой, что позволяет назначать фиксированную дозу препарата по схеме, без необходимости лабораторного мониторинга. Это, в свою очередь, позволит расширить и упростить проведение фармакотерапии ВТЭО.

В настоящее время в РФ наблюдается тенденция к увеличению затрат в системе здравоохранения при ограничении возможностей государственного финансирования. Это обусловлено, с одной стороны, появлением все более дорогостоящих лекарственных средств и медицинских технологий, а с другой − нерациональным расходованием ограниченных финансовых ресурсов на оплату малоэффективных технологий. Поиск эффективных механизмов улучшения деятельности отечественного здравоохранения выявил целесообразность использования экономических рычагов управления [15, 16]. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» регламентирует правила формирования перечня, в которых указывается на необходимость предоставления фармакоэкономической характеристики лекарственного средства [17].

Соответственно, в современном здравоохранении выбор медицинских технологий для лечения ВТЭО (как и других патологий) должен основываться на результатах оценки клинической и экономической эффективности. Проведение клинико-экономического анализа способствует оптимальному выбору эффективной фармакотерапии в условиях ограниченного государственного финансирования.

Цель исследования: клинико-экономическая оценка применения апиксабана (Эликвис) по сравнению с традиционной терапией низкомолекулярными гепаринами и антагонистом витамина К у больных ВТЭО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экономическая оценка проведена с позиции системы здравоохранения. Все виды клинико-экономического анализа выполнены в соответствии с отраслевым стандартом «Клинико-экономические исследования», применяемым в РФ [12]. Выполнен анализ прямых затрат, анализ «затраты-эффективность», анализ влияния на бюджет и анализ чувствительности.

Анализ «затраты-эффективность», т. е. отношение стоимости вмешательства к единице медицинской эффективности, позволяет соотнести расходы и клиническую эффективность медицинских вмешательств. Чем ниже показатель «затраты-эффективность», тем меньше затрат требуется для достижения эффекта и тем более целесообразным можно считать применение вмешательства. Данный метод представляет собой важнейшее качественное изменение в управлении системой здравоохранения, а именно: переход от цены лечения к цене его результата.

Расчет показателя «затраты/эффективность» производится по формуле:

CER = Cost / Ef, где:

CER – показатель соотношения эффективности и затрат; Cost – затраты на лекарственное средство (ЛС), руб.; Ef – показатель эффективности лечения.

Анализ влияния на бюджет (*budget impact analysis – BIA*) предоставляет информацию организаторам здравоохранения о необходимом для внедрения ЛС объеме финансирования. Результаты этого анализа демонстрируют, как изменится бюджет системы здравоохранения при внедрении новой медицинской технологии.

При проведении клинико-экономического анализа учитывались прямые затраты системы здравоохранения на лечение ВТЭО, а именно:

- стоимость лекарственной терапии тромбоэмболии легочных артерий (ТЭЛА) и тромбоза глубоких вен (ТГВ) апиксабаном либо двумя ЛС – низкомолекулярным гепарином (НМГ) эноксапарином натрия и антагонистом витамина К (АВК) варфарином;
- стоимость стационарного лечения ТЭЛА и ТГВ;
- стоимость обращения пациента за амбулаторной помощью (консультация и лабораторный мониторинг МНО);
- затраты на терапию рецидива ТЭЛА и ТГВ;
- затраты на лечение нежелательных явлений, развивающихся на фоне антикоагулянтной терапии.

Для сравнительной оценки эффективности и безопасности апиксабана и традиционной терапии ТЭЛА и ТГВ был проведен поиск клинических исследований в базе данных Medline. Исследования проанализированы по следующим критериям: дизайн, число и характеристики включенных пациентов, вероятность систематических ошибок.

В качестве критерия эффективности была использована действенность (результативность) лечения, полученная авторами рандомизированного контролируемого клинического исследования AMPLIFY [13]. Главной конечной точкой эффективности считали частоту развития и рецидивов ТГВ и фатальной/

нефатальной ТЭЛА. Безопасность оценивалась на основании определения частоты развития массивных кровотечений и клинически значимых небольших кровотечений.

В расчетах учитывалась суточная доза апиксабана, эноксапарина натрия и варфарина, применявшихся в исследовании AMPLIFY [13]. Схемы терапии, принятые в этом исследовании и использованные при проведении клинико-экономического анализа, были следующими:

I группа пациентов (апиксабан):

- апиксабан: по 1 таблетке 10 мг дважды в день в течение 7 дней, затем по 1 таблетке 5 мг дважды в день;

II группа пациентов (традиционная терапия):

- эноксапарин натрия: подкожно по 1 мг/кг массы тела каждые 12 час до достижения целевого МНО (медиана длительности применения – 6,5 дней);
- варфарин: таблетки; назначаются вместе с эноксапарином в дозе, необходимой для поддержания МНО в терапевтическом диапазоне 2,0–3,0, и далее после отмены эноксапарина: длительность терапии – 6 месяцев.

Затраты на лечение оценивали на основании государственного реестра предельных отпускных цен производителя, генерального тарифного соглашения ОМС и Программы государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи [14].

Согласно действующим стандартам оказания специализированной медицинской помощи в стационаре, длительность госпитализации при ТЭЛА составляет 24 дня (утв. приказом Министерства здравоохранения РФ № 873н от 13.02.2013 г.). Длительность госпитализации при ТГВ – 16 дней (стандарт оказания специализированной медицинской помощи при остром тромбозе в системе верхней и нижней полых вен, утв. приказом Министерства здравоохранения РФ № 835н от 01.02.2013 г.). Длительность приёма препаратов на госпитальном этапе была принята равной рекомендованной в стандартах.

В соответствии с генеральным тарифным соглашением, территориальный фонд ОМС Волгоградской области возмещает лечебному учреждению 34 786,5 руб. за один случай ТЭЛА (клинико-статистическая группа (КСГ)). Тариф ОМС за законченный случай ТГВ составляет 18 685,3 руб. (КСГ 1400156), за случай внутричерепного кровоизлияния – 56 056 руб. (КСГ 1400076), за случай желудочно-кишечного кровотечения – 11 728 руб. (КСГ 1300170).

При оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях учитывались лишь затраты на одно обращение к врачу хирургу (781,1 руб.) по тарифам ОМС.

Чтобы проверить устойчивость полученных результатов к изменениям ключевых параметров, был выполнен анализ чувствительности к вариациям в стоимости лекарственных средств.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая эффективность и безопасность апиксабана для лечения и профилактики рецидива ВТЭО была изучена в крупном международном многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании AMPLIFY [13].

Основная цель данного РКИ заключалась в изучении эффективности, безопасности и удобства применения нового орального антикоагулянта апиксабана по сравнению с традиционной терапией. РКИ AMPLIFY включало 5395 пациентов с ВТЭО. В первой группе (n = 2691) пациентам назначался апиксабан в описанном выше режиме (см. раздел «Материалы и методы») по 10 мг 2 раза в день в течение 7 дней, далее по 5 мг 2 раза в день. Пациенты второй группы (n = 2704) получали традиционную терапию – назначался низкомолекулярный гепарин (НМГ) эноксапарин натрия в дозе 1 мг/кг подкожно 2 раза в день в течение 5–8 дней. Длительность применения эноксапарина натрия в исследовании составила в среднем 6,5 дней (5–8 дней); одновременно назначался приём перорального антагониста витамина К (АВК) – и варфарина (одновременно с эноксапарином и после его отмены) до достижения значений МНО в диапазоне 2,0–3,0. После отмены эноксапарина продолжался приём АВК. Длительность лечения больных обеих групп – 6 месяцев.

Анализ эффективности свидетельствует о том, что по такому показателю, как частота рецидива ТГВ ± фатальная или нефатальная ТЭЛА, применение апиксабана (2,3%) как минимум не уступает терапии эноксапарином и АВК (2,7%), относительный риск (ОР) рецидива при применении апиксабана по сравнению с эноксапарином составил 0,84 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,60–1,18; $p < 0,001$).

Выявлено также статистически значимое снижение риска кровотечений в случае применения апиксабана (0,6%) по сравнению с эноксапарином и АВК (1,8%). ОР кровотечений – 0,31 (0,17–0,55, $p < 0,001$).

При этом в наибольшей степени снижалась частота самых тяжёлых кровотечений – внутричерепных и желудочно-кишечных.

Полученные в РКИ результаты применения апиксабана при ВТЭО представлены в таблице 1.

Поскольку в исследовании затраты рассматривались с позиции системы здравоохранения, приведенные данные были использованы для анализа стоимости антикоагулянтной терапии в стационаре в случаях ТГВ и ТЭЛА (с учетом длительности госпитализации) (табл. 2).

Стоимость одного дня стандартной терапии (эноксапарин/варфарин) составляет 742,9 руб., при этом

Таблица 1. Результаты РКИ AMPLIFY (n = 5395) [13]

Показатель	Апиксабан (n = 2691)	Традиционная терапия (n = 2704)	Относительный риск (95% ДИ)	p
Эффективность	**(n = 2609)**	**(n = 2635)**		
Рецидив	*59 (2,3%)*	*71 (2,7%)*	*0,84 (0,60–1,18)*	*<0,001*
– фатальная ТЭЛА	1 (<0,1%)	2 (0,1%)	–	–
– фатальная, не исключая ТЭЛА	11 (0,4%)	13 (0,5%)	–	–
– нефатальная ТЭЛА ± ТГВ	27 (1%)	23 (0,9%)	–	–
ТГВ	20 (0,8%)	33 (1,3%)	–	–
Безопасность	**(n=2676)**	**(n=2689)**	**-**	**-**
Большие кровотечения	*15 (0,6%)*	*49 (1,8%)*	*0,31 (0,17–0,55)*	*<0,001*
фатальные	*1 (< 0,1%)*	*2 (0,1%)*	-	-
нефатальные	*4 (0,1%)*	*14 (0,5%)*	-	-
– внутричерепные	3 (0,1%)	6 (0,2%)	–	–
– внутрибрюшные	1 (< 0,1%)	3 (0,1%)	–	–
– внутригрудные	0	1 (< 0,1%)	–	–
– внутриглазные	0	2 (0,1%)	–	–
– внутрисуставные	0	2 (0,1%)	–	–
другие нефатальные	*10 (0,4%)*	*33 (1,2%)*	-	-
– желудочно–кишечные	7 (0,3%)	18 (0,7%)	–	–
– внутримышечные	0	5 (0,2%)	–	–
– почечные	1(< 0,1%)	1 (< 0,1%)	–	–
– п/к гематомы	1 (< 0,1%)	6 (0,2%)	–	–
– урогенитальные	1 (< 0,1%)	3 (0,1%)	–	–

Таблица 2. Затраты на лекарственную терапию ТГВ и ТЭЛА

Характеристика	Эноксапарин натрия (Клексан)	Варфарин (Варфарин Никомед)	Апиксабан (Эликвис)	
Дозировка	8000 анти Ха МЕ	2,5 мг	5 мг	
Кратность	2	2	2	
Путь введения	п/к	Перорально	Перорально	
Упаковка (№)	№ 10	№ 100	№ 60	
Стоимость упаковки	3696,00 руб.	183,54 руб.	2026,00 руб.	
Длительность назначения	6,5 дней	16 дней	10 мг – 7 дней	5 мг – 9 дней
Стоимость одного дня терапии	739,2 руб.	3,67 руб.	135,1 руб.	67,5 руб.
Затраты на терапию ТГВ (16 дней)	4804,8 руб.	34,8 руб.	1553,2 руб.	
Затраты на терапию ТЭЛА (24 дня)	4804,8 руб.	64,2 руб.	2093,2 руб.	

основная доля затрат приходится на парентеральные антикоагулянты. Прямые затраты на приобретение апиксабана не превышают 135,1 руб. в сутки.

В реальной клинической практике прямые медицинские затраты (на лекарственные препараты) при назначении апиксабана для лечения ТГВ в условиях стационара составляют 1553,2 руб., в то время как затраты на стандартную терапию в тех же условиях – 4839,6 руб., т. е. в 3,12 раза выше.

Лечение ТЭЛА при назначении апиксабана обходится в 2093,2 руб., тогда как при назначении традиционной терапии – в 4869,0 руб., т. е. в 2,3 раза дороже. Аналогичным образом различается и средняя стоимость антикоагулянтной терапии эпизода ВТЭО: в случае применения апиксабана она составляет 1823,2 руб., а при использовании эноксапарина натрия/варфарина – 4854,3 руб. (рис.1).

При расчете затрат системы здравоохранения мы учитывали стоимость не только антикоагулянтов, но и терапии рецидива ТГВ и ТЭЛА, а также стоимость коррекции нежелательных реакций. К самым частым нежелательным явлениям при проведении антикоагу-

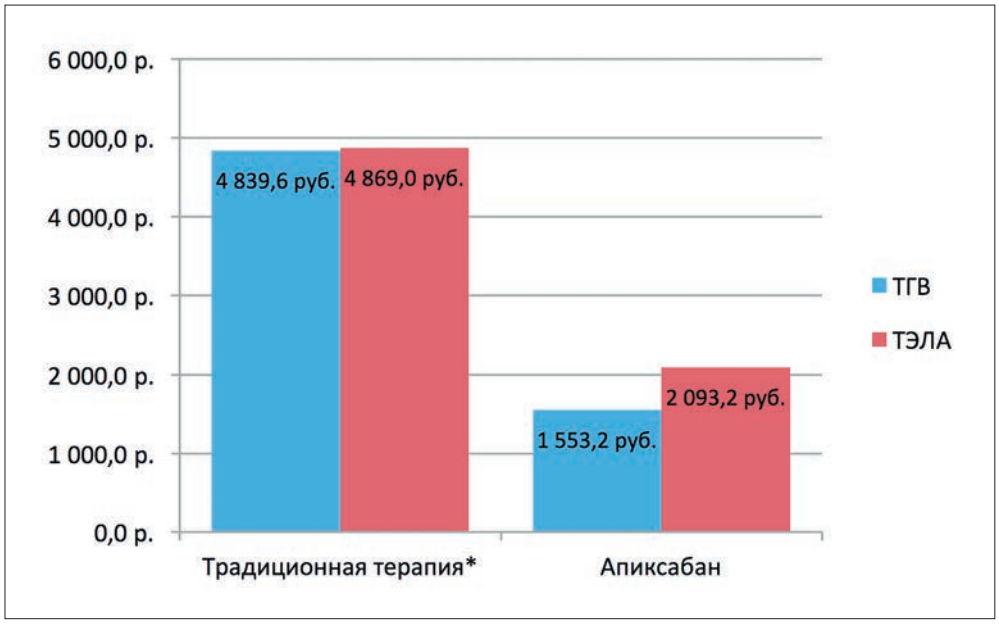

Рис. 1. **Стоимость антикоагулянтной терапии в стационаре.**

*Здесь и на рис. 2. * Традиционная терапия – эноксапарин натрия / варфарин.*

Таблица 3. **Структура суммарных затрат на фармакотерапию ВТЭО**

Схема лечения	Апиксабан (Эликвис)	Традиционная терапия (эноксапарин натрия/ варфарин)
Стоимость лечения ВТЭО	23 424,80	23 298,90
Затраты на ЛС	1823,20	4854,30
Затраты на лечение массивных кровотечений	149,48	715,61
Итого	**25 397,50**	**28 868,81**

лянтной терапии относятся кровотечения. Стоимость одного законченного случая массивного кровотечения принята как среднее значение стоимости законченного случая желудочно-кишечного и внутричерепного кровотечения – 39 756 руб. Таким образом, средневзвешенные затраты системы ОМС на лечение одного случая кровотечения на фоне применения апиксабана составят 238,53 руб., а при назначении традиционной терапии – 715,61 руб. Структура суммарных затрат в расчете на одного больного, включающая стоимость законченного случая, а также расходы на лекарственную терапию, на коррекцию неблагоприятных реакций (кровотечений) и на лечение рецидива, представлена в таблице 3.

Суммарные затраты в группе апиксабана составили 25 397,5 руб., что на 12% меньше затрат в группе традиционной терапии. При этом доля расходов на лекарственную терапию и на лечение нежелательных явлений (кровотечения) в группе традиционной терапии в 2,3 раза и в 4,8 раза, соответственно, выше, чем в группе апиксабана.

Доля пациентов, получивших эффективную терапию ТГВ и ТЭЛА, в группе апиксабана составила 79,2%, а в группе традиционной терапии – 64,4%. Это те пациенты, у которых на протяжении исследования (6 месяцев) не наблюдалось клинически значимых кровотечений, рецидива ТГВ и ТЭЛА и не наступила смерть от любых причин. Представленные данные об эффективности и суммарных затратах позволили соотнести расходы и клиническую эффективность рассматриваемых медицинских вмешательств, т.е. определить отношение эффективности затрат (CER), демонстрирующее стоимость эффективного лечения ВТЭО.

Из приведенных данных видно, что терапия апиксабаном является предпочтительной в сравнении с традиционной альтернативой, поскольку характеризуется меньшими затратами и большей эффективностью. Стоимость эффективного лечения ВТЭО апиксабаном в расчете на одного пациента составляет 32 067,5 руб. за 6 месяцев терапии, тогда как при назначении традиционной терапии – 44 827,3 руб. (рис. 2). Следовательно, терапия ВТЭО апиксабаном позволяет расходовать средства в системе ОМС с максимальным на сегодняшний день клинико-экономическим эффектом.

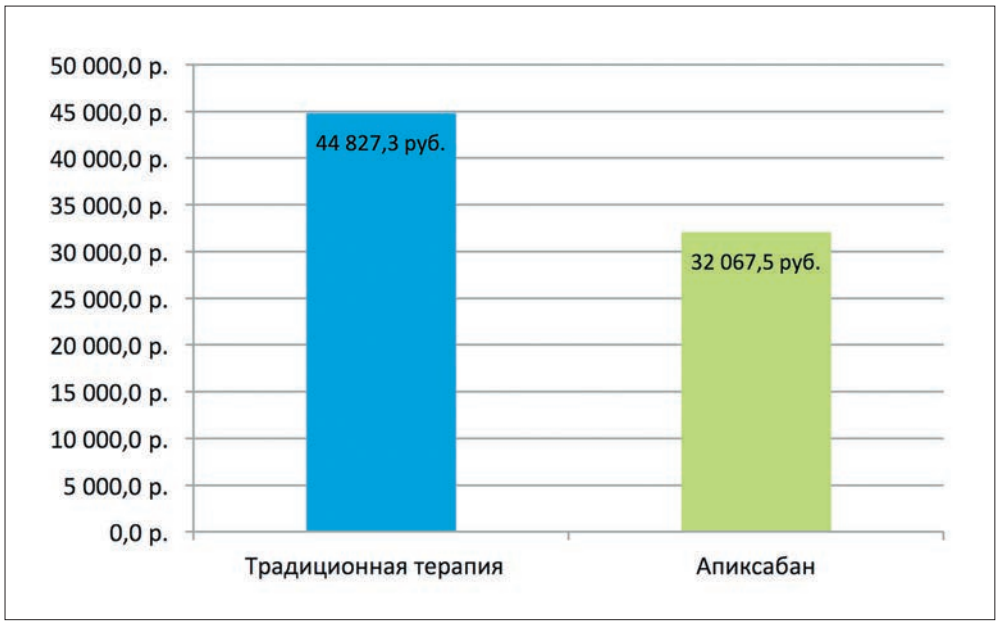

Рис. 2. **Показатель соотношения «затраты/эффективность» для сравниваемых методов лечения ВТЭО.**

Результаты фармакоэкономического анализа «влияние на бюджет» демонстрируют, что при обеспечении 1000 пациентов, страдающих ВТЭО, препаратом апиксабан (вместо традиционной терапии), суммарная экономия достигнет 3,47 млн руб. Данный бюджет будет достаточен, чтоб дополнительно пролечить 136 пациентов, страдающих ВТЭО, с применением апиксабана.

Проведенный на заключительном этапе исследования анализ чувствительности продемонстрировал высокую достоверность полученных результатов, так как при колебании исходных параметров (стоимости сравниваемых лекарственных средств) в диапазоне ± 25%, результаты исследования не менялись.

ОБСУЖДЕНИЕ

В работе представлен клинико-экономический анализ целесообразности применения апиксабана по сравнению с традиционной терапией (НМГ/варфарин) у больных ВТЭО. Проведенный анализ включал оценку как последствий (результатов) применения указанных методов лечения, так и их стоимости в условиях российского здравоохранения. При этом целью исследования являлся не поиск наиболее дешевых вмешательств, а расчет затрат, необходимых для достижения желаемой эффективности. Несмотря на то, что данное исследование имеет ряд ограничений (использовались данные РКИ с горизонтом 6 месяцев, не рассматривались затраты на лабораторный мониторинг МНО при назначении варфарина, не учитывались косвенные медицинские затраты), тем не менее фармакоэкономический анализ применения антикоагулянтной терапии ВТЭО в условиях стационара показал, что использование апиксабана является экономически целесообразным для системы здравоохранения РФ. Полученные результаты демонстрируют, что апиксабан как минимум не уступает по эффективности традиционной схеме лечения ВТЭО, позволяет сократить число клинически значимых кровотечений при лечении ВТЭО и снижает (на 12%) издержки системы здравоохранения. Так, экономия средств в расчете на одного пациента составляет от 3031,1 руб. (при оценке затрат только на антикоагулянтные лекарственные препараты) до 3471,3 руб. (при учете стоимости законченного случая и затрат на лекарственную терапию, коррекцию кровотечений и лечение рецидива). При этом суммарные затраты на лечение нежелательных явлений (кровотечения) в группе традиционной терапии в 4,8 раза превышают расходы в группе апиксабана. Сравнение этих альтернативных методов лечения путем анализа их влияния на бюджет показало, что назначение апиксабана позволяет весьма существенно уменьшить затраты системы здравоохранения. Так, на сэкономленные средства (3,47 млн руб. в расчете на 1000 пациентов) можно дополнительно пролечить с применением апиксабана до 136 пациентов с ВТЭО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный фармакоэкономический анализ внедрения лекарственного средства апиксабан в схемы лечения ВТЭО продемонстрировал, что в сравнении с традиционной терапией, включающей лекарственные средства эноксапарин натрия и варфарин, применение апиксабана способствует повышению клинической эффективности, сокращает частоту развития нежелательных явлений (клинически значимых кровотечений) и обеспечивает экономию ресурсов системы здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Richard H., White R. H. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation. 2003; Jun 17; 107(23 Suppl 1): I4–I8.
2. Goldhaber S. Z. Venous thromboembolism: epidemiology and magnitude of the problem. Best Pract Res Clin Haematol. 2012; 25: 235–242.
3. Bělohlávek J., Dytrych V., Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. Exp Clin Cardiol. 2013; 18: 129–138.
4. Goldhaber S. Z., Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. Lancet. 2012; 379: 1835–1846.
5. Mahan C. E., Holdsworth M. T., Welch S. M., et al. Deep-vein thrombosis: a United States cost model for a preventable and costly adverse event. Thromb Haemost. 2011; 106: 405–415.
6. Петров В. И., Шаталова О. В., Маслаков А. С., Кушкинова А. В. Мониторинг антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13(4): 54–59. DOI:10.15829/1728-8800-2014-4-54-59.
7. Петров В. И., Маслаков А. С., Шаталова О. В., Смусева О. Н., Горбатенко В. С. Анализ потребления лекарственных средств при лечении тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2013; 4(48): 12–15.
8. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Флебология. 2015; 4 (9(2)): 1–52.
9. Kearon C., Akl E. A., Comerota A.J., et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141: Suppl: e419S-e494S.
10. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology, 2014.
11. Государственный реестр лекарственных средств. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/.
12. Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации. Отраслевой стандарт 91500.14.0001-2002 «Клинико-экономического исследования. Общие положения». Утв. Приказом Министерства здравоохранения РФ от 27.05.2002 г. № 163.
13. Agnelli G., Buller H., Cohen A., et al. Oral Apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013; 369: 799–808.
14. Генеральное тарифное соглашение ОМС на 2015 год, г. Волгоград. URL: http://www.volgatfoms.ru.
15. Федеральный закон РФ от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об основах охраны здоровья граждан в РФ».
16. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об обращении лекарственных средств».
17. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

REFERENCES

1. Richard H., White R. H. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation. 2003; Jun 17; 107(23 Suppl 1): I4–I8.
2. Goldhaber S. Z. Venous thromboembolism: epidemiology and magnitude of the problem. Best Pract Res Clin Haematol. 2012; 25: 235–242.
3. Bělohlávek J., Dytrych V., Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. Exp Clin Cardiol. 2013; 18: 129–138.
4. Goldhaber S. Z., Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. Lancet. 2012; 379: 1835–1846.
5. Mahan C. E., Holdsworth M. T., Welch S. M., et al. Deep-vein thrombosis: a United States cost model for a preventable and costly adverse event. Thromb Haemost. 2011; 106: 405–415.
6. Petrov V. I., Shatalova O. V., Maslakov A. S., Kushkinova A. V. Monitoring of Anticoagulant Therapy in Patients with Deep Vein Thrombosis. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014; 13(4): 54-59. (In Russ.) DOI:10.15829/1728-8800-2014-4-54-59.
7. Petrov V. I., Maslakov A. S., Shatalova O. V., Smuseva O. N., Gorbatenko V. S. Drug consumption analysis in the treatment of deep vein thrombosis. Journal of VolgSMU. 2013; 4(48): 12–15.
8. Russian clinical recommendations for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. Phlebology. 2015; 4 (9(2)): 1–52.
9. Kearon C., Akl E. A., Comerota A.J., et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141: Suppl: e419S-e494S.
10. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology, 2014.
11. State registry of medicines. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/.
12. System of standardization in healthcare of the Russian Federation. The industry standard 91500.14.0001-2002 «Clinical and economic studies. General provisions». Approved by Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 27.05.2002, № 163.
13. Agnelli G., Buller H., Cohen A., et al. Oral Apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013; 369: 799–808.
14. The General tariff agreement of OMS for 2015, Volgograd. URL: http://www.volgatfoms.ru.
15. Federal law of the Russian Federation of 21 November 2011 № 323-FZ (ed. from 03.07.2016) «About bases of health protection of citizens in Russian Federation».
16. Federal law of 12.04.2010 № 61-FZ (as amended on 03.07.2016) «On circulation of medicines».
17. The decree of the RF Government dated 28.08.2014 № 871 «On approval of Rules of forming of lists of medicinal preparations for medical application and the minimum assortment of medicinal preparations necessary for rendering medical assistance».

Сведения об авторе:

Шаталова Ольга Викторовна

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

Адрес для переписки:

400062, г. Волгоград, ул. Василевского, д.4, кв.58
Телефон: +7 (961) 080-5005
E-mail: shov_med@mail.ru

About the author:

Shatalova Olga Viktorovna

PhD, a teaching assistant at the Department for Clinical Pharmacology and Intensive Therapy with Clinical Pharmacology and Clinical Allergology, College of Advanced Medical Studies, Volgograd State Medical University

Address for correspondence:

ul. Marshala Vasilevskogo 4 kv. 58, Volgograd, 400062, Russia
Tel.: +7 (961) 080-5005
E-mail: shov_med@mail.ru

Математическое моделирование клинико-экономической эффективности и определение чистой денежной выгоды от использования медицинских технологий (на примере антибиотикотерапии острого обструктивного бронхита у детей)

О. В. Жукова, С. В. Кононова

Нижегородская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ, г. Нижний Новгород, Россия

Целью данного исследования явилось определение чистой денежной выгоды от использования различных антибиотиков, применяемых в терапии острого обструктивного бронхита у детей.

Материалы и методы. Материалами для исследования служили данные антибиотикотерапии пациентов с острым обструктивным бронхитом, госпитализированных в стационары медицинских организаций. В исследование были включены истории болезни 1604 пациентов в возрасте от 0 до 18 лет. На основе бета- и гамма-распределений с заданными для каждого из антибиотика параметрами генерировались выборки, содержащие по 1000 случайных реализаций. Полученное множество точек представляли на графике, а средние значения использовались для определения чистой денежной выгоды.

Результаты. В ходе исследования были построены распределения точек затрат и эффективности анализируемых антибиотиков, полученные в виде множества случайных чисел, распределенных строго определенным образом. Для описания вероятностей положительных клинических исходов использовалось бета-распределение, а для описания распределения затрат – гамма-распределение. Далее численные значения чистой денежной выгоды для каждого курса антибиотикотерапии, полученные при установленном пороге готовности платить, были сопоставлены между собой с целью определения наибольшего значения указанной выгоды и выявления оптимального лекарственного препарата.

Выводы. Согласно данным проведенного анализа, наиболее эффективными с клинико-экономической точки зрения средствами стационарного лечения детей с острым обструктивным бронхитом являются: из группы бета-лактамных антибиотиков – цефотаксим (NMB 948 584.89 руб.), а из группы макролидов – азитромицин (NMB 1 571 520.89 руб.) Показано также, что при остром обструктивном бронхите предпочтительнее использовать антибиотики макролидного ряда.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый обструктивный бронхит, дети, антибиотики, бета-лактамы, макролиды, бета-распределение, гамма-распределение, чистая денежная выгода, порог готовности платить, клинико-экономическая оценка.

Конфликт интересов. При выполнении данной работы конфликт интересов отсутствовал.

Mathematical Modeling of Pharmacoeconomic Effectiveness, and Determination of Net Monetary Benefit of the Use of Medical Technologies (on the Example of Antibiotics Treatment of Acute Obstructive Bronchitis in Children)

O. V. Zhukova, S. V. Kononova

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia

The aim of the study was to determine the net monetary benefit of various antibiotics used for the treatment of acute obstructive bronchitis in children.

Materials and methods. The study was based on the data from the antibiotic treatment of patients hospitalized in medical facilities with acute obstructive bronchitis. The study included medical histories of 1604 patients (0–18 y.o). Samples of 1000 random realizations were generated from beta and gamma distributions with separate parameters for every antibiotic. The obtained set of points was plotted, while average values were used to determine the net monetary benefit.

Results. During the study, distributions of the points of cost and effectiveness of the analyzed antibiotics were obtained as sets of random numbers distributed in a specific manner. Beta-distribution was used to describe the probability of positive clinical outcomes, and gamma distribution was used to describe the distribution of costs. The numerical values of net monetary benefit for every type of antibiotic therapy, which were calculated for a preset willingness to pay threshold, were then compared to determine the highest NMB value and to find optimal drugs.

Conclusions. According to the conducted analysis, cefotaxime in beta-lactam group (NMB 948,584.89 RUB), and azithromycin in macrolide group of (NMB 571,520.89 RUB) were the most cost effective drugs for the treatment of children with acute obstructive bronchitis. It was also demonstrated that macrolide antibiotics are more preferable in acute obstructive bronchitis.

KEY WORDS: acute obstructive bronchitis, children, antibiotics, beta-lactams, macrolides, beta distribution, gamma distribution, net monetary benefit, willingness to pay threshold, pharmacoeconomic evaluation.

Острый обструктивный бронхит – широко распространенная болезнь, поражающая 10–15% детского населения и характеризующаяся растущим уровнем заболеваемости во всем мире. У значительного числа детей раннего возраста (более чем у 50%) на фоне острой респираторной инфекции возможны повторные эпизоды бронхита, сопровождающиеся обструкцией [1]. Очень часто причиной рецидивирования обструктивного бронхита является бронхиальная астма.

В настоящее время отмечается постоянный рост случаев бронхиальной астмы и нарастание тяжести течения этого заболевания. Установлено, что микробные и вирусные патогены, а также их ассоциации играют важную роль в формировании бронхообструктивного заболевания, а также могут быть причиной его обострения и тяжелых вариантов течения [2]. Поэтому проблема лечения бактериальных инфекций у пациентов с обструктивным синдромом является весьма актуальной. Более того, у этих пациентов зачастую отмечаются сопутствующие заболевания, такие как ринит, синусит, тонзиллит, отит, которые тоже обычно требуют антимикробной терапии.

Одно из основополагающих направлений при планировании и определении приоритетных лечебных мероприятий – это клинико-экономический анализ лекарственной терапии. Использование результатов клинико-экономической оценки позволяет упорядочить систему назначения лекарственных препаратов (ЛП), устранить назначение излишних лекарств, а также определить наиболее эффективные ЛП при той или иной нозологии. Основной методикой клинико-экономического анализа является сравнительная оценка качества двух и более методов профилактики, диагностики, лекарственного и нелекарственного лечения.

При невозможности экспериментировать на реальном объекте в фармакоэкономике часто используют имитационное моделирование [3].

Целью данного исследования стало имитационное моделирование методом Монте-Карло клинико-экономической эффективности ЛП, назначаемых для лечения заболевания (на примере моделирования эффективности антибиотиков, используемых в терапии острого обструктивного бронхита).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами для исследования служили данные по антибиотикотерапии пациентов с острым обструктивным бронхитом, госпитализированных в стационары медицинских организаций. В исследование были включены истории болезни 1604 пациентов. Возраст пациентов составил от 0 до 18 лет. Из антибиотиков использовались цефотаксим (Цефотаксим, *ОАО Биосинтез,* и Клафоран, *Сотекс),* цефтриаксон (Цефтриаксон, *ОАО Синтез. г. Курган,* и Лендацин, *Sandoz GmbH*), цефуроксим (Аксетин, *Medochemie. Ltd*), амоксициллин/клавуланат (Аугментин, *Smithkline Beecham Pharmaceuticals,* и Амоксиклав, *Lek d.d*), азитромицин (Азитромицин, *ЗАО Вертекс,* Сумамед, *Pliva,* Азитрал, *Shreya Life Sciences Pvt. Ltd,* Зитроцин, *Unique Pharma,* и Хемомицин, *Hemofarm Koncern A.D.*), кларитромицин (Клацид, *Abbott Laboratories,* Клабакс, *Ranbaxy,* и Фромилид, *KRKA*), спирамицин (Ровамицин, *Famar France)*, мидекамицин (Макропен, *KRKA*).

Для расчета вероятности положительного клинического исхода использовано бета-распределение, а для описания издержек – гамма-распределение [4]. Бета-распределение обычно применяется при описании вероятностей для массива биноминальных данных (типа болен – здоров). В теории вероятностей и статистике бета-распределение представляет собой двухпараметрическое семейство абсолютно непрерывных распределений. Оно ограничено интервалом от 0 до 1 и характеризуется двумя параметрами: α и β. Параметры бета-распределения вычисляются на основе имеющихся экспериментальных данных. Если данные представлены для выборки из n событий (количество пациентов, которым назначался исследуемый препарат) и при этом число успешных реализаций равно r (количество положительных клинических исходов при использовании исследуемого антибиотика), то параметры α и β определяются как $\alpha = r$, $\beta = n - r$. Таким образом, бета-распределение соответствует поставленным задачам.

Для описания затрат обычно применяется гамма-распределение. Гамма-распределение в теории вероятностей – это двухпараметрическое семейство абсолютно непрерывных распределений, но в отличие от бета-распределения оно определено и непрерывно на интервале от 0 до бесконечности, благодаря чему подходит для описания затрат.

На основе бета- и гамма-распределений с заданными для каждого из антибиотиков параметрами генерировались выборки, содержащие по 1000 слу-

чайных реализаций. На основе полученных выборок выполнялся расчет коэффициентов «затраты-эффективность». Полученное множество точек представляли на графике, а средние значения использовали для определения чистой денежной выгоды. Расчет чистой денежной выгоды проводили по формуле (1)

$NMB = Eff \cdot wpR - Cost$ (1),

где:

NMB (*Net monetary benefit*) – чистая денежная выгода;

Eff – эффективность, определяемая по данным бета-распределения;

wpR (*Willingness to pay ratio*) – порог готовности платить;

Cost – затраты, определяемые по данным гамма-распределения [5].

Полученные таким путем численные значения *NMB* для каждого курса антибиотикотерапии при определенном пороге готовности платить (ПГП) сравнивали между собой с целью выявить наибольшее значение *NMB*.

ПГП отражает ту сумму, которую общество готово потратить на достижение положительного клинического эффекта (выздоровление) от курса ЛП (в нашем случае антибиотика). Согласно рекомендации комиссии ВОЗ по макроэкономике и экономике здравоохранения, ПГП для каждой страны вычисляется как три её ВВП (внутренний валовой продукт) в расчете на душу населения.

В исследованиях обычно ПГП определяют с использованием не только ВВП, но и паритета покупательной способности [5]. Данная методика расчета помогает получить более объективные данные при сравнении показателей ПГП, так как не учитывает колебания валют, вызванные спекулятивными тенденциями.

Под паритетом покупательной способности подразумевается соотношение двух или нескольких денежных единиц, валют разных стран, устанавливаемое по их покупательной способности применительно к определённому набору товаров и услуг. Согласно теории о паритете покупательной способности, на одну и ту же сумму денег, пересчитанную по текущему курсу в национальные валюты, в разных странах мира можно приобрести одно и то же количество товаров и услуг при отсутствии транспортных издержек и ограничений по перевозке. При расчёте ПГП по паритету покупательной способности все показатели для сопоставимости выражаются в единой валюте — долларе ФРС США. Пересчёты из национальных валют, как это принято при международных экономических сопоставлениях, выполняются не по рыночным обменным курсам валют, а по паритетам покупательной способности.

ПГП, рассчитанный по данным ВВП и с учётом паритета покупательной способности, для России на 2015 г. составил 76 905 долл., или 1 531 178 руб. при использовании паритета покупательной способности рубля к доллару – 19,96 по данным Всемирного Банка.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В анализируемом периоде при лечении острого бронхита с бронхоспазмом применялись две группы антибиотиков: β-лактамы (цефалоспорины, пенициллины) и макролиды (табл. 1).

Клиническая эффективность и средняя стоимость курса представлены как средние значения показателей, определявшихся с учетом частоты применения и стоимости курса каждого торгового наименования антибиотика.

В ходе исследования были построены модели для β-лактамных антибиотиков, использованных в исследуемом периоде (защищенные пенициллины и цефалоспорины) (рис. 1).

Приведенные на графике данные (рис. 1) показывают, что самым дорогостоящим является курс цефуроксима, тогда как его клиническая эффективность несколько ниже, чем других сравниваемых антибиотиков. Наименее затратны и наиболее эффективны курсы цефотаксима, амоксициллина/клавулановой

Таблица 1. Клиническая эффективность* и стоимость курса антибиотикотерапии острого бронхита с бронхоспазмом

МНН	Клиническая эффективность	Стоимость курса, руб.
Цефотаксим	0,584	134,47
Цефтриаксон	0,546	216,14
Цефуроксим	0,512	811,75
Амоксициллин/клавуланат	0,561	104.85
Азитромицин	0,966	222,39
Кларитромицин	0,956	406,95
Спирамицин	0,920	312,29
Мидекамицин	0,850	304,00

** Представлена в долях от единицы*

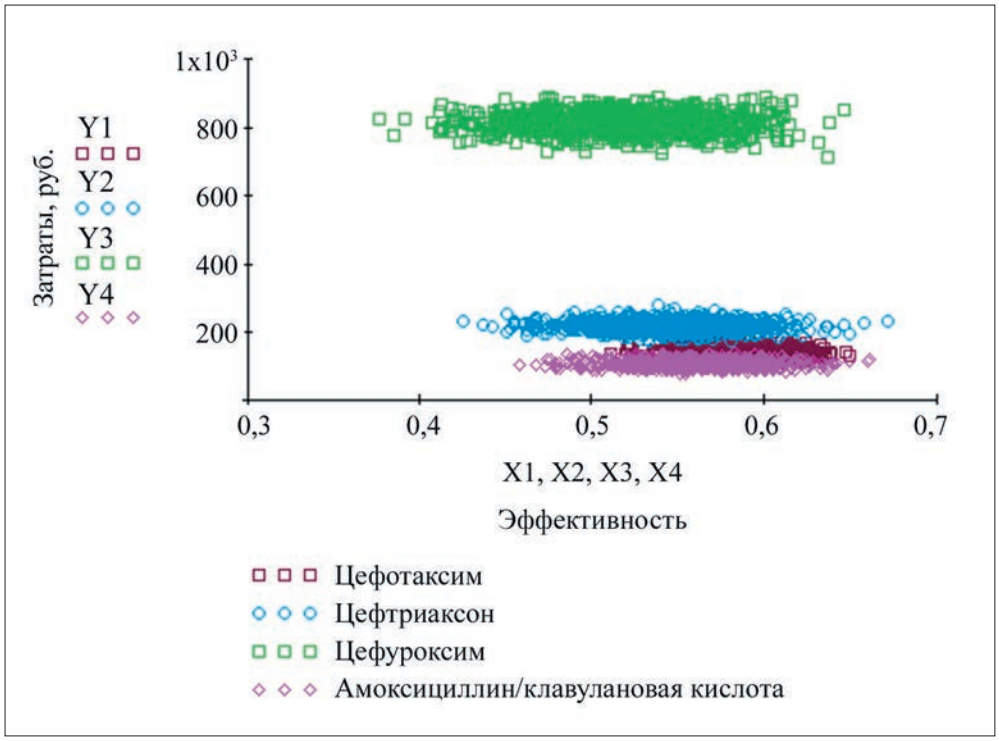

Рис. 1. **Результаты моделирования затрат и эффективности применения β-лактамных антибиотиков при лечении острого обструктивного бронхита у детей.**

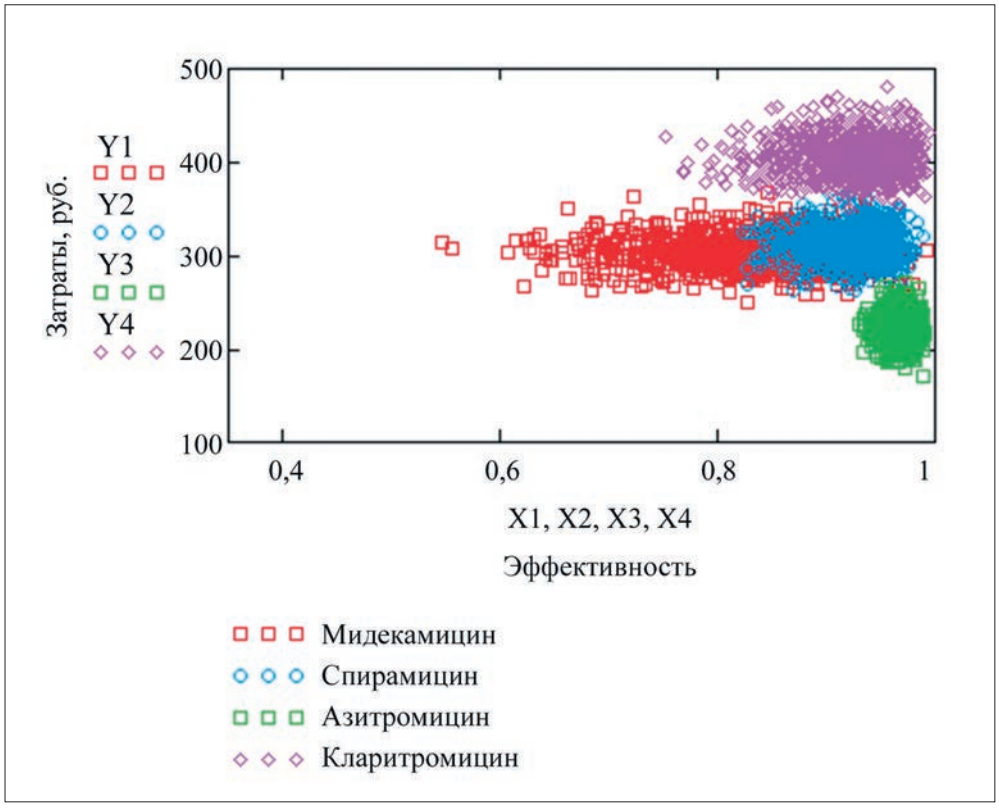

Рис. 2. **Результаты моделирования затрат и эффективности применения антибиотиков макролидного ряда, используемых в лечении острого обструктивного бронхита у детей.**

кислоты и цефтриаксона. При этом из рисунка 1 видно, что наименьший разброс точек «затраты-эффективность» и смещение центра облака в сторону увеличения клинической эффективности характерны для цефотаксима.

На следующем этапе исследования было проведено моделирование клинико-экономической эффективности макролидов, которые широко используются в терапии острого обструктивного бронхита у детей в условиях стационара.

Таблица 2. NMB (чистая денежная выгода) β-лактамных антибиотиков, используемых в терапии острого обструктивного бронхита у детей в стационаре (порог готовности платить = 1 626 300 руб.)

Наименование антибиотика (МНН)	Эффективность (среднее значение, полученное в результате Монте-Карло моделирования)	Стоимость курса (среднее значение, полученное в результате Монте-Карло моделирования)	NMB
цефотаким	0,583361	135,1031	948 584,8912
цефтриаксон	0,545304	215,6114	886 612,2838
цефуроксим	0,517106	811,1484	840 158,3394
амоксициллин/ клавулановая кислота	0,559635	104,9132	910 029,4873

Таблица 3. NMB (чистая денежная выгода) антибиотиков-макролидов, используемых в терапии острого обструктивного бронхита у детей в стационаре ((порог готовности платить = 1 626 300 руб.)

Наименование антибиотика	Эффективность (среднее значение, полученное в результате бета-распределения)	Стоимость курса (среднее значение, полученное в результате гамма-распределения)	NMB
Кларитромицин	0.92263	406.178165	1 500 066.991
Азитромицин	0.966454	223.247822	1 571 520.892
Спирамицин	0.923227	312.647806	1 501 131.422
Мидекамицин	0.835089	304.603095	1 357 800.638

Для антибиотиков макролидного ряда были построены модели распределения затрат и эффективности (рис. 2).

Лекарственные препараты азитромицина обладают наибольшей клинической эффективностью, на что указывает плотное облако точек с минимальным разбегом (рис. 2). Для азитромицина характерны наименьшие затраты на курс лечения. Более половины назначений азитромицина приходятся на назначения дженериков. Наиболее затратным является курс кларитромицина. При этом для него характерен более широкий разбег точек распределения, что, вероятно, связано с невысокой частотой его назначения. Антибиотики группы спирамицина и мидекамицина были представлены лишь оригинальными препаратами.

На следующем этапе исследования были определены *NMB* для каждого из сравниваемых курсов β-лактамных антибиотиков (табл. 2).

Наибольшее абсолютное значение *NMB* соответствует цефотаксиму и составляет 948 584,89 руб. Этот результат подтверждает, что цефотаксим с клинико-экономической точки зрения является наиболее оптимальным препаратом среди антибиотиков β-лактамного ряда, используемых в терапии детей с острым обструктивным бронхитом.

Аналогичный анализ был проведен и для антибиотиков-макролидов (табл. 3).

Наибольшее абсолютное значение *NMB* соответствует препаратам азитромицина и составляет 1 571 520,89 руб. Абсолютные значения *NMB* для антибиотиков-макролидов более чем в 1,5 раза превышают значения *NMB* для β-лактамных антибиотиков.

ОБСУЖДЕНИЕ

В работе впервые проведено моделирование клинической (бета-распределение) и экономической (гамма-распределение) эффективности антибиотикотерапии острого обструктивного бронхита у детей в условиях реальной клинической практики. Полученные результаты были использованы в построении облаков точек распределения затрат и эффективности для каждого анализируемого лекарственного средства, что позволило наглядно определить препарат с наибольшей эффективностью и наименьшими затратами на курс лечения. Также концентрация распределения точек в облаке дает возможность определить, насколько часто результат лечения бывает успешным при использовании анализируемого препарата. Чем более сконцентрировано облако, тем более эффективно лекарственное средство (например, азитромицин, рис. 2), причем это показано на довольно большой выборке пациентов с острым обструктивным бронхитом, получавших лечение азитромицином. Широкий разброс точек в облаке распределения затрат и эффективности указывает либо на непостоянную вероятность наступления положительного эффекта от анализируемого лечения, либо на недостаточную выборку пациентов, получавших терапию анализируемым препаратом (например, частота назначения мидекамицина составила лишь 6% от частоты использования макролидов). Результаты бета- и гамма-распределений были в дальнейшем

использованы для расчета чистой денежной выгоды от применения каждого из сравниваемых лекарственных средств при определенном значении порога готовности платить (*wpR* = 1 626 300 руб.). Значения *NMB* для макролидов в 1,5 и более раза превышают значения *NMB* для β-лактамных антибиотиков. Самое высокое значение *NMB* получено для препаратов группы азитромицина. Полученные методом моделирования результаты сравнения клинико-экономической эффективности антибиотиков в терапии острого обструктивного бронхита у детей в условиях стационара согласуются с опубликованными нами ранее результатами, полученными методом Фишберна, методом неопределенного большинства и классическим методом фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» [6, 7].

ВЫВОДЫ

Согласно результатам проведенного анализа, наиболее эффективными с клинико-экономической точки зрения средствами стационарного лечения детей с острым обструктивным бронхитом являются: из группы бета-лактамных антибиотиков – цефотаксим, а из группы макролидов – азитромицин. Также было показано, что при остром обструктивном бронхите предпочтительнее использовать антибиотики макролидного ряда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мизерницкий Ю. Л., Сорокина Е. В. Современные подходы к терапии острых бронхитов у детей. Трудный пациент. 2008; 9: 4–8.
2. Hahn D. Antichlamydial antimicrobial therapy for asthma. Arch Pediatr Adolesc Med. 1995; 149: 219–221.
3. Barton P., Bryan S., Robinson S. Modelling in the economic evaluation of health care: selecting the appropriate approach. J Health Serv Res Policy. 2004; 9(2): 110–118.
4. Briggs A., Claxton K., Sculpher M. Decision modelling for health economic evaluations. Oxford: Oxford University Press. 2007: 165–224.
5. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Угрехилидзе Д. Т. Определение порога «готовности платить» при одобрении медицинских технологий в условиях Российского здравоохранения, рассчитанного на основе паритета покупательной способности. Фармакоэкономика: Теория и практика. 2015; 3(3): 5–9.
6. Zhukova O. V., Konyshkina T. M., Kononova S. V. Fishburnes method and the classical method of pharmacoeconomic analysis in the evaluation of antibiotic treatment of acute and recurrent bronchitis in children. Int J Pharm Pharm Sci. 2015; 7 (11): 185–190.
7. Жукова О. В. Метод Фишберна, Монте-Карло моделирование и классический метод фармакоэкономического анализа в оценке антибиотикотерапии острого бронхита с бронхоспазмом у детей. Фармакоэкономика: теория и практика. 2016; 4(1): 208.

REFERENCES

1. Mizernitski Yu. l., Sorokina E. V. Modern approaches to therapy of acute bronchitis in children. Difficult Patient. 2008; 9: 4–8.
2. Hahn D. Antichlamydial antimicrobial therapy for asthma. Arch Pediatr Adolesc Med. 1995; 149: 219–221.
3. Barton P., Bryan S., Robinson S. Modelling in the economic evaluation of health care: selecting the appropriate approach. J Health Serv Res Policy. 2004; 9(2): 110–118.
4. Briggs A., Claxton K., Sculpher M. Decision modelling for health economic evaluations. Oxford: Oxford University Press. 2007: 165–224.
5. Yagudina R. I., Kulikov A. Yu., Ugrekhelidze D. T. determination of the threshold of «willingness-to-pay» with the approval of medical technologies in the Russian healthcare system, calculated on the basis of purchasing power parity. Pharmacoeconomics: theory and practice. 2015; 3(3): 5–9.
6. Zhukova O. V., Konyshkina T. M., Kononova S. V. Fishburnes method and the classical method of pharmacoeconomic analysis in the evaluation of antibiotic treatment of acute and recurrent bronchitis in children. Int J Pharm Pharm Sci. 2015; 7 (11): 185–190.
7. Zhukova O. V. Fishburnes Method, Monte Carlo Simulation and the Classical Method of Pharmacoeconomic Analysis in the Evaluation of Antibiotic Treatment of Acute Bronchitis with Bronchospasm in Children. Pharmacoeconomics: theory and practice. 2016; 4(1): 208.

Сведения об авторах

Жукова Ольга Вячеславовна

старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации и фармацевтической технологии, Нижегородская государственная медицинская академия, к.ф.н.

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

Кононова Светлана Владимировна

заведующий кафедрой, управления и экономики фармации и фармацевтической технологии, Нижегородская государственная медицинская академия, д.ф.н.

Адрес для переписки:

603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1
Телефон: +7 (831) 465-0101
E-mail: kafedrauefft@rambler.ru

Writing committee:

Zhukova Olga Vyacheslavovna, PhD, is a senior lecturer at the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Nizhny Novgorod State Medical Academy.

Address for correspondence:

pl. Minina i Pozharskogo d. 10/1, Nizhny Novgorod, 603950, Russia
Tel.: +7 (831) 465-0927
E-mail: ov-zhukova@mail.ru

Kononova Svetlana Vladimirovna

PhD, is the head of the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Nizhny Novgorod State Medical Academy

Address for correspondence:

pl. Minina i Pozharskogo d. 10/1, Nizhny Novgorod, 603950, Russia
Tel.: +7 (831) 465-0101
E-mail: kafedrauefft@rambler.ru