

Медицинские технологии

оценка и выбор

№ 1 (35) | 2019

*Экспертное мнение
должно быть востребовано!*

УЧРЕДИТЕЛИ:

Фонд развития социальной политики
и здравоохранения «Гелиос»

При поддержке Комитета по социальной политике Совета
Федерации Федерального Собрания Российской Федерации
и Ассоциации специалистов по оценке технологий
в здравоохранении

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

РЕДАКЦИЯ:

Главный редактор | **В. В. Омеляновский**

Зам. гл. редактора | **М. В. Авксентьева**

Заведующий редакцией | **М. Г. Нефёдова**

Менеджер проекта | **Ю. В. Феофанова**

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.mt-choice.ru>

Издатель:

ФГУП «Издательство «Наука»

Адрес издательства:

117997, Москва, Профсоюзная ул., 90

E-mail: info@naukaran.com

naukapublishers.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

Дата выхода в свет 30.04.2019

Научные специальности в рамках групп научных специальностей,
по которым издание входит в Перечень

14.01.04 Внутренние болезни

14.01.05 Кардиология

14.01.12 Онкология

14.01.17 Хирургия

14.02.03 Общественное здоровье и здравоохранение

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

Medical Technologies

Assessment and Choice

№ 1 (35) | 2019

*Expert Opinion
Must Be On High Demand!*

FOUNDING PARTIES

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 and Health Technology
Assessment Association

The Journal provides informational support
of the ISPOR Russia HTA Chapter

EDITORIAL STAFF:

Editor-in-Chief | **V. V. Omelyanovskiy**

Deputy Editor-in-Chief | **M. V. Avxentyeva**

Managing Editor | **M. G. Nefedova**

Project Manager | **Yu. V. Feofanova**

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://www.mt-choice.ru>

Publisher:

Publishing house «Nauka»

Address:

117997, Moscow, ul. Profsoyuznaya, 90

E-mail: info@naukaran.com

naukapublishers.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

Publication date 30.04.2019

Categories of scientific specialties within the groups of scientific
specialties for which the journal is listed in the Catalog

14.01.04 Internal medicine

14.01.05 Cardiology

14.01.12 Oncology

14.01.17 Surgery

14.02.03 Public Health and Healthcare

14.03.06 Pharmacology, clinical pharmacology

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.

Члены Редакционной коллегии

Арутюнов Григорий Павлович

Москва, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова.

Власов Василий Викторович

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

Герасевич Виталий

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

Дюжева Татьяна Геннадьевна

Москва, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной хирургии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова.

Жуков Николай Владимирович

Москва, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела мультидисциплинарной онкологии Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева Минздрава России

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.

Максимкина Елена Анатольевна

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

Монсеррат Лоренцо

А-Корунья, доктор медицинских наук, директор по научным исследованиям в кардиологии медицинской организации «Зашифрованное здоровье» HEALTH IN CODE, Корунья, Галисия, Испания

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна

Москва, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН по научной работе, директор НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения.

Насонов Евгений Львович

Москва, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», член Американской коллегии ревматологов.

Носов Дмитрий Александрович

Москва, доктор медицинских наук, профессор, руководитель онкологического отделения противоопухолевого отделения ФГБУ «Центральной Клинической больницы с Поликлиникой» Управления делами Президента РФ.

Петровский Александр Валерьевич

Москва, кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.

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, доктор медицинских наук, профессор, декан школы политики и управления здравоохранения Эразма (ESHPM) бывшего Института политики и управления здравоохранением (iBMG) Университета Эразма в Роттердаме.

Семенов Владимир Юрьевич

Москва, доктор медицинских наук, главный врач Института коронарной и сосудистой хирургии НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева

Сипкин Александр Михайлович

Москва, доктор медицинских наук, руководитель отделения челюстно-лицевой хирургии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского.

Соколов Андрей Владимирович

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

Солдатова Ирина Геннадьевна

Москва, доктор медицинских наук, профессор, заместитель министра здравоохранения Московской области, начальник управления организации медицинской помощи матерям и детям.

Фигарес Альберт

Барселона, клинический фармаколог, профессор отделения фармакологии, терапии и токсикологии Университета Автономия де Барселона (Autònoma de Barcelona).

Хачатрян Нана Николаевна

Москва, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Хоч Джефри

Калифорния, кандидат медицинских наук, профессор, заместитель директора Центра политики и исследований в области здравоохранения, начальник отдела политики и управления здравоохранением Калифорнийский университет в Дейвисе, США.

Чазова Ирина Евгеньевна

Москва, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России.

Чухраев Александр Михайлович

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

Шимановский Николай Львович

Москва, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, и. о. декана медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова.

Шипков Владимир Григорьевич

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

Шишкин Сергей Владимирович

Москва, доктор экономических наук, заведующий кафедрой управления и экономики здравоохранения ФГАОУ ВПО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», член Экспертного совета при Правительстве Российской Федерации, член Ученого совета факультета социальных наук НИУ ВШЭ, член Совета Издательского Дома НИУ ВШЭ, директор Центра политики в сфере здравоохранения НИУ ВШЭ.

EDITORIAL BOARD

Chairman of the Editorial Board

Volodin Nikolay Nikolaevich

Moscow, PhD (Doctor of Medicine Sciences), Professor, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the 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.

Members of the Editorial Board

Arutyunov Grigoriy Pavlovich

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

Vlasov Vasily Viktorovich

Moscow, PhD (Doctor of Medicine Sciences), Professor, President of the Society of Evidence-Based Medicine, Professor of the Department of Public Health Management and Economics, Faculty of State and Municipal Management of the National Research University «Higher School of Economics».

Gerasevich Vitaly

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

Dyuzheva Tatiana Gennadyevna

Moscow, PhD (Doctor of Medicine Sciences), Professor, Professor of the Department of Hospital Surgery, Medical Faculty of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Zhukov Nikolay Vladimirovich

Moscow, PhD (Doctor of Medicine Sciences), Professor, Head of the Multidisciplinary Oncology Department of Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev.

Kolbin Alexey Sergeevich

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

Maksimkina Elena Anatolyevna

Moscow, Doctor of Pharmacy, Professor, Head of the Department of the Provision of Medicines and the Regulation of the Circulation of Medical Devices of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Monserat Lorenzo

A Coruña, PhD European Doctorate in Medicine, Cardiology specialist, Scientific Director, HEALTH IN CODE, A Coruña, Galicia, Spain.

Namazova-Baranova Leyla Seymurovna

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of the 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.

Nasonov Evgeniy Lvovich

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Director of Federal State Budget Organization «V. A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology», member of the American College of Rheumatology.

Nosov Dmitry Alexandrovich

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, Head of the Oncology unit of the Antitumor Department of the Federal Clinical Hospital of the Central Clinical Hospital and Polyclinic of the Presidential Administration.

Petrovskiy Alexander Valeryevich

Moscow, Candidate of Medical Sciences, Deputy Director for Scientific Work of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology «National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Blokhin» of the Ministry of Health of Russia.

Rebrova Olga Yurievna

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, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, dean of the Erasmus School of Health Policy and Management (ESHPM) of the former Institute of Health Policy and Management (iBMG) of Erasmus University in Rotterdam.

Semenov Vladimir Yuryevich

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Medical Director of the Institute of Coronary and Vascular Surgery named after A. N. Bakulev.

Sipkin Alexander Mikhailovich

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Head of the Department of Maxillofacial Surgery of the Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirov.

Sokolov Andrey Vladimirovich

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

Soldatova Irina Gennadyevna

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, Deputy Minister of Health of the Moscow Region, Head of the Department of the Provision of Medical Care for Mothers and Children.

Figueras Albert

Barcelona, Doctor in Medicine, Clinical Pharmacologist, Professor of the Department of Pharmacology, Therapy and Toxicology, University of Autònoma de Barcelona (Universitat Autònoma de Barcelona).

Khachatryan Nana Nikolaevna

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases and Clinical Angiology, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Hoch Jeffrey

California, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, Associate Director of the Center for Health Policy and Research, Head of the Department of Health Policy and Management, University of California, Davis, USA.

Chazova Irina Evgenyevna

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Clinical Cardiology named after A. L. Myasnikov, Federal State Budget Organization «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Health of Russia.

Chukhraev Alexander Mikhaylovich

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

Shimanovskiy Nikolay Lvovich

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Dean of the Medical and Biological Faculty of the Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov.

Shipkov Vladimir Grigorievich

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

Shishkin Sergey Vladimirovich

Moscow, Doctor of Economics, Head of the Department of Management and Economics of Public Health of the Federal State Educational Institution of Higher Professional Education, National Research University «Higher School of Economics», Member of the Expert Council under the Government of the Russian Federation, Member of the Academic Council of the Social Sciences Department of the «Higher School of Economics», Member of the Council of the Publishing House of the «Higher School of Economics», Director of the Health Policy Center of the «Higher School of Economics».

Медицинские технологии

оценка и выбор

Medical Technologies

assessment and choice

ДАЙДЖЕСТ НОВОСТЕЙ	5	NEWS DIGEST.	5
-------------------------	---	-------------------	---

МЕТОДОЛОГИЯ**METHODOLOGY**

**Хачатрян Г.Р., Ивахненко О.И., Сура М.В.,
Авксентьева М.В.**

**Khachatryan G.R., Ivakhnenko O.I., Sura M.V.,
Avxentyeva M.V.**

Оценка методологического качества клинико-экономических исследований: основные ошибки	8	Assessment of the Methodological Quality of Economic Evaluations: Main Mistakes	8
---	---	---	---

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ**INTERNATIONAL EXPERIENCE**

Восканян Ю.Э., Шикина И.Б.

Voskanyan Yu.E., Shikina I.B.

Управление безопасностью медицинской помощи в современном здравоохранении	18	Health Care Safety Management in Modern Health Care	18
---	----	---	----

УПРАВЛЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕМ**MANAGEMENT IN HEALTH CARE**

**Киселев К.В., Ноева Е.А., Выборов О.Н., Зорин А.В.,
Потехина А.В., Осыева М.К., Мартынюк Т.В., Зарубина Т.В.**

**Kiselev K.V., Noeva E.A., Vyborov O.N., Zorin A.V.,
Potekhina A.V., Osyaeva M.K., Martynyuk T.V., Zarubina T.V.**

Разработка алгоритма работы логического решателя интеллектуальной системы поддержки принятия врачебных решений для инструментальной диагностики стенокардии	32	Development of a Reasoning Solver Aalgorithm for Instrumental Diagnostics of Angina Pectoris in Intelligent Clinical Decision Support System	32
---	----	--	----

Задворная О.Л., Борисов К.Н.

Zadvornaya O.L., Borisov K.N.

Развитие стратегий профилактики неинфекционных заболеваний	43	Development of Prevention Strategies for Non-Communicable Diseases	43
--	----	--	----

Двойников С.И., Архипова С.В.

Dvoynikov S.I., Arhipova S.V.

К проблеме повышения эффективности стратегического управления в здравоохранении	50	To the Problem of Increased Efficiency in Health Care Strategic Management	50
---	----	--	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**ORIGINAL RESEARCH**

Карсанов А.М., Полунина Н.В., Гогичаев Т.К.

Karsanov A.M., Polunina N.V., Gogichaev T.K.

Безопасность пациентов в хирургии. Часть 2: программа менеджмента качества хирургического лечения	56	Patient Safety in Surgery. Part 2: Surgical Treatment Quality Management Program	56
---	----	--	----

Деркач Е.В.

Derkach E.V.

Анализ влияния на бюджет включения препарата канакинумаб для лечения юношеского артрита с системным началом в перечень дорогостоящих лекарственных препаратов	66	Budget Impact Analysis of Inclusion in the Expensive Drugs List of Canakinumab for Treatment of Systemic Onset Juvenile Arthritis. . .	66
---	----	--	----

Толкушин А.Г., Погудина Н.Л., Иванов Д.А., Демко И.В.

Tolkushin A.G., Pogudina N.L., Ivanov D.A., Demko I.V.

Клиническо-экономический анализ лечения взрослых пациентов с тяжелой аллергической эозинофильной бронхиальной астмой: меполизумаб и омализумаб	74	Cost-Effectiveness Analysis of Treatment for Severe Eosinophilic Asthma in Adults: Mepolizumab and Omalizumab	74
--	----	---	----

Недогода С.В., Рогов В.А., Саласюк А.С., Фролов М.Ю.

Nedogoda S.V., Rogov V.A., Salasyuk A.S., Frolov M.Yu.

Фармакоэкономический анализ применения винфлунина у пациентов с уротелиальным переходо-клеточным раком, резистентным к режимам на основе платины	87	Pharmacoeconomic Analysis of Vinflunine in Patients With Urothelial Transitional Cell Carcinoma Resistant to Platinum-Based Regimens	87
--	----	--	----

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

Кокрановское сотрудничество (The Cochrane Collaboration)

Члены кокрановского сотрудничества выполнили систематический обзор, оценивающий влияние послеоперационной эпидуральной анестезии при проведении у взрослых пациентов операций на сердце, с сердечно-легочным шунтированием или без него, на смертность и развитие сердечных, легочных или неврологических осложнений у взрослых пациентов. В обзор включены 69 исследований с 4860 участниками: 2404 с применением эпидуральной анестезии и 2456 с применением других видов анестезии (системная анестезия, блокада периферических нервов, внутриплевральная или аппликационная анестезия). Показано, что эпидуральная анестезия, по сравнению с системной, может снизить риск инфаркта миокарда, угнетения дыхания и фибрилляции/трепетания предсердий, а также уменьшить длительность интубации и болевых ощущений. Различия в смертности, частоте развития пневмонии и эпидуральных гематом могут быть незначительными или вообще отсутствовать, а влияние на цереброваскулярные осложнения не ясно. Для оценки различий между эпидуральной анестезией, периферическими нервными блоками и внутриплевральной или аппликационной анестезией доказательств недостаточно.

Источник: Кокрановский
регистр систематических обзоров
(<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006715.pub3/full>)

Опубликован кокрановский систематический обзор, оценивающий пользу и вред парацетамола по сравнению с плацебо при лечении остеоартрита тазобедренного или коленного сустава. В обзор включены 10 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием 3541 пациентов. Доза парацетамола варьировала от 1,95 до 4 г/день, и продолжительность большинства исследований составляла не более трех месяцев. В обзоре убедительно показано, что парацетамол обеспечивает лишь минимальное снижение боли и улучшение функции тазобедренного или коленного сустава у людей с остеоартритом без повышенного риска побочных эффектов. Различий во влиянии на исходы в зависимости от дозы парацетамола не выявлено. Ввиду недостаточного количества событий авторы не смогли констатировать, увеличивает ли использование парацетамола риск серьезных нежелательных явлений, отказа от лечения из-за нежелательных явлений и частоты нарушений функции печени. В современных клинических рекомендациях парацетамол является анальгетиком первой линии при остеоартрите тазобедренного и коленного сустава, с учетом низкого риска нежелательных явлений. Однако результаты обзора требуют пересмотра этих рекомендаций.

Источник: Кокрановский
регистр систематических обзоров
(<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013273/full>)

Еще один кокрановский систематический обзор был проведен с целью оценки преимущества перорального приема комплексных микроэлементов во время беременности для здоровья матери, плода и ребенка. Обзор обобщил результаты 20 исследований с участием 141 849 женщин. Из них 19 были проведены в странах с низким и средним уровнем дохода и рассматривали добавки, содержащие комплекс микроэлементов железа в комбинации с фолиевой кислотой, по сравнению с добавками, содержащими железо или фолиевую кислоту в отдельности. В одном исследовании, проведенном в Великобритании, сравнивали добавку микроэлементов с плацебо. Результаты исследований свидетельствуют о положительном влиянии добавок микроэлементов с железом и фолиевой кислотой на различные исходы родов. Прием комплексных микроэлементов во время беременности приводил к снижению доли детей, рожденных с малой массой тела. Кроме того, комплексные микроэлементы, вероятно, сокращают частоту преждевременных родов. Не было обнаружено влияния добавок комплексных микроэлементов на показатели смертности (мертворожденность, перинатальную и неонатальную смертность). Эти данные могут послужить основой для замены препаратов железа и фолиевой кислоты добавками комплексных микроэлементов для беременных, проживающих в странах с низким и средним уровнем дохода.

Источник: Кокрановский
регистр систематических обзоров
(<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004905.pub6/full>)

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

CADTH оценило клиническую эффективность ингаляционных кортикостероидов при муковисцидозе. Доказательства умеренного качества, полученные из одного систематического обзора и одного РКИ, свидетельствуют, что рутинное применение ингаляционных кортикостероидов у детей и взрослых с муковисцидозом не является статистически значимо более эффективным, чем прием плацебо или нестероидных препаратов для улучшения функции легких, по показателям ФЖЕЛ и ОФВ1. Ограниченные доказательства, полученные из одного систематического обзора и одного ретроспективного исследования, анализирующего данные регистра, показали, что использование ингаляционных кортикостероидов у пациентов с муковисцидозом может значительно снизить скорость роста пациента (увеличения высоты тела) по сравнению с плацебо. В другом ретроспективном исследовании, основанном на анализе регистра, показано, что использование ингаляционных кортикостероидов у детей от 6 до 12 лет с муковисцидозом может замедлять снижение функции легких.

Источник: CADTH
(<https://www.cadth.ca/inhaled-corticosteroids-cystic-fibrosis-review-clinical-effectiveness-0>)

CADTH рекомендовало включить в ограничительные перечни препарат тофацитиниб для лечения взрослых пациентов с язвенным колитом (ЯК) средней и тяжелой степени, неадекватно отвечающих и прекративших отвечать на терапию, либо при непереносимости стандартной терапии ЯК и терапии ингибиторами фактора некроза опухоли альфа. Рекомендация вынесена с оговоркой на следующие условия:

- стоимость курса лечения тофацитинибом (10 мг два раза в день) не превышает стоимость курса лечения самого дешевого ингибитора фактора некроза опухоли альфа;
- результаты лечения тофацитинибом оцениваются через 8 недель, и терапия прекращается, если клинический ответ не был достигнут;
- тофацитиниб может назначаться только гастроэнтерологами.

Рекомендация вынесена на основании результатов двух исследований (OCTAVE Induction 1 и OCTAVE Induction 2), показавших статистически значимо большую долю пациентов с ремиссией на 8-й неделе в группе тофацитиниба в дозе 10 мг (18,5% и 16,6% соответственно) по сравнению с плацебо (8,2% и 3,6%).

Источник: CADTH
(https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0572-Xeljanz_UC-Mar-1-19.pdf)

CADTH рекомендовало включить в ограничительные перечни многодозовый порошковый ингалятор флутиказона пропионата/сальметеролаксинафоата для поддерживающей терапии бронхиальной астмы у пациентов в возрасте 12 лет и старше. Рекомендация актуальна при условии, что лечение с применением этого ингалятора будет стоить меньше терапии самыми дешевыми альтернативным и ингаляционными комбинациями кортикостероидов и пролонгированных бета-2 агонистов. Ранее результаты РКИ второй фазы показали отсутствие статистически значимых различий между применением многодозового порошкового ингалятора и обычного порошкового ингалятора по показателю ОФВ1 на 12-й неделе. Два РКИ третьей фазы (n = 647 и n = 728) продемонстрировали, что терапия многодозовым порошковым ингалятором флутиказона пропионата/сальметеролаксинафоата превосходит плацебо и монотерапию

порошковым ингалятором флутиказона пропионата по показателю ОФВ1 на 12-й неделе.

Источник: CADTH (<https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0540%20Arbesda%20RespiClick%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20for%20Post-ing%20December%2021%2C%202018.pdf>)

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

Отдел научного консультирования NICE представил свой первый консультативный проект по разработке исследования предпочтений пациента. Команда стремится побудить компании обращаться за консультациями по дизайну исследований, отражающих мнения пациентов, для дальнейшего применения их результатов в программах разработки новых методов лечения. В новой работе с фармацевтической компанией Novartis исследовали предпочтения пациентов с ХОБЛ. Цель состоит в том, чтобы поддержать создание новых продуктов для лечения таких пациентов. По экспертным оценкам, в Великобритании живет 1,2 миллиона человек с ХОБЛ, и число больных увеличилось почти на 30% за последнее десятилетие. NICE ожидает, что его консультации будут способствовать раннему получению доказательств, помогая оптимизировать дизайн исследования и улучшать качество текущих процессов. Взаимодействие на этапе разработки проекта рассматривается как позитивный шаг, обеспечивающий соблюдение интересов различных заинтересованных сторон: промышленности, регулирующих органов (NICE) и сообщества пациентов.

Источник: NICE (<https://www.nice.org.uk/news/article/nice-provides-first-scientific-advice-on-patient-preference-study-design>)

NICE опубликовал новый проект руководства, в котором рекомендуется пертузумаб для лечения раннего HER2-положительного рака молочной железы у пациентов, перенесших операцию по поводу рака молочной железы с метастазами в лимфатические узлы. В предыдущем проекте было написано, что неопределенность в доказательствах клинической эффективности не позволяет вынести рекомендации о целесообразности применения пертузумаба в этой клинической ситуации. Имеющиеся в настоящее время данные показывают, что комбинация пертузумаба с трастузумабом и последующая химиотерапия после операции снижают вероятность распространения заболевания. Тем не менее отсутствуют данные, насколько увеличивается общая продолжительность жизни больных при добавлении пертузумаба. NICE уже рекомендовал пертузумаб в комбинации с трастузумабом и химиотерапией для лечения раннего HER2-положительного рака молочной железы перед операцией.

Источник: NICE (<https://www.nice.org.uk/news/article/nice-draft-guidance-recommends-pertuzumab-for-new-breast-cancer-indication-after-improved-price-offer-from-company>)

Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA)

FDA одобрило систему Optimizer Smart для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью умеренной и тяжелой степени, которым не подходят

другие аппаратные методы восстановления сердечного ритма, такие как сердечная ресинхронизирующая терапия. Система Optimizer Smart состоит из имплантируемого генератора импульсов, зарядного устройства, аппаратно-программного устройства и программного обеспечения. Генератор импульсов имплантируется под кожу в верхней левой или правой области грудной клетки и соединяется с тремя отведениями, которые вживляются в сердце. После того, как устройство имплантировано, врач тестирует и программирует устройство, передающее электрические импульсы к сердцу во время сердечных сокращений. FDA оценило данные двух РКИ, в которых в общей сложности участвовало 389 пациентов с сердечной недостаточностью средней и тяжелой степени. Все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию и у 191 применялась система Optimizer Smart. Пациенты, которым имплантировали устройство, продемонстрировали увеличение дистанции шестиминутной ходьбы, и улучшение показателей качества жизни и переносимых физических нагрузок по сравнению с теми, кто получал только медикаментозную терапию. FDA присвоило изделию маркировку передового устройства, так как оно лечит опасные для жизни заболевания и предназначено для пациентов, которые до сих пор не могли получить адекватную помощь и не имели альтернативных вариантов лечения.

Источник: FDA (<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm634103.htm>)

Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA)

Комитет EMA по безопасности рекомендовал приостановить применение препаратов фенспирида, применяемых у детей и взрослых для облегчения кашля при заболеваниях легких. При остановке обусловлена выявлением риска удлинения интервала QT/полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (torsades de pointes). Случаи нарушений ритма сердца были зарегистрированы у пациентов, которые принимали этот препарат в прошлом. Чтобы исследовать потенциальную связь между фенспиридом и нарушениями ритма сердца, были проведены экспериментальные исследования на животных, которые показали, что фенспирид потенциально способен удлинять интервал QT у людей. 8 февраля французское ведомство обнародовало информацию о необходимости отказа от приема препаратов, содержащих фенспирид. На данный момент все упаковки этого препарата изъяты из продажи во Франции.

Источник: EMA (<https://www.ema.europa.eu/en/news/suspension-fenspiride-medicines-due-potential-risk-heart-rhythm-problems>)

Список сокращений

РКИ – рандомизированные контролируемые испытания
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха
ЯК – язвенный колит
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Оценка методологического качества клинико-экономических исследований: основные ошибки

Г.Р. Хачатрян^{1,2}, О.И. Ивахненко^{1,2}, М.В. Сура^{1,4}, М.В. Авксентьева^{1,2,3}

¹ Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи Минздрава России, Москва, Россия

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

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

⁴ Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия

В статье приведены результаты оценки методологического качества клинико-экономических исследований (КЭИ), представленных для обоснования включения/исключения препаратов в перечни лекарственных препаратов для медицинского применения (перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, перечня лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан, перечня дорогостоящих лекарственных препаратов). Работа выполнена в 2018 г. ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения РФ. Оценка проводилась в соответствии с требованиями к методологическому качеству КЭИ, изложенными в проекте Постановления Правительства РФ № 871 (впоследствии одобренными Постановлением Правительства РФ от 28.08.2014 г. № 871 в редакции от 20.11.2018 г.), на основании 12 критериев. Приведены сведения о распределении КЭИ по количеству критериев, которым они не соответствовали, а также о частоте допущенных ошибок по каждому из критериев. Проанализированы основные причины несоответствия КЭИ требованиям к методологическому качеству, предусмотренным Постановлением Правительства РФ № 871.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: комплексная оценка, постановление Правительства РФ № 871, перечни лекарственных препаратов, клинико-экономическое исследование, методологическое качество.

Для цитирования: Хачатрян Г.Р., Ивахненко О.И., Сура М.В., Авксентьева М.В. Оценка методологического качества клинико-экономических исследований: основные ошибки. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019; 1(35): 8–17. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.008-017

Assessment of the Methodological Quality of Economic Evaluations: Main Mistakes

G.R. Khachatryan^{1,2}, O.I. Ivakhnenko^{1,2}, M.V. Sura^{1,4}, M.V. Avxentyeva^{1,2,3}

¹ Center of Healthcare Quality Assessment and Control of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Financial Research Institute at the Ministry of Finances of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁴ Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russia

Results of the assessment of methodological quality of economic evaluations (EE), submitted to justify the inclusion/exclusion of drugs in the lists of drugs for medical use (list of vital and essential drugs, additional medication supply list and expensive drug list), are given in the article. The study was conducted in 2018 in the FSBI “Center for healthcare quality assessment and control” of the Ministry of Health of the Russian Federation. Assessment was performed based on 12 criteria in accordance with the requirements to the methodological quality of economic evaluations, described in the draft Order of the Government of the Russian Federation, No. 871, and then were approved in the Order of the Government of the Russian Federation, No. 871, state on 20.11.2018. The distribution of EE based on the number of criteria they did not meet, and also the frequency of made mistakes for each criterion are presented. Main reasons for EE not meeting the requirements to methodological quality, prescribed by the Order of the Government of the Russian Federation, No. 871, are analyzed.

KEYWORDS: comprehensive assessment, Order of the Government of the Russian Federation, No. 871, lists of drugs, economic evaluations, methodological quality.

For citation: Khachatryan G.R., Ivakhnenko O.I., Sura M.V., Avxentyeva M.V. Assessment of the Methodological Quality of Economic Evaluations: Main Mistakes. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2019; 1(35): 8–17. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.008-017

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (перечень ЖНВЛП) существует с 1992 г. Однако следует отметить, что до 2000 г. работа по формированию перечня ЖНВЛП не регламентировалась. С 2000 г. перечень ЖНВЛП составлялся Формулярным комитетом Минздрава России в соответствии с Временным положением о порядке представления и рассмотрения предложений о включении лекарственных средств в Перечень ЖНВЛС [1], а с 2002 г. – в соответствии с приказом Минздрава России от 21.10.2002 г. № 321 «О введении в действие отраслевого стандарта «Порядок организации работы по формированию Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств». С 2004 г. деятельность Формулярного комитета была приостановлена и решение о включении/исключении лекарственных препаратов (ЛП) перешло непосредственно к Минздраву РФ. С 2009 г. порядок формирования, а также критерии включения/исключения ЛП в перечень ЖНВЛП были закреплены в приказе Минздравсоцразвития России от 27.05.2009 г. № 276н «О порядке формирования проекта Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств». Однако на федеральном уровне термин «перечень ЖНВЛП» был введен только в 2010 г. после принятия Федерального закона от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». С момента принятия Постановления Правительства Российской Федерации № 871 от 28.08.2014 г. российским законодательством были определены правила формирования не только перечня ЖНВЛП, но и перечней ЛП для обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи (перечень обеспечения необходимыми лекарственными средствами, перечень ОНЛС) и ЛП, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, а также лиц после трансплантации органов и (или) тканей (перечень дорогостоящих лекарственных препаратов)¹ [2, 3].

Оценка методологического качества клинико-экономических исследований

Результаты клинико-экономических исследований (КЭИ) при принятии решений о включении ЛП в перечень учитываются с 2002 г. С 2014 г. оценка экономических последствий применения ЛП является обязательным компонентом комплексной оценки ЛП². В рамках

совершенствования процедуры комплексной оценки при формировании перечней ЛП в 2018 г. Постановлением Правительства № 871 были установлены требования к методологическому качеству КЭИ и исследований с использованием анализа влияния на бюджет (АВБ)¹. Ответственность за оценку методологического качества КЭИ и исследований АВБ возложена на ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения РФ (ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России)¹.

До утверждения новой редакции Постановления Правительства РФ (от 20.10.2018 г.) критерии методологического качества в течение 2 лет обсуждались на заседаниях Рабочей группы Министерства здравоохранения Российской Федерации по мониторингу правоприменительной практики Правил формирования перечней лекарственных препаратов, а также согласовывались с представителями федеральных органов исполнительной власти. При формировании критериев методологического качества специалисты в области клинико-экономического анализа руководствовались, с одной стороны, зарубежными и российскими публикациями и методическими рекомендациями по фармакоэкономике^{3,4} [4–8], с другой – целями формирования перечней ЛП и функциями, которые они выполняют в РФ. Также принималось во внимание, что требования к методологическому качеству должны были быть выполнимы в реальной отечественной исследовательской практике, а выполненные в соответствии с этими требованиями КЭИ – понятны для лиц, принимающих решения по формированию перечней.

В итоге, согласно положениям Постановления Правительства № 871, в качестве обоснования экономических последствий включения лекарственных препаратов в ограничительные перечни рассматриваются результаты отечественных КЭИ, при этом могут быть предоставлены как результаты оригинальных российских исследований, так и результаты исследований с использованием зарубежных моделей, адаптированных к характеристикам российской системы здравоохранения и российским показателям, связанных с оценкой затрат. При проведении КЭИ учитываются зарегистрированные в инструкции по медицинскому применению ЛП показания. КЭИ выполняются либо по всем показаниям рассматриваемого ЛП, либо по показаниям, характеризующимся наибольшей социальной значимостью. Оптимальным препаратом сравнения при проведении КЭИ является ЛП, который включен в перечень ЖНВЛП и назначается по тому же показанию, что и предлагаемый ЛП. При отсутствии альтернатив в перечне ЖНВЛП допускается, чтобы в качестве препарата сравнения был использован препарат, не включенный в перечень ЖНВЛП, но применяющийся в текущей

¹ 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» (редакция от 20.11.2018).

² Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 04.06.2018) «Об обращении лекарственных средств».

³ Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 № 163 «Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения».

⁴ ГОСТ Р 56044-2014 «Оценка медицинских технологий». Москва. Стандартинформ, 2014 г.

Таблица 1 | Перечень требований к методологическому качеству клинико-экономических исследований

Table 1 | Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations

№	Критерий / Criterion	Требования к методологическому качеству / Requirement for the methodological quality
1	Представлены результаты отечественного исследования / Results of a national study are presented	Представление результатов отечественных КЭИ / Results of a national study should be presented
2	Рассматриваемые показания к применению / Therapeutic indications under consideration	Соответствие показаний к применению предлагаемого препарата, по которым проводился КЭИ, зарегистрированным в инструкции по медицинскому применению. При наличии у предлагаемого лекарственного препарата нескольких показаний представляются результаты КЭИ либо по всем показаниям, либо по показаниям при заболеваниях, характеризующихся наибольшей заболеваемостью, смертностью, инвалидизацией / Alignment of the assessed indications with the registered drug indications. If a proposed drug has more than one therapeutic indication, economic evaluation should be performed for every indication or for indications characterized by the highest morbidity, mortality, disability
3	Выбор препарата сравнения / Choice of comparator	В качестве препарата сравнения используется ЛП, включенный в перечень ЖНВЛП и применяющийся в текущей практике лечения пациентов по тем же показаниям и в такой же клинической ситуации, что и предлагаемый лекарственный препарат (сравнение с лекарственными препаратами, не включенными в перечень, допускается при отсутствии в перечне альтернатив для сравнения) / A comparator should be included in the list of vital and essential drugs and used in clinical practice for the same indications and in the same clinical situation as a proposed drug (comparator could not be included in the list of vital and essential drugs if no listed drug is available)
4	Выбор метода КЭИ / Choice of type of economic evaluation	При наличии статистически значимых различий в эффективности и/или безопасности между ЛП, включенными в КЭИ, используются методы соотношения затрат и эффективности (анализ «затраты–эффективность») или соотношения затрат и полезности (анализ «затраты–полезность»); при отсутствии по результатам клинических исследований статистически значимых различий в эффективности и/или безопасности между предлагаемым лекарственным препаратом и препаратом сравнения используется метод минимизации затрат / If statistically significant differences exist in terms of relative effectiveness and/or safety, cost–effectiveness analysis and cost–utility analysis should be used; if there are no statistically significant differences in terms of relative effectiveness and/or safety, cost minimization analysis should be used
5	Критерии эффективности / Outcome measures	Критерии оценки эффективности ЛП, использованные при проведении КЭИ, выбраны на основании результатов клинических исследований, представленных в п. 5.2 Предложения о включении ЛП и п. 5.1 Предложения об исключении ЛП из перечней ЛП для медицинского применения / Clinical outcomes measures used in economic evaluation should be extracted from clinical studies presented in subsection 5.2 of the proposal for inclusion in the restrictive formularies or subsection 5.1 of the proposal for exclusion from the restrictive formularies
6	Цена на лекарственный препарат / Price of drug	Расчет затрат на лекарственную терапию осуществляется на основании цены не ниже цены, планируемой к государственной регистрации, в случае, если цена на предлагаемый ЛП уже зарегистрирована – на основании предельной отпускной цены производителя с учетом надбавок, установленных законодательством Российской Федерации / Treatment costs should be calculated using a price of the drug that is not lower than the drug's proposed price. If the drug's price is already registered, treatment costs should be calculated based on the manufacture's maximum selling price inclusive of all taxes and additional charges according to the legislation of the Russian Federation
7	Расчет прямых медицинских затрат / Direct medical costs calculation	Осуществление расчета прямых медицинских затрат исходя из средних нормативов финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи, установленных программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на очередной год и плановый период / Calculations of direct medical costs are made based on the average unit cost of healthcare services which is determined in accordance with the programme of State guarantees for providing citizens of the Russian Federation with free medical care for the forthcoming year and planning period
8	Описание математической модели (при наличии) / Description of the model (if applicable)	При проведении КЭИ с использованием математического моделирования математическая модель, адаптированная к системе отечественного здравоохранения, представлена в составе отчета (статьи) или в приложении к нему с описанием методики моделирования, включающей описание структуры модели, основных допущений модели с их обоснованием, ключевых параметров для расчетов, источников информации о значениях ключевых параметров или приведена методика их расчета / When performing an economic evaluation using mathematical modeling, a model, adapted to the Russian healthcare, is presented in the report (an article) or in the annex thereto with the description of the modeling technique including the description of the model structure, the main assumptions of the model with their justification, key parameters, sources of information on key parameters or methods of their calculation

Таблица 1 (окончание)

№	Критерий / Criterion	Требования к методологическому качеству / Requirement for the methodological quality
9	Представление затрат при описании результатов / Costs presentation when describing results	При описании результатов исследования отдельно указываются: – затраты на предлагаемый лекарственный препарат и препарат (препараты) сравнения; – другие прямые медицинские затраты (если рассчитывались); – прямые немедицинские затраты (если рассчитывались); – не прямые (косвенные) затраты (если рассчитывались) / When describing the results, the following costs should be presented separately: – costs for a proposed drug and for the comparator(s); – other direct medical costs (if they were calculated); – direct non-medical costs (if they were calculated); – indirect costs (if they were calculated).
10	Представление результатов / Presentation of results	Если предлагаемый лекарственный препарат характеризуется большей эффективностью и большей стоимостью, чем препарат сравнения – результат анализа соотношения затраты и эффективности представляется в виде соотношений «затраты–эффективность» для предлагаемого лекарственного препарата и препарата сравнения и показателя приращения эффективности затрат (инкрементного показателя «затраты–эффективность») Если предлагаемый лекарственный препарат характеризуется большей эффективностью и меньшей стоимостью, чем препарат сравнения – результат анализа соотношения затраты и эффективности представляется в виде разницы в затратах и разницы в эффективности таких лекарственных препаратов. Результат анализа минимизации затрат представляется в виде разницы в затратах, обусловленных применением предлагаемого лекарственного препарата и препарата сравнения / If a proposed drug is characterized by greater effectiveness and higher costs compared to a comparator, results should be presented as a cost-effectiveness ratio for the proposed drug and for the comparator, and as an incremental cost-effectiveness ratio. If a proposed drug is characterized by greater effectiveness and lower costs compared to a comparator, results should be presented as cost differences and difference in the effectiveness. Results of the cost minimization analysis should be presented as the difference in treatment costs between the two alternatives.
11	Анализ чувствительности / Sensitivity analysis	Анализ чувствительности результатов расчетов к изменениям основных исходных параметров модели, таким как цены на ЛП и показатели клинической эффективности, проведен / Sensitivity analysis (how results affected by changes in key assumptions such as drug price and clinical effectiveness measures) is performed
12	Ссылки на использованные источники информации / References to sources of used information	В отчете (статье) с результатами КЭИ указаны ссылки на использованные источники информации для каждого значения показателей, использованных в расчетах, а также приведена методика их расчета / In a report (an article) references to sources of used information are provided for each parameter used in the model, methods on how parameters were calculated are also presented

практике лечения пациентов по тем же показаниям и в такой же клинической ситуации, что и предлагаемый ЛП. Выбор метода (гипотезы исследования) КЭИ обосновывается результатами систематического обзора научных доказательств эффективности и безопасности ЛП:

– при наличии статистически значимых различий в эффективности и/или безопасности между сравниваемыми ЛП в КЭИ используется метод «затраты–эффективность», «затраты–полезность»;

– при отсутствии статистически значимых различий в эффективности и/или безопасности между сравниваемыми ЛП используется метод минимизации затрат.

Критерии эффективности, на основании которых обоснована гипотеза КЭИ и выбор метода клинико-экономического анализа, должны быть извлечены из клинических исследований, представленных в пункте 5.2 предложения о включении ЛП и пункте 5.1 предложения об исключении ЛП из перечней ЛП для медицинского применения.

В отличие от исследований с использованием АБВ, в КЭИ допускается учет прямых медицинских, прямых немедицинских и не прямых (косвенных) затрат, однако

при описании результатов все затраты, которые учитывались в КЭИ, должны быть приведены отдельно. Затраты на лекарственную терапию рассчитываются на основе цены на предлагаемый ЛП, планируемой к регистрации. В КЭИ с использованием математического моделирования в отчете или публикации по результатам исследования должна быть описана методика моделирования, а модель представлена в составе Предложения о включении/исключении. Устойчивость полученных в КЭИ результатов оценивается посредством анализа чувствительности к колебаниям значений исходных параметров для расчетов: цены на ЛП, показателей клинической эффективности (табл. 1).

Итоги пилотного проекта по оценке методологического качества клинико-экономических исследований

В рамках государственного задания от Министерства здравоохранения РФ в 2018 г. ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России выполнило пилотную оценку методологического качества 136 КЭИ, поданных в составе

предложений о включении ЛП в перечни ЛП для медицинского применения. Методологическое качество признавалось удовлетворительным при соблюдении одновременно всех требований⁵, представленных выше; при несоблюдении любого из указанных выше требований методологическое качество КЭИ оценивалось как неудовлетворительное. Этот пункт позже был закреплён в принятом Постановлении Правительства РФ № 871 (редакция от 20.11.2018). Таким образом, следует иметь в виду, что в 2018 г. требования к методологическому качеству еще не были утверждены, а ряд предложенных требований противоречил действующим на тот момент положениям постановления. Именно поэтому оценку методологического качества на тот период времени следует считать пилотным проектом, результаты которого демонстрируют необходимость оценки методологического качества КЭИ при интерпретации их результатов.

По результатам оценки только 5 (3,68%) КЭИ удовлетворяли требованиям к методологическому качеству. В таблице 2 представлены сведения о том, сколько КЭИ не отвечало какому числу критериев.

Таблица 2 Распределение проанализированных КЭИ по числу критериев, которым не отвечало методологическое качество

Table 2 Distribution of economic evaluations based on the number of criteria they did not meet

Число критериев / Number of criteria	Исследования, не удовлетворяющие данному числу критериев / Studies that did not meet the number of criteria	
	Число исследований, n / Number of studies, n	Доля, % / Proportion, %
1	18	13,74
2	32	24,43
3	20	15,27
4	16	12,21
5	16	12,21
6	15	11,45
7	8	6,11
8	4	3,05
9	1	0,76
10	1	0,76
Всего исследований с неудовлетвори- тельным методоло- гическим качеством / Total number of studies with poor methodological quality	131	100,00

18 (13,74%) КЭИ не соответствовали требованиям к методологическому качеству по 1 критерию. Почти 40% КЭИ не удовлетворяли критериям соответствия

по 2–3 пунктам – 24,43% и 15,27% соответственно. В 61 (46,56%) КЭИ были обнаружены несоответствия 4–10 критериям.

Число КЭИ, не удовлетворяющих конкретным критериям методологического качества, приведено на рис. 1. Очевидно, что основной сложностью для исследователей является обоснование выбора метода КЭИ: 89 (65,44%) КЭИ не соответствовало данному критерию, при этом в 55% (49 исследований) отчетах и/или публикациях отсутствовала информация о клинических исследованиях, которые использовались для обоснования гипотезы исследования. В 25 (31,46%) КЭИ метод анализа был обоснован либо нерелевантными клиническими исследованиями, либо результатами так называемого «наивного» непрямого сравнения (сопоставление абсолютных значений оценки критериев эффективности сравниваемых препаратов, полученных в разных клинических исследованиях). Следствием ошибок в выборе метода КЭИ стало несоответствие и другому критерию методологического качества – выбор критериев оценки эффективности (65,44%).

Отсутствие ссылок на ключевые источники информации для всех показателей, использованных в расчетах, или методики расчетов для параметров, рассчитанных авторами, стало причиной несоответствия требованиям 57 КЭИ (42%).

Ошибки по критерию «описание математической модели» были допущены в 54 КЭИ: в 30 исследованиях (55,56%) модель не была представлена в составе предложения, в 21 КЭИ (38,39%) не описана методика моделирования.

Несоответствие требованиям к методологическому качеству по критерию «анализ чувствительности» было выявлено в 54 (39,71%) КЭИ: в 98% случаев (53 исследования) анализ чувствительности не был проведен.

Неудовлетворительное методологическое качество по критерию «цена на лекарственный препарат» было выявлено в 41 (30,15%) КЭИ в связи с некорректным учетом затрат на лекарственную терапию. В 19 (46,34%) исследованиях цена, на основании которой проводился расчет, не была указана в КЭИ. Для препаратов, которые предлагались к включению в перечни ОНЛС и дорогостоящих лекарственных препаратов, цена, использованная в расчетах, не соответствовала зарегистрированной предельной отпускной цене производителя-15 КЭИ (36,59%). Также в 6 (14,63%) КЭИ цена, использованная в расчетах, была ниже цены планируемой к регистрации. Для 1 исследования не представлялось возможным оценить соответствие цены, использованной для расчетов в КЭИ, и цены, планируемой к регистрации (цена, планируемая к регистрации, не была указана заявителем в п. 5.5 Предложения).

Несоответствие критерию «представление результатов» выявлено в 37 исследованиях (27,21%): в 18 (13,74%) КЭИ не был представлен инкрементный показатель «затраты–эффективность», в 11 (29,73%) КЭИ результаты анализа не представлены в виде разницы в затратах и разницы в эффективности. В 4 (10,81%) КЭИ был использован метод так

⁵ Там же.



Рисунок 1. КЭИ, не удовлетворяющие конкретным критериям методологического качества, n.

Figure 1. Economic evaluation that did not meet the methodological quality criteria.

называемого «прецедентного» подхода⁶, однако не было проведено сравнение инкрементных показателей «затраты–эффективность» для предлагаемого препарата и ЛП, включенных в перечень ЖНВЛП и применяющихся при заболеваниях одного и того же класса МКБ 10-го пересмотра, рассчитанных на одинаковый клинический эффект.

Несоответствие критерию «расчет прямых медицинских затрат» было выявлено в 29 (21,32%) КЭИ. Основные причины связаны с использованием цен частной системы здравоохранения при наличии соответствующих нормативов финансовых затрат и/или тарифов системы обязательного медицинского страхования (12 КЭИ, 41,38%) и отсутствием указаний на источники информации, использованные для расчета прямых медицинских затрат (9 КЭИ, 31,03%).

Расхождения с требованиями к представлению затрат при описании результатов были выявлены в 23 КЭИ (16,91%): при описании результатов исследования отдельно не были указаны затраты на анализируемый лекарственный препарат и препарат(ы) сравнения, другие прямые медицинские затраты (кроме затрат на лекарственную терапию).

Некорректный выбор препарата сравнения привел к несоответствию требованиям в 17 (12,50%) КЭИ. Также в 2 исследованиях показание, по которому было выполнено КЭИ, не соответствовало инструкции по медицинскому применению для предлагаемого препарата.

Обобщенные результаты анализа несоответствия критериям оценки методологического качества КЭИ и число исследований, не удовлетворяющих требованиям, приведены в табл. 3.

Как и в случае с исследованиями с использованием АВБ, высокая частота (96%) КЭИ, не соответствующих требованиям к методологическому качеству, связана с тем, что заявители готовили предложения по включению или исключению препаратов в 2018 г. во время действия предыдущей версии Постановления Правительства РФ № 871 (редакция от 12.06.2017 г.) [9]. Вышеизложенные требования к исследованиям, обосновывающим экономические последствия включения/исключения ЛП в ограничительные перечни, приобрели легитимный статус только с момента вступления в силу новой редакции Постановления Правительства № 871 с 20.11.2019 г. Так, во многих КЭИ не рассчитывался инкрементный показатель «затраты–эффективность», поскольку по действующей редакции постановления оценивалось только значение соотношения «затраты–эффективность» для рассматриваемого ЛП и ЛП сравнения. Отсутствие требований к выбору ЛП сравнения при необходимости демонстрации экономии расходов для получения положительного заключения приводило к тому, что исследователи зачастую сравнивали предложенный к включению ЛП с лекарствами, не включенными в перечни.

⁶ В случае если предлагаемый лекарственный препарат не имеет аналогичных лекарственных препаратов в перечнях (представляет собой новый подход к лечению), инкрементный показатель «затраты или эффективность» для него сравнивается с инкрементным показателем «затраты или эффективность» для лекарственных препаратов, включенных в перечни и применяющихся при заболеваниях из того же класса Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.

Таблица 3 Частота несоответствия критериям оценки методологического качества КЭИ и число исследований, не удовлетворяющих критериям

Table 3 Frequency of not meeting the methodological quality criteria of economic evaluations and number of studies that did not meet the criteria

Критерии оценки методологического качества исследований КЭИ / Criteria for assessment of methodological quality of economic evaluations	Основные методологические ошибки / Main methodological mistakes	Число КЭИ, не удовлетворяющих требованиям методологического качества / Number of economic evaluations that did not meet the requirements to methodical quality
Выбор метода КЭИ / Choice of type of economic evaluation	Отсутствует информация о КИ, на основе результатов которого был выбран метод КЭИ (обоснована гипотеза исследования) A lack of information about the clinical trial underlying the choice of economic evaluation type	49
	Выбор метода обоснован результатами нерелевантного КИ / The choice is based on the results of the irrelevant clinical trial	13
	Для обоснования использованы результаты «наивного» непрямого сравнения / The choice is based on the results of a naïve indirect comparison	12
	Заявлено не прямое сравнение, однако методика его проведения и его результаты не приведены / An indirect comparison is asserted to be used, however, methods and results have not been presented	9
	Выбор метода КЭИ противоречит результатам КИ, на основании результатов которого была обоснована гипотеза исследования / The choice of economic evaluation type is contradicted by the results of clinical trial used for underlying rationale supporting the hypothesis	6
Выбор критериев эффективности / Choice of clinical outcomes measures	Невозможно оценить, извлечены ли критерии эффективности, обосновывающие выбор метода КЭИ и использованные при проведении исследования, из КИ, представленных в предложении, ввиду отсутствия информации о КИ / It is impossible to assess whether the clinical outcomes measures, used for an economic evaluation and for justification of a type of economic evaluation, are extracted from a clinical study, presented in the proposal, because of absence of information about the clinical study	49
	Критерии эффективности извлечены из исследований, не представленных в пункте 5.2 предложения о включении / пункте 5.1 предложения об исключении препарата из перечней ЛП для медицинского применения / Clinical outcomes measures are extracted from clinical studies that were not included in subsection 5.2 of the proposal for inclusion in the restrictive formularies or subsection 5.1 of the proposal for exclusion from the restrictive formularies	23
Ссылки на использованные источники информации / References to sources of used information	Не указаны ссылки на ключевые источники информации, использованные в расчетах, для показателей, рассчитанных авторами, не была приведена методика расчета / References to sources of used information are not provided for parameters used in the model, for calculated parameters methods on how parameters were calculated are not presented	24
	Не указаны ссылки на ключевые источники информации, использованные в расчетах / References to sources of used information are not provided for parameters used in the model	22
	Для показателей, рассчитанных авторами, не приведена методика расчета / For calculated parameters methods on how parameters were calculated are not presented	11
Описание математической модели / Model description	В КЭИ с использованием математического моделирования математическая модель не представлена в составе Предложения / Modeling was used to conduct an economic evaluation, a model is not included in the Proposal	30
	Структура модели, основные допущения и ключевые параметры не были описаны подробно в отчете. Источники информации и методика расчета ключевых параметров не были приведены / The model structure, the main assumptions and key parameters of the model are not described in detail in the report. Sources of information on key parameters or methods of their calculation are not presented	21
	Результаты, представленные в отчете, не соответствовали результатам в математической модели / Results presented in the report contradicted the results of the model	2
	В составе Предложения была предоставлена математическая модель в формате, не доступном для обеспечения проверки / The model file, submitted with the Proposal, is inaccessible	1

Таблица 3 (окончание)

Критерии оценки методологического качества исследований КЭИ / Criteria for assessment of methodological quality of economic evaluations	Основные методологические ошибки / Main methodological mistakes	Число КЭИ, не удовлетворяющих требованиям методологического качества / Number of economic evaluations that did not meet the requirements to methodical quality
Анализ чувствительности / Sensitivity analysis	Анализ чувствительности не был проведен / Sensitivity analysis was not performed	53
	Анализ чувствительности был заявлен, но не представлены его результаты / Sensitivity analysis is declared, but the results are not presented	1
Цена на лекарственный препарат / Price of drug	Цена, использованная в расчетах, не была представлена в исследовании КЭИ / Price used for calculations is not presented in the economic evaluation	19
	Для ЛП на включение в перечень ОНЛС и перечень дорогостоящих ЛП цена, использованная в расчетах, не соответствовала зарегистрированной предельной отпускной цене производителя / Price of a drug, proposed for inclusion in Additional Medication Supply List or in Expensive Drug List, used in the calculations did not conform to the price registered as manufacture's maximum selling price	15
	Цена, использованная в расчетах, была ниже цены, планируемой к регистрации / Price used for calculations is lower than the price that is proposed to be registered	6
Представление результатов / Presentation of results	Инкрементный показатель «затраты–эффективность» не был представлен / Incremental cost-effectiveness ratio is not calculated	18
	Результаты анализа не представлены в виде разницы в затратах и разницы в эффективности / Costs differences and difference in the effectiveness are not calculated	11
	В КЭИ был использован метод «прецедентного» подхода, однако не было проведено сравнение инкрементных показателей «затраты–эффективность» для предлагаемого ЛП и ЛП, включенных в перечень ЖНВЛП и применяющихся при заболеваниях одного и того же класса МКБ 10-го пересмотра, рассчитанных на одинаковый клинический эффект / Precedential approach is used in economic evaluation. However, incremental cost–effectiveness ratios for the proposed drug and for a drug, included in the vital and essential drug list and used for the treatment of the disease from the same ICD-10 class, calculated for the same clinical effect, have not been compared	4
	Результат анализа не был представлен в виде соотношений «затраты–эффективность (полезность)» для рассматриваемого препарата и препарата сравнения и показателя приращения эффективности затрат (инкрементного показателя «затраты–эффективность (полезность)» / Cost-effectiveness ratios were not calculated for the proposed drug and for the comparator, incremental cost-effectiveness ratio was not calculated	3
	При представлении результатов минимизации затрат результат не был представлен в виде разницы в затратах, обусловленных применением предлагаемого лекарственного препарата и препарата сравнения / Results of cost minimization analysis are not presented as costs differences and difference in the effectiveness between a proposed drug and a comparator	1
Расчет прямых медицинских затрат / Direct medical costs calculation	Использованы цены частной системы здравоохранения / Tariffs of the private healthcare system are used	12
	Отсутствовала информация об источниках данных, использованных для расчета затрат / Absence of information about data sources used for costs calculations	10
	Не приведена методика расчета прямых медицинских затрат / Methods for calculation of direct medical costs are not described	4
	Для расчета прямых медицинских затрат использовались неактуальные источники информации / Outdated sources of information are used for direct medical costs calculation	2
	В КЭИ использовались цены зарубежной системы здравоохранения / Prices of a foreign healthcare system are used	1
Представление прямых медицинских затрат при описании результатов / Direct medical costs presentation when describing results	Не были указаны затраты на анализируемый лекарственный препарат и препарат(ы) сравнения, другие прямые медицинские затраты (кроме затрат на лекарственную терапию) / Costs for use a proposed drug and comparator(s) are not indicated, other direct medical costs (except the costs for use of drugs) are not presented	23
Выбор препарата сравнения / Choice of comparator	В качестве препарата сравнения был выбран ЛП, который не включен в перечень ЖНВЛП / A chosen comparator is not included in the vital and essential drug list	7
	Не был указан перечень препаратов сравнения / Comparators are not listed	5
Рассматриваемые показания к применению / Therapeutic indications under consideration	Показание, по которому выполнено КЭИ, не соответствовало инструкции по медицинскому применению для предлагаемого препарата / Indication under consideration is not aligned with the instruction leaflet for medical use of the proposed drug	2

Вместе с тем нельзя не признать, что целый ряд методологических ошибок является несоблюдением общепринятых норм при проведении КЭИ: отсутствие или некорректное обоснование выбора метода КЭИ, некорректный учет затрат, отсутствие анализа чувствительности, отсутствие ссылок на ключевые источники информации и методику расчетов. Также необходимо отметить, что одной из причин неудовлетворительного методологического качества является отсутствие взаимосвязи между изложением методологии проведения КЭИ и полученными по его итогам результатами.

Основной проблемой, на которую следует обратить внимание при проведении КЭИ, является обоснование выбора метода клинико-экономического анализа (гипотезы исследования). Для нивелирования ошибок в методологическом качестве в данном вопросе следует опираться на результаты систематического обзора научных доказательств эффективности и безопасности ЛП. Недопустимо использование в качестве обоснования «наивных» не прямых сравнений [7]. Кроме того, с целью выбора альтернатив для сравнения необходимо использовать результаты всестороннего анализа не только действующего перечня ЖНВЛП, но и актуальных клинических рекомендаций, стандартов по оказанию медицинской помощи. Это помогает исследователю определить, что рекомендуется для применения в текущей медицинской практике и покрывается финансированием в рамках Программы бесплатного оказания медицинской помощи населению. Дополнительным инструментом выбора оптимального препарата сравнения могут служить экспертные оценки, так как зачастую в нормативных документах, методических материалах нет ясных указаний на то, какие варианты лечения считаются оптимальными, а статистика по частоте их применения отсутствует. Во избежание ошибок, связанных с учетом затрат, следует четко определить позицию исследования, сформировать перечень затрат, подробно описать методику расчетов и источники информации о значениях ключевых параметрах. Методика математического моделирования должна быть подробно описана в КЭИ, а модель представлена в составе предложения. Без соблюдения этих требований ни один эксперт не в состоянии оценить ни методологическое качество исследования, ни его практическую значимость для обоснования решения о включении ЛП в перечень.

Также очевидно, что анализ чувствительности должен быть выполнен в рамках КЭИ в обязательном порядке, поскольку только он дает информацию о возможных колебаниях итоговых значений клинико-экономических показателей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенная в 2018 г. пилотная оценка КЭИ, представленных в составе предложений о включении ЛП в перечень ЛП для медицинского применения, наглядно продемонстрировала необходимость анализа

методологического качества подобных исследований. Исследователям для корректного выполнения КЭИ необходимо следовать сформированным методическим подходам, а также представлять подробное и ясное описание методологии и результатов каждого исследования.

Дополнительная информация

Конфликт интересов: статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия). ООО «Новартис Фарма», его работники либо представители не принимали участие в написании статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения автора статьи и редакции.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Статья поступила 15.02.2019 г.

Принято к публикации: 25.02.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев А.И., Воробьев П.А., Сура М.В. Построение системы рационального лекарственного обеспечения. Роль Формулярного комитета Минздрава РФ. Ремедиум. 2002; (9): 7–11.
2. Сура М.В., Омеляновский В.В. Эволюция системы экспертизы при формировании перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011; (3): 30–33.
3. Омеляновский В.В., Сура М.В., Авксентьева М.В., Хачатрян Г.Р. Правила формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения на федеральном уровне: текущее состояние и перспективы развития. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2018; (3): 9–17.
4. Клинико-экономический анализ. Под ред. П.А. Воробьева. М. Ньюдиамед, 2008.
5. Авксентьева М.В., Омеляновский В.В. Международный опыт оценки технологий в здравоохранении. Педиатрическая фармакология. 2011; (2): 6–12.
6. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. М., 2016. URL: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2016/12/MR-KE%60I-23.12.2016.pdf>
7. Методические рекомендации по проведению не прямых сравнений лекарственных препаратов М., 2017. URL: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/01/Metodicheskie-rekomendatsii-po-provedeniyu-nepriamyih-sravneniy-LP-2017-g.pdf>
8. Методические рекомендации по расчету затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов. М., 2017. URL: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/02/Metodicheskie-rekomendatsii-po-raschetu-zatrat-pri-provedenii-kliniko-e%60konomicheskikh-issledovaniy-lekarstvennyih-preparatov-2017.pdf>
9. Ивахненко О.И., Хачатрян Г.Р., Сура М.В., Авксентьева М.В., Омеляновский В.В. Оценка методологического качества исследований с использованием анализа влияния на бюджет: основные ошибки. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2018; (4): 11–18.

REFERENCES

1. Vorobyev A., Vorobyev P., Sura M. Formation of system of rational drug provision. The role of Formulary Committee. *Remedium*. 2002; (9): 7–11.
2. Sura M.V., Omelyanovskiy V.V. Evolution of the expertise system for the development of Vital and Essential Drug List. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2011; (3): 30–33. (In Russ.)
3. Omelyanovskiy V.V., Sura M.V., Avxentyeva M.V., Khachatryan G.R. The Rules for Creation of Federal Drug Lists: Current State and Development Prospects.
4. Clinical and economic analysis. Ed. P.A. Vorobyova M. *Newdiamed*. 2008. (In Russ.)
5. Avksent'eva M., Omel'yanovskii O. Health technology assessment: international experience. *Pediatric pharmacology*. 2011; 8 (2): 6–13. (In Russ.)
6. Guidelines on comparative clinic-economic assessment. M., 2017. URL: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/01/Metodicheskie-rekomendatsii-po-provedeniyu-nepriamyih-sravneniy-LP-2017-g.pdf>
7. Guidelines on conducting of indirect comparison of medicines. M., 2017. URL: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/01/Metodicheskie-rekomendatsii-po-provedeniyu-nepriamyih-sravneniy-LP-2017-g.pdf>
8. Guidelines for calculating the cost of conducting clinical and economic research of drugs. M., 2017. URL: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/02/Metodicheskie-rekomendatsii-po-raschetu-zatrat-pri-provedenii-kliniko-e%60konomicheskikh-issledovaniy-lekarstvennyih-preparatov-2017.pdf>
9. Ivakhnenko O.I., Khachatryan G.R., Sura M.V., Avxentyeva M.V., Omelyanovskiy V.V. Results of Methodological Quality Assessment of Budget Impact Analysis: Main Mistakes. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2018;(4):11–18. (In Russ.)

ID 1146950/HEOR/03.19/205x290/6000

Сведения об авторах:

Хачатрян Георгий Рубенович

начальник отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки ОТЗ ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России, научный сотрудник лаборатории оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХиГС, младший научный сотрудник Центра финансов здравоохранения ФГБУ НИФИ Министерства финансов РФ

Ивахненко Оксана Игоревна

заместитель начальника отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки ОТЗ ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России, научный сотрудник Центра финансов здравоохранения ФГБУ НИФИ Министерства финансов РФ

Сура Мария Владимировна

начальник научно-исследовательского отдела ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХиГС, канд. мед. наук

Авксентьева Мария Владимировна

советник руководителя ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России, ведущий научный сотрудник Центра финансов здравоохранения НИФИ Министерства финансов РФ, профессор Высшей школы управления здравоохранением Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета), д-р мед. наук

Адрес для переписки:

Хохловский переулок, вл. 10, стр. 5, Москва 109028,
Российская Федерация
Тел.: +7 (495) 783-19-05
E-mail: khachatryan-george@ya.ru

Authors:

Khachatryan Georgii Rubenovich

Head of the Department of Methodological Support of Comprehensive HTA, Center of Healthcare Quality Assessment and Control of Ministry of Health of the Russian Federation, Researcher at the Laboratory for Health Technology Assessment of the Institute of Applied Economic Research, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEP), Junior Researcher at the Center for Healthcare Funding, Financial Research Institute at the Ministry of Finances of the Russian Federation

Ivakhnenko Oxana Igorevna

Deputy Head of the Department of Methodological Support of Comprehensive HTA, Center of Healthcare Quality Assessment and Control of Ministry of Health of the Russian Federation, Researcher at the Center for Healthcare Funding, Financial Research Institute at the Ministry of Finances of the Russian Federation

Sura Maria Vladimirovna

Head of the Scientific and Research Department, Center of Healthcare Quality Assessment and Control of Ministry of Health of the Russian Federation, Leading Research fellow at the Laboratory of Health Technology Assessment in the Institute of Applied Economic Studies, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, PhD

Avxentyeva Maria Vladimirovna

Advisor of the General Director, Center of Healthcare Quality Assessment and Control of Ministry of Health of the Russian Federation, Leading Research Fellow at the Center for Healthcare Funding, Financial Research Institute at the Ministry of Finances of the Russian Federation, Professor of the High School of Health Administration, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Doctor of Medical Sciences

Address for correspondence:

Khokhlovsky lane 10, bldg. 5, Moscow 109028,
Russian Federation
Tel.: + 7 (495) 783-19-05
E-mail: khachatryan-george@ya.ru

Управление безопасностью медицинской помощи в современном здравоохранении

Ю.Э. Восканян¹, И.Б. Шикина^{2,3}

¹ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

² «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, Москва, Россия

³ «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

Статья представляет собой систематический обзор исследований, посвященных изучению эпидемиологии, механизмов развития неблагоприятных событий, связанных с оказанием медицинской помощи, а также принципов управления безопасностью пациента. Проведенный мета-анализ позволил установить, что случаи причинения вреда при оказании медицинской помощи (неблагоприятные события) регистрируются у 10,6% больных. В основе развития неблагоприятных событий лежат системные причины (латентные угрозы), управление которыми составляет основу современной стратегии обеспечения безопасности медицинской помощи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: медицинская помощь; безопасность пациента; неблагоприятные события; латентные угрозы, активные угрозы, инцидент; непредвиденная смерть.

Для цитирования: Восканян Ю.Э., Шикина И.Б. Управление безопасностью медицинской помощи в современном здравоохранении. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019; 1(35): 18–31. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.018-031

Health Care Safety Management in Modern Health Care

Yu.E. Voskanyan¹, I.B. Shikina^{2,3}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

² Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ Central State Medical Academy of Affairs Management Department of President of Russian Federation, Moscow, Russia

The article is a systematic review of the research devoted to the study of epidemiology, mechanisms of adverse events associated with the provision of medical care, as well as the principles of patient safety management. The meta-analysis allowed to establish that cases of harm in the provision of medical care (adverse events) are recorded in 10.6% of patients. At the heart of the development of adverse events are systemic causes - latent threats, the management of which is the basis of the modern strategy of ensuring the safety of medical care.

KEYWORDS: medical care; patient safety; adverse events; latent threats, active threats, incident; unexpected death.

For citation: Voskanyan Yu.E., Shikina I.B. Health Care Safety Management in Modern Health Care. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2019; 1(35): 18–31. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.018-031

ВВЕДЕНИЕ

Проблема причинения дополнительного вреда, связанного с оказанием медицинской помощи, вносит существенный вклад в госпитальную летальность и популяционную смертность населения развитых стран. В 2002 г. Всемирная Ассамблея здравоохранения обо-

значила проблему повышения безопасности пациента одним из глобальных приоритетов современной медицины. В современных национальных руководствах по управлению безопасностью медицинской помощи (США, Великобритания, Австралия, Дания и др.) неблагоприятные события рассматриваются как результат системных сбоев на уровне работы персонала,

поведения больного и изменений среды, в которой оказывается медицинская помощь. Авторы руководств акцентируют внимание на особой роли государственного участия не только в признании проблемы, но и в обеспечении высокого уровня безопасности медицинской помощи.

В Российской Федерации лидером по разработке и внедрению лучших практик управления безопасностью медицинской помощи является многопрофильная клиника академика Г.Е. Ройтберга «АО Медицина» (Москва), которая за период с 2011 г. успешно выдержала одну первичную (2011 г.) и две повторные аккредитации (2014 и 2017 гг.) на соответствие требованиям международных стандартов безопасности JCI [1].

Опыт здравоохранения развитых стран и лучший отечественный опыт показали, что эффективное управление безопасностью медицинской помощи должно быть основано, прежде всего, на построении новой культуры безопасности и изменении отношения к самой природе происхождения неблагоприятных событий [1, 2].

Целью настоящего исследования стало изучение эпидемиологии неблагоприятных событий (дополнительного вреда), связанных с оказанием медицинской помощи, а также анализ существующих принципов управления безопасностью медицинской помощи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования стали научные публикации, касающиеся эпидемиологии неблагоприятных событий и принципов управления безопасностью медицинской помощи. Критериями включения были проспективные и ретроспективные обсервационные исследования, в которых систематизировались данные об эпидемиологии неблагоприятных событий в многопрофильных стационарах короткого пребывания, развившихся в процессе стационарного лечения в течение первых 30-ти суток после выписки. Предметом настоящего исследования стало изучение эпидемиологии неблагоприятных событий (дополнительного вреда), связанных с оказанием медицинской помощи, а также анализ существующих принципов управления безопасностью медицинской помощи. Неблагоприятным событием считалась непреднамеренная физическая или психическая травма, наиболее вероятно связанная с оказанием медицинской помощи, чем с течением основного заболевания и сопутствующими состояниями [3–6].

Поиск информации проводился двумя исследователями независимо друг от друга за период 1990–2017 гг. с использованием библиографических баз данных MEDLINE, Cochrane Collaboration; EMBASE, SCOPUS, ISI Web of Science. Ключевыми словами для проведения поиска были: безопасность пациента (patient safety); инцидент и неблагоприятные события (incident and adverse events), предотвратимые и предотвратимые неблагоприятные события (preventable and

non-preventable adverse events), непредвиденная смерть (unexpected death), латентные угрозы в медицинских организациях (latent failures in health care setting), система управления безопасностью пациента (patient safety management system).

Проведенный систематический обзор включил в себя несколько мета-анализов, в результате которых получена обобщенная информация о следующих эпидемиологических характеристиках: частота новых случаев неблагоприятных событий, распределение неблагоприятных событий (в виде долей) в зависимости от вида медицинского вмешательства, доля предотвратимых неблагоприятных событий, доля неблагоприятных событий с тяжелыми последствиями (тяжелый вред, инвалидность, смерть). Частота новых случаев неблагоприятных событий, а также доли в распределении неблагоприятных событий описаны с указанием доверительного интервала при уровне вероятности справедливости нулевой гипотезы 95% (95% ДИ).

Мета-анализ отобранных публикаций состоял из пяти этапов: проверка соответствия исследования критериям включения/исключения, оценка методологического качества каждого включенного исследования, оценка гетерогенности результатов оригинальных исследований, получение обобщенной величины показателя, представление результатов мета-анализа. Оценка методологического качества научных публикаций проводилась с использованием рекомендованных Кокрановским сотрудничеством специальных опросников AMSTAR и Ньюкасл-Оттава (NOS). С учетом индекса гетерогенности для проведения мета-анализа во всех случаях нами была выбрана модель фиксированного эффекта, основанная на бинарных данных.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета статистических программ SAS.

Анализ принципов управления безопасностью проведен на основе изучения научных публикаций, описывающих фундаментальные механизмы развития неблагоприятных событий и реализованные решения, клиническая эффективность которых доказана в исследованиях высокого методологического качества, оценка которого проводилась с использованием опросников AMSTAR, NOS и Кокрановского опросника для рандомизированных клинических испытаний.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СОБЫТИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (систематический обзор)

С целью изучения эпидемиологии неблагоприятных событий были выбраны 14 публикаций высокого методологического качества, которые соответствовали определенным изначально критериям включения и содержали информацию о результатах стационарного

лечения 124 458 пациентов в 197 больницах кратковременного пребывания (период госпитализации 4–9 суток) девяти стран – США, Канады, Великобритании, Дании, Новой Зеландии, Нидерландов, Испании, Норвегии, Бразилии.

Мета-анализ совокупных данных показал, что во время оказания медицинской помощи в стационар-

ных условиях неблагоприятные события развиваются у 10,6% госпитализированных (95% ДИ: от 10,5% до 10,8%) [3–16] (табл. 1; рис. 1).

При этом 41,3% из них связаны с проведенным открытым хирургическим вмешательством (95% ДИ от 40,1% до 42,6%), 14,4% – с лекарственной терапией (95% ДИ от 13,5% до 15,3%), 9,8% – с поздней или неправильной

Таблица 1 | Частота неблагоприятных событий при оказании стационарной медицинской помощи

Table 1 | The frequency of adverse events during hospital stay

Автор, год публикации / Author, year of publication	Страна / Country	Число госпиталей / Number of hospitalizations	Число наблюдений / Number of observations	Частота % (95% ДИ) / Frequency % (95% CI)
Ретроспективные исследования / Retrospective studies				
Brennan T. et al., 1991 ³	США (Гарвард) / USA (Harvard)	51	30 195	3,7 (3,5–3,9)
Wilson R. et al., 1995 ⁴	Австралия / Australia	28	14 210	16,6 (15,9–17,2)
Thomas E. et al., 2000 ⁵	США (Юта / Колорадо) / USA (Uta / Colorado)	28	14 565	5,4 (5,0–5,8)
Vincent C. et al., 2001 ⁶	Великобритания / Great Britain	2	1014	10,8 (8,9–12,8)
Schioler T. et al., 2001 ⁷	Дания / Denmark	17	1097	10,4 (8,6–12,2)
Davis P. et al., 2002 ⁸	Новая Зеландия / New Zealand	13	6579	12,9 (12,1–13,7)
Baker G. et al., 2004 ⁹	Канада / Canada	20	3745	6,8 (6,0–7,6)
Zegers M. et al., 2009 ¹⁰	Нидерланды / Netherlands	21	7926	8,4 (7,8–9,0)
Landrigan C. et al., 2010 ¹¹	США (Северная Каролина) / USA (North Carolina)	10	2341	18,1 (16,5–19,6)
Classen D. et al., 2011 ¹²	США (Массачусетс) / USA (Massachusetts)	3	795	33,2 (29,9–36,5)
Deilkas E. et al., 2015 ¹³	Норвегия / Norway	20	40 581	14,5 (14,3–15,0)
Проспективные исследования / Prospective studies				
Andrews L. et al., 1997 ¹⁴	Испания / Spain	3	1047	17,7 (15,4–20,0)
Wanzel K. et al., 2000 ¹⁵	Канада / Canada	1	192	39,1 (32,2–46,0)
Szlief C. et al., 2012 ¹⁶	Бразилия / Brazil	1	171	55,0 (47,5–62,4)
Мета-анализ / Meta-analysis	–	197	124 458	10,6 (10,5–10,8)

Рис. 1. Частота новых случаев неблагоприятных событий в стационаре (%).

Fig. 1. The frequency of new adverse events in a hospital settings (%).

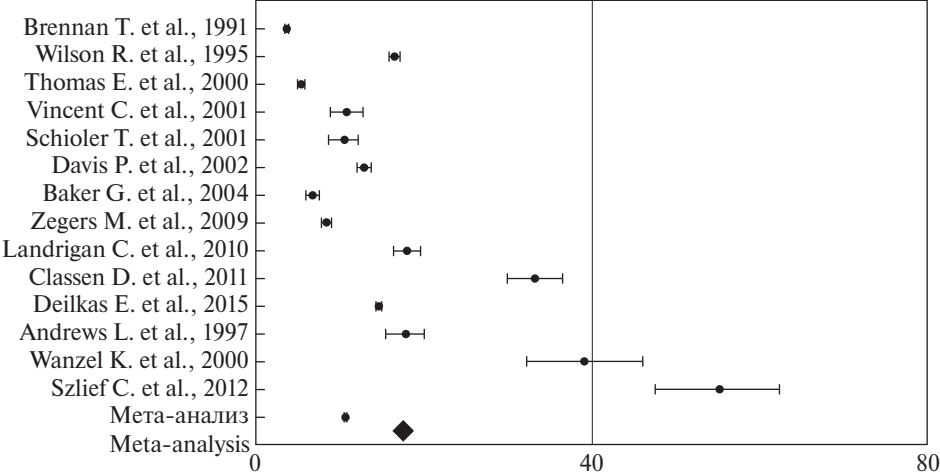


Таблица 2 | Распределение неблагоприятных событий в зависимости от вида медицинского вмешательства

Table 2 | Distribution of adverse events depending on a type of medical intervention

Вид медицинского вмешательства / Type of medical intervention	Источник / Source						Мета-анализ: доля % (95% ДИ) / Meta-analysis: proportion % (95% CI)
	Brennan T. et al., 1991 ³ (n = 1117)	Wilson R. et al., 1995 ⁴ (n = 2952)	Thomas E. et al., 2000 ⁵ (n = 787)	Wanzel M. et al., 2000 ¹⁵ (n = 32)	Baker G. et al., 2004 ⁹ (n = 360)	Zegers M. et al., 2009 ¹⁰ (n = 744)	
	Доля % / Proportion %						
Открытые операции / Upfront surgery	47,7	39,3	44,9	31,2	34,2	54,2	41,3 (40,1–42,6)
Инвазивные процедуры / Invasive procedure	7,0	6,7	13,5	9,4	7,2	17,0	9,1 (8,4–9,8)
Лекарственная терапия / Drug therapy	19,4	8,4	19,3	15,6	23,6	15,3	14,4 (13,5–15,3)
Неправильный план лечения / Incorrect treatment plan	7,5	9,3	4,3	15,6	11,9	5,1	8,4 (7,7–9,1)
Поздняя или неправильная диагностика / Delayed diagnosis or misdiagnosis	8,1	10,6	6,9	28,1	10,6	6,3	9,8 (9,0–10,5)
Другие вмешательства / Other interventions	10,3	25,7	11,1	–	12,5	2,1	17,0 (16,1–18,0)
Всего / Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	–

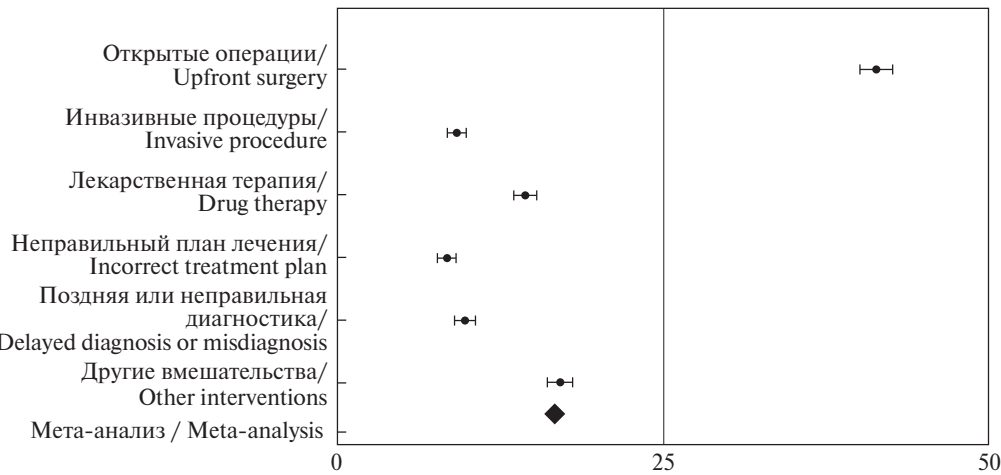


Рис. 2. Распределение неблагоприятных событий в стационаре (%).

Fig 2. Distribution of adverse events in a hospital settings (%).

диагностикой (95% ДИ от 9,0% до 10,5%), 9,1% – с выполнением инвазивных процедур (95% ДИ от 8,4% до 9,8%), 8,4% – с неправильным планом лечения (95% ДИ от 7,7% до 9,1%) [3–5; 9–10; 15] (табл. 2; рис. 2).

Среди всех неблагоприятных событий 45,5% являются предотвратимыми (95% ДИ: от 44,5% до 46,4%) [3–4; 6; 10; 15; 17–20], а 27,7% – возникают из-за небрежности действий персонала (95% ДИ: от 44,5% до 46,4%) [3; 5; 21] (табл. 3, 4; рис. 3, 4).

При развитии неблагоприятного события тяжелый вред и инвалидность регистрируются в 11,8% (95% ДИ:

от 11,0% до 12,6%), а непредвиденная смерть – в 5,3% случаев (95% ДИ: от 4,8% до 5,9%) [4–6; 8–11; 15; 22] (табл. 5; рис. 5, 6).

Смертельные исходы, связанные с развитием неблагоприятных событий, обуславливают четвертую часть случаев госпитальной летальности [4; 6; 9; 10; 22–29] (табл. 6, рис. 7).

Результаты исследования авторов из клиники Джона Хопкинса [28] показали, что неблагоприятные события являются третьей причиной смертности населения США (табл. 7).

Таблица 3 | Доля предотвратимых неблагоприятных событий

Table 3 | Proportion of preventable adverse events

Автор, год публикации / Author, year of publication	Общее число событий / Total number of events	Число предотвратимых событий / Number of preventable adverse events	Доля % (95% ДИ) / Proportion % (95% CI)
Стационар / Hospital			
Brennan T. et al., 1991 ³	1117	308	27,6 (25,0–30,2)
McGuire H. et al., 1992 ¹⁷	2409	1180	49,0 (47,0–51,0)
O’Neil A. et al., 1993 ¹⁸	133	83	62,4 (54,2–70,6)
Wilson R. et al., 1995 ⁴	2302	1178	51,2 (49,1–53,2)
Wanzel K. et al., 2000 ¹⁵	192	88	45,8 (38,8–52,9)
Vincent C. et al., 2001 ⁶	119	57	47,9 (38,9–56,9)
Schioler T. et al., 2001 ⁷	114	46	40,3 (31,3–49,4)
Davis P. et al., 2002 ⁸	850	315	37,1 (33,8–40,3)
Baker G. et al., 2004 ⁹	289	106	36,7 (31,1–42,2)
Zegers M. et al., 2009 ¹⁰	663	283	42,7 (38,9–46,4)
Поликлиника / Polyclinic			
Singh H. et al., 2004 ¹⁹	308	108	35,1 (29,7–40,4)
Woods D. et al., 2007 ²⁰	2608	1296	49,7 (47,8–51,6)
Мета-анализ / Meta-analysis	11 104	5048	45,5 (44,5–46,4)

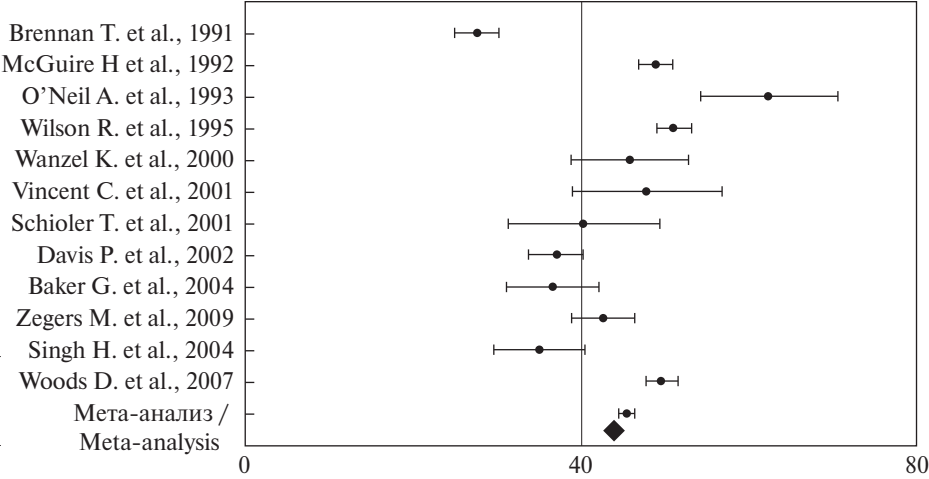


Рис. 3. Доля предотвратимых неблагоприятных событий (%).

Fig. 3. Distribution of preventable adverse events (%).

Таблица 4 | Доля неблагоприятных событий, связанных с небрежностью

Table 4 | Proportion of adverse events due to negligence

Автор, год публикации / Author, year of publication	Общее число событий / Total number of events	Число событий, связанных с небрежностью / Number of events due to negligence	Доля% (95% ДИ) / Proportion % (95% CI)
Brennan T. et al., 1991 ³	1117	306	27,4 (24,8–30,0)
Leap L. et al., 1991 ²¹	1133	280	24,7 (22,2–27,2)
Thomas E. et al., 2000 ⁵	787	236	30,0 (26,8–33,2)
Мета-анализ / Meta-analysis	3037	822	27,1 (25,5–28,6)

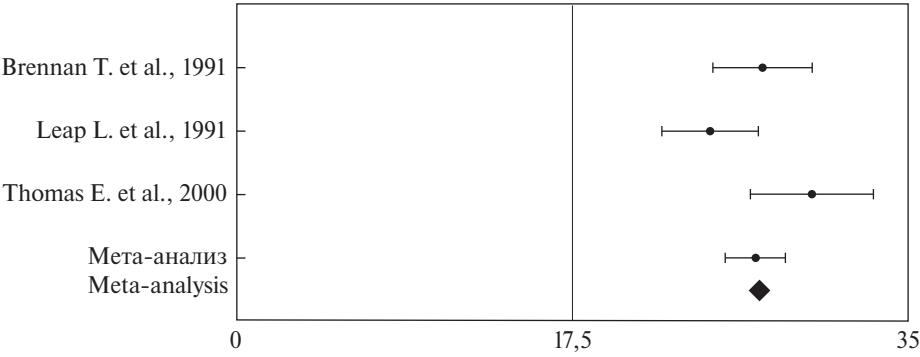


Рис. 4. Доля неблагоприятных событий, связанных с небрежностью (%).

Fig. 4. Proportion of adverse events due to negligence (%).

Таблица 5 | Доля тяжелого вреда, инвалидности и смерти при развитии неблагоприятных событий

Table 5 | Proportion of severe harm, disability and deaths due to adverse events

Источник / Source	Число неблагоприятных Событий / Number of adverse events	Тяжесть вреда / Severity of harm			
		Тяжелый вред и инвалидность / Severe harm and disability		Смерть / Deaths	
		Абсолютное число / Absolute number	Доля % (95% ДИ*) / Proportion % (95% CI)	Абсолютное число / Absolute number	Доля % (95% ДИ*) / Proportion % (95% CI)
Wilson R. et al., 1995 ⁴	2324	315	13,7 (12,3–15,1)	112	4,9 (4,0–5,8)
Thomas E. et al., 2000 ⁵	787	130	16,6 (13,9–19,1)	52	6,6 (4,9–8,3)
Wanzel K. et al., 2000 ¹⁵	144	10	6,9 (2,8–11,1)	2	1,4 (0,5–3,3)
Vincent C. et al, 2001 ⁶	110	7	6,4 (1,8–10,9)	9	8,2 (3,1–13,3)
Davis P. et al., 2003 ⁸	850	87	10,2 (8,2–12,3)	38	4,5 (3,1–5,9)
Baker G. et al., 2004 ⁹	289	14	4,8 (2,4–7,3)	46	15,9 (11,7–20,1)
Andrews J. et al., 2006 ²²	655	90	13,7 (11,1–16,4)	15	2,3 (1,1–3,4)
Zegers M. et al., 2009 ¹⁰	663	33	5,0 (3,3–6,6)	52	7,8 (5,8–9,9)
Landrigan C. et al., 2010 ¹¹	588	67	11,4 (8,8–14,0)	14	2,4 (1,1–3,6)
Мета-анализ / Meta-analysis	6388	753	11,8 (11,0–12,6)	340	5,3 (4,8–5,9)

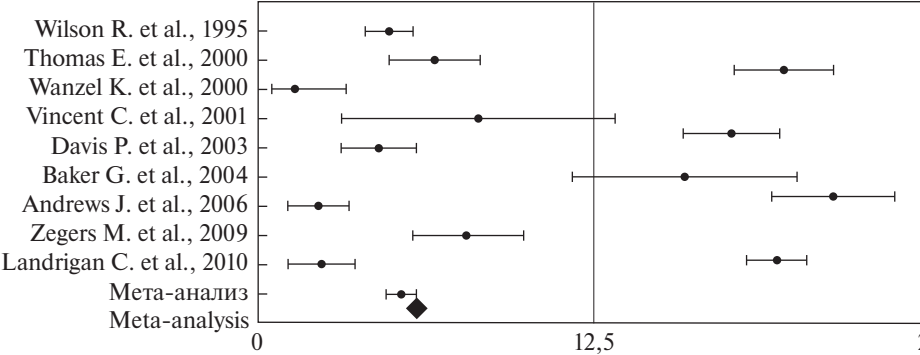


Рис. 5. Доля неожиданных смертей в структуре неблагоприятных событий (%).

Fig 5. Proportion of accidental deaths within adverse events (%).

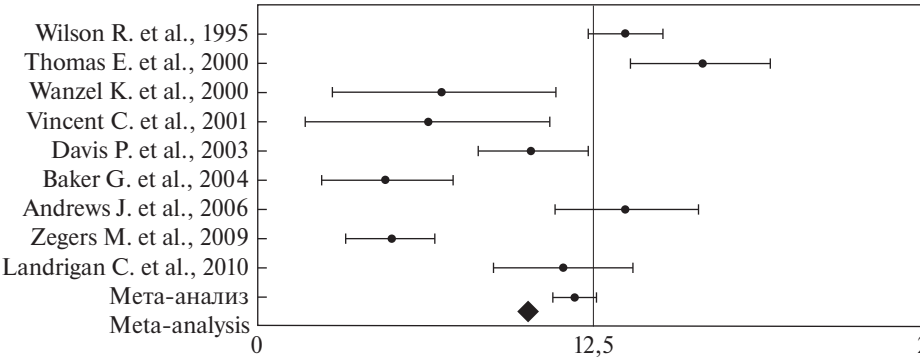


Рис. 6. Доля тяжелого вреда и инвалидности в структуре неблагоприятных событий (%).

Fig 6. Proportion of severe harm and disability within adverse events (%).

Таблица 6 Доля неожиданных смертей в структуре госпитальной летальности

Table 6 Proportion of accidental deaths within hospital mortality

Источник / Source	Страна / Country	Частота неожиданных смертей % (пропорция) / Frequency of accidental deaths % (proportion)	Госпитальная летальность % (пропорция) / Hospital mortality % (proportion)	Доля неожиданных смертей в структуре госпитальной летальности % (95% ДИ*) / Proportion of accidental deaths within hospital mortality
Wilson R. et al., 1995 ⁴	Австралия / Australia	0,79 (112/14 210)	1,90 (270/14 210)	41,5 (35,6–47,4)
Vincent C. et al., 2001 ⁶	Великобритания / Great Britain	0,89 (9/1014)	–	26,6 (21,8–31,3)
Campbell M. et al., 2011 ²³		–	3,35 (1 581 358/47 172 030)	
Baker G. et al., 2004 ⁹	Канада / Canada	1,23 (46/3745)	–	34,2 (30,0–38,3)
Canad. Inst. of Health Inf., 2005 ²⁵		–	3,60 (109 989/3 058 901)	
Andrews J. et al., 2006 ²²	Испания / Spain	0,27 (15/5624)	–	20,8 (14,9–26,6)
Aiken L., et al., 2014 ²⁶		–	1,3 (283/21 520)	
Zegers M. et al., 2009 ¹⁰	Нидерланды / Netherlands	0,66 (52/7926)	–	17,2 (14,0–20,4)
Jarman B. et al., 2010 ²⁷		–	3,84 (90 873/2 363 332)	
Makary M. et al., 2016 ²⁸	США / USA	0,71 (251 454/35 416 020)	–	34,8 (29,3–40,3)
Hall M. et al., 2013 ²⁹	США / USA	–	2,04 (715 000/35 049 019)	
Мета-анализ / Meta-analysis	–	0,71 (251 688/35 448 539)	2,85 (2 497 773/87 679 012)	24,9 (24,9–24,9)

Таблица 7 Причины смертности населения США (Makary M. et al., 2016)

Table 7 Causes of death in the United States (Makary M. et al., 2016)

Причина смерти (2013) / Cause of death (2013)	Число смертей / Number of deaths	Доля % (95% ДИ) / Proportion % (95% CI)
Болезни сердца и сосудов / Heart and coronary diseases	614 348	23,6 (23,6–23,7)
Новообразования / Tumors	591 699	22,8 (22,7–22,8)
Вред, связанный с оказанием медицинской помощи / Harm due to medical care	251 454	9,7 (9,7–9,7)
Хронические болезни органов дыхания / Chronic respiratory disease	147 101	5,7 (5,6–5,7)
Непреднамеренные повреждения / Unintentional injury	136 053	5,2 (5,2–5,3)
Инсульт / Stroke	133 103	5,1 (5,1–5,1)
Осложнения болезни Альцгеймера / Complications of Alzheimer disease	93 541	3,6 (3,6–3,6)
Осложнения сахарного диабета / Complications of diabetes mellitus	76 488	2,9 (2,9–3,0)
Грипп и пневмония / Influenza and pneumonia	55 227	2,1 (2,0–2,0)
Болезни почек / Kidney disease	48 146	1,8 (1,8–1,9)
Самоубийство / Suicide	42 773	1,6 (1,6–1,7)
Другие причины / Other causes	407 060	15,7 (15,6–15,7)
ВСЕГО / TOTAL	2 596 993	100,0

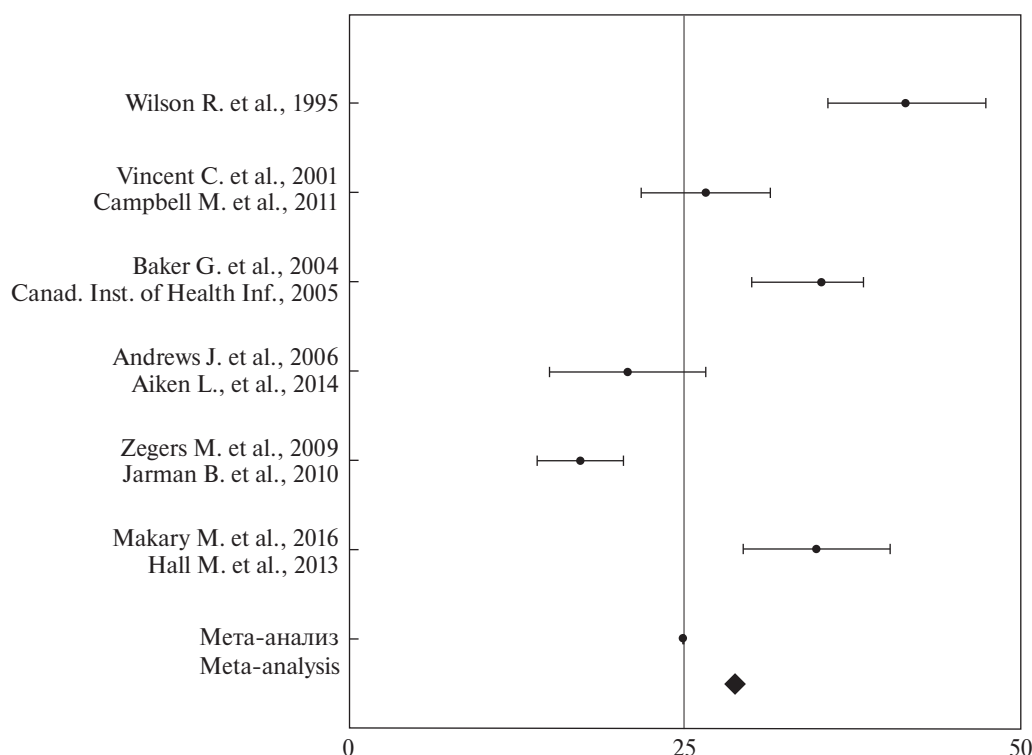


Рис. 7. Доля неожиданных смертей в структуре госпитальной летальности (%).

Fig. 7. Proportion of accidental deaths within hospital mortality (%).

СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ УПРАВЛЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТЬЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Для описания эффективных решений управления безопасностью медицинской помощи были отобраны 20 публикаций высокого методологического качества, анализ которых показал, что эффективное управление безопасностью медицинской помощи неразрывно связано с пониманием главного механизма развития неблагоприятного события, в основе которого лежат системные причины, получившие название латентных или скрытых угроз. Эти угрозы не имеют прямого отношения к источнику неблагоприятного события, отличаются постоянством и в неактивном состоянии не несут какой-либо опасности [21, 30, 31]. При наличии определенных условий латентная угроза активируется и превращается в опасную ситуацию (активную угрозу 1). Примером активации такой латентной угрозы как совпадение персональных данных больных (фамилия, имя, отчество) является попадание этих пациентов в одну палату, либо их местонахождение в одно и то же время перед кабинетом врача, ведущего амбулаторный прием. Опасная ситуация приводит к возникновению опасных процессов (активных угроз 2) – небезопасных действий (ошибок) персонала, небезопасного поведения пациента, небезопасных процессов в среде, в которой оказывается медицинская помощь. Примером опасного процесса является выбор для проведения вмешательства «неправильного» больного (ошибка персонала). Результатом опасной ситуации являются опасные события (происшествия), которые в международной литературе получили название инцидентов. Примером инцидента при совпадении идентификационных при-

знаков пациентов является выполненное вмешательство «неправильному» больному.

Таким образом, активная угроза 1 является триггерным фактором, активная угроза 2 – опасным процессом, а инцидент (событие с больным) – результатом этого события. Инцидент может произойти без последующего причинения вреда. В этом случае он будет называться инцидентом без последствий. Примером инцидента без последствий является проведение ультразвукового исследования поджелудочной железы вместо ультразвукового исследования предстательной железы, либо падение без травмы (ушиба и перелома). Инцидент, который привел к причинению вреда, получил название инцидента с последствиями. Примером такого инцидента является введенный амиодарон «неправильному» больному, в результате чего развился вред (последствие) – угрожающее нарушение ритма сердца. Если причиненный вред стал причиной непредвиденной смерти, то такой инцидент носит название критического инцидента [30–32].

Латентные угрозы возникают и в последующем трансформируются в неблагоприятные события на трех уровнях: на уровне персонала, на уровне пациента и на уровне среды. На каждом из этих уровней описаны глобальные латентные угрозы (присутствуют независимо от места оказания медицинской помощи и ее профиля) и специфические латентные угрозы (обусловлены спецификой места оказания медицинской помощи и ее профилем). Латентные угрозы, существующие на одном уровне, не обязательно приводят к возникновению инцидента на том же уровне. Довольно часто трансформация латентной угрозы перемещается из одного уровня на другой. Одними из примеров являются латентные

угрозы среды, связанные с наличием препятствий и скользкого напольного покрытия, которые в последующем трансформируются в небезопасное поведение больного и далее приводят к инциденту, называемому падением [32–34]. В 60–80% случаев инциденты и обусловленные ими неблагоприятные события являются следствием трансформации нескольких латентных угроз и возникающих в результате серии активных угроз, совпадающих во времени и в пространстве. Наиболее подробно это описано в модели швейцарского сыра Джеймса Ризона [32].

На уровне персонала наиболее хорошо изучены четыре группы глобальных латентных угроз: связанные с управлением персоналом (система управления, процедурные нормы, коммуникация (в том числе идентификация и верификация), командная работа); связанные с комплектацией персонала (неукомплектованность должностей, текучесть кадров, найм совместителей), связанные с компетентностью персонала (исходный низкий уровень компетентности, свобода в реализации должностных полномочий, приобретенный дефицит компетенций), связанные с психофизиологическим состоянием персонала (личные проблемы и болезни, недоверие к руководству и процедурным нормам, низкий уровень приверженности процедурным нормам) [30, 33–35]. Эти угрозы превращаются в опасную ситуацию во время оказания медицинской помощи, приводя к возникновению опасных событий – ошибок персонала (промах, просчет, упущение, нарушение) [36, 37].

На уровне пациента описаны три группы глобальных латентных угроз: обусловленные психофизиологическим состоянием больного (боль, физические и психические расстройства), обусловленные личностными особенностями пациента (низкий общий образовательный статус, недостаточный уровень медицинской грамотности, низкий уровень мотивации к выполнению медицинских предписаний), связанные с особенностями персональных данных (совпадение персональных данных). Эти угрозы превращаются в опасную ситуацию в момент перемещения пациента, его коммуникации с персоналом, выполнения им медицинских предписаний и в процессе самоконтроля состояния. В результате развиваются опасные события – неправильные действия (бездействие) больного, либо ошибки персонала в процессе его взаимодействия с пациентом [33, 38–41].

На уровне среды, в которой оказывается медицинская помощь, изучены две группы глобальных латентных угроз: связанные с общественной средой и связанные с технологической средой. В последнем случае различают угрозы, связанные с рабочим местом (орудия и предметы труда, рабочее пространство), и угрозы, связанные со зданием (строительные конструкции, инженерные и логистические системы). Описанные угрозы превращаются в опасную ситуацию во время оказания медицинской помощи [30–32, 35, 38]. Опасная ситуация приводит к возникновению небезопасных процессов в самой среде (аварии, сбои, отказы в здании, оборудовании, инженерных системах, прямое вредное воздействие физических, химических или биологиче-

ских факторов). Кроме этого, опасная ситуация в среде может трансформироваться в небезопасное поведение больного из-за воздействия факторов среды (например, спотыкание пациента при наличии препятствий на пути перемещения) либо в ошибки персонала, возникшие в процессе его взаимодействия с орудиями труда и рабочим пространством [33, 38, 40, 41].

Современная стратегия управления безопасностью медицинской помощи основана на понимании главной роли латентных угроз в происхождении дополнительного вреда и включает в себя построение новой культуры безопасности, организацию эффективной системы отчетности, стратификацию инцидентов, определение сферы управления инцидентом и объема мероприятий, внедрение алгоритма расследования инцидентов, создание многоуровневой модели предупреждения трансформации латентной угрозы в неблагоприятное событие [1, 32, 34, 35, 48].

Новая культура безопасности базируется на следующих ценностях: инциденты и неблагоприятные события при оказании медицинской помощи являются неизбежными; в основе инцидентов и неблагоприятных событий лежат постоянные системные причины – латентные угрозы; обеспечение безопасности, прежде всего, достигается устранением системных причин; гарантией безопасности является не индивидуальное мастерство исполнителя, а целостная система, предусматривающая создание условий, не допускающих трансформацию латентной угрозы в неблагоприятное событие; предупреждение вреда, связанного с оказанием медицинской помощи, носит проактивный характер, что подразумевает управление всеми выявленными латентными угрозами, в том числе и угрозами, которые не завершились развитием инцидентов. Уровень культуры безопасности оценивается с помощью специальных опросников (HSPS Сили SAQ), учитывающих ориентацию на перечисленные ценности у высшего руководства, информированность персонала в вопросах безопасности, восприятие персоналом общего уровня безопасности, приверженность персонала процедурным нормам и его доверие к руководству, а также организацию управления командной работой и коммуникацией [1, 30, 32, 34].

Система отчетности об угрозах и инцидентах включает в себя получение информации, идентификацию, учет (регистрацию), мониторинг и измерение. В большинстве стран в процессе учета используется буквенная кодировка угроз и инцидентов, предложенная национальным координационным советом США по регистрации и предупреждению медицинских ошибок (NCCMERP, 1998–2001) [1, 31, 33, 42, 43]. Большой проблемой при формировании объективной отчетности является утаивание и (или) маскировка инцидентов и неблагоприятных событий. В процессе утаивания инциденты просто не регистрируются, а в процессе маскировки истолковываются как осложнения, связанные с течением основного или сопутствующего заболеваний. Наиболее частым объектом утаивания и маскировки является инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи. С целью предупреждения утаивания и маскировки инцидентов предложено

несколько эффективных решений. Во-первых, основное внимание при получении информации необходимо уделять не авторам инцидентов, а сообщениям, полученным от коллег, пациентов и независимых аудиторов. Во-вторых, идентификация и учет инцидентов, по возможности, должны быть автоматизированы [30, 31, 33, 35, 38]. В-третьих, достаточно эффективным решением является система регистрации событий, процедурно-связанных с инцидентами и их последствиями. Примером является широко используемая в Европе и США система Global Trigger Tool. Процедурно-связанными событиями являются «жесткие» (не зависящие от субъективного фактора) процессные индикаторы, все случаи неожиданных смертей и осложнений, не типичных для основного заболевания и сопутствующих состояний, а также нехарактерное состояние больного. Информация о процедурно-связанном событии является основанием для проведения тщательного аудита, в результате которого в большинстве случаев всегда удается обнаружить осложнения (или инциденты) и установить их связь

с процессом оказания медицинской помощи [10, 44, 45]. Примерами процедурно-связанных событий могут быть вызов скорой помощи или внеплановое обращение в стационар при амбулаторном лечении; незапланированные повторные операции в течение 30 дней после проведения основного хирургического вмешательства; незапланированные повторные госпитализации в течение 30 дней после выписки; нетипичные осложнения в процессе стационарного лечения (например, легочная эмболия, неожиданная кома, сепсис, пролежни) [48].

Стратификация инцидентов определяется степенью его риска (классом опасности). Для стратификации используются два основных критерия, измеряемых ранговыми коэффициентами. К ним относятся тяжесть причиненного вреда и повторяемость (частота встречаемости) инцидента. С целью идентификации класса опасности инцидентов обычно используется стратификация, предложенная экспертами национальной системы здравоохранения Великобритании – NHS Commissioning Board Authority (табл. 8, 9).

Таблица 8 | Стратификация инцидентов с учетом тяжести вреда

Table 8 | Adverse events stratification by severity of harm

Балл / Index	Название / Name	Тяжесть вреда (эквивалент по шкале NCCMERP) / Severity of harm (equivalent to the NCCMERP scale)	Число вовлеченного персонала / The number of staff involved	Госпитализация или число дополнительных суток стационарного лечения / Hospitalization or number of additional days at hospital
5	Критический / Critical	I	> 50	–
4	Большой / Large	G, H	16–50	>15
3	Умеренный / Moderate	F	3–15	1–15
2	Малый / Small	E	1–2	–
1	Незначительный / Negligible	C, D	0–1	–

Таблица 9 | Стратификация инцидентов с учетом частоты встречаемости

Table 9 | Adverse events stratification by frequency of occurrence

Балл / Index	Вероятность развития / Possibility of the development	Частота возникновения 1 случая / The frequency of 1 event occurrence
5	Очень высокая / Very high	1 раз в неделю и чаще / once a week and more
4	Высокая / High	1 раз в 8–30 суток / once in 8–30 days
3	Умеренная / Moderate	1 раз в 31–60 суток / once in 31–60 days
2	Малая / Low	1 раз в 61 суток – 12 месяцев / once in 61 days – 12 months
1	Очень низкая / Very low	Отсутствуют при наличии латентных угроз / Absent in the presence of latent risks

При этом выделены 4 класса опасности инцидентов (табл. 10), каждый из которых регламентирует объем мероприятий, сферу управления и возможность дальнейшего оказания медицинской помощи (табл. 11).

Основной целью расследования инцидентов и неблагоприятных событий является изучение механизма многоуровневой трансформации латентных угроз.

Расследование включает в себя идентификацию активных и латентных угроз и построение маршрутной карты развития неблагоприятного события [1, 33, 35, 46, 47].

Предупреждение трансформации латентной угрозы в неблагоприятное событие достигается разработкой и внедрением стандарта управления, предусматривающего ликвидацию устранимых и мини-

Таблица 10 | Зоны опасности инцидентов

Table 10 | Events risk areas

Частота (баллы) / Frequency (score)	Тяжесть инцидента (баллы) / Severity of an event (score)				
	1	2	3	4	5
5	5	10	15	20	25
4	4	8	12	16	20
3	3	6	9	12	15
2	2	4	6	8	10
1	1	2	3	4	5

Таблица 11 | Комплексный подход к управлению латентными угрозами

Table 11 | Complex approach to manage latent risks

Зона опасности / Risk area	Оказание медицинской помощи / Health care provision	Уровень управления / Level of management	Объем мероприятий / Scope of measures		
			Учет / Conside- ration	Рассле- дование / Inquiry	Предупреждение трансформации / Prevention of transformation
Неопасные / Non-dangerous	Продолжается / Continue	Скомпрометированное отделение / A compromised department	+	–	–
Умеренно опасные / Moderately dangerous	Продолжается / Continue	Скомпрометированное отделение / A compromised department	+	+	+
Опасные / Dangerous	Продолжается / Continue	- Скомпрометированное отделение / A compromised department - Другие отделения / Other departments - Руководство организации / Management of an organization	+	+	+
Чрезвычайно опасные / Highly dangerous	Прекращается / Discontinue	- Скомпрометированное отделение / A compromised department - Другие отделения / Other departments - Руководство организации / Management of an organization - Руководство отрасли / Management of a sector	+	+	+

мизацию влияния неустраняемых латентных угроз. Лучшие клинические практики используют для этой цели принципы управления безопасностью полетов, предусматривающие создание многоуровневой страховочной системы на каждой ступени трансформации латентной угрозы в неблагоприятное событие [1, 32, 33, 35, 46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Управление безопасностью медицинской помощи основывается на изменении парадигмы в отношении эпидемиологии и механизмов развития неблагоприятных событий в медицине. Современная стратегия обеспечения безопасности пациентов предусматривает внедрение стандартизированных решений, препятствующих многоуровневой трансформации латентных угроз,

являющихся системными причинами дополнительного вреда, связанного с оказанием медицинской помощи.

Благодарность: авторы выражают благодарность научному сотруднику ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, аспиранту кафедры «Экономико-математического моделирования» экономического факультета ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов» Михайлову Ивану Александровичу за оказанную помощь в подготовке материалов для публикации.

Дополнительная информация

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: статья опубликована без финансовой поддержки.

Статья поступила 02.11.2018 г.

Принято к публикации: 27.02.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ройтберг Г.Е., Кондратова Н.В. Медицинская организация по международным стандартам качества: практическое руководство по внедрению. М., 2018.
2. World Health Organization. World health statistics: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva, 2018. URL: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2018/en/
3. Brennan T.A., Leap L.L., Larid N.M. et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients: results of the Harvard Medical Practice Study I. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 370–376.
4. Wilson R.M., Runciman W.B., Gibberd R.W. et al. The quality in Australian health care study. *Med. J. Aust.* 1995; 163: 458–471.
5. Thomas E.J., Studdert D.M., Burstin H.R. et al. Incidence and types of adverse events and negligent care in Utah and Colorado. *Med Care.* 2000; 38 (3): 261–271.
6. Vincent C., Neale G., Woloshynowych M. Adverse events in British hospitals: preliminary retrospective record review. *BMJ.* 2001; 322(7285): 517–519.
7. Schiøler T., Lipczak H., Pedersen B.L., et al. Incidence of adverse events in hospitals. A retrospective study of medical records (in Danish). *Ugeskr. Laeger.* 2001; 163 (39): 5370–5378.
8. Davis P, Lay-Yee R., Briant R. et al. Adverse events in New Zealand public hospitals I: occurrence and impact. *N Z Med J.* 2002; 115 (1167): U271.
9. Baker G.R., Norton P.G., Flintoft V. et al. The Canadian Adverse Events Study: the incidence of adverse events among hospital patients in Canada. *CMAJ.* 2004; 170(11): 1678–1686.
10. Zegers M., Bruijine M.C., Wagner C. et al. Adverse events and potentially preventable deaths in Dutch hospitals: results of a retrospective patient record review study. *Qual. Saf. Health Care.* 2009; 18: 297–302.
11. Landrigan C.P., Parry G.J., Bones C.P. et al Temporal Trends in Rates of Patient Harm Resulting from Medical Care. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 2124–2134.
12. Classen D.C., Resar R., Griffin F. et al. 'Global trigger tool' shows that adverse events in hospitals may be ten times greater than previously measured. *Health Aff (Millwood).* 2011; 30(4): 581–9.
13. Deikås E.T., Bukholm G., Lindström J.C., Haugen M. Monitoring adverse events in Norwegian hospitals from 2010 to 2013. *BMJ Open.* 2015; 5: 1–6.
14. Andrews L.B., Stocking C., Krizek T. et al. An alternative strategy for studying adverse events in medical care. *Lancet.* 1997; 349(9048): 309–313.
15. Wanzel K.R., Jamieson C.G., Bohnen J.M. Complications on a general surgery service: incidence and reporting. *Can J Surg.* 2000; 43 (2): 113–117.
16. Szlejf C., Farfel, J.M., Curiati J.A. et al. Medical adverse events in elderly hospitalized patients: A prospective study. *Clinics (Sao Paulo).* 2012; 67(11): 1247–1252.
17. McGuire H.H. J., Horsley J.S., Salter D.R., Sobel M. Measuring and managing quality of surgery. Statistical vs incidental approaches. *Arch Surg.* 1992; 127(6): 733–737.
18. O'Neil A.C., Petersen L.A., Cook E.F. et al. Physician reporting compared with medical-record review to identify adverse medical events. *Ann Intern. Med.* 1993; 119 (5): 370–376.
19. Singh H., Spitzmueller C., Petersen N.J., et al. Primary care practitioners' views on test result management in EHR-enabled health systems: a national survey. *J. Am. Med. Inform. Assoc.* 2012; 20(4): 727–35.
20. Woods D.M., Thomas E.J., Holl J.L. et al. Ambulatory care adverse events and preventable adverse events leading to a hospital admission. *Qual. Saf. Health Care.* 2007; 16(2): 127–131.
21. Leap L.L., Brennan T.A., Nan Laird M.P.H. et al. The Nature of Adverse Events in Hospitalized Patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 377–384.
22. Andrews J.M., Remon C.A., Burillo J.V., Lopez P.R. National Study on Hospitalisation-Related Adverse Events ENEAS 2005. Quality Plan of National Health System. Report. February 2006. URL: http://www.who.int/patientsafety/information_centre/reports/ENEAS-EnglishVersion-SPAIN.pdf
23. Campbell M.J., Jacques R.M., Fotheringham J. et al. Developing a summary hospital mortality index: retrospective analysis in English hospitals over five years. *BMJ.* 2012; 344: 1001–1012.
24. POMRC. 2015. Perioperative Mortality in New Zealand: Fourth report of the Perioperative Mortality Review Committee. Wellington: Health Quality & Safety Commission 2015. URL: <http://www.nzma.org.nz/journal/read-the-journal/all-issues/2010-2019/2015/vol-128-no-1424-30-october-2015/6712> Ссылка ведет на статью: Perry W, Civil I, Mitchell S, Shuker C, Merry AF. Reducing perioperative harm in New Zealand: the WHO Surgical Safety Checklist, briefings and debriefings, and venous thromboembolism prophylaxis. *N Z Med J.* 2015. Oct 30; 128(1424): 54–67.
25. Hospital Trends in Canada. Canadian Institute for Health Information. National Health Expenditure Database. 2005 Ottawa, Ontario. URL: https://secure.cihi.ca/free_products/Hospital_Trends_in_Canada_e.pdf
26. Aiken L.H., Sloane D.M., Bruyneel L. et al.; RN4CAST consortium. Nurse staffing and education and hospital mortality in nine European countries: a retrospective observational study. *Lancet.* 2014; 383(9931): 1824–30.
27. Jarman B., Pieter D., van der Veen A.A. et al. The hospital standardised mortality ratio: a powerful tool for Dutch hospitals to assess their quality of care? *Qual. Saf. Health Care.* 2010; 19: 9–13.
28. Makary M.A., Daniel M. Medical error – the third leading cause of death in the US. *BMJ.* 2016; 353 (3): 1–5.
29. Hall M.J., Levant S., De Frances C.J. Trends in Inpatient Hospital Deaths: National Hospital Discharge Survey, 2000–2010 (U.S. DHHS – Centers for Disease Control and Prevention). *NCHS Data Brief.* 2013; (118): 1–8.
30. van Beuzekom M., Boer F., Akerboom S., Hudson P. Patient safety: latent risk factors. *Br J Anaesth.* 2010; 105 (1): 52–59.
31. Lawton R., Carruthers S., Gardner P. et al. Identifying the latent failures underpinning medication administration errors: an exploratory study. *Health Serv Res.* 2012; 47 (4): 1437–1459.
32. Reason J. Human error: models and management. *BMJ.* 2000; 320: 768–770.
33. Hoffmann B., Rohe J. Patient safety and error management. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2010; 107(6): 92–99.
34. Mitchell R., Williamson A., Molesworth B., Chung A. A review of the use of human factors classification frameworks that identify causal factors for adverse events in the hospital setting. *Ergonomics.* 2014; 57 (10): 1443–1472.
35. Carayon P., SchoofsHundt A., Karsh B. et al. Work system design for patient safety: the SEIPS model. *Qual. Saf. Health Care.* 2006; 15 (Suppl I): 150–158.
36. Clancy C., Tornberg D. TeamSTEPPS: Assuring optimal teamwork in clinical settings. *Am. J. Med. Qual.* 2007; 22 (3): 214–217.
37. Edmondson A. Learning from failure in health care: frequent opportunities, pervasive barriers. *Qual. Saf. Health Care.* 2004; 13 (Suppl II): 113–119.
38. Lyons M. Should patients have a role in patient safety? A safety engineering view. *Qual. Saf. Health Care.* 2007; 16 (2): 140–142.
39. Verstappen W., Gaal S., Esmail A., Wensing M. Patient safety improvement programmes for primary care. Review of a Delphi procedure and pilot studies by the LINNEAUS collaboration on patient safety in primary care. *Eur. J. Gen. Pract.* 2015; 21 Suppl 1: 50–55.
40. Molloy G.J., O'Boyle C.A. The SHEL model: a useful tool for analyzing and teaching the contribution of Human Factors to medical error. *Acad. Med.* 2005; 80 (2): 152–155.
41. Takayanagi K., Hagihara Y. Revised sunflower-SHELL model – an analysis tool to ensure adverse-events' factor analysis and followed by patient safety strategy. *Jpn Hosp.* 2007; (25): 11–18.
42. Pronovost P., Weast B., Holzmueller C. et al. Evaluation of the culture of safety: survey of clinicians and managers in an academic medical center. *Qual. Saf. Health Care.* 2003; 12: 405–410.
43. Lilford R., Mohammed M., Braunholtz D., Hofer T. The measurement of active errors: methodological issues. *Qual. Saf. Health Care.* 2003; 12 (Suppl II): 118–1112.
44. Hibbert P., Williams H. The use of a global trigger tool to inform quality and safety in Australian general practice: a pilot study. *Aust. Fam. Physician.* 2014; 43(10): 723–726.

45. Michel Ph., Quenon J., de Sarasqueta A., Scemama O. Comparison of three methods for estimating rates of adverse events and rates of preventable adverse events in acute care hospitals. *BMJ*. 2004; 328 (24): 199–202.
46. Pietra L., Calligaris L., Molendini L. et al. Medical errors and clinical risk management: state of the art. *Act. Otorhinolaryng. Ital*. 2005; 25: 339–346.
47. Shaw R., Drever F., Hughes H. et al. Adverse events and nearmiss reporting in the NHS. *Qual. Saf. Health Care*. 2005; 14: 279–283.
48. Шикина И.Б., Вадосанидзе С.Л., Восканян Ю.Э., Сорокина Н.В. Проблемы обеспечения безопасности пациентов в современном здравоохранении. М., Глоссариум, 2006.

REFERENCES

1. Roytberg G.E., Kondratova N.V. Meditsinskaya organization for the international quality standards: practical guidance on introduction. M, 2018. (In Russ.).
2. World Health Organization. World health statistics: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva, 2018. URL: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2018/en/
3. Brennan T.A., Leap L.L., Larid N.M. et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients: results of the Harvard Medical Practice Study I. *N. Engl. J. Med*. 1991; 324: 370–376.
4. Wilson R.M., Runciman W.B., Gibberd R.W. et al. The quality in Australian health care study. *Med. J. Aust*. 1995; 163: 458–471.
5. Thomas E.J., Studdert D.M., Burstin H.R. et al. Incidence and types of adverse events and negligent care in Utah and Colorado. *Med Care*. 2000; 38 (3): 261–271.
6. Vincent C., Neale G., Woloshynowych M. Adverse events in British hospitals: preliminary retrospective record review. *BMJ*. 2001; 322(7285): 517–519.
7. Schiøler T., Lipczak H., Pedersen B.L., et al. Incidence of adverse events in hospitals. A retrospective study of medical records (in Danish). *Ugeskr. Laeger*. 2001; 163(39): 5370–5378.
8. Davis P, Lay-Yee R., Briant R. et al. Adverse events in New Zealand public hospitals I: occurrence and impact. *N Z Med J*. 2002; 115 (1167): U271.
9. Baker G.R., Norton P.G., Flintoft V. et al. The Canadian Adverse Events Study: the incidence of adverse events among hospital patients in Canada. *CMAJ*. 2004; 170(11): 1678–1686.
10. Zegers M., Bruijine M.C., Wagner C. et al. Adverse events and potentially preventable deaths in Dutch hospitals: results of a retrospective patient record review study. *Qual. Saf. Health Care*. 2009; 18: 297–302.
11. Landrigan C.P., Parry, G.J., Bones C.P. et al Temporal Trends in Rates of Patient Harm Resulting from Medical Care. *N. Engl. J. Med*. 2010; 363: 2124–2134.
12. Classen D.C., Resar R., Griffin F. et al. 'Global trigger tool' shows that adverse events in hospitals may be ten times greater than previously measured. *Health Aff (Millwood)*. 2011; 30(4): 581–9.
13. Deilkås E.T., Bukholm G., Lindstrøm J.C., Haugen M. Monitoring adverse events in Norwegian hospitals from 2010 to 2013. *BMJ Open*. 2015; 5: 1–6.
14. Andrews L.B., Stocking C., Krizek T. et al. An alternative strategy for studying adverse events in medical care. *Lancet*. 1997; 349(9048): 309–313.
15. Wanzel K.R., Jamieson C.G., Bohnen J.M. Complications on a general surgery service: incidence and reporting. *Can J Surg*. 2000; 43 (2): 113–117.
16. Szejf C., Farfel J.M., Curiati J.A. et al. Medical adverse events in elderly hospitalized patients: A prospective study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012; 67(11): 1247–1252.
17. McGuire H.H. J., Horsley J.S., Salter D.R., Sobel M. Measuring and managing quality of surgery. Statistical vs incidental approaches. *Arch Surg*. 1992; 127(6): 733–737.
18. O'Neil A.C., Petersen L.A., Cook E.F. et al. Physician reporting compared with medical-record review to identify adverse medical events. *Ann Intern. Med*. 1993; 119(5): 370–376.
19. Singh H., Spitzmueller C., Petersen N.J., et al. Primary care practitioners' views on test result management in EHR-enabled health systems: a national survey. *J. Am. Med. Inform. Assoc*. 2012; 20(4): 727–35.
20. Woods D.M., Thomas E.J., Holl J.L. et al. Ambulatory care adverse events and preventable adverse events leading to a hospital admission. *Qual. Saf. Health Care*. 2007; 16(2): 127–131.
21. Leap L.L., Brennan T.A., Nan Laird M.P.H. et al. The Nature of Adverse Events in Hospitalized Patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N. Engl. J. Med*. 1991; 324: 377–384.
22. Andrews J.M., Remon C.A., Burillo J.V., Lopez P.R. National Study on Hospitalisation-Related Adverse Events ENEAS2005. Quality Plan of National Health System. Report. February 2006. URL: http://www.who.int/patientsafety/information_centre/reports/ENEAS-EnglishVersion-SPAIN.pdf
23. Campbell M.J., Jacques R.M., Fotheringham J. et al. Developing a summary hospital mortality index: retrospective analysis in English hospitals over five years. *BMJ*. 2012; 344: 1001–1012.
24. POMRC. 2015. Perioperative Mortality in New Zealand: Fourth report of the Perioperative Mortality Review Committee. Wellington: Health Quality & Safety Commission 2015. URL: <http://www.nzma.org.nz/journal/read-the-journal/all-issues/2010–2019/2015/vol-128-no-1424-30-october-2015/6712> Ссылка ведет на статью: Perry W, Civil I, Mitchell S, Shuker C, Merry AF. Reducing perioperative harm in New Zealand: the WHO Surgical Safety Checklist, briefings and debriefings, and venous thromboembolism prophylaxis. *N Z Med J*. 2015 Oct 30; 128(1424): 54–67.
25. Hospital Trends in Canada. Canadian Institute for Health Information. National Health Expenditure Database. 2005 Ottawa, Ontario. URL: https://secure.cihi.ca/free_products/Hospital_Trends_in_Canada_e.pdf
26. Aiken L.H., Sloane D.M., Bruyneel L. et al.; RN4CAST consortium. Nurse staffing and education and hospital mortality in nine European countries: a retrospective observational study. *Lancet*. 2014; 383 (9931): 1824–30.
27. Jarman B., Pieter D., van der Veen A.A. et al. The hospital standardised mortality ratio: a powerful tool for Dutch hospitals to assess their quality of care? *Qual. Saf. Health Care*. 2010; 19: 9–13.
28. Makary M.A., Daniel M. Medical error – the third leading cause of death in the US. *BMJ*. 2016; 353 (3): 1–5.
29. Hall M.J., Levant S., De Frances C.J. Trends in Inpatient Hospital Deaths: National Hospital Discharge Survey, 2000–2010 (U.S. DHHS – Centers for Disease Control and Prevention). *NCHS Data Brief*. 2013; (118): 1–8.
30. van Beuzekom M., Boer F., Akerboom S., Hudson P. Patient safety: latent risk factors. *Br J Anaesth*. 2010; 105 (1): 52–59.
31. Lawton R., Carruthers S., Gardner P. et al. Identifying the latent failures underpinning medication administration errors: an exploratory study. *Health Serv Res*. 2012; 47 (4): 1437–1459.
32. Reason J. Human error: models and management. *BMJ*. 2000; 320: 768–770.
33. Hoffmann B., Rohe J. Patient safety and error management. *Dtsch. Arztebl. Int*. 2010; 107(6): 92–99.
34. Mitchell R., Williamson A., Molesworth B., Chung A. A review of the use of human factors classification frameworks that identify causal factors for adverse events in the hospital setting. *Ergonomics*. 2014; 57 (10): 1443–1472.
35. Carayon P., SchoofsHundt A., Karsh B. et al. Work system design for patient safety: the SEIPS model. *Qual. Saf. Health Care*. 2006; 15 (Suppl I): 150–158.
36. Clancy C., Tornberg D. TeamSTEPPS: Assuring optimal teamwork in clinical settings. *Am. J. Med. Qual*. 2007; 22 (3): 214–217.
37. Edmondson A. Learning from failure in health care: frequent opportunities, pervasive barriers. *Qual. Saf. Health Care*. 2004; 13 (Suppl II): 113–119.
38. Lyons M. Should patients have a role in patient safety? A safety engineering view. *Qual. Saf. Health Care*. 2007; 16 (2): 140–142.
39. Verstappen W., Gaal S., Esmail A., Wensing M. Patient safety improvement programmes for primary care. Review of a Delphi procedure and pilot studies by the LINNEAUS collaboration on patient safety in primary care. *Eur. J. Gen. Pract*. 2015; 21 Suppl 1: 50–55.

40. Molloy G.J., O'Boyle C.A. The SHEL model: a useful tool for analyzing and teaching the contribution of Human Factors to medical error. *Acad. Med.* 2005; 80 (2): 152–155.
41. Takayanagi K., Hagihara Y. Revised sunflower-SHELL model – an analysis tool to ensure adverse-events' factor analysis and followed by patient safety strategy. *Jpn Hosp.* 2007; (25): 11–18.
42. Pronovost P., Weast B., Holzmuehler C. et al. Evaluation of the culture of safety: survey of clinicians and managers in an academic medical center. *Qual. Saf. Health Care.* 2003; 12: 405–410.
43. Lilford R., Mohammed M., Braunholtz D., Hofer T. The measurement of active errors: methodological issues. *Qual. Saf. Health Care.* 2003; 12 (Suppl II):118–1112.
44. Hibbert P., Williams H. The use of a global trigger tool to inform quality and safety in Australian general practice: a pilot study. *Aust. Fam. Physician.* 2014; 43(10): 723–726.
45. Michel Ph., Quenon J., de Sarasqueta A., Scemama O. Comparison of three methods for estimating rates of adverse events and rates of preventable adverse events in acute care hospitals. *BMJ.* 2004; 328 (24): 199–202.
46. Pietra L., Calligaris L., Molendini L. et al. Medical errors and clinical risk management: state of the art. *Act. Otorhinolaryng. Ital.* 2005; 25: 339–346.
47. Shaw R., Drever F., Hughes H. et al. Adverse events and nearmiss reporting in the NHS. *Qual. Saf. Health Care.* 2005; 14: 279–283.
48. Shikina I.B., Vardosanidze S.L., Voskanyan Yu.E., Sorokina N.V. Problems of safety of patients in modern health care. M, Glossarium, 2006. (In Russ.).

Сведения об авторах:

Восканян Юрий Эдуардович

профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, д-р мед. наук, профессор

Шикина Ирина Борисовна

главный научный сотрудник отделения организации, планирования и управления научными исследованиями ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья, медицинского страхования и государственного контроля в сфере здравоохранения ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управления делами Президента РФ, д-р мед. наук

Адрес для переписки:

ул. Добролюбова, д. 11, Москва 127254, Российская Федерация
Тел.: +7 (495) 618-43-88 доб. 318
E-mail: shikina@mednet.ru

Authors:

Voskanyan Yuriy Eduardovich

Professor at the Department of Healthcare Management and Public Health, FSBEI FPE RMAPgE MoH Russia, Doctor of Medical Sciences, Professor

Shikina Irina Borisovna

Principal Researcher at the Department of organization, planning and management of scientific research, FRIHOI of MoH of the RF, Professor at the Department of Healthcare Management and Public Health, Health Insurance and government control in Health care, FSBI FPE «Central State Medical Academy» of Affairs Management Department of President of Russian Federation, Doctor of Medical Sciences

Address for correspondence:

Dobrolyubova st, 11, Moscow 127254, Russian Federation
Tel.: +7 (495) 618-43-88 доб. 318
E-mail: shikina@mednet.ru

Разработка алгоритма работы логического решателя интеллектуальной системы поддержки принятия врачебных решений для инструментальной диагностики стенокардии

К.В. Киселев¹, Е.А. Ноева², О.Н. Выборов², А.В. Зорин², А.В. Потехина², М.К. Осяева², Т.В. Мартынюк², Т.В. Зарубина¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

² «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР) становятся все более популярными в связи с внедрением информационных технологий в медицину и развитием медицинских информационных систем. Потенциальные преимущества от использования СППВР заставляют искать пути создания такой системы, которая бы позволяла решать не только клинические задачи, но и аналитические, задачи планирования, обучения врачебного персонала, поиска новых знаний в медицине. Со времен создания первой СППВР MYCIN прошло почти 50 лет, но разработки подобных систем – систем, осуществляющих интеллектуальную поддержку принятия врачебных решений (ИСППВР), по-прежнему сталкиваются с проблематикой имитации рефлексии, т.е. математическим вариантом отражения сомнений в правильности принятого решения, и построения адекватной машины логического вывода, которая бы предоставляла врачу подробные объяснения относительно предлагаемых вариантов дальнейших действий. Данная статья посвящена описанию опыта разработки алгоритма функционирования логического решателя ИСППВР для инструментальной диагностики стенокардии, который бы с помощью математических методов позволил адекватно оценивать предлагаемые врачу варианты действий, а также детализированно объяснять их с помощью пользовательских сценариев использования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: стенокардия, системы поддержки принятия врачебных решений, СППВР, логический решатель.

Для цитирования: Киселев К.В., Ноева Е.А., Выборов О.Н., Зорин А.В., Потехина А.В., Осяева М.К., Мартынюк Т.В., Зарубина Т.В. Разработка алгоритма работы логического решателя интеллектуальной системы поддержки принятия врачебных решений для инструментальной диагностики стенокардии. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019; 1(35): 32–42. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.032-042

Development of a Reasoning Solver Algorithm for Instrumental Diagnostics of Angina Pectoris in Intelligent Clinical Decision Support System

K.V. Kiselev¹, E.A. Noeva², O.N. Vyborov², A.V. Zorin², A.V. Potekhina², M.K. Osyayeva², T.V. Martynyuk², T.V. Zarubina¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Federal state budget institution "National medical research center of cardiology" of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Clinical Decision Making Support Systems (CDMSS) are becoming increasingly popular in the wake of the introduction of information technology in medicine and the development of medical information systems. The potential benefits of using the CDMSS are forcing you to look for ways to create such a system that would allow you to solve not only clinical problems, but also analytical ones, planning tasks, training medical personnel, and digging new knowledge in medicine. It has been almost 50 years since the creation of the first MYCIN CDMSS, but the developers of such systems, the systems that provide intellectual support for clinical decision-making (ICDMSS), still face the problems of imitating reflexion and building an adequate inference machine that would provide the doctor with detailed explanations regarding proposed options for further action. This article is devoted to describing the experience of developing an algorithm for the operation of the solver of ICDMSS for diagnosing angina, which using mathematical methods would allow adequately evaluating the options offered to the doctor, as well as explaining them in detail using custom user stories.

KEYWORDS: Angina pectoris, clinical decision making support systems, CDMSS, solver algorithm.

For citation: Kiselev K.V., Noeva E.A., Vyborov O.N., Zorin A.V., Potekhina A.V., Osyayeva M.K., Martynyuk T.V., Zarubina T.V. Development of a Reasoning Solver Algorithm for Instrumental Diagnostics of Angina Pectoris in Intelligent Clinical Decision Support System. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2019; 1(35): 32–42. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.032-042

Список сокращений

ИБС	– ишемическая болезнь сердца
МИС	– медицинская информационная система
ИСППР	– интеллектуальная система поддержки принятия решений
СППВР	– система поддержки принятия врачебных решений
ИСППВР	– интеллектуальная система поддержки принятия врачебных решений
СУБД	– система управления базами данных
БЗ	– база знаний

Список используемых понятий и определений

Вероятность выявления признака – выделенная из научных источников, результатов анализа ретроспективных данных, либо установленная с помощью врачей-экспертов численная характеристика, позволяющая установить уверенность в том, что метод исследования позволит в данной ситуации выявить интересующий врача признак заболевания

Имитация врачебной рефлексии – попытка воссоздать в программном алгоритме свойство врача сомневаться в правильности выбранного решения, достигающаяся за счет использования расчета вероятностных характеристик решения

Имитация интеллекта врача – попытка воссоздать в программном алгоритме способ перехода между признаками, диагнозами и диагностическими методами, приближенный к таковому у врача в момент принятия решения

Исход диагностического исследования – результат диагностики, выражающийся в установлении наличия или отсутствия того или иного признака

Логический решатель – программный компонент системы поддержки принятия врачебных решений, отвечающий за имитацию интеллекта врача

Метод пользовательских сценариев (метод пользовательских историй) – инструмент бизнес-анализа, используемый при уточнении функционала разрабатываемого программного продукта, основанный на получении текстового описания требуемой функции от конечных пользователей

Нормированная уверенность – вероятность выявления признака, приведенная к единой шкале оценки

Общая вероятность – рассчитанная логическим решателем вероятность предложить врачу правильное действие, основанная на нормированной уверенности

Патогномоничность признака – клиническая интерпретация общей вероятности наличия признака при данной патологии, указывающая на однозначное установление диагноза

Релевантность метода диагностики – клиническая интерпретация общей вероятности назначения исследования, указывающая на необходимость проведения данного метода диагностики

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность разработки и использования систем поддержки принятия врачебных решений (СППВР) в медицинских информационных системах (МИС) неуклонно растет [1]. Интерес в области разработки программных продуктов, которые бы обладали широким спектром функций, предназначенных для информационной поддержки врача на различных этапах лечебно-диагностического процесса, оценке качества оказанной медицинской помощи, предварительной оценке конечной стоимости оказанных услуг, непрерывного повышения квалификации врачей, использования в области получения новых медицинских знаний постоянно подогревается увеличивающимися объемами цифровизации медицины, и в первую очередь использованием электронных медицинских карт [2, 3]. В ходе эволюции систем поддержки принятия решений стали выделять особую группу – интеллектуальные системы поддержки принятия решений (ИСППР) [4]. Эти системы отличались тем, что, оперируя нечеткими знаниями, позволяли симитировать «интеллект» эксперта в конкретной предметной области и использовать данный функционал для оказания информационной помощи в принятии решений. Следуя поставленной цели информационной поддержки деятельности врача, разработчики СППВР начали выделять особую группу систем – интеллектуальные системы поддержки принятия врачебных решений (ИСППВР), которые имитируют интеллект врача для решения указанных выше задач.

В рамках работы по созданию интеллектуальной системы поддержки принятия врачебных решений для диагностики стенокардии I–IV функциональных классов ранее были рассмотрены аспекты проработки номенклатуры медицинских понятий предметной области и архитектуры медицинской онтологии, которая являлась базой знаний (БЗ) ИСППВР [5, 6].

Особое место в разработке ИСППВР занимает логический решатель и алгоритм его работы. Использование в качестве базы знаний медицинской онтологической модели открывает большие возможности по составлению алгоритма работы решателя, однако, эти возможности должны быть заранее предусмотрены на этапах проработки архитектуры онтологии не только в части используемых типов медицинских понятий (узлов онтологии) и связей между ними, но и атрибутов этих узлов и связей. Дополнительный интерес в алгоритме работы решателя вызывает механизм имитации врачебной рефлексии, который может быть реализован различными способами [7, 8]. Сочетание факторов проработки сценариев использования ИСППВР и необходимости имитации рефлексии определили следующую цель исследования.

Цель: разработка алгоритма работы логического решателя интеллектуальной системы поддержки принятия врачебных решений с использованием пользовательских сценариев и математических методов имитации рефлексии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На этапе согласования границ онтологической модели и модели пациента, которые использовались для ограничения предметной области, впервые был поднят вопрос о той информации, которая будет заложена в базу знаний. Эта информация напрямую влияла на возможности логического решателя, а также сценарии использования ИСППВР по выводу врачу релевантной клинической информации на этапе дополнительной инструментальной диагностики стенокардии.

Для уточнения требований было принято решение использовать метод пользовательских сценариев (англ. userstories, метод пользовательских историй) [9]. Метод пользовательских сценариев уже достаточно давно и успешно применяется в практике гибкой разработки программного обеспечения [10]. Данный метод позволил привлечь врачей-экспертов, которые участвовали в наполнении онтологической базы знаний, к неформализованному описанию работы логического решателя. Пользовательская история представляет собой текстовое описание того, как должна работать та или иная функция в программном обеспечении. В данном случае – какие возможности должна предоставлять

ИСППВР и ее логический решатель врачу в ходе назначения дополнительных диагностических исследований больному с подозрением на стенокардию.

Для возможности реализации в программном продукте выделенных сценариев в архитектуру онтологической модели знаний были добавлены компоненты, позволяющие разработать алгоритм решателя ИСППВР. Для работы с вероятностными характеристиками и имитации «рефлексии» ИСППВР была использована сигмоидная функция.

Валидация работы решателя осуществлялась с использованием 390 выписок из электронных медицинских карт больных со стенокардией и заключалась в установлении соответствия между пользовательскими сценариями, данными из валидационного набора выписок из ЭМК и предлагаемых решателем действий.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе аналитической работы с врачами-экспертами были выделены основные требования, которые врачи предъявляли к функционалу ИСППВР. Перечень основных сформулированных экспертами пользовательских историй представлен в таблице (табл. 1).

Таблица 1 Пользовательские истории (сценарии) использования ИСППВР на этапе диагностики стенокардии

Table 1 User stories (scenarios) of using an intelligent medical decision-making support system for a diagnosis of angina

№	Формулировка пользовательской истории / Formulation of userstory	Связанные характеристики в архитектуре онтологии (базы знаний) / Related characteristics in the architecture of ontology (intelligent database)
1.	ИСППВР должна распознавать смысл вводимой в ЭМК (протокол осмотра) информации независимо от используемого врачом синонима понятия / ICDMSS should recognize the meaning of input data in dependent of synonym physician used to enter into the electronic medical record (a protocol of medical examination)	Для всех типов узлов предусмотрено существование связи «Синоним»; при этом на этапе проработки номенклатуры медицинских понятий выделялось корневое понятие – наиболее общеупотребимая формулировка понятия – и его синонимы / Throughout node types, a "synonym" link is planned; by doing so, at the stage of the development of medical terminology nomenclature a root concept was distinguished as a most commonly used term and its synonyms
2.	ИСППВР должна уметь дифференцировать детали понятия, если врач указал в протоколе понятие общего характера / ICDMSS should differentiate details of the concepts if a physician used a general concept	Для всех типов узлов предусмотрена возможность создания связи «род–вид», которая позволяет строить классификации элементов. Например, ИБС–(вид) → Стенокардия напряжения–(вид) → Стенокардия напряжения I функционального класса. Таким образом, если врач укажет в поле диагноза электронного протокола «Стенокардия напряжения», то ИСППВР сможет показать, что данный диагноз является видом ишемической болезни сердца, но при этом не является окончательным в соответствии с классификацией и сможет детализировать понятие «Стенокардия напряжения» до конкретного функционального класса / Throughout node types, the possibility of making connections "family–class" is planned which allows to construct data elements classifications. For example, IHD (class) → effort angina (class) → effort angina functional class I (class). Therefore, if a physician specifies in the diagnosis field of the electronic protocol "effort angina", the intelligent medical decision-making support system will recognize that this diagnosis is a class belonging to the ischemic heart disease, but it is not a final diagnosis according to the classification and it should be further detailed into functional class
3.	ИСППВР должна подсказывать дальнейшие диагностические назначения в порядке убывания значимости / ICDMSS should prompt further diagnostics prescriptions in descending order	В базе знаний реализованы типы узлов: «Диагноз», «Диагностический признак», «Инструментальное исследование», «Лабораторное исследование». Диагноз связан с диагностическим признаком, диагностический признак – со всеми исследованиями, с помощью которых его можно обнаружить. Таким образом, через связь с диагнозом решатель сначала определяет релевантные признаки, а затем, через связь признаков с методами, релевантные методы исследования. Релевантность признака определяется атрибутом связи между узлами «Диагноз» и «Диагностический признак» – «Патогномоничность признака»*, релевантность исследования для признака – атрибутом «Вероятность выявления признака»* в связи между признаком и исследованием /

Таблица 1 (окончание)

№	Формулировка пользовательской истории / Formulation of userstory	Связанные характеристики в архитектуре онтологии (базы знаний) / Related characteristics in the architecture of ontology (intelligent database)
		In the knowledge base the following node types are implemented: "Diagnosis", "Diagnostic character", "Instrumental examination", "Laboratory assessment". Diagnosis is related to diagnostic character, diagnostic character is related to all instrumental examinations and laboratory assessments required to diagnose a disease. As a result, first through the links with diagnosis a solver determines relevant characters, then through the characters' links with instrumental examinations and laboratory assessments a solver determines relevant methods of examination and assessment. The relevance of a character is determined by link attribute between nodes "Diagnosis" and "Diagnostic character" – "Pathognomonic character"*, the relevance of methods of examination or assessment for the character is defined by attribute "Probability of character detection"* in the link between character and methods
4.	ИСППВР должна уметь объяснять врачу причину, по которой предлагается к назначению дальнейшее исследование / ICDMSS should be able to explain to a physician a reason why a further prescription is suggested	Для объяснения использовались значения атрибутов «Патогномоничность признака»* и «Вероятность выявления признака»* / For explanations attribute values are used such as "Pathognomonic character"* and "Probability of character detection"*
5.	ИСППВР должна уметь предсказывать исход назначаемого исследования и формировать предлагаемые дальнейшие шаги в зависимости от этого исхода / ICDMSS should be able to predict an outcome of the prescribed examination or assessment and to suggest further steps depending on the outcome	В связи между понятиями «Диагноз» и «Диагностический признак» предусмотрен атрибут «Значение признака», которых хранил значения признака для данной патологии с учетом временной характеристики (атрибут «Время для выявления признака», атрибут «Точка отсчета времени выявления признака», атрибут «Единица измерения времени». Например: «3» – «день» – «Поступление в стационар». Временная характеристика позволяла хранить не только события, связанные с движением пациента, но и с динамикой развития патологического процесса. Дальнейшие шаги в исследовании и постановке заключительного диагноза выполнялись в соответствии со сценарием 3 / In the link between "Diagnosis" and "Diagnostic character" the attribute "Character value" is planned which has saved a character value for a particular condition in respect of a time-response characteristic (attribute "Time for character detection", attribute "Time-reference point for character detection", attribute "Unit for measuring time"). Foreexample: "3", "day", "Admission to a hospital". Time-response characteristic allows to save not only data related to patient movements, but also data related to the development of pathological process. Further actions in examination and assessment for final diagnosis should be performed in accordance with scenario 3
6.	ИСППВР должна помочь подтвердить диагноз / ICDMSS should help to confirm a diagnosis	Использовался атрибут «Патогномоничность признака»* так, что если все патогномоничные в соответствии с данным значением атрибута признаки были найдены, то диагноз считался подтвержденным / The attribute "Pathognomonic character"* is used in such a way: if all pathognomonic characters related to a particular attribute are identified, the diagnosis is considered to be confirmed
7.	ИСППВР должна оценить качество предоставленной медицинской помощи / ICDMSS should evaluate quality of provided medical care	In the link between "Diagnostic character" and "Instrumental examination or laboratory assessment" the attribute "The number of tests conducted" is planned which allowed to compare a number of tests should be performed (for example, X-ray of thoracic organs) to the number of tests actually performed. In conjunction with this attribute the link has an attribute "Conditions for tests to be conducted", where the value of diagnosis with a recommended number of tests is saved. By using values of attributes "Time for character detection", "Time-reference point for character detection", "Unit for measuring time" the time of character detection was monitored, actually the time for test to be conducted

Пользовательские сценарии, представленные в таблице, были основными для реализации логики работы решателя. Детализируемые требования напрямую отражались на архитектуре онтологической модели (рис. 1).

Когда были сформулированы пользовательские сценарии, касающиеся вероятностной оценки возникновения событий (атрибуты «Патогномоничность признака» и «Вероятность выявления признака»), встал вопрос о том, какие компоненты общей вероятности использовать для работы решателя. Компоненты должны быть подобраны таким образом, чтобы попытаться сделать

максимально объективной итоговую общую вероятность.

Для решения задачи было принято решение использовать 3 компонента:

- Экспертную оценку вероятности;
- Значения убедительности и достоверности из клинических рекомендаций;
- Статистическую вероятность возникновения события, рассчитанную на основе ретроспективного анализа электронных медицинских карт пациентов с подходящей моделью заболевания.

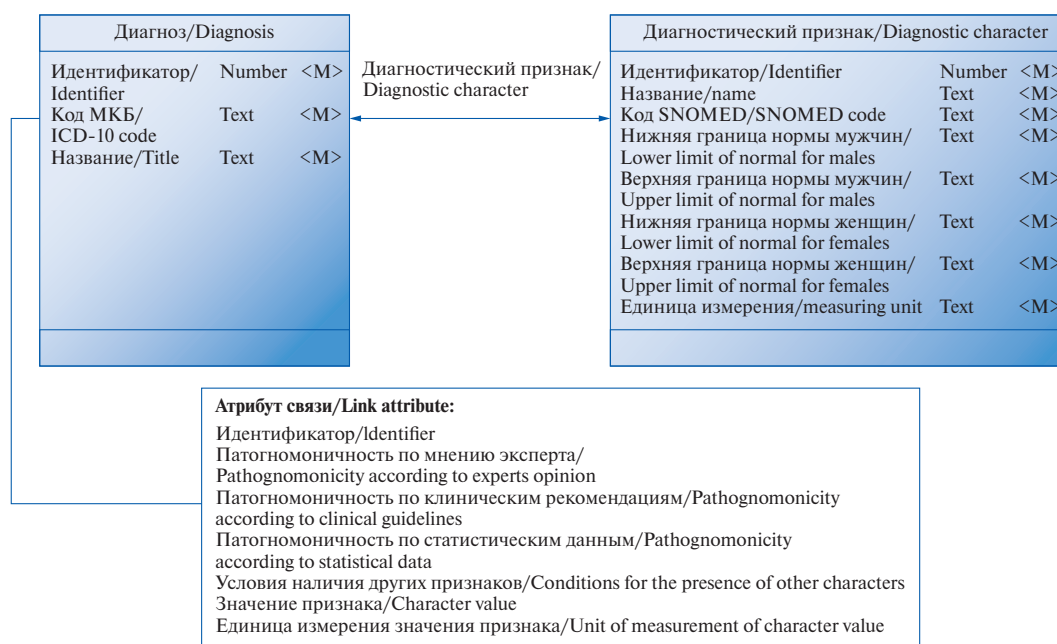


Рисунок 1. Фрагмент логического описания архитектуры онтологической модели диагностики стенокардии.

Figure 1. A fragment of the logical description of the architecture of ontology-based model for diagnosis of angina pectoris.

Выбор данных компонентов обуславливался следующими предположениями:

- Разные эксперты имеют различные представления о том, как поступать в конкретной клинической ситуации. Это обусловлено их индивидуальным клиническим опытом, а также может быть связано с особенностями принятия решений конкретным человеком;
- Численность экспертной группы мала, что не позволяет с высокой степенью вероятности получить объективную оценку, путем согласования экспертных мнений [11];
- Обьективизировать обобщенную экспертную оценку могут помочь другие обобщенные вероятност-

ные характеристики – доказанность и достоверность, основанные на принципах доказательной медицины;

- Ретроспективные данные, имевшиеся в наличии, были получены с учетом особенностей ведения клинической практики и электронной медицинской документации в конкретном медицинском учреждении, поэтому было принято решение использовать показатель встречаемости событий, извлеченный из ретроспективных данных, для гармонизации оценки действия между рекомендациями экспертов, клиническими рекомендациями и имеющимися данными.

Экспертная оценка вероятности устанавливалась с помощью анкет (табл. 2).

Таблица 2 Анкета установления обязательности назначения дополнительных исследований и их рекомендованного количества (фрагмент)

Table 2 The questionnaire to investigate the necessity of prescribing additional tests and their recommended frequency (fragment)

Название исследования / Test	Обязательность по мнению Эксперта (по шкале от 0 до 10, где 0 – проводить исследование не нужно, 10 – исследование обязательно к проведению вне зависимости от симптоматики или других диагностических признаков) / Obligation according to expert (on the scale from 0 to 10, where 0 is for the test has not to be performed and 10 is for the test has to be performed)	Рекомендуемое количество обязательных исследований / Recommended number of required tests
Аланинаминотрансфераза / alanine aminotransferase	10	2
Аспаратаминотрансфераза / aspartate aminotransferase	10	2
Креатинкиназа / creatine kinase	8	1
Лактатдегидрогеназа / lactate dehydrogenase	8	1
Щелочная фосфатаза / alkaline phosphatase	3	1
Глюкоза крови* / blood glucose*	10	1
Калий крови* / blood potassium*	10	2
Хлор крови* / blood chloride*	3	1

* Сохранены оригинальные названия исследований из выписок ЭМК / The original terms from protocols of IMR are used.

Таблица 3 Нормировочная шкала вероятностных оценок
Table 3 Norm-based scale of probabilistic estimates

Интерпретация / Interpretation	Обязательно не назначать / Have not to be performed	Обязательно не назначать / Have not to be performed	Не следует назначать / Should not be performed	Не следует назначать / Should not be performed	Можно назначать / Can be performed	Можно назначать / Can be performed	Можно назначать / Can be performed	Следует назначать / Should be performed	Следует назначать / Should be performed	Обязательно назначать / Have to be performed	Обязательно назначать / Have to be performed
Нормированный показатель / Norm-based score	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5
Уверенность эксперта / Expert's confidence	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Убедительность / Level of evidence	III	III	III	IIb	IIb	IIb	IIa	IIa	IIa	I	I
Достоверность / Grade	C	B	A	C	B	A	C	B	A	B	A
Вероятность / Probability	0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1

Для выявления уровней убедительности и достоверности использовались клинические рекомендации по стабильной ишемической болезни сердца [12]. Для расчета статистической вероятности использовались данные 787 электронных медицинских карт пациентов, обработанные с использованием разработанной номенклатуры медицинских понятий и метода регулярных выражений.

Так как все три компонента представляли собой разноразмерные величины, то было необходимо нормировать их на единую шкалу вероятности (табл. 3).

При этом уровни убедительности и достоверности нормировались в паре: IA – 5, IIbC – –2.

Такие значения нормированного показателя были выбраны не случайно, т.к. выбор напрямую зависел от метода согласования этих вероятностных характеристик и попытки реализовать механизм рефлексии в алгоритме работы решателя.

В качестве математического метода согласования вероятностных характеристик были рассмотрены функции активации, которые обычно используются в искусственных нейронных сетях: сигмоида, гиперболический тангенс, тождественная и обратный квадратный корень [13]. Выбор именно этих функций не случаен: все они монотонно растут на отрезке $(-\infty, +\infty)$. Сравнительная таблица функций представлена ниже (табл. 4).

В результате исследования свойств этих функций было принято решение остановить свой выбор на сигмоиде на основании поведения этой функции в области начала координат, а также значений функции 0,3 и 0,7 (рис. 2).

Из рисунка видно, что скорость увеличения значения функции нелинейно возрастает до $x = 0$, после чего также нелинейно убывает. Характер изменения скорости значений функции достаточно хорошо укладывается в концепцию «раздумий» [14] над однозначностью в принятии решения в медицине: даже если факторы начинают указывать на низкую вероятность возникновения события (значение функции 0,3 и ниже), то нель-

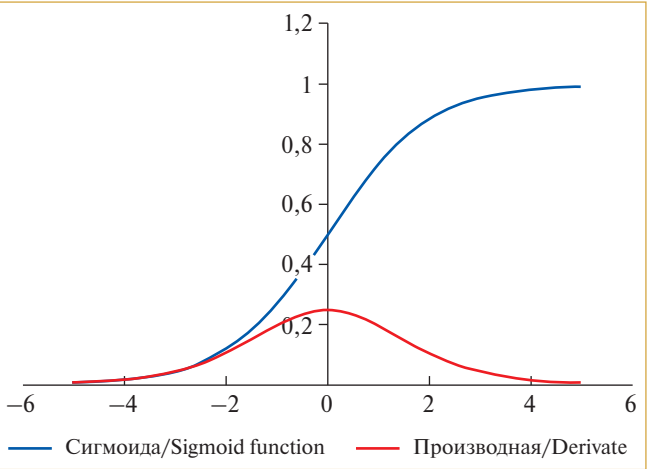


Рисунок 2. Сигмоидная функция и ее производная.
Figure 2. Sigmoid function and its derivate.

Таблица 4 Сравнительная таблица математических функций для согласования вероятностных характеристик**Table 4** Comparative table of math functions for reconciling of probabilistic characteristics

№	Функция / Function	Математическое уравнение / Math equation	Область значений / The range of values
1.	Тождественная / identical	$fx = x$	$(-\infty, +\infty)$
2.	Сигмоида / sigmoid	$fx = 1/(1 + e^{-x})$	$(0, 1)$
3.	Гип. тангенс / hyp. tangent	$fx = (e^{2x} - 1)/(e^{2x} + 1)$	$(-1, 1)$
4.	Обратный кв. корень /reciprocalsquareroot	$fx = x^2 + ax$	$(-1/a, 1/a)$

зя полностью отрицать возникновения этого события даже при факторах, которые еще больше снижают вероятность их возникновения. Таким же образом формируется логика рассуждений на области значений функции $[0, 1]$: даже при появлении факторов, которые однозначно начинают указывать на то, что событие произойдет, то при еще большем влиянии этих факторов всегда будет оставаться вероятность того, что ожидание возникновения этого события является ошибкой.

Область значений сигмоидной функции и определенное значение нормированного показателя (табл. 4), который в функции используется в качестве аргумента.

Таким образом, итоговый расчет вероятности возникновения события (расчет релевантности исследования, патогномичности признаков) осуществлялся по следующей формуле (1):

$$P = 1/(1 + e^{-(x + y + z)}) \quad (1),$$

где P – конечное значение атрибута «Патогномичность признака» или «Вероятность выявления признака»
 x – нормированная экспертная уверенность, y – нормированная уверенность по клиническим рекомендациям, z – нормированная статистическая уверенность.

Таким образом, если бы эксперты утверждали, что признак будет выявлен с помощью данного метода с вероятностью 7 (нормированный показатель 2), клинические рекомендации давали уверенность 3 (нормированный показатель 0), а статистическая вероятность была равна 0,2 (нормированный показатель – 3), то значение P было равно 0,3 и интерпретировалось бы как «не следует назначать».

Данная функция позволяет учитывать неограниченное количество нормированных влияющих факторов, поэтому при необходимости, в нее можно добавить значение второго, третьего и т.д. мнений, а также повысить приоритет влияния того или иного фактора.

С учетом реализации сигмоидной функции в качестве активационной, а также имеющихся пользовательских сценариев был разработан алгоритм функционирования логического решателя. Алгоритм был разбит на логические компоненты по числу пользовательских сценариев и реализован на языке *C#* при разработке тестового приложения СППВР. Фрагмент данного алгоритма в части реализации сценариев распознавания синонимов и предложения вариантов диагностических исследований представлен на рис. 3.

Адекватность работы алгоритма проверялась по признакам формального соответствия требованиям пользовательских сценариев, а также сравнения предлагаемых ИСППВР шагов в части диагностики стенокардии с ретроспективными данными 390 электронных медицинских карт пациентов. Данное сравнение проводилось в полуавтоматическом режиме в соответствии с каждым из разработанных пользовательских сценариев. Для валидации сценария 1 в каждой из 390 выписок ЭМК вручную размечались медицинские понятия. Далее эти выписки автоматически анализировались дополнительно разработанным программным обеспечением, которое обращалось к базе знаний ИСППВР и с помощью метода регулярных выражений формировало свою версию разметки понятий. Вручную оценивались расхождения в разметке. Понятия, не учтенные программой, добавлялись в базу знаний СППВР, для формирования логической полноты номенклатуры медицинских понятий. Валидация сценария 2 проводилась экспертно, путем подачи на вход ИСППВР понятия верхнего уровня («Ишемическая болезнь сердца») и анализа предлагаемых ИСППВР результатов уточнения этого понятия (имеется ввиду «стенокардия напряжения» или «стенокардия покоя»; при выборе «стенокардии напряжения»: имеется ввиду «стенокардия напряжения I функционального класса», «стенокардия напряжения II функционального класса» и т.д.).

Сценарий 3 валидировался на основе 390 выписок ЭМК: на вход программе подавалась вводная информация: пациент с подозрением на стенокардию, далее анализировались предлагаемые ИСППВР варианты диагностики и сравнивались с теми, что реально были проведены пациенту по данным выписки из ЭМК.

Сценарии 4 и 5 валидировались экспертно в полуавтоматическом режиме: оценивалась адекватность выдачи врачу информации по вероятности выявления интересующих признаков, адекватность предлагаемого исследования и сравнение его с тем, что было указано в выписке ЭМК и фактически проведено пациенту.

Сценарий 6 валидировался автоматически: на вход ИСППВР поступала выписка ЭМК, в которой искали диагностические признаки (с использованием номенклатуры понятий). Вероятностные характеристики найденных признаков использовались ИСППВР для постановки в сигмоидную функцию и выдачи окончательного значения вероятности подтверждения у данного пациента диагноза стенокардии.

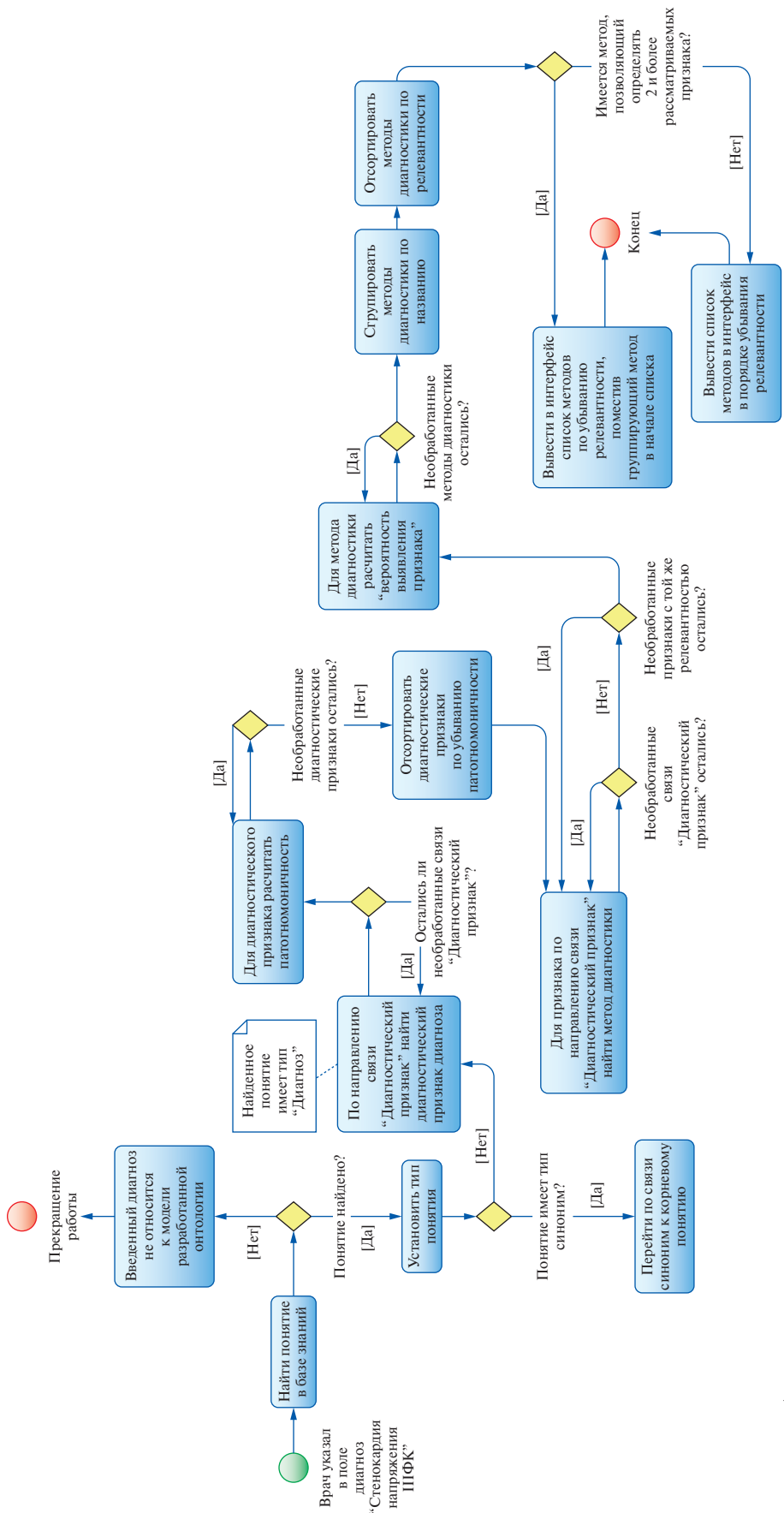


Рисунок 3. Фрагмент рабочего алгоритма логического решателя.
Figure 3. Fragment of the desktop of the logical solver algorithm.

Сценарий 7 валидировался экспертно: сравнивались данные по времени проведения исследований из валидационных выписок ЭМК с временными параметрами проведения исследований, предлагаемыми ИСППВР, а также количество исследований.

В результате валидации сценариев, совпадение используемых в выписках ЭМК понятий, предлагаемых ИСППВР назначений с ретроспективными данными составило 92%, что в первую очередь было вызвано частичными расхождениями модели пациента в ЭМК и моделью пациента в онтологической базе знаний. Недостающие знания были внесены в онтологическую модель, после чего валидация сценариев была произведена повторно, выдав полное соответствие между предложенными ИСППВР данными и ретроспективной информацией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Системы поддержки принятия врачебных решений обретают все большую значимость, в связи с широким внедрением информационных технологий в медицину. Особую ценность в данном случае приобретают интеллектуальные СППВР, которые оперируют формализованными знаниями и, имитируя интеллект врача, могут детально объяснять предлагаемые ими варианты действий.

Разработка ИСППВР является многоэтапным процессом, где каждый предыдущий этап определяет функциональные возможности последующего и функциональные возможности ИСППВР в целом.

База знаний ИСППВР, в качестве которой может выступать медицинская онтология, во многом влияет на то, какие именно функции будет нести в себе ИСППВР. Архитектура онтологии изначально закладывает ограничения на хранимые знания и способ их использования в логическом решателе. Логический решатель должен быть реализован с учетом особенностей медицинской предметной области, а именно, он должен оставлять возможность возникновения или не возникновения тех или иных событий, когда большинство факторов однозначно указывают на их наличие. Проблема рефлексии в логическом решателе ИСППВР может быть решена с помощью математических методов преобразования вероятностей. Эти методы могут оперировать большим количеством разнородных вероятностных мнений, согласовывая их между собой и выдавая конечный результат с возможностью объяснения, как именно данный результат был получен.

В процессе разработки ИСППВР для узкой предметной области был получен большой опыт, которого, однако, не достаточно для того, чтобы рассматривать имеющиеся архитектуру и решатель в качестве типовых при расширении онтологической модели знаний не только в пределах кардиологии, но и других клинических направлениях. Работа в рамках данной проблематики будет продолжена.

ВЫВОДЫ

1. В результате анализа потребностей в использовании ИСППВР при диагностике стенокардии были выделены 7 основных пользовательских сценариев, направленных на решение проблемы синонимии при работе с электронными медицинскими картами, уточнение деталей вводимых врачом в электронный протокол понятий, формирования списка релевантных назначений и объяснения причин, по которым предлагаются именно эти назначения, предсказания значений диагностических признаков, которые должны быть выявлены с помощью диагностических методов, подтверждение предполагаемого диагноза и оценку качества предоставляемой медицинской помощи.

2. На основе выделенных сценариев была сформирована архитектура онтологической базы знаний, которая содержала в себе компоненты, позволявшие решать проблему синонимии (тип понятий «Синоним» с одноименной связью к корневому понятию), реализовывать классификации и осуществлять по ним навигацию (тип связи «Род-Вид»), формировать списки релевантных назначений (типы узлов «Диагностический признак», «Инструментальное исследование», «Лабораторное исследование» и связи между ними, вероятностные характеристики патогномичности признаков и возможности выявления признаков с помощью тех или иных методов исследования). С помощью атрибутов «Значение признака» стало возможным предсказывать ожидаемый исход диагностического исследования. А с помощью группы атрибутов, характеризующих количество рекомендуемых к проведению исследований, и временные характеристики назначений стало возможно оценивать качество предоставляемой медицинской помощи.

3. Для имитации рефлексии при работе логического решателя были выделены три основных вероятностных компонента: экспертная оценка вероятности, значения убедительности и достоверности из клинических рекомендаций, а также статистическая вероятность возникновения события, рассчитанная на основе ретроспективного анализа электронных медицинских карт пациентов с подходящей моделью заболевания. Для согласования этих вероятностей была применена нормировочная шкала и сигмоидная функция, позволившая при наличии разнородных вероятностных характеристик выдавать конечный результат, согласующийся со спецификой механизмов принятия врачебных решений.

4. На основе выделенных пользовательских сценариев, компонентов архитектуры онтологической модели, а также математических методов преобразования вероятностных характеристик был сформирован алгоритм работы логического решателя, позволивший реализовать выделенные сценарии, а также подтвердить работоспособность ИСППВР на ретроспективных данных.

Дополнительная информация

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: статья опубликована без финансовой поддержки.

Статья поступила 22.10.2018 г.

Принято к публикации: 19.02.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гусев А.В., Зарубина Т.В. Поддержка принятия врачебных решений в медицинских информационных системах медицинской организации. Врач и информационные технологии. 2017; (2): 60–72. / Gusev A.V., Zarubina T.V. Clinical Decisions Support in medical information systems of a medical organization. Vrach i informacionnie tehnologii [in Russ]. 2017; (2): 60–72.
2. Зарубина Т.В. Актуальные вопросы внедрения информационных технологий в здравоохранении. Вестник Росздравнадзора. 2018; (3): 20–6 / Zarubina T.V. Topical issues of introduction of information technologies in health care. Vestnik Roszdravnadzora [in Russ]. 2018; (3): 20–6.
3. Бойко Е.Л. Цифровое здравоохранение. Вестник Росздравнадзора. 2018; (3): 5–9. / Boiko E.L. Digital healthcare. Vestnik Roszdravnadzora [in Russ]. 2018; (3): 5–9.
4. Берштейн Л.С., Карелин В.П., Целых А.Н. Модели и методы принятия решений в интегрированных интеллектуальных системах: монография. Изд-во РГУ; 1999. 268 стр. / Bershtein L.S., Karelin V.P., Celih A.N. Models and methods of decision-making in integrated intelligent systems: monograph [in Russ]. RSU; 1999. 268 p.
5. Киселев К.В., Потехина А.В., Осеева М.К., Ноева Е.А., Выборов О.Н., Зорин А.В., Швырев С.Л., Мартынюк Т.В., Зарубина Т.В., Чазова И.Е. Разработка номенклатуры понятий для системы поддержки принятия врачебных решений в области диагностики стенокардии I–IV функциональных классов. Евразийский кардиологический журнал. 2018; (3): 14–25. / Kiselev K.V., Potehina A.V., Osyaeva M.K., Noeva E.A., Vborov O.N., Zorin A.V., Shvirev S.L., Martinyuk T.V., Zarubina T.V., Chazova I.E. Development of concepts nomenclature for clinical decision support system in diagnostics of angina pectoris. Eurasian heart journal [in Russ]. 2018; (3): 14–25.
6. Киселев К.В., Потехина А.В., Осеева М.К., Ноева Е.А., Выборов О.Н., Зорин А.В., Швырев С.Л., Мартынюк Т.В., Зарубина Т.В., Чазова И.Е. Разработка архитектуры базы знаний системы поддержки принятия врачебных решений, основанной на графовой базе данных. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2018; (3): 42–48. / Kiselev K.V., Potehina A.V., Osyaeva M.K., Noeva E.A., Vborov O.N., Zorin A.V., Shvirev S.L., Martinyuk T.V., Zarubina T.V., Chazova I.E. Development of knowledge base architecture for clinical decision support system based on graph database. Medical Technologies. Assessment and Choice [in Russ]. 2018; 3(3): 42–48.
7. Кобринский Б.А. Нечеткость в клинической медицине и необходимость ее отражения в экспертных системах. Врач и информационные технологии. 2016; (5): 6–14. / Kobrinskii B.A. Fuzzy in clinical medicine and the need to reflect in expert systems. Vrach i informacionnie tehnologii [in Russ]. 2016; (5): 6–14.
8. Кобринский Б.А. Нечеткость и факторы уверенности вербальных и визуальных экспертных знаний. Нечеткие системы, мягкие вычисления и интеллектуальные технологии (НСМВИТ-2017). Санкт-Петербург; 2017. p. 83–91. / Kobrinskii B.A. Fuzzy and certainty factor of verbal and visual expert knowledge. Nchetkie sistemi myagkie vychisleniya i intellektualnie tehnologii. Saint Petersburg [in Russ]; 2017. p. 83–91.
9. Кон М. Пользовательские истории: гибкая разработка программного обеспечения: [пер. с англ.]. Вильямс; 2012. Доступно: <https://books.google.ru/books?id=rMC1kgEACAAJ> / Kon M. User Stories Applied: For Agile Software Development. Williams [in Eng]; 2012. Available from: <https://books.google.ru/books?id=rMC1kgEACAAJ>
10. Vlasenko J., Abrahamsson P., Pedrycz W., Moser R., Fronza I. Predicting Development Effort from User Stories. 2011 International Symposium on Empirical Software Engineering and Measurement [Интернет]. IEEE; 2011 [процитировано 2019 Фев 15]. p. 400–3. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/document/6092598> // Vlasenko J., Abrahamsson P., Pedrycz W., Moser R., Fronza I. Predicting Development Effort from User Stories. In: 2011 International Symposium on Empirical Software Engineering and Measurement [Internet] [in Eng]. IEEE; 2011 [cited 2019 Feb 15]. p. 400–3. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/document/6092598/>
11. Тиханьчев О.В. О методах координации в системах поддержки принятия решений. Прикладная информатика. Научные статьи. 2018; (3)(75): 8 / Tihanichev O.V. Coordination ways in decision support systems. Journal of applied informatics [in Russ]. 2018; (3) (75): 8.
12. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Стабильная ишемическая болезнь сердца: Клинические рекомендации [Интернет]. 2016 [процитировано 2018 Апр 3]. Доступно: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/133> / Ministry of Health of Russian Federation. Ischemic heart disease: clinical recommendations [Internet] [in Russ]. 2016 [cited 2018 Apr 3]. Available from: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/133>
13. Farhadi F. Learning activation functions in deep neural networks (Masters thesis, École Polytechnique de Montréal) [Интернет]. Montreal: UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL; 2017. 171 стр. Доступно: https://publications.polymtl.ca/2945/1/2017_FarnoushFarhadi.pdf / Farhadi F. Learning activation functions in deep neural networks (Masters thesis, École Polytechnique de Montréal) [Internet] [in Eng]. Montreal: UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL; 2017. 171 p. Available from: https://publications.polymtl.ca/2945/1/2017_FarnoushFarhadi.pdf
14. Кобринский Б.А. Рефлексия и нечеткие представления в медицинских системах искусственного интеллекта. Рефлексивное управление. Тезисы международного симпозиума. 2000. стр. 85–86. / Kobrinskii B.A. Reflection and fuzzy representation in medical system soft artificial intelligence. Reflexive management. Theses of the international Symposium [in Russ]. 2000. p. 85–86.

Сведения об авторах:

Киселев Кирилл Владимирович

аспирант кафедры медицинской кибернетики и информатики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Ноева Елена Александровна

старший научный сотрудник отдела ХИБС ИКК им. А.Л. Мясникова, канд. мед. наук

Выборов Олег Николаевич

научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, канд. мед. наук

Authors:

Kiselev Kirill Vladimirovich

PhD candidate at the Department of Medical Cybernetics and Informatics, Pirogov Russian National Research Medical University

Noeva Elena Alexandrovna

Senior Researcher at the Department of CIHD, National Medical Research Center of Cardiology, PhD

Vyborov Oleg Nikolaevich

Research Fellow at the Department of Pulmonary Hypertension and Heart Disease, National Medical Research Center of Cardiology, PhD

Зорин Андрей Владимирович

научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, канд. мед. наук

Потехина Александра Викторовна

младший научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, канд. мед. наук

Осяева Мария Константиновна

лаборант-исследователь отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова

Мартынюк Тамила Витальевна

руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, д-р мед. наук

Зарубина Татьяна Васильевна

заместитель директора по информатизации в здравоохранении ЦНИИОИЗ Минздрава РФ, заведующая кафедрой медицинской кибернетики и информатики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, д-р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

ул. Островитянова, д. 1, Москва 117997, Российская Федерация

Тел.: +7 (964) 515-68-86

E-mail: kirillkiselev@pm.me

Zorin Andrey Vladimirovich

Research Fellow at the Department of Pulmonary Hypertension and Heart Disease, National Medical Research Center of Cardiology, PhD

Potekhina Alexandra Viktorovna

Junior Researcher at the Department of Pulmonary Hypertension and Heart Disease, National Medical Research Center of Cardiology, PhD

Osyaeva Maria Konstantinovna

Laboratory Assistant-Researcher at the Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, National Medical Research Center of Cardiology, PhD

Martyniuk Tamila Vitalyevna

Head of the Department of Pulmonary Hypertension and Heart Disease, National Medical Research Center of Cardiology, Doctor of Medical Sciences

Zarubina Tatyana Vasilievna

Deputy Director for Informatization in Health Care of the Central Research Institute of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Department of Medical Cybernetics and Informatics, Pirogov Russian National Research Medical University, Doctor of Medical Sciences, Professor

Address for correspondence:

Ostrovityanova st., 1, Moscow 117997, Russian Federation

Tel.: +7 (964) 515-68-86

E-mail: kirillkiselev@pm.me

Развитие стратегий профилактики неинфекционных заболеваний

О.Л. Задворная, К.Н. Борисов

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Минздрава России, Москва, Россия

В статье рассматривается европейская политика ВОЗ в области профилактики неинфекционных заболеваний, а также развитие мер борьбы с неинфекционными заболеваниями в Российской Федерации. Определены стратегические направления развития профилактики неинфекционных заболеваний с середины XX века по настоящее время, обоснована актуальность профилактической работы с населением, поиска эффективных путей организации мероприятий по предупреждению, раннему выявлению и снижению влияния поведенческих факторов риска неинфекционных заболеваний, необходимости дальнейшего совершенствования работы по формированию здорового образа жизни населения, активного вовлечения каждого гражданина в процесс формирования ответственного отношения к своему здоровью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: профилактика неинфекционных заболеваний, факторы риска, укрепление здоровья, формирование здорового образа жизни.

Для цитирования: Задворная О.Л., Борисов К.Н. Развитие стратегий профилактики неинфекционных заболеваний. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019; 1 (35): 43–49. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.043-049

Development of Prevention Strategies for Non-Communicable Diseases

O.L. Zadvornaya, K.N. Borisov

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (RMACPE), Moscow, Russia

The European region WHO policy on the prevention of non-communicable diseases, and also the development of national efforts to combat non-communicable diseases in the Russian Federation, are considered in the article. The strategic directions in the evolution of the prevention of non-communicable diseases are described from the middle of the XX century until now. The relevance of scheduled preventive activities with the population and identification of effective ways to implement the prevention strategies, to diagnose at earlier stages and to reduce the impact of behavioral risk factors for the non-communicable diseases are justified. The need for further developments in the work on the formation of a healthy lifestyle, active involvement of each individual in the process of the formation of a responsible attitude to the health are proved.

KEYWORDS: prevention of non-communicable diseases, risk factors, health promotion, the formation of a healthy lifestyle.

For citation: Zadvornaya O.L., Borisov K.N. Development of Prevention Strategies for Non-Communicable Diseases. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2019; 1(35): 43–49. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.043-049

ВВЕДЕНИЕ

Формирование здорового образа жизни граждан Российской Федерации – приоритетная задача государства и отечественного здравоохранения^{1, 2}.

¹ Указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». [Decree of the President of the Russian Federation of May 7. 2018. No 204. "About the national purposes and strategic problems of development of the Russian Federation until 2024". URL: <http://www.base.garant.ru>].

² Постановление Правительства Российской Федерации от 26 декабря 2017. № 1640 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения». [The resolution of the Government of the Russian Federation of December 26. 2017. No 1640 «About the approval of the state program of the Russian Federation "Development of health care"». URL: <http://www.base.garant.ru>].

Мероприятия по охране здоровья населения на групповом и популяционном уровнях подвержены влиянию закономерностей возникновения и распространения заболеваний различной этиологии, меняющихся технологий и социальных ценностей.

На протяжении длительного времени значительную часть в структуре заболеваемости и смертности населения занимали инфекционные эпидемии [1].

В 40-х годах XX века активно формируется новое научное направление, предметом изучения которого становятся неинфекционные заболевания. Эпидемиология неинфекционных заболеваний – система знаний о причинах, условиях возникновения и распространения неинфекционной заболеваемости среди населения для разработки и проведения профилактических мероприятий [1, 2].

В начале 70-х годов произошел эпидемиологический переход в виде радикального изменения доминирующего

типа заболеваемости и смертности населения – на первый план вышли неинфекционные заболевания [2].

В Российской Федерации неинфекционные заболевания формируют около 45% случаев первичной заболеваемости, 61% – инвалидности и являются причиной около 75% преждевременной смертности населения трудоспособного возраста [3].

Вероятность развития неинфекционных заболеваний, снижения качества и продолжительности жизни тесно связана с факторами риска. Коррекция поведенческих факторов риска позволяет снизить вероятность развития заболеваний, их прогрессирование, предотвратить преждевременную смертность населения [3, 4].

Европейская политика ВОЗ в области профилактики неинфекционных заболеваний

Европейская стратегия Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по профилактике и борьбе с неинфекционными заболеваниями широко поддерживается международным сообществом. Европейская политика направлена на поддержку деятельности государства и общества в области сохранения и улучшения здоровья населения. В основе профилактики и борьбы с неинфекционными заболеваниями лежат комплексные меры, направленные на предупреждение развития и прогрессирования неинфекционных заболеваний посредством укрепления здоровья, коррекции провоцирующих факторов риска неинфекционных заболеваний [5].

В 2009 г. ВОЗ подтвердила взаимообусловленность развития неинфекционных заболеваний с факторами риска [6] (табл. 1).

Профилактика наиболее существенных факторов риска неинфекционных заболеваний, по мнению ВОЗ, является основой системы факторной профилактики неинфекционных заболеваний [3, 5, 6].

Согласно Московской декларации Первой глобальной министерской конференции по здоровому образу жизни и неинфекционным заболеваниям (2011 г.) инновационным стратегическим подходам ВОЗ к реализации политики в области здравоохранения (2012 г.) профилактика и контроль неинфекционных заболеваний требуют регулирования и реализации широкого ряда многоуровневых и межсекторальных (межведомственных) мер, направленных на весь спектр детерминант неинфекционных заболеваний с целью создания необходимых условий для ведения здорового образа жизни. Это включает в себя не только массовое продвижение здорового образа жизни, но и обеспечение условий для его реализации посредством соответствующего законодательного, политического и экономического обеспечения, создания системы медицинских мер профилактики и раннего выявления заболеваний на самой ранней стадии [5, 7, 8].

В 2013 г. Всемирной ассамблеей здравоохранения принят Глобальный план действий по профилактике и борьбе с неинфекционными заболеваниями на 2013–2020 гг., направленный на совершенствование деятельности систем здравоохранения в области профилактики и борьбы с неинфекционными заболеваниями. В таблице 2 представлены основные тенденции по достижению целевых ориентиров Европейской политики «Здоровье–2020», направленные на снижение преждевременной смертности населения от неинфекционных заболеваний [9, 10, 11].

Таблица 1 Факторы риска основных неинфекционных заболеваний

Table 1 Risk factors for the major non-communicable diseases

Факторы риска / Risk factor	Сердечнососудистые заболевания / Cardiovascular diseases	Сахарный Диабет / Diabetes	Онкологические заболевания / Cancers	Хронические заболевания органов дыхания / Chronic respiratory diseases
Курение / Tobacco use	+	+	+	+
Потребление алкоголя / Harmful use of alcohol	+		+	
Нерациональное питание / Unhealthy diet	+	+	+	+
Низкая физическая активность / Low physical activity	+	+	+	+
Ожирение / Obesity	+	+	+	+
Повышенное АД / Raised blood pressure	+	+		
Повышенное содержание глюкозы в крови / Raised blood glucose	+	+	+	
Повышенный уровень холестерина в крови / Raised cholesterol	+	+	+	

Таблица 2 Целевые ориентиры Европейской политики «Здоровье–2020», направленные на снижение преждевременной смертности от неинфекционных заболеваний

Table 2 Strategic objectives of the WHO European Policy framework “Health–2020” on the reduction of premature mortality from non-communicable diseases

Добровольные глобальные цели Европейской политики ВОЗ / Voluntary global targets of the WHO European Policy framework		Целевые показатели / Targets
1.	Общая смертность от основных неинфекционных заболеваний: сердечно – сосудистые заболевания, онкологические заболевания, хронические обструктивные заболевания легких, сахарный диабет / Mortality rate from major non-communicable diseases: cardiovascular diseases, cancers, chronic obstructive pulmonary diseases, diabetes	< на 25% < by 25%
2.	Потребление алкоголя / Harmful use of alcohol	< на 10% < by 10%
3.	Недостаточная физическая активность / Insufficient physical activity	< на 10% < by 10%
4.	Среднее потребление населением соли/натрия / Mean population intake of salt/sodium	< на 30% < by 30%
5.	Употребление табака среди лиц в возрасте от 15 лет и старше / Tobacco use among persons aged 15 years and older	< на 30% < by 30%
6.	Распространенность случаев повышенного артериального давления. Стабилизация целевых значений уровня артериального давления у граждан с гипертонической болезнью / Prevalence of raised blood pressure. Stabilising the blood pressure at the target values in hypertensive persons.	< на 25% > на 30% < by 25% > by 30%
7.	Число случаев диабета и ожирения / People with diabetes and obesity	стабилизация показателей / Stabilising the numbers
8.	Обеспечение лиц, имеющих соответствующие показания, надлежащей лекарственной терапией и консультированием врачами-специалистами для профилактики инфарктов и инсультов / Provision of drug therapy and specialist physician consultations to eligible people to prevent heart attacks and strokes	> на 50% > by 50%
9.	Достижение в учреждениях здравоохранения всех форм собственности уровня обеспечения основными лекарственными средствами и базовыми технологиями, необходимыми для лечения неинфекционных заболеваний / Availability of essential drugs and basic technologies required to treat major non-communicable diseases in both public and private facilities	> на 80% > by 80%

Воздействие на основные факторы риска (употребление табака и алкоголя, нездоровый рацион питания, недостаточная физическая активность, артериальная гипертензия, ожирение) и факторы окружающей среды позволяет предотвратить около 80% болезней сердечно-сосудистой системы, около 40% случаев онкологических заболеваний [6].

Шестьдесят шестая сессия Европейского регионального комитета ВОЗ (12–15 сентября 2016 г.) утвердила новый План действий по профилактике и борьбе с неинфекционными заболеваниями в Европейском регионе ВОЗ [12,13].

План выделяет приоритетные области действий на период 2016–2025 гг., которые помогут достичь глобальных и европейских целей по сокращению преждевременной смертности и бремени болезней, повышению качества жизни и обеспечению ожидаемой продолжительности здоровой жизни. План действий определяет основные приоритетные вмешательства на популяционном уровне, связанные с потребительским выбором в интересах здоровья путем применения финансовых и рыночных механизмов (табачная и алко-

гольная продукция, пищевые продукты); изменением рецептуры пищевых продуктов (соль, жиры, сахара); поддержкой физически активного образа жизни населения; содействием обеспечению чистым воздухом [14, 15, 16, 17, 18].

Основные приоритетные вмешательства на индивидуальном уровне направлены на оценку и сокращение кардиометаболического риска, раннее выявление и лечение заболевших [19].

Сокращение преждевременной смертности и снижение заболеваемости представляют собой актуальные задачи применительно к людям всех возрастов, однако, следует отметить, что в будущем, бремя болезней будет расти, в первую очередь, для людей старшего возраста. Необходимо обеспечить, чтобы люди старше 70 лет могли дольше, по сравнению с предшествующими поколениями, жить без инвалидности. Все более распространенными становятся сочетанные заболевания: по оценке ВОЗ, они встречаются примерно у 65% людей в возрасте старше 65 лет, в связи с чем требуются комплексные, ориентированные на пациентов, модели оказания медицинской помощи [8].

Реализация мер борьбы с неинфекционными заболеваниями в Российской Федерации

В 90-х гг. XX века активные меры по борьбе с неинфекционными болезнями в России проводились в рамках ряда международных интегрированных программ, включая проекты «CINDI», «TACIS», «Здоровые города, районы и поселки», реализуемые при участии Европейского регионального бюро ВОЗ [20]. Основная цель программ: разработка мер профилактики, направленных на борьбу с основными поведенческими факторами риска (курение, нерациональное питание, низкая физическая активность, злоупотребление алкоголем) и предотвращение основных неинфекционных заболеваний.

Международные программы проводились в сложный период перестройки нашей страны, когда система здравоохранения не располагала достаточными ресурсами для реализации профилактических программ. Проекты не имели государственной поддержки по их внедрению в практику, поэтому не оказали существенного влияния на здоровье населения России. В то же время основные задачи программ по привлечению внимания общества к проблеме, необходимости разработки стратегии, организационных форм и методов профилактики неинфекционных заболеваний были выполнены.

Анализ проводимых мероприятий по профилактике неинфекционных заболеваний населения в Российской Федерации в этот период времени свидетельствует об отсутствии полномасштабных мероприятий в связи с несовершенством законодательной и нормативно-правовой базы в области профилактики неинфекционных заболеваний, отсутствием целевого финансирования, научных разработок в этой области, единого порядка организации работы с населением, подходов к формированию мотивации населения к ведению здорового образа жизни, несовершенством инфраструктуры учреждений практического здравоохранения для проведения профилактической работы.

В настоящее время в Российской Федерации профилактика является приоритетным принципом охраны здоровья населения. Определены правовые, экономические и социальные меры, направленные на предупреждение возникновения, распространения и раннее выявление неинфекционных заболеваний, снижение риска их развития, предупреждение и устранение отрицательного воздействия на здоровье факторов внутренней и внешней среды. Формирование здорового образа жизни у граждан, начиная с детского возраста обеспечивается путем проведения мероприятий, направленных на информирование граждан о факторах риска для их здоровья, формирование мотивации к ведению здорового образа жизни, создание условий для ведения здорового образа жизни, включая занятия физической культурой и спортом. Все медицинские организации, принимающие участие в реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, должны обеспечивать проведение профилактических мероприятий, направленных на

предупреждение факторов риска развития заболеваний и их раннее выявление, а также проводить пропаганду здорового образа жизни и санитарно-гигиеническое просвещение населения³.

Сформирована единая система мероприятий по выявлению заболеваний и их факторов риска в рамках профилактических осмотров, диспансеризации и диспансерного наблюдения [21, 22].

Определен порядок организации и проведения мероприятий по профилактике неинфекционных заболеваний и формированию здорового образа жизни населения в медицинских организациях⁴.

Новый, географически удаленный офис ВОЗ по профилактике и борьбе с неинфекционными заболеваниями, открывшийся в Российской Федерации, призван способствовать активным действиям в 23 странах и значительно увеличивает потенциал Региона в проведении мероприятий, направленных на снижение преждевременной смертности.

В настоящее время в Российской Федерации реализуются три основные профилактические стратегии профилактики неинфекционных заболеваний:

I. Популяционная стратегия профилактики

Предполагает формирование здорового образа жизни населения посредством информирования о факторах риска неинфекционных заболеваний, мотивации граждан и обеспечение соответствующих условий для ведения здорового образа жизни на основе объединенных усилий органов законодательной и исполнительной власти, различных ведомств, общественных структур и организаций. Ключевую роль в решении поставленных задач играет система медицинской профилактики неинфекционных заболеваний и укрепления здоровья граждан Российской Федерации с использованием межведомственного взаимодействия в целях создания единой профилактической среды. Основными задачами межотраслевой стратегии профилактики неинфекционных заболеваний и формирования здорового образа жизни граждан являются: выявление и снижение распространенности основных факторов риска развития неинфекционных заболеваний и их детерминант; информирование населения о принципах ведения здорового образа жизни, развитие мотивации к их соблюдению; обеспечение необходимых условий для ведения гражданами здорового образа жизни и доступности их выполнения,

³ Федеральный закон от 21 ноября 2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [Federal law of November 21, 2011. No 323-FZ. "About bases of protection of public health in the Russian Federation". URL: <http://www.base.garant.ru>].

⁴ Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 19 августа 2009 № 597н «Об организации деятельности центров здоровья по формированию здорового образа жизни у граждан Российской Федерации, включая сокращение потребления алкоголя и табака». [The order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of August 19, 2009 No 597n "About the organization of activity of the centers of health for formation of healthy lifestyle at citizens of the Russian Federation, including reduction of consumption of alcohol and tobacco". URL: <http://www.base.garant.ru>].

включающих строительство мест активного отдыха, спортивных объектов, введение запрета на курение в общественных местах и другие меры.

В Российской Федерации реализуется информационно-коммуникационная стратегия по формированию здорового образа жизни, борьбе с потреблением алкоголя и табака, предупреждению и борьбе с немедицинским потреблением наркотических средств и психотропных веществ на период до 2020 года⁵.

Преимущества стратегии является массовый характер воздействия на население. Нет сомнения в том, что в результате хорошо организованных мероприятий по пропаганде здорового образа жизни в средствах массовой информации у миллионов зрителей, слушателей и читателей увеличивается объем знаний о здоровье и здоровом образе жизни. В то же время, средства массовой информации оказывают достаточно опосредованное влияние на здоровое поведение человека, что подтверждается рядом исследований отечественных и зарубежных авторов [23, 24, 25, 26, 27].

II. Профилактическая стратегия выявления лиц высокого риска и коррекции у них факторов риска неинфекционных заболеваний

Данная стратегия осуществляется, главным образом, на индивидуальном и групповом уровнях в рамках первичной медико-санитарной помощи, специализированной помощи и санаторно-курортного лечения. Важнейшими инструментами стратегии высокого риска являются диспансеризация и профилактические осмотры населения. Создана сеть школ здоровья, цель которых не только информировать население о пагубном влиянии факторов риска здоровья, но и изменить поведение пациентов с помощью влияния врача, помочь им приобрести здоровые привычки, сформировать отношение к курению, алкоголю, наркотикам, физической активности, питанию. ВОЗ связывает успехи современного здравоохранения в значительной мере с тем, насколько успешно в борьбе за здоровье сотрудничество врача и пациента. На смену традиционным патерналистским отношениям приходят отношения партнерства. Формирование ответственного отношения к здоровью требует совершенствования подходов работы с населением, моделей и методов обучения взрослых людей [23, 24].

III. Профилактическая стратегия вторичной профилактики

Включает раннюю диагностику, проведение лечебных мероприятий, в том числе с использованием высоко технологических вмешательств, у лиц, имеющих

доказанные неинфекционные заболевания, проведение превентивных мер по предупреждению рецидивов заболеваний за счет профилактики факторов риска и формирования здоровьесберегающей модели поведения.

Важным аспектом профилактики неинфекционных заболеваний является профилактика догоспитальной смертности. Основной путь снижения смертности вне стационаров – это обучение пациентов, имеющих неинфекционные заболевания или высокий (очень высокий) риск, не только принципам здорового образа жизни, но и информирование их об основных симптомах жизнеугрожающих состояний, обучение неотложным мерам самопомощи и взаимопомощи, своевременного вызова скорой медицинской помощи [21].

Государственная программа развития здравоохранения в Российской Федерации (2017–2025 гг.) включает приоритетный проект «Формирование здорового образа жизни (Укрепление общественного здоровья)» обеспечивает системность и комплексность проводимых в нашей стране мероприятий по профилактике неинфекционных заболеваний.

Заключение

В основе профилактики и борьбы с неинфекционными заболеваниями лежат комплексные меры, направленные на предупреждение их развития и прогрессирования посредством формирования здорового образа жизни, коррекции провоцирующих факторов риска, улучшения качества жизни населения, увеличения численности трудовых ресурсов и экономического потенциала страны.

Характерной особенностью здравоохранения стран Европейского региона является высокий уровень профилактической активности в борьбе с опасными для жизни неинфекционными заболеваниями, направленной на увеличение продолжительности жизни и снижение преждевременной смертности населения.

Формирование ответственного отношения к своему здоровью, ведение здорового образа жизни, коррекция и регулярный контроль факторов риска неинфекционных заболеваний на популяционном, групповом и индивидуальном уровнях – важнейшие направления государственной политики Российской Федерации в области охраны здоровья и важнейшие задачи профессиональной деятельности медицинских организаций.

Для увеличения продолжительности жизни и улучшения состояния здоровья, необходимо сделать каждого гражданина активным участником сохранения собственного здоровья, обеспечить доступность знаний о состоянии здоровья, мерах по его укреплению и предотвращению заболеваний. Для достижения поставленных целей необходимо совершенствовать профессиональную подготовку врачей всех специальностей в области профилактики неинфекционных заболеваний, форм и методов профилактической работы с населением.

⁵ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 сентября 2013 № 677 «Об утверждении Информационно-коммуникационной стратегии по формированию здорового образа жизни». [The order of the Ministry of Health of the Russian Federation of September 30. 2013. No 677 «About the adoption of Information and communication strategy for formation of healthy lifestyle». URL: <http://www.base.garant.ru>].

Дополнительная информация

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: статья опубликована без финансовой поддержки.

Статья поступила 09.10.2018 г.

Принято к публикации: 18.12.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология: Учебник / М.: 2007. [Infectious diseases and epidemiology: Textbook / Pokrovsky V.I., Pak S.G., Briko N.I., Danilkin B.K.M.: 2007. (In Russ.)].
2. Исупов В.А. Эпидемиологический переход в России: взгляд историка. Демографическое обозрение. 2016; 3(4): 82–92. [Isupov V.A. Epidemiological transition in Russia: look of the historian. Demographic review. 2016; 3(4): 82–92. (In Russ.) <https://demreview.hse.ru/article/view/3207/2789>].
3. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. Рекомендации. М.: 2013. [Prevention of chronic noninfectious diseases. Recommendation. M.: 2013.] URL: https://www.gnicpm.ru/UserFiles/Profilaktika_khronicheskikh_neinfekcionnykh_zabolevaniy.pdf].
4. Tulchinsky T.H., Varavikova E.A. The New Public Health. Second Edition. Amsterdam etc.: Elsevier, 2009. URL: https://booksite.elsevier.com/samplechapters/9780123708908/Sample_Chapters/01~Front_Matter.pdf
5. Задворная О.Л., Борисов К.Н. Реализация Европейской политики ВОЗ в области сохранения и укрепления здоровья граждан в Российской Федерации. В сборнике научных трудов по итогам IV Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы и достижения в медицине». Самара, 2017; 47–52. [Zadvornaya O.L., Borisov K.N. Implementation of the European policy of WHO in the field of preservation and promotion of health of citizens in the Russian Federation. Collection of scientific works the IV International scientific-practical conference “Actual problems and achievements in medicine”. Samara: 2017; 47–52. (In Russ.) URL: <http://www.izron.ru/conference/med/iii>
6. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. World Health Organization: WHO Library Cataloguing in Publication. 2009. URL: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full-Eng.pdf
7. European action plan for strengthening public health capacities and services. World Health Organization.: European regional office of WHO. 2012. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/171770/RC62wd12rev1-Eng.pdf
8. Action Plan for implementation of the European Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2012–2016. World Health Organization.: European regional office of WHO. 2012. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/346330/NCD.pdf
9. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020 / World Health Organization: 2014. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94384/9789241506236.pdf>
10. Health 2020. European policy framework and strategy for the 21st century. World Health Organization: European regional office of WHO. 2013. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/199532/Health2020-Long.pdf
11. Promoting health, preventing disease. The economic case. Edited by D. McDaid, F. Sassi, S. Merkur. World Health Organization: European regional office of WHO. 2013. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/283695/Promoting-Health-Preven-Eng.pdf
12. The report on a condition of health care in Europe. 2015. Target reference points and broader prospect – new boundaries in work with actual data. World Health Organization: European regional office of WHO. 2015. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/293739/European-health-report-2015-full-book-pdf
13. Integrating NCDs into UNDAFs global baseline and global target which the World Health Organization will use as a measure for implementing its NCD programmer. World Health Organization. 2015. URL: <http://www.euro.who.int/nmh/ncd-task-force/ncd-in-undaf-201410-Eng.pdf>
14. Roadmap of actions to strengthen implementation of the WHO Framework Convention on Tobacco Control in the European Region 2015–2025: making tobacco a thing of the past. World Health Organization: European regional office of WHO. 2015. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/282962/65wd10e_Tobacco_150475.pdf
15. European action plan to reduce the harmful use of alcohol 2012–2020. World Health Organization: European regional office of WHO. WHO Europe. 2012. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/178163/E96726.pdf
16. Plan of action for food and nutrition policy for 2015–2020. World Health Organization: European regional office of WHO. 2015. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/282961/150474.pdf
17. Strategy for physical activity in the who European region. 2016–2025. Organization: European regional office of WHO. 2015. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/283845/65wd09r_PhysicalActivityStrategy_150474.pdf
18. Окружающая среда и здоровье в Европейском регионе ВОЗ: достижения, трудности и извлеченные уроки. World Health Organization: European regional office of WHO. 2015. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/283847/65wd11r_Environment_and_Health_150474.pdf
19. Cardiovascular disease and diabetes: policies for better health and quality of care. OECD Health Policy Studies. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development. 2015. doi:10.1787/9789264233010-en
20. Авалиани С.Л., Автандилов А.Г., Борисов К.Н., Задворная О.Л., Хотимченко С.А. Формирование здорового образа жизни. Руководство. М.: 2014. [Avaliani S.L., Avtandilov A.G., Borisov K.N., Zadvornaya O.L., Hotimchenko S.A. Formation of a healthy lifestyle. M.: 2014. (In Russ.)]
21. Бойцов С.А., Драпкина О.М., Калинина А.М. Организация проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения. Методические рекомендации по практической реализации приказа Минздрава России от 26 октября 2017 № 869н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения». М. 2017. [Boytsov S.A., Drapkina O.M., Kalinina A.M. “Organization of carrying out medical examination of certain groups of adult population”. Methodical recommendations about implementation of the order of the Russian Ministry of Health of October 26. 2017 No. 869n “About the statement of an order of carrying out medical examination of certain groups of adult population”. M. 2017.]
22. Омеляновский В.В., Мельникова Л.С., Авксентьева М.В. Эволюция смысловой нагрузки определений «диспансеризация и диспансерное наблюдение»: история и действительность. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2017; (4): 39–45. [Omelyanovsky V.V., Melnikova L.S., Avxentyeva M.V. On the Evolution of Terms “Dispanserization and Dispensary Follow-up”: History and Reality. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2017; (4): 39–45. (In Russ.)]
23. Лопатина М.В., Драпкина О.М. Грамотность в вопросах здоровья выходит на передовые позиции повестки дня в профилактике и контроле неинфекционных заболеваний. Профилактическая медицина. 2018; 21(3): 31–37. [Lopatina M.V. Drapkina O.M. The literacy in health issues comes to the advanced positions of the agenda in prevention and control of noninfectious diseases. Russian journal of Preventive medicine. 2018; 21 (3): 31–37. (In Russ.) doi.org/10.17116/profmed.201821331.]

24. Гулевич И.П., Кривелевич Е.Б., Хан И.С. Программа выбора оптимальной стратегии и критерии оценки эффективности профилактики неинфекционных заболеваний. Тихоокеанский медицинский журнал. 2011; (3): 64–67. [Gulevich I.P., Krivelevich E.B., Khan I.S. Program of the choice of optimum strategy and criteria for evaluation of efficiency of prevention of noninfectious diseases. Pacific Medical Journal. 2011; (3): 64–67. (In Russ.)]
25. Harris D.M., Guten S. Health-protective behavior: An exploratory study. J Health Soc Behav. 1979; 20 (1): 17–29. doi:10.2307/2136475.
26. Weinstein N.D., Klein W.M. Unrealistic optimism: Present and future. J. Soc.Clin. Psychol. 1996; 15(1): 1–8. doi:10.1521/jscp.1996.15.1.1.
27. Weinstein N.D., Klein W.M. Resistance of personal risk perceptions to debasing interventions. Health Psychol. 1995; 14(2): 132–140. doi: 10.1037/0278–6133.14.2.132.

Сведения об авторах:**Задворная Ольга Леонидовна**

заведующая кафедрой организации здравоохранения и общественного здоровья ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, д-р мед. наук, профессор

Борисов Константин Николаевич

доцент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, канд. мед. наук

Адрес для переписки:

ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва 125993, Российская Федерация
Тел.: +7 (499) 459-89-63
E-mail: olga-l-zadvornaya@mail.ru

Authors:**Zadvornaya Olga Leonidovna**

Head of the Department of the Healthcare and Public Health, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (RMAPE), Doctor of Medical Sciences, Professor

Borisov Konstantin Nikolaevich

Assistant Professor at the Department of Healthcare and Public Health, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (RMAPE), PhD

Address for correspondence:

Barrikadnaya st., 2/1, bld. 1, Moscow 125993, Russian Federation
Tel.: +7 (499) 459-89-63
E-mail: olga-l-zadvornaya@mail.ru

К проблеме повышения эффективности стратегического управления в здравоохранении

С.И. Двойников, С.В. Архипова

Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, Россия

Введение. Современное здравоохранение является лидером в социальной сфере по количеству проектов, реализуемых в рамках государственно-частного партнерства. Мониторинг реализации стратегических проектов свидетельствует о выполнении основных показателей «дорожной карты». Несмотря на это, в целом экспертами дается негативная оценка уровня доступности и качества медицинской помощи.

Материал и методы. В статье представлен опыт использования Системы сбалансированных показателей в качестве инструмента, обеспечивающего взаимосвязь между целевыми стратегическими показателями здравоохранения и показателями деятельности отдельных медицинских организаций. Обоснованы принципы согласования и сбалансированности отдельных элементов системы. Проведен анализ методов установления статистически значимой причинно-следственной связи между показателями. Предложена общая модель оценки эффективности реализации стратегических целей с учетом сложившейся «трехуровневой» системы оказания медицинской помощи.

Результаты. Представленная структуризация и декомпозиция стратегических целей может быть использована менеджерами медицинских организаций при разработке собственных стратегий. Сделан вывод о необходимости дальнейшей детализации методологии получения объективной информации об успешности стратегического управления в здравоохранении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: стратегическое управление; эффективность; медицинская организация; анализ; факторы; система сбалансированных показателей.

Для цитирования: Двойников С.И., Архипова С.В. К проблеме повышения эффективности стратегического управления в здравоохранении. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019; 1 (35): 50–55. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.050-055

To the Problem of Increased Efficiency in Health Care Strategic Management

S.I. Dvoynikov, S.V. Arhipova

Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Samara, Russia

Introduction. Modern health care is a leader in the social sector in terms of the number of public-private partnership projects. Monitoring of the implementation of strategic projects proves that the targets on the key indicators of the road map are reached. However, experts give a negative assessment of the availability and quality of medical care.

Methods. The article describes the experience of using the balanced scorecard as an instrument for linking the key health care indicators and performance indicators of individual health facilities. Principles underlying cohesion and balance of the separate elements of the system are justified. Methods for identifying a statistically significant causal relationship between indicators are analyzed. A general model for the assessment of the attainment of the strategic goals by taking into account the three-level healthcare system is proposed.

Results. The presented details on the structure of indicators could be used by managers of health facilities for the development of their own strategies. The article concluded that further specification on the methodology of obtaining objective information to assess the success in health care strategic management is necessary.

KEYWORDS: strategic management; efficiency; a health facility; evaluation; factors; balanced scorecard.

For citations: Dvoynikov S.I., Arhipova S.V. To the Problem of Increased Efficiency in Health Care Strategic Management. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2019; 1(35): 50–55. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.050-055

ВВЕДЕНИЕ

Современное здравоохранение, развиваясь в условиях стратегического управления, является лидером по количеству проектов, реализуемых в рамках государственно-частного партнерства, находящихся на разных

стадиях проработки с общей суммой привлекаемых инвестиций в федеральную инфраструктуру около 10 млрд рублей [1].

Проект Стратегии развития здравоохранения до 2025 года [2] подтверждает необходимость дальнейшего обеспечения подготовительных «структурных

преобразований» для последующего строительства Национальной пациент-ориентированной системы здравоохранения.

Своевременной выработке экспертных мер в рамках повышения эффективности и результативности, объективной координации и согласования проводимых мероприятий способствует мониторинг промежуточных результатов реформы, осуществляемый по показателям «дорожной карты». Однако из-за отсутствия законодательно закрепленных показателей и целевых индикаторов, отражающих эффективность системы здравоохранения на различных уровнях [3], а так же «четкого механизма реализации, мониторинга и контроля» [4], неразвитой методологии стратегического планирования [5], характеризующейся отсутствием необходимой иерархии, последовательности и взаимосвязанности основных ее документов, применяемый метод дорожного картирования ориентирует медицинские организации на работу не на результат, а на достижение показателя [6].

Вследствие этого, несмотря на выполнение основных показателей «дорожной карты», экспертами различного уровня дается негативная оценка доступности и качества медицинской помощи [7].

В связи с этим, для эффективной реализации стратегических целей и задач в долгосрочной перспективе, а также контроля выполнения планируемых мероприятий на всех уровнях управления, актуальной проблемой остается необходимость адаптации, развития, внедрения и накопления опыта применения инструментов стратегического управления в организации отрасли.

В настоящее время одним из таких инструментов в различных секторах экономики является Система сбалансированных показателей (ССП). [8] Имеющийся опыт использования этой методологии позволяет говорить об универсальности и применимости ССП на различных уровнях стратегического управления, в том числе в сфере здравоохранения [9].

Целью нашей работы стало использование методологии ССП для установления взаимосвязи стратегических целей развития системы здравоохранения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе были использованы основные принципы целеполагания: иерархичности и декомпозиции, ориентированные на макро- (федеральный, региональный и муниципальный) и мезоуровни управления (уровень медицинских организаций). Условием применения разрабатываемой модели было стратегическое ориентирование всех медицинских организаций, учитывающих собственные потребности и ресурсный потенциал для реализации стратегий, ориентированных на специфику развития региона.

Отправной точкой целеполагания стало изучение государственных документов стратегического планирования, использование метода «дерева целей» и построение графической модели «дерева целей» регионального здравоохранения с учетом сложившейся «трехуровневой» системы оказания медицинской помощи.

В связи с этим была выделена главная стратегическая цель развития отечественного здравоохранения в долгосрочном периоде – «формирование Национальной системы здравоохранения, объединяющей все ведомства и медицинские организации и работающей в рамках единых требований к качеству и доступности медицинской помощи, квалификации медицинских работников».

Выбор соответствующих типовых стратегических целей осуществлялся в рамках вступления в силу Постановления Правительства Российской Федерации № 1640 от 26.12.2017 г. «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения». В результате подцелями макроуровня стали: обеспечение доступности медицинской помощи и повышение эффективности медицинских услуг, объемы, виды и качество которых соответствуют уровню заболеваемости и потребностям населения, передовым достижениям медицинской науки.

Исходя из анализа существующих методик структурирования целей, затрагивающих в основном уровень организации, и не рассматривающих уровень региона, дальнейшая дифференциация стратегических целей проводилась с позиции дедуктивной логики по принципу «система–подсистема», «программа – подпрограмма» и каскадировалась на сформированные уровни системы оказания медицинской помощи: первичной медико-санитарной помощи (I уровень), специализированной медицинской помощи (II уровень), высокотехнологичной медицинской помощи (III уровень). На этом же этапе предполагалось согласование федеральных и региональных целей путем «достраивания» отдельных компонентов (рис. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С учетом агрегирования приоритетных однородных целей, были определены цели для государственных бюджетных учреждений здравоохранения, оказывающих первичную медико-санитарную помощь населению (**1-й уровень оказания медицинской помощи**):

1. Увеличение продолжительности активной жизни населения за счет формирования здорового образа жизни, мотивации на сохранение здоровья и профилактики заболеваний;
2. Создание условий для оказания доступной и качественной медицинской помощи детям и матерям;
3. Снижение заболеваемости населения социально значимыми заболеваниями*;
4. Повышение выявляемости больных злокачественными новообразованиями на I и II стадиях заболевания;
5. Повышение выявляемости больных туберкулезом на ранней стадии;
6. Снижение распространенности инфекционных заболеваний путем проведения иммунизации населения в соответствии с национальным календарем профилактических прививок;
7. Снижение смертности населения за счет профилактики развития депрессивных состояний и суицидального поведения;



Рисунок 1. Иерархические уровни «дерева целей».

Figure 1. Hierarchy of objectives tree.

8. Повышение доступности и качества первичной медико-санитарной помощи, в том числе в неотложной форме;

9. Повышение удовлетворенности населения качеством оказания первичной медико-санитарной помощи.

Для уровня, характеризующего развитие специализированной медицинской помощи, были сформированы следующие цели (**2-й уровень оказания медицинской помощи**):

1. Повышение качества жизни неизлечимых больных;
2. Повышение эффективности медицинских услуг;
3. Снижение смертности населения от социально значимых заболеваний¹;

4. Снижение времени ожидания скорой медицинской помощи;

5. Развитие комплексной системы профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при психических расстройствах;

6. Повышение продолжительности и качества жизни лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, гепатитами В и С;

7. Повышение доступности и качества оказания специализированной медицинской помощи.

Соответственно, целями государственных бюджетных учреждений здравоохранения, оказывающих высокотехнологичную медицинскую помощь стали (**3-й уровень оказания медицинской помощи**):

1. Увеличение доступности высокотехнологичной медицинской помощи;

2. Обеспечение современного уровня качества и безопасности донорской крови и ее компонентов.

Таким образом, структура целей мезоуровня управления определялась структурой целей предыдущего уровня и предполагала достраивание «дерева целей» с учетом региональных особенностей развития здравоохранения с последующей разработкой системы показателей, носящей общесистемный характер, отражающий достижение запланированных результатов.

В связи с этим, в качестве методологии формирования и согласования всех иерархических уровней реализации стратегий в единую систему показателей, а так же установления иерархической взаимосвязи проектов, программ и мероприятий была использована Система сбалансированных показателей (рис. 2). Стратегические цели регионального здравоохранения, отражающие цели государственной политики в области развития здравоохранения страны служат основой для развертывания целей в рамках сформировавшейся трехуровневой системы оказания медицинской помощи. При этом выстраивание недостающих элементов необходимо для обеспечения промежуточного сбалансирования.

Использование ССП в качестве системообразующей факторов методологии было направлено на изучение взаимодействия медицинских работников с пациентами, а также охват основных сторон изучаемого явления путем установления границ целеполагания четырьмя

¹ Постановление Правительства РФ от 01 декабря 2004 г. № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и заболеваний, представляющих опасность для окружающих».

перспективами («Финансы», «Клиенты», «Внутренние бизнес-процессы», «Обучение и развитие»).

По мнению экспертов, переход от системы целей к системе показателей является ответственным и многоплановым процессом, нуждающимся в подготовительной работе с составлением исходного массива данных [10], а также в методическом и методологическом сопровождении взаимодействия медицинских организаций с системой управления в сфере здравоохранения.

В настоящее время отмечается расхождение перечня в многоуровневой системе показателей и индикаторов реализации современного законодательства в области стратегического развития здравоохранения, несогласованность их сбора, отсутствие единообразных определений [11].

В связи с этим, экспертами определено, что формирование единой сквозной системы показателей (индикаторов) на всех уровнях управления возможно только путем решения задачи взаимной увязки показателей (индикаторов)

Вследствие этого считаем рациональным при выборе показателей, определяющих результат стратегии и повышающих достоверность формируемой модели, первоначально изучать влияние того или иного фактора на конечный результат. Количественную взаимосвязь

между показателями оптимально устанавливать при помощи факторного анализа, как надежного инструмента исследования взаимосвязи социально-экономических факторов системы здравоохранения [12].

Предполагая, что в системе здравоохранения как в социальной сфере определяющие факторы преимущественно связаны с результатами не жестко детерминированной, а вероятностной или стохастической связью, наиболее оптимальными способами количественной оценки установления зависимостей и причинно-следственных связей будет применение метода парных сравнений и множественного корреляционно-регрессионного анализа.

В первом случае метод позволит, на основе экспертных данных, сравнить изучаемые объекты, определить количество причинно-следственных связей и исключить противоречивые показатели. При этом выбор показателей, включаемых в модель в качестве независимых $\{X_i\}$ и зависимых $\{Y_m\}$ переменных, может быть уже сделан на основе известных работ с учетом исследований специфики данного типа медицинских организаций.

Во втором – исследователь не только более точно сможет выявить факторные показатели, определить поведение результирующего показателя, выступающего

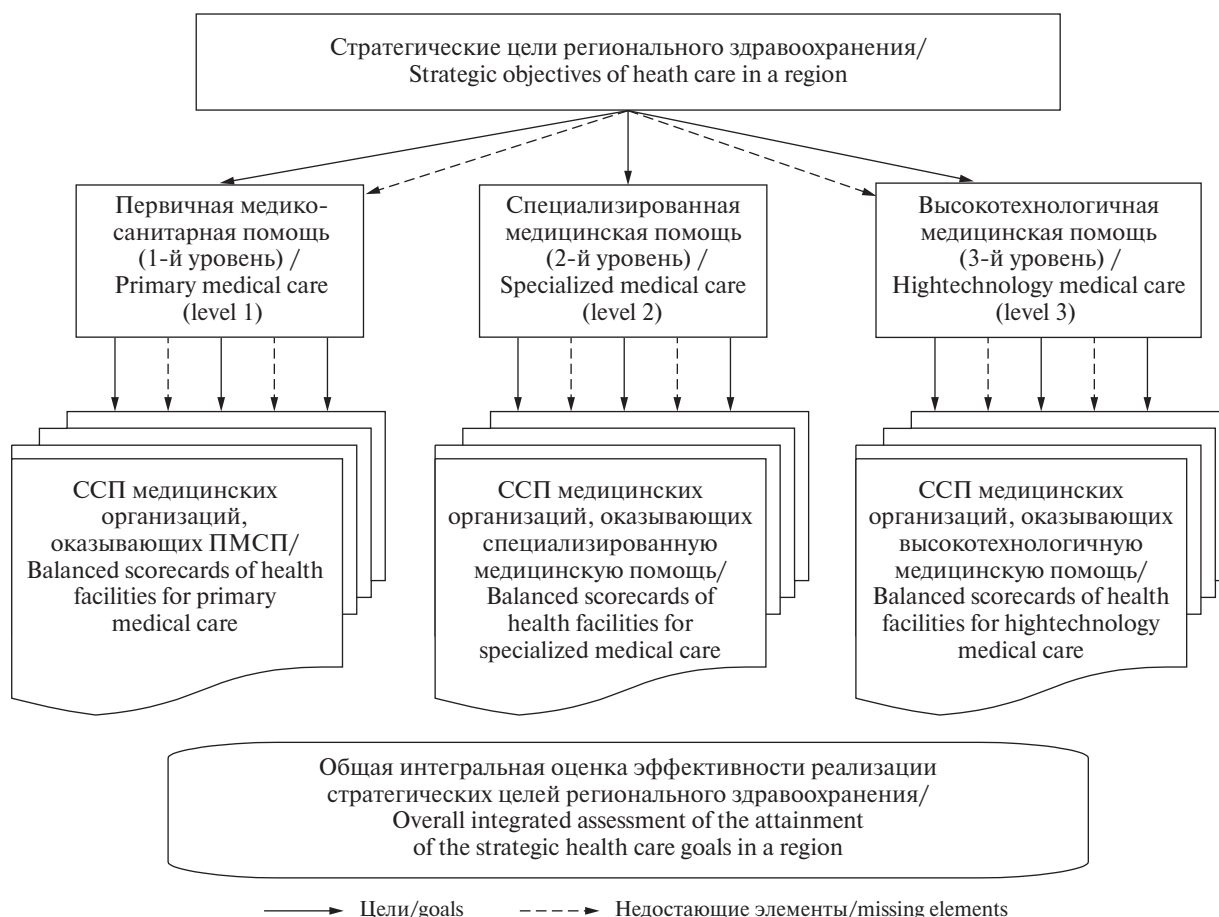


Рисунок 2. Графическая модель «дерева целей» регионального здравоохранения.

Figure 2. Graphical representation of a regional health care objectives tree model.

в качестве причины изменения его величины, но и сможет использовать его в качестве прогностического инструментария. В данном случае используемые приемы высшей математики позволят достоверно определить причины невыполнения целевых значений и обеспечить прозрачность причинно-следственной связи между разными уровнями целеполагания. Любой из этих способов может быть использован в механизме балансировки и формирования системы показателей.

Учитывая, что достоверный результат может характеризоваться только обобщающим (интегральным) показателем [13] на заключительном этапе необходимо провести интегральную оценку и придать ей процентное выражение от 0 до 100. Для этого после приведения показателей к сопоставимому, нормированному виду, необходимо провести их итоговое суммирование с учетом использования величины 100% – X_i (в случае разной интерпретации значений, например, рост значений показателя будет свидетельствовать об улучшении ситуации и наоборот).

Заключение

Таким образом, несмотря на то, что показанная в нашей работе реализация стратегии представляет собой общую модель, требующую конкретизации и дальнейших исследований, полученная система показателей, сбалансированная в рамках рассмотренного механизма, позволит объективно судить об успешности стратегического управления.

Исследуя проблему повышения эффективности стратегического управления в здравоохранении мы также пришли к выводу, что стратегическое планирование в государственном секторе представляет собой набор концепций, процедур, инструментов и методов. Использование общих подходов стратегического менеджмента для концептуализации контекста и сопоставления процессов с контекстом для получения желаемых результатов на практике должны применяться чувствительно и условно в конкретных ситуациях.

Дополнительная информация

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование выполнено без финансовой поддержки.

Статья поступила 23.10.2018 г.

Принято к публикации: 15.11.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Официальный сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации URL: <https://www.rosminzdrav.ru/> (дата обращения: 18.02.2019). [Official website of the Ministry of Health of the Russian Federation URL: <https://www.rosminzdrav.ru/>. In Russ. (Date of access: 18.02.2019)]
2. Проект Указа Президента Российской Федерации о Стратегии развития здравоохранения Российской Федерации. URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/036/956/original/project_Strategy.pdf?1516201947 (дата обращения: 18.02.2019). [Draft Decree of the President of the Russian Federation on the Health Care Development Strategy of the Russian Federation. URL: <https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/036/956/original/> (date of access: 18.02.2019). (In Russ.)]
3. Сергеева Н.М. О подходах к оценке эффективности функционирования медицинских организаций. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2017; 2(1): 72–76. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=11220>. [Sergeeva N.M. About approaches to assessing the effectiveness of the functioning of medical organizations. International Journal of Applied and Basic Research. 2017; (2)1: 72–76. (In Russ.)]
4. Глушко Е.К. Дорожные карты в государственном управлении. Право и государство. 2014; 11(119): 53–59. [Glushko E.K. Road maps in public administration. Law and state. 2014; 11(119): 53–59. (In Russ.)]
5. Материалы форума Социально-экономического развития субъектов РФ и муниципальных образований. URL: <http://bujet.ru/article/295144.php> (дата обращения: 18.02.2019). [Materials of the forum Socio-economic development of the subjects of the Russian Federation and municipalities. URL: <http://bujet.ru/article/295144.php> (date of access: 18.02.2019). (In Russ.)]
6. Черепанов М.А. Дорожная карта как инструмент управления развитием организации. Вопросы управления. 2014; (5): 53–60 URL: <http://vestnik.uapa.ru/ru/issue/2014/05/05/>. (дата обращения: 18.02.2019). [Cherepanov M.A. Roadmap as a tool for managing the development of an organization. Management issues. 2014; (5): 53–60. URL: <http://vestnik.uapa.ru/ru/issue/2014/05/> (date of access: 18.02.2019). (In Russ.)]
7. Вялков А.И., Сквирская Г.П., Сон И.М., Серегина И.Ф. Оценка эффективности и качества оказания первичной медицинской помощи населению. Вестник Росздравнадзора. 2016; (5): 62–66. [Vyalkov A.I., Skvirskaia G.P., Son I.M., Seregina I.F. Evaluation of the effectiveness and quality of primary health care to the population. Bulletin of Roszdravnadzor. 2016; (5): 62–66. (In Russ.)]
8. Каплан Р., Нортон Д. Сбалансированная система показателей. М.: Олимп-бизнес, 2003. [Kaplan R., Norton D. Balanced Scorecard. M.: Olimp-Business, 2003. (In Russ.)]
9. Бойченко Ю.Я., Бударин С.С., Никонов Е.А., Мелик-Гусейнов Д.В. Результаты внедрения стандарта качества управления ресурсами в учреждениях государственной системы здравоохранения города Москвы в 2014–2016 гг. Московская медицина. 2017; 5(20): 60–68. [Boychenko Yu. Ya., Budarin S.S., Nikonov E.A., Melik-Guseinov D.V. The results of the implementation of the quality standard of resource management in the institutions of the state healthcare system of the city of Moscow in 2014–2016. Moscow medicine. 2017; 5(20): 60–68. (In Russ.)]
10. Михайлова Ю.В., Сон И.М., Поликарпов А.В., Шикина И.Б., Вечорко В.И., Иванов И.В., Голубев Н.А. Оценка качества оказания и доступности медицинской помощи с использованием индексов благополучия медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь и имеющих прикрепленное население. Социальные аспекты здоровья населения. 2016; 5(51). DOI: 10.21045/2071-5021-2016-51-5-1. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/772/30/lang,ru/> [Mikhailova Yu. V., Son I.M., Polikarpov A.V., Shikina I.B., Vechorko V.I., Ivanov I.V., Golubev N.A. Assessment of the quality of provision and availability of medical care using the indices of well-being of medical organizations that provide primary health care and have an attached population. Social aspects of public health. 2016; 5:51. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/772/30/lang,ru/>. (date of access: 18.02.2019) (In Russ.)]
11. Кораблев В.Н., Дементьева Е.Л. Система показателей оценки эффективности медицинской помощи в здравоохранении. Дальневосточный медицинский журнал. 2014; (4): 94–98. [Korablev V.N., Dementieva E.L. The system of indicators to assess the effectiveness of medical care in health care. Far Eastern Medical Journal. 2014; (4): 94–98. (In Russ.)]

12. Зюкин Д.А., Репринцева Е.В., Сергеева Н.М. и др. Исследование взаимосвязи социально-экономических факторов развития системы здравоохранения региона. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016; 1(2): 218–221. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=8353> <http://vestnik.uapa.ru/ru/issue/2014/05/> (дата обращения 18.02.2019) [Zyukin D.A., Reprintseva E.V., Sergeeva N.M. et. al. The study of the relationship of socio-economic factors of development of the health system in the region. International Journal of Applied and Basic Research. 2016; 1(2): 218–221. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=8353> (date of access: 18.02.2019) (In Russ.)]
13. Курило О.А. Выбор оценочного показателя, характеризующего эффективность системы управления. Экономические и гуманитарные науки. 2012; 5(244): 15–19. [Kurilo O.A. The choice of the estimated indicator of the effectiveness of the management system. Economic and Human Sciences. 2012; 5(244): 15–19. (In Russ.)]

Сведения об авторах:**Двойников Сергей Иванович**

главный внештатный специалист – эксперт Минздрава России по управлению сестринской деятельностью, заведующий кафедрой сестринского дела ФГБОУ ВО Сам ГМУ Минздрава России, д-р мед. наук, профессор.

Архипова Светлана Викторовна

доцент кафедры сестринского дела ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, канд. мед. наук.

Адрес для переписки:

ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара 443099, Российская Федерация

Тел.: +7 (846) 332-54-06

E-mail: Arhipovas.v@mail.ru

Authors:**Dvoynikov Sergey Ivanovich**

Chief External Expert in Nursing Care Management, Ministry of Health, Head of the Department of Nursing Care, FSBEI HE SamSMU MOH Russia, Doctor of Medical Sciences, Professor

Arhipova Svetlana Viktorovna

Assistant Professor at the Department of Nursing Care, FSBEI HE SamSMU MOH Russia, PhD

Address for correspondence:

Chapaevskaya st., 89, Samara 443099, Russian Federation

Tel.: +7 (846) 332-54-06

E-mail: Arhipovas.v@mail.ru

Безопасность пациентов в хирургии.

Часть 2: Программа менеджмента качества хирургического лечения

А.М. Карсанов¹, Н.В. Полунина², Т.К. Гогичаев³

¹ Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г. Владикавказ, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

³ Министерство здравоохранения Республики Северная Осетия – Алания, г. Владикавказ, Россия

Авторами разработаны и сформированы в целостную «Программу менеджмента качества и безопасности пациентов в хирургии» (Программу) структурные компоненты и технологические элементы системного подхода к безопасности хирургических пациентов. Программа базируется на согласованной реализации широкого круга современных разделов системы здравоохранения: от внедрения принципа стандартизации, использования достижений доказательной медицины, применения прогрессивных хирургических технологий, разработки инновационных форм управления и информатизации до вопросов экономичности и высокой социальной эффективности. Программа призвана быть основой для обеспечения должного качества и максимально возможного уровня безопасности лечения хирургических пациентов в любой медицинской организации, в которой есть хирургическая служба, путем оптимизации процесса менеджмента качества.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: безопасность пациентов, менеджмент качества, хирургия, программа.

Для цитирования: Карсанов А.М., Полунина Н.В., Гогичаев Т.К. Безопасность пациентов в хирургии. Часть 2: Программа менеджмента качества хирургического лечения. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019; 1(35): 56–65. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.056-065

Patient Safety in Surgery.

Part 2: Surgical Treatment Quality Management Program

А.М. Karsanov¹, N.V. Polunina², T.K. Gogichaev³

¹ North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Ministry of Health of the Republic of North Ossetia – Alania, Vladikavkaz, Russia

The authors have developed and formed a holistic “Quality management and patient safety in surgery program” (Program) structural components and technological elements of a systematic approach to the safety of surgical patients. The Program is based on the coordinated implementation of a wide range of modern sections of the health care system: from the introduction of the principle of standardization, the use of advances in evidence-based medicine, the use of advanced surgical technologies, the development of innovative forms of management and informatization, to issues of efficiency and high social efficiency. The Program is designed to be the base for ensuring the proper quality and the highest possible level of safety in the treatment of surgical patients in any health facilities with surgical services, by optimizing the quality management process.

KEYWORDS: patient safety, quality management, surgery, program.

For citation: Karsanov A.M., Polunina N.V., Gogichaev T.K. Patient Safety in Surgery. Part 2: Surgical Treatment Quality Management Program. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2019; 1(35): 56–65. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.056-065

ВВЕДЕНИЕ

Современная система организации хирургической помощи чрезвычайно сложна, а существенные вопросы организации качественной и безопасной хирургической помощи не могут быть рассмотрены вне контекста исходного понимания, что повышенная опасность хирургической деятельности мультифакторно детерминирована реальными условиями оказания этого вида медицинской помощи [1–4]. Достаточно сказать, что в современных условиях хирурги вынуждены учиты-

вать степень «технологической прочности» используемых новых медицинских технологий [5–7].

Хотя безопасность хирургических пациентов (БХП) является первой в ряду важнейших тактических целей общей стратегии оказания качественной хирургической помощи [2, 4, 5, 6, 8], в российских национальных актах медицинского права определения безопасности пациентов по-прежнему нет. Опубликованы единичные отечественные исследования, дающие представление о практической реализации той или иной системы обеспечения БХП, например, исследование

В.М. Тимербулатова и Ш.В. Тимербулатова [6]. На практике БХП должна основываться на согласованной реализации передовых принципов современной хирургии [1, 6–8].

В данной статье авторами представлена программа менеджмента качества и безопасности пациентов в хирургии как выражение научно-обоснованного интеграционного подхода к обеспечению БХП.

МЕТОДОЛОГИЯ

Программа разработана на основании исследования, выполненного на кафедре хирургических болезней № 3 ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», на кафедре общественного здоровья и здравоохранения, экономики здравоохранения педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» и на кафедре госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет». Клиническая апробация элементов, вошедших в окончательный вариант Программы, осуществлялась в республиканском онкологическом диспансере г. Владикавказ (1999–2012 гг.) и в НУЗ «Узловая больница на ст. Владикавказ ОАО «РЖД» (2009–2014 гг.). Результаты подготовительных этапов к данной работе были опубликованы ранее [1, 3, 8, 9].

Алгоритм создания программы и ее детализация основаны на результатах анализа национальных и мировых литературных источников в таких базах научных данных, как eLIBRARY.RU, MEDLINE, PubMed за период 2014–2018 гг. Важное значение для оформления структуры Программы на завершающем этапе сыграли результаты исследования, проведенного О.А. Сухорукых и соавт. [10].

ПРИНЦИПЫ СОЗДАНИЯ ПРОГРАММЫ

Программа призвана сформировать основу для обеспечения должного качества и максимально возможного уровня безопасности лечения хирургических пациентов в любой медицинской организации (МО), в которой есть хирургическая служба. Она не должна быть альтернативой единой, специфичной для каждой МО системе осуществления внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности (ККБМД), а скорее призвана оптимизировать процесс менеджмента качества в хирургии.

Программа должна стать наиболее завершенной формой обеспечения безопасности и качества лечения хирургических пациентов, поскольку в основу ее создания были заложены важнейшие принципы и постулаты:

1. Стратегия национальной безопасности в области здравоохранения, поскольку в рамках государственной программы развития здравоохранения Российской Федерации (2013–2020 гг.) одной из 11 подпрограмм является *«Экспертиза и контрольно-надзорные функции в сфере охраны здоровья»*;

2. Законодательно определенные в стране принципы организации ККБМД, которые для практической хирур-

гии должны быть реализованы в логически взаимосвязанных формах государственного, ведомственного и внутреннего контроля в части единства общепризнанных критериев качества хирургической помощи;

3. Диагностические и лечебные подходы с высоким уровнем доказанной эффективности, признанные международными и национальными профессиональными медицинскими сообществами;

4. Стандартизация, которой подлежат такие основные элементы системы функционирования МО, как ее структура, процесс организации диагностической, лечебной и реабилитационной помощи и, в определенной степени, – результат лечения. Целевые показатели (ориентиры) для стандартов должны быть определены на основе национальных клинических рекомендаций, а при их отсутствии – на основе убедительных литературных данных. Достижение высоких результатов лечения должно базироваться на критериях качества, определенных в Приказе Министерства здравоохранения РФ № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»¹ либо на стремлении к соответствию международным стандартам аккредитации, таким как ISO 9001 и международным целям безопасности JCI;

5. Единое информационное пространство сферы здравоохранения, основанное на внедрении современных информационных технологий в практику каждой МО, что должно:

- обеспечить интегративное взаимодействие органов всей вертикали управления системой здравоохранения,

- сформировать объективные условия для обратной связи и преемственности между специалистами на всех этапах обследования, лечения и реабилитации хирургического пациента,

- способствовать непрерывному медицинскому образованию,

- упорядочить взаимоотношения всех субъектов медицинского права на уровне МО;

6. Процессный подход ко всем компонентам программы:

- к управлению персоналом, в части повышения его нематериальной мотивации, стимулирования к образованию и росту вовлеченности, формирования у сотрудников высокой организационной культуры и эффективного организационного поведения,

- к обеспечению информационно-правовой БХП,

- к технологиям достижения высокого качества и безопасности лечения,

- к экспертной и надзорной деятельности;

7. Риск-менеджмент в каждой МО, под которым в самом общем смысле следует понимать внедрение системы управления рисками при оказании медицинской помощи, компонентами которой должны быть:

¹ Приказ Минздрава России от 10.05.2017 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» (Зарегистрировано в Минюсте России 17.05.2017 № 46740). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_216975/

- своевременное выявление реального (потенциального) нежелательного события либо опасной ситуации,
- эффективный анализ его причин и последствий,
- информирование персонала о произошедшем нежелательном (негативном) событии,
- конструктивные выводы на основе анализа ошибок,
- недопущение повтора подобного явления, которое обязательно должно включать постоянно обновляющуюся программу идентификации рисков;

8. Риск-ориентированный принцип организации всей вертикали системы управления качеством и повышения безопасности лечения хирургических пациентов в стране, от уровня внутри учреждения до национального;

9. Эффективный механизм выявления, учета, анализа, корпоративного оповещения и предотвращения осложнений хирургического лечения, выявленных в 30 суточный период после хирургического вмешательства или в течение года, если при этом было имплантировано инородное тело (протез клапанов сердца, сосудов или сустава, синтетическая сетка и др.);

10. Универсальность компонентов программы, их доступность, простота освоения, максимально возможная полнота воспроизводимости в каждом хирургическом отделении, способствующая иерархичности и консолидационной согласованности целевых результатов внедрения в масштабах национальной хирургии;

11. Координирующая, научно-методическая, образовательная роль российского национального профессионального объединения хирургов.

ПРАВОВАЯ И НОРМАТИВНАЯ ОСНОВА ПРОГРАММЫ

Настоящая программа разработана в соответствии с нормативными документами, практическими и клиническими рекомендациями:

- Федеральным законом «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ;

- Федеральным законом от 29.11.2010 г. № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации»;

- Федеральным законом от 17.07.1999 г. № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи»;

- Федеральным законом от 27.07.2006 г. № 152-ФЗ «О персональных данных»;

- Федеральным законом от 02.05.2006 г. № 59-ФЗ «О порядке рассмотрения обращений граждан Российской Федерации»;

- Законом Российской Федерации от 07.02.1992 г. № 2300-1 «О защите прав потребителей» (действующая редакция от 03.07.2016 г.);

- Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 5 мая 2012 г. N502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации»;

- Приказом Минздрава России от 31.10.2013 г. № 810а «Об организации работы по формированию независимой системы оценки качества работы государст-

венных (муниципальных) учреждений, оказывающих услуги в сфере здравоохранения»;

- Приказом Минздрава России от 10.05.2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»;

- Приказом Минздрава России от 16.05.2017 г. № 226н «Об утверждении Порядка осуществления экспертизы качества медицинской помощи, за исключением медицинской помощи, оказываемой в соответствии с законодательством Российской Федерации об обязательном медицинском страховании»;

- «Приказом Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 01.12.2010 г. № 230 «Об утверждении Порядка организации и проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию»;

- Проектом приказа Минздрава России «Об утверждении требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности»;

- «Типовыми Правилами обязательного медицинского страхования граждан», утвержденными Федеральным фондом обязательного медицинского страхования 03.10.2003 г. (в редакции приказов Федерального фонда обязательного медицинского страхования РФ от 24.11.2004 г. № 74; от 10.05.2006 г. № 55; от 21.03.2007 г. № 56);

- Предложениями (практическими рекомендациями) по организации системы внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинской организации, разработанными сотрудниками ФГБУ «ЦМИКЭЭ» Росздравнадзора (2015 г., 2017 г.);

- Российскими национальными рекомендациями «Абдоминальная хирургическая инфекция» (2018 г.);

- Клиническими рекомендациями НАСКИ «Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекции, связанных с оказанием медицинской помощи» «Профилактика инфекций области хирургического вмешательства» (2018 г.);

- Российскими клиническими рекомендациями «Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии)» (2017 г.);

- Российскими национальными рекомендациями «Хирургические инфекции кожи и мягких тканей» (2015 г.);

- Российскими клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений (2015 г.);

- Клиническими рекомендациями по внедрению программы ускоренного выздоровления пациентов после плановых хирургических вмешательств на ободочной кишке, разработанными Российским обществом хирургов и междисциплинарным научным хирургическим обществом «Фаст трак» и принятыми на XIX съезде Общества эндоскопических хирургов России (2016 г.);

- Практическим руководством по использованию контрольного перечня ВОЗ по хирургической безопасности «Безопасная хирургия спасает жизни» (2009 г.).

Все эти документы, а также порядки, стандарты оказания медицинской помощи и национальные клинические рекомендации (протоколы лечения) по всему спектру хирургических и смежных нозологий должны составить «электронную библиотеку хирурга» и быть доступными каждому врачу-хирургу и среднему медицинскому работнику на рабочем месте в каждой МО.

АЛГОРИТМ ВНЕДРЕНИЯ ПРОГРАММЫ

При внедрении программы в МО следует придерживаться определенного алгоритма действий, представленного на рисунке 1.

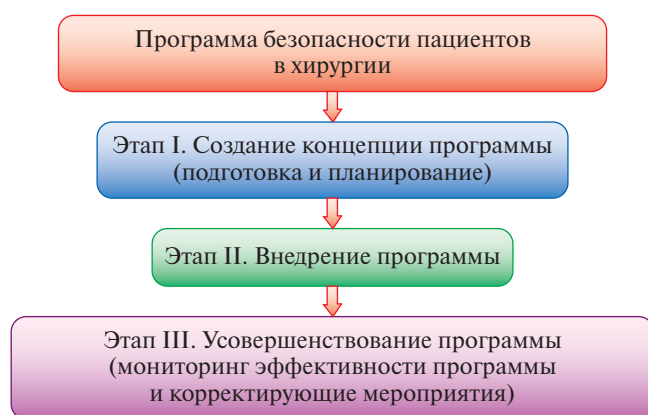


Рис. 1. Алгоритм внедрения программы в медицинской организации.

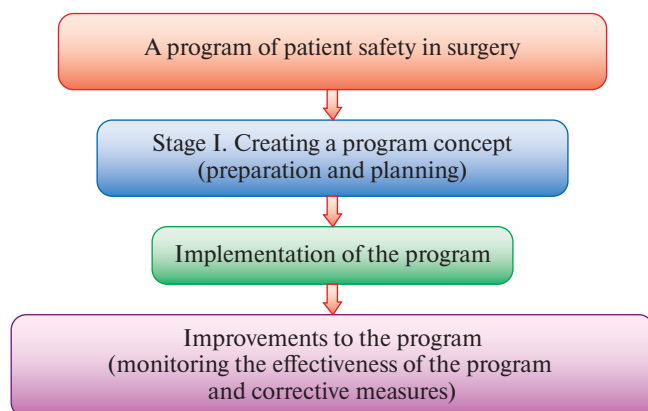


Fig. 1. Algorithm of program implementation in health-organization care

Этап I. Создание концепции программы

Цель этапа – путем подготовительных и плановых мероприятий, сформировать структуру управления качеством и безопасностью лечения хирургических пациентов.

Обязательные мероприятия:

1. Издать приказ по МО о создании рабочей группы по внедрению программы;
2. Определить в качестве руководителя рабочей группы ведущего специалиста из состава администрации, ответственного за хирургическое направление деятельности (заместителя главного врача по хирургии, а в его отсутствие – заместителя по клинико-экспертной работе), а членами – заведующих хирургическими и анестезиологическими отделениями, хирургов, анестезиологов;
3. Тщательное оперативное изучение всеми членами рабочей группы приказа Минздрава России № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» и «Предложений (Практических рекомендаций) Росздравнадзора по организации системы внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в МО»;
4. Разработка стандартных операционных процедур (СОП) – документально оформленных инструкций по выполнению рабочих процедур;
5. Разработка алгоритмов ведения пациентов (АВП) (протоколов лечения) при определенных клинических состояниях по профилю «хирургия», которые должны отражать требования современных клинических рекомендаций и соответствовать возможностям и условиям оказания хирургической помощи в данной конкретной МО;
6. Оценка необходимых ресурсов МО для внедрения Программы, в том числе наличие: подготовленных кадров старшего и среднего медицинского персонала, оборудования, расходных материалов и лекарственных препаратов;
7. Оценка исходного уровня профессиональной компетентности всех специалистов, принимающих участие в хирургическом лечении, по всему спектру вопросов БХП;
8. Разработка и начало реализации плана корректирующих мероприятий, в котором должны быть детализированы компоненты, посвященные: доукомплектованию оборудованием, обучению персонала и обеспечению ему доступа к информационным ресурсам и «электронной библиотеке хирурга», внедрению системы «обратной связи» с коллегами из других МО, которым предстоит курировать каждого оперированного и выписанного пациента на постгоспитальном этапе;
9. Разработка программы и утверждение ее приказом по МО в структуре «Положения о внутреннем контроле качества и безопасности медицинской деятельности в МО»;
10. Закрепление в должностных обязанностях каждого задействованного в хирургическом лечении сотрудника, обязанностей по обеспечению программы;
11. Если в МО внедрены медицинская и лабораторная информационные системы, то необходимо внедрить в их структуру новые критерии оценки качества.

Этап II. Внедрение программы в систему внутреннего контроля качества и безопасности лечения хирургических пациентов

Цель этапа – внедрение в МО системы управления рисками (риск-менеджмента), путем стандартизации процесса хирургического лечения и ее оперативного методического сопровождения.

Обязательные мероприятия:

1. Завершение плана корректирующих мероприятий, в части:

– обучения персонала принципам реализации программы,

– обучения и тестирование персонала на предмет знания СОПов и АВП;

2. Внедрение в МО «Контрольного перечня мер по обеспечению хирургической безопасности» на основе рекомендованного Всемирной организации здравоохранения (2009 г.) (рис. 2);

3. Утверждение и внедрение в МО «Пособия для врачей по ведению первичной медицинской документации»,

в котором в формализованном виде должны быть отражены все применяемые формы медицинских документов, в том числе единая форма первичного информированного согласия пациента, а также дополнительные формы информированных согласий на отдельные виды и компоненты медицинской помощи;

4. Утверждения и внедрение перечня и схем размещения информационных материалов для пациентов в МО;

5. Внедрение в МО для осуществления 2-го уровня внутреннего ККБМД «Карты экспертной оценки качества и безопасности медицинской помощи» (табл. 1);

6. Внедрение системы мониторинга правовой защищенности пациентов, суть которой состоит в ежеквартальном (по достижении высоких целевых показателей – в полугодовом) анкетировании пациентов по вопросам: доступности МО для пациента, качества социально-бытовых условий в МО, удовлетворенности соблюдением прав пациента, полноты и степени доступности интересующей пациента информации, взаимной «коммуникационной удовлетворенности» между пациентом и медицинскими работниками.

Контрольный перечень мер по обеспечению хирургической безопасности



Всемирная организация здравоохранения

Безопасность пациентов

Важный шаг к более безопасной медицинской помощи

До начала анестезии

(в присутствии, как минимум, медсестры и анестезиолога)

Подтвердил ли пациент свое имя, место операции, процедуру и согласие?

☐ Да

Маркировано ли место операции?

☐ Да

☐ Не применимо

Проведена ли проверка оборудования и лекарственных средств для анестезии?

☐ Да

Пульсоксиметр зафиксирован на пациенте и функционирует?

☐ Да

Имеется ли у пациента:

Известная аллергия?

☐ Нет

☐ Да

Проблемы дыхательных путей или риск аспирации?

☐ Нет

☐ Да, и имеется оборудование/необходимая помощь

Риск кровопотери >500мл (7мл/кг у детей)?

☐ Нет

☐ Да, предусмотрены два устройства для ВВ / центрального доступа и жидкости для вливания

До рассечения кожи

(в присутствии медсестры, анестезиолога и хирурга)

☐ Подтвердите, что все члены бригады представились по имени и назвали свою роль.

☐ Подтвердите имя пациента, процедуру и место, где будет проведено рассечение.

Проводилась ли антибиотикопрофилактика за последние 60 минут?

☐ Да

☐ Не применимо

Ожидаемые критические события

С точки зрения хирурга:

☐ Критические или неожиданные меры?

☐ Длительность операции?

☐ Ожидаемая кровопотеря?

С точки зрения анестезиолога:

☐ Специфические для данного пациента проблемы?

С точки зрения операционных сестер:

☐ Стерильность (включая показания приборов) подтверждена?

☐ Проблемы с оборудованием или иные вопросы?

Визуализация необходимых изображений обеспечена?

☐ Да

☐ Не применимо

До того, как пациент покинет операционную

(в присутствии медсестры, анестезиолога и хирурга)

Медсестра устно подтверждает:

☐ Наименование процедуры

☐ Подсчет количества инструментов, тампонов и игл завершен

☐ Образцы маркированы (зачитывает надписи на образцах, включая имя пациента)

☐ Имеются ли проблемы с оборудованием, требующие устранения

Хирург, анестезиолог и медсестра:

☐ Каковы основные проблемы, касающиеся реабилитации и ведения данного пациента?

Данный контрольный перечень не является всеобъемлющим. Возможны добавления и изменения с учетом местной практики.

Пересмотрено 1 / 2009 г.

© ВОЗ, 2009 г.

Рис. 2. Контрольный перечень мер по обеспечению хирургической безопасности, предложенный ВОЗ в 2009 г.



Fig. 2. Surgical Safety Checklist proposed by WHO in 2009.

Таблица 1 | Карта экспертной оценки качества и безопасности медицинской помощи.
Table 1 | Expert form for quality and safety assessment of medical care.

ФИО больного / Patient's Full Name	
Возраст / дата рождения / Age / data of birth	
№ медицинской карты (стац. / амб.) / medical record № (outpatient / inpatient)	
Основной диагноз (код МКБ-10) / Primary diagnosis (ICD-10 code)	
Осложнения / Complications	
Сопутствующий диагноз / Secondary diagnosis	
Госпитализация (плановая, экстренная) / Hospitalization (planned, urgent)	
Даты поступления и выписки / койко-день / Data of admission and data of discharge / bed day	
Количество дней временной нетрудоспособности (для работающих) / Number of days for short-term disability (for employed)	
Отделение (Department)	
Лечащий врач (Physician)	
ФИО эксперта (Expert's Full Name)	
Дата экспертизы (Data of expert appraisal)	

Таблица 1 (окончание)

Оценка качества медицинской помощи (выявленные дефекты)* Health care quality assessment (identified medical care defects)		
Предмет оценки / Subject of assessment	Оценка в баллах	ПК ¹
1. Сбор жалоб и анамнеза / Medical history and complaints		1
Всего баллов / Total score		
2. Осмотр и физикальное обследование / Physical examination		2
Всего баллов / Total score		
3. Лабораторная и инструментальная диагностика / Laboratory and instrumental diagnostics		2
Всего баллов / Total score		
4. Лечение / Treatment		3
Всего баллов / Total score		
5. Оформление медицинской документации / Correctness of medical documentation		1
Всего баллов / Total score		
6. Обоснование диагноза / Substantiation of diagnosis		3
Всего баллов / Total score		
7. Экспертиза временной нетрудоспособности, профпригодности / Short-term disability examination, FTW health check		1
Всего баллов / Total score		
Общее количество баллов / Overall score		
ИНТЕГРАЛЬНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ВРАЧА / INTEGRATED SCORE OF PHYSICIAN PERFORMANCE		
Причины дефектов / Reasons for defects		
Принятые меры по устранению дефектов / Measures taken to remove defects		
Выводы, предложения / Conclusions, suggestions		

¹ ПК – поправочный коэффициент, на который следует умножить выявленное число нарушений (оценка в баллах) /
Adjustment factor to multiply the number of defects (numerical score)

* Порядок заполнения граф следующий
(The algorithm for completing the fields is as follows):

1. По каждой оценочной графе эксперт выявляет дефекты (за каждое замечание по 1 баллу) / For each field an expert evaluate the existence of defects (one point for each defect).

2. Количество дефектов умножается на поправочные коэффициенты в соответствующей оценочной графе, которые отражают «степень значимости» дефекта / The number of defects is multiplied by the adjustment factor in the corresponding field, which reflects the level of defect importance.

3. Количество дефектов, умноженное на поправочные коэффициенты, суммируется и вычитается из 100. Результат вносится в графу «Интегральный показатель деятельности врача», который оценивает качество и безопасность медицинской помощи в каждом

отдельном случае / Numbers of defects multiplied by the adjustment factors are summed up and subtracted from 100. The result is filled in the field “Integrated score of physician performance”, which reflects the quality and safety of medical care for each case.

Этап III. Усовершенствование программы

Цель этапа – выявить недостатки в программе и обеспечить эффективность корректирующих мероприятий.

Обязательные мероприятия:

1. Оценка эффективности внедрения программы (на основе результатов внешних и внутренних аудитов, а также анкетирования пациентов и сотрудников);
2. Анализ выявленных недостатков в программе;
3. Разработка и реализация плана корректирующих мероприятий.

ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ПРОГРАММЫ

1. Оценка исходного уровня профессиональной компетентности специалистов в вопросах безопасности современного хирургического лечения;

2. Организация в МО системы правильной идентификации личности пациента путем использования не менее 2 идентификаторов (например, ФИО полностью и даты рождения или идентификационных браслетов);

3. Внедрение в практику хирургических отделений периоперационных стратегий с доказанной высокой клинической эффективностью (малоинвазивная видеоэндоскопическая хирургия, «Фаст Трак», «СКАТ» и др.) [2, 5–7, 9];

4. Повсеместное внедрение *«Контрольного перечня мер по обеспечению хирургической безопасности» (чек-листа)*;

5. Внедрение приказом по МО *«Больничного формуляра антимикробных средств»* и организация комплексной профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП): проведение периоперационной антибиотикопрофилактики, соблюдение современных принципов проведения антибактериальной терапии, строгого выполнения современных требований при использовании шовных материалов и имплантировании аллогенных пластических материалов и др.;

6. Все применяемые в МО принципы профилактики и лечения пациентов от ИСМП должны быть зафиксированы в СОПах и АВП по каждой нозологии;

7. Повсеместное внедрение *«Карты экспертной оценки качества и безопасности лечения хирургического пациента»*;

8. Внедрение системы «обратной связи» с коллегами из других МО, курирующих каждого оперированного и выписанного хирургического пациента на постгоспитальном этапе. Это должно быть обязательным для получения достоверной информации об отсутствии/наличии ИСМП, ее детализации, оценки тяжести, способа и сроков купирования, а главное – для тщательного разбора такого случая на уровне хирургической службы МО и формирования достоверной отчетности руководителю хирургической службы региона. Подобный же принцип объективного учета отсроченных послеоперационных осложнений может быть применен и к венозным тромбозам/эмболическим осложнениям;

9. После внедрения единых территориальных и федеральных систем учета осложнений хирургического лечения значительно облегчается разработка и реализация целевых образовательных программ в рамках по повышению БХП и интеграция вопросов БХП в программы аккредитации хирургов.

РОЛЬ РАЗЛИЧНЫХ ДОЛЖНОСТНЫХ ЛИЦ В ОБЕСПЕЧЕНИИ ПРОГРАММЫ

Руководитель хирургической службы (РХС) МО (заместитель главного врача по хирургии) является должностным лицом, ответственным за реализацию

программы в МО. В соответствии с этапами внедрения программы РХС МО выполняет следующие функции:

1. Выполняет руководящую функцию по управлению всем хирургическим персоналом МО;

2. Возглавляет рабочую группу по внедрению программы;

3. Отвечает за подбор и адаптацию хирургического персонала;

4. Определяет задачи каждому члену рабочей группы по созданию СОПов и АВП и готовит к утверждению окончательные варианты этих внутриучрежденных нормативных документов;

5. Определяет базовые и специализированные компетенции для всех категорий сотрудников хирургической службы, с оперативным контролем за их освоением;

6. Отвечает за создание «электронной библиотеки хирурга» и организует доступ к ней каждому врачу и среднему медицинскому работнику на рабочем месте;

7. Организует обучение и повышение квалификации персонала, что подразумевает сочетанное использование периодических и непрерывных форм профессионального образования;

8. Осуществляет контроль качества работы и оперативную коррекцию тактических направлений деятельности персонала;

9. Совершенствует управление деловыми коммуникациями;

10. Внедряет технологии повышения нематериальной мотивации хирургического персонала.

Лечащий врач-хирург при реализации программы обязан:

1. Освоить базовые и специализированные компетенции;

2. Заинтересованно участвовать в программе повышения своих профессиональных знаний и навыков;

3. Способствовать профессиональному развитию всего хирургического персонала, в т.ч. в рамках программы наставничества и в виде лекторской деятельности;

4. Активно участвовать в научно-исследовательской деятельности, плодотворно сотрудничая с расположенным на базе МО коллективом хирургических кафедр.

ПРЕИМУЩЕСТВА ВНЕДРЕНИЯ ПРОГРАММЫ

Программа менеджмента качества и безопасности пациентов в хирургии – это инновационная управленческая стратегия, воздействующая на структуру, процессы и контроль за результатом медицинской деятельности, посредством стандартизации, информатизации, управления персоналом и рисками.

Основная идея внедрения программы состоит в том, чтобы действия всех участников системы оказания хирургической помощи в МО были стандартизированы, согласованы между собой, контролируются и управляемы в реальном режиме времени. В процессе создания жизнеспособной системы менеджмента качества хирургического лечения и достижения высокого уровня БХП появляются условия для обеспечения:

– реальной пациенто-ориентированности и роста защищенности медицинских работников;

– коллективного принятия решений по таким важным аспектам организации эффективной работы МО, как структурные и процессные (логистические) составляющие хирургической службы, в рамках максимального использования регламентированных полномочий каждого сотрудника;

– роста профессионализма отдельных представителей хирургической службы и формирования междисциплинарных команд, что повышает готовность решения более сложных задач, за счет преодоления негативных особенностей архаичного, феноменологического подхода к обучению персонала и управлению хирургическим процессом, а главное – за счет внедрения в эти процессы системного принципа организации;

– совершенствования хирургической службы, за счет непрерывного образовательного и исследовательского процесса;

– повышения имиджа и презентабельности хирургической службы и МО в целом в условиях непрерывно возрастающей государственной и социальной ответственности за результат хирургического лечения.

Кардинальным отличием положений программы от традиционного подхода к процессу организации хирургического лечения является использование принципа делегирования ранее не свойственных полномочий более широкому кругу участников хирургической службы. Технология достижения возрастающих требований к каждому представителю хирургической службы МО облегчается при структурировании стратегической задачи по повышению качества хирургической помощи на: информационно-правовой, образовательно-мотивационный, хирургический (периоперационный), контрольно-административный и организационный компоненты. Это консолидирует имеющиеся у персонала знания и навыки в рамках современной управленческой технологии менеджмента качества лечения и выступает в качестве организационной структуры программы, механизмами реализации которой являются общеизвестные технологические процессы:

– стандартизация;

– создание для всех медицинских работников общей образовательной платформы, а для них совместно с пациентами – комфортной информационно-правовой среды в МО;

– управление персоналом;

– процессный подход к решению коллективных задач по реализации любых хирургических технологий;

– управление рисками (риск-менеджмент);

– современное информационное обеспечение всех этапов хирургического лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая государственная и социальная ответственность за качество хирургического лечения не оставляют российским хирургам иного выхода, как только развивать технологии, повышающие БХП и всех сотрудников

хирургической службы. Возникла необходимость разработки универсального подхода к БХП, основные элементы которого могли бы быть эффективно реализуемы в любом хирургическом отделении страны.

При формировании общей стратегии повышения безопасности лечения хирургических пациентов, организационные и контрольно-административные мероприятия отражают суть базового принципа реализации современной национальной концепции управления качеством и повышения безопасности медицинской деятельности, состоящего в четкой организации, объективном мониторинге и своевременном устранении недостатков в системе БХП, выявленных по результатам внутреннего ККБМД.

Программа призвана повысить безопасность системы оказания хирургической помощи, поскольку базируется на согласованной реализации широкого круга современных разделов системы здравоохранения: от внедрения принципа стандартизации, использования достижений доказательной медицины, применения прогрессивных медицинских технологий, разработки инновационных форм управления и информатизации, до вопросов экономичности и высокой социальной эффективности.

Дополнительная информация

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: статья опубликована без финансовой поддержки.

Статья поступила 04.10.2018 г.

Принято к публикации 16.01.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Карсанов А.М. Система менеджмента качества и безопасность пациента в хирургии. Вестник Росздравнадзора. 2017; (6): 52–56. [Karsanov A.M. Quality management system and patient safety in surgery. Vestnik Roszdravnadzora. 2017; 6: 52–56. (In Russ.)].
2. Кубышкин В.А. Безопасная хирургия и клинические рекомендации. Хирургия. 2014; (5): 4–6. [Kubyshev V.A. Safe surgery and clinical recommendations. Khirurgiia. 2014; (5): 4–6. (In Russ.)].
3. Сажин В.П., Маскин С.С., Карсанов А.М. Структурированный взгляд на проблему безопасности пациентов в хирургии. Хирургия. 2016; (11): 59–63. [Sazhin V.P., Maskin S.S., Karsanov A.M. A structured look at the problem of patients' safety in surgery. Khirurgiia. 2016; (11): 59–63. (In Russ.) DOI: 10.17116/hirurgia20161159-63].
4. Stahel P.F., Mauffrey C., Butler N. Current challenges and future perspectives for patient safety in surgery. Patient Saf Surg. 2014; 8: 9. DOI: 10.1186/1754-9493-8-9
5. Затевахин И.И., Пасечник И.Н., Губайдуллин Р.Р., Решетников Е.А., Березенко М.Н. Ускоренное восстановление после хирургических операций: мультидисциплинарная проблема (Часть 1). Хирургия. 2015; (9): 4–8. [Zatevakhin I.I., Pasechnik I.N., Gubajdullin R.R., Reshetnikov E.A., Berezenko M.N. Accelerated postoperative rehabilitation: multidisciplinary issue (Part 1). Khirurgiia. 2015; (9): 4–8. (In Russ.) DOI: 10.17116/hirurgia201594-8].
6. Тимербулатов В.М., Тимербулатов Ш.В. Обеспечение безопасности в хирургии. Вестник хирургии. 2017; (2): 83–85. [Timerbulatov V.M., Timerbulatov Sh.V. Provision of surgical safety. Vestnik khirurgii. 2017; 2: 83–85. (In Russ.)].
7. Шелыгин Ю.А., Ачкасов С.И., Лукашевич И.В. Оптимизация периоперационного процесса у пациентов, перенесших резекцию ободочной кишки. Хирургия. 2015; (4): 76–81. [Shelygin Yu.A.,

- Achkasov S.I., Lukashevich I.V. Optimization of postoperative period in patients after colon resection. *Khirurgiia*. 2015; (4): 76–81. (In Russ.) DOI: 10.17116/hirurgia2015476-81].
8. Карсанов А.М. Менеджмент качества как основа обеспечения безопасности пациентов в хирургии. Менеджмент качества в медицине. 2018; (1): 42–47. [Karsanov A.M. Quality management as the basis of systemicity in the safety of patients in surgery. *Menedzhment kachestva v medicine*. 2018; (1): 42–47. (In Russ.)].
 9. Карсанов А.М., Маскин С.С., Слепушкин В.Д., Карсанова Ф.Д., Дербенцева Т.В., Худиева Э.М. Возможности повышения периоперационной безопасности пациентов при раке толстой кишки. Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2015; 10(3): 43–47. [Karsanov A.M., Maskin S.S., Slepshukhin V.D., Karsanova F.D., Derbenzeva T.V., Khudieva E.M. Opportunity increase perioperative safety with colon cancer surgery. *Vestnik nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova* (Mosk). 2015; 10(3): 43–47. (In Russ.)].
 10. Сухоруких О.А., Галеева Ж.А., Лукьянцева Д.В., Шубина Л.С., Пашкина А.А., Журавлев Н.И., Кравцов А.А., Тишкина С.Н. Алгоритм внедрения критериев оценки качества медицинской помощи. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2017; (4): 62–69. [Sukhorukikh O.A., Galeeva Z.A., Lukyantseva D.V., Shubina L.S., Pashkina A.A., Zhuravlyov N.I., Kravtsov A.A., Tishkina S.N. An algorithm of introduction of the healthcare quality assessment criteria. *Medical technologies. Assessment and choice*. 2017; 4(30): 62–69. (In Russ.)].

Сведения об авторах:

Карсанов Алан Мухарбекович

профессор кафедры хирургических болезней № 3 ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», г. Владикавказ, канд. мед. наук.

Полунина Наталья Валентиновна

заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, экономики здравоохранения педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН.

Гогичаев Тамерлан Казбекович

заместитель председателя Правительства Республики Северная Осетия – Алания, Министр здравоохранения Республики Северная Осетия – Алания.

Адрес для переписки:

ул. Пушкинская, д. 40. г. Владикавказ, Республика Северная Осетия – Алания, 362019, Российская Федерация
Тел.: +7 (8672) 53-03-97
E-mail: karsan@inbox.ru

Authors:

Karsanov Alan Mukharbekovich

Professor at the Department of Surgery № 3, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, PhD in Medicine.

Polunina Nataliya Valentinovna

Deputy Head of the Department of Public Health, Healthcare and Health Economics of the Pediatric Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» (RNRMU), Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences.

Gogichaev Tamerlan Kazbekovich

Deputy Chairperson of the Government of the Republic of North Ossetia – Alania, Minister of Health of the Republic of North Ossetia – Alania.

Address for correspondence:

Pushkinskaya st., 40, Vladikavkaz, North Ossetia – Alania, 362007, Russian Federation
Tel.: + 7 (8672) 53-03-97
E-mail: karsan@inbox.ru

Анализ влияния на бюджет включения препарата канакинумаб для лечения юношеского артрита с системным началом в перечень дорогостоящих лекарственных препаратов

Е.В. Деркач

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

Введение. В 2018 г. был принят Федеральный закон от 03.08.2018 N299-ФЗ в соответствии с которым организация обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных юношеским артритом с системным началом (сЮА), передана на федеральный уровень.

Цель исследования. В соответствии с утвержденными в рамках постановления Правительства РФ №871 правилами формирования перечней лекарственных препаратов был проведен анализ влияния на бюджет включения препарата канакинумаб для лечения сЮА в перечень дорогостоящих лекарственных препаратов.

Материалы и методы. При расчете затрат учитывались расходы на приобретение лекарственных препаратов на основании зарегистрированных предельных отпускных цен производителя с учетом НДС и предельной оптовой надбавки. Характеристики и численность целевой популяции пациентов с диагнозом сЮА определены с использованием данных из разных источников – клинические исследования, регистры, стандарты медицинской помощи, экспертные оценки. Временной горизонт расчета затрат - 1 год и 3 года. Выполнен анализ чувствительности результатов анализа влияния на бюджет к изменению стоимости лекарственного препарата канакинумаб и численности целевой популяции пациентов.

Результаты. Анализ влияния на бюджет продемонстрировал, что обеспечение целевой популяции пациентов с диагнозом сЮА лекарственным препаратом канакинумаб не требует значимого увеличения финансирования программы высокотратных нозологий. Показана необходимость незначительного увеличения бюджета на программу в размере 1,588 млрд руб. в год, что менее чем на 4% отличается от бюджета 2018 г.

Заключение. Обеспечение централизованной закупки лекарственного препарата канакинумаб за счет средств федерального бюджета соответствует возможностям финансирования пациентов с диагнозом юношеский артрит с системным началом в рамках расширенной с 2019 г. программы высокотратных нозологий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: юношеский артрит с системным началом (сЮА), канакинумаб, программа высокотратных нозологий, анализ влияния на бюджет.

Для цитирования: Деркач Е.В. Анализ влияния на бюджет включения препарата канакинумаб для лечения юношеского артрита с системным началом в перечень дорогостоящих лекарственных препаратов. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019; 1(35): 66–73. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.066-073

66

Budget Impact Analysis of Inclusion in the Expensive Drugs List of Canakinumab for Treatment of Systemic Onset Juvenile Arthritis

E.V. Derkach

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

Introduction. In 2018 the Federal Order of 03.08.2018 No. 299-FO was adopted, whereby the provision of drugs for the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJA) was delegated to the federal level.

Aim. In accordance with the requirements for the development of formularies of medicines, approved by Decree of the Government of the Russian Federation No. 871, the budget impact analysis of inclusion in the expensive drugs list of canakinumab for the treatment of sJA was conducted.

Material and methods. The drug costs were calculated based on the manufacture's maximum selling price inclusive of all taxes and additional charges according to the legislation of the Russian Federation. Characteristics and the size of the target population of patients diagnosed with sJA were determined based on the data from different sources – clinical trials, registries, standards, of medical care, experts' judgment. The time horizon of the analysis is 1 year and 3 years. The sensitivity analysis was performed to test how results affected by changes in key assumptions such as drug price and size of the target population.

Results. The budget impact analysis revealed that provision for the target population of canakinumab for the treatment of sJA does not require a significant increase in the programme budgeting of costly diseases. The insignificant increase is required for the programme budgeting equal to the amount of 1,588 billion per year, which is 4% less than the 2018 budget.

Conclusions. Assurance of centralized purchasing of canakinumab from federal budget resources is in harmony with the financing capacity of costly diseases programme, extended from 2019, to cover canakinumab reimbursement for patients with sJA.

KEYWORDS: systemic onset juvenile arthritis (sJA), canakinumab, costly diseases programme, budget impact analysis.

For citation: Derkach E.V. Budget Impact Analysis of Inclusion in the Expensive Drugs List of Canakinumab for Treatment of Systemic Onset Juvenile Arthritis. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2019; 1(35): 66–73. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.066-073

ВВЕДЕНИЕ

Юношеский артрит с системным началом (сЮА), в соответствии с классификацией Международной лиги ревматологических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology, ILAR) – системный ювенильный идиопатический артрит является редким и наиболее тяжелым подтипом юношеского артрита (ЮА). Заболевание характеризуется артритом одного и более суставов, развитием опасных для жизни внесуставных проявлений и неблагоприятным прогнозом [1].

Доля сЮА в структуре ЮА составляет от 5% до 15%. Первичная заболеваемость по данным европейских исследований – от 0,3 до 0,8 на 100 тыс. детей в возрасте до 16 лет, пик заболеваемости приходится на возраст от 1 до 5 лет [2]. Распространенность сЮА не известна, в 2018 г. общее число пациентов с данным диагнозом оценено экспертами в 1423 человек, в том числе: 1064 детей в возрасте до 18 лет и 359 взрослых.¹ (Диагноз сЮА устанавливается у детей, заболевших в возрасте до 18 лет. По достижении 18-летнего возраста пациенты передаются под наблюдение ревматологов взрослой сети и наблюдаются с диагнозом сЮА весь период заболевания после 18 лет.)

В настоящее время сЮА рассматривается специалистами не как классическое аутоиммунное заболевание, а как аутовоспалительное. В сыворотке крови пациентов с сЮА выявляют высокую концентрацию различных провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, 18 [3]. Эти патогенетические особенности заболевания определяют современные подходы к лекарственной терапии. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ 2017 г., пациентам с сЮА с активными системными проявлениями при неадекватном ответе на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и глюкокортикостероидами (ГКС) показано назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) тоцилизумаба (ингибитор ИЛ-6) или канакинумаба (ингибитор ИЛ-1), при их неэффективности – переключение на ритуксимаб. При отсутствии ответа рекомендуется переключение на ингибиторы ФНО- α : адалимумаб или этанерцепт [1]. Все рекомендуемые ГИБП входят в перечень жизненно

необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП)².

В 2018 г. был принят Федеральный закон от 03.08.2018 N299-ФЗ, в соответствии с которым организация обеспечения лиц, больных сЮА, лекарственными препаратами передана на федеральный уровень³. Однако перечень централизованно закупаемых за счет средств федерального бюджета лекарственных препаратов для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, лиц после трансплантации органов и (или) тканей (далее – перечень программы высокотратных нозологий, ВЗН) до настоящего момента не пересмотрен, и не включает лекарственных препаратов, предназначенных для сЮА⁴, что послужило предпосылкой настоящего исследования.

Исследуемое вмешательство – препарат **канакинумаб** (торговое наименование – Иларис®). В рамках настоящего исследования рассматривается показание «Активная фаза сЮА у пациентов от 2 лет и старше с неадекватным ответом на НПВП и ГКС»

Цель исследования – оценить влияние канакинумаба на бюджет программы ВЗН в случае его включения в перечень централизованно закупаемых за счет средств федерального бюджета лекарственных препаратов, предназначенных для лечения сЮА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование выполнено, принимая во внимание требования Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского приме-

¹ Финансово-экономическое обоснование к проекту федерального закона «О внесении изменений в федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [Электронный ресурс] URL: <http://sozd.duma.gov.ru/bill/511039-7> (Дата обращения 26.02.2018).

² Распоряжение Правительства РФ от 10.12.2018 N 2738-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2019 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

³ Часть 9.2 Федерального закона от 21.11.2011 N 323-ФЗ в ред. Федерального закона от 03.08.2018 N 299-ФЗ.

⁴ Распоряжение Правительства РФ от 10.12.2018 N 02738-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2019 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

нения⁵, а также методических рекомендаций по проведению клинико-экономических исследований и анализа влияния на бюджет [4–6]. Клинико-экономическая оценка и анализ влияния на бюджет выполнены в оригинальной модели, разработанной с применением пакета Microsoft Excel.

В анализе влияния на бюджет рассматриваются следующие варианты практики лекарственного лечения популяции пациентов:

- текущая практика – в перечне программы ВЗН нет препаратов для лечения сЮА;
- ожидаемая практика – включение канакинумаба в перечень программы ВЗН для обеспечения лиц с сЮА.

Целевая популяция – пациенты от 2 лет и старше с диагнозом сЮА с неадекватным ответом на терапию НПВП и ГКС, которым показано назначение препарата канакинумаб.

Сведения о численности и структуре рассматриваемой в настоящем исследовании целевой популяции пациентов в РФ ограничены. В настоящем исследовании общее число пациентов принято равным 1423 человек, в том числе: 1064 детей в возрасте до 18 лет (74,77%) и 359 взрослых (25,23%) на основании экспертной оценки числа пациентов с диагнозом сЮА, нуждающихся в лечении с использованием ГИБП (включая канакинумаб, тоцилизумаб, адалимумаб и этанерцепт) в РФ по состоянию на 2018 г.⁶

В базовом анализе частота назначения ГИБП при сЮА принята равной 58,6% (на основании данных

регистра [7]). Включение рассматриваемых в настоящем исследовании ГИБП в перечень программы ВЗН, очевидно, приведет к повышению доступности данного лечения нуждающимся пациентам, поэтому был выполнен анализ чувствительности результатов исследования к увеличению числа пациентов, получающих ГИБП.

Частота использования каждого ГИБП в детской популяции пациентов определена на основании стандарта специализированной медицинской помощи детям при сЮА⁷, у взрослых пациентов – на основании экспертной оценки (табл. 1).

Оценка затрат в модели проводилась с позиции бюджета программы ВЗН, таким образом были учтены только затраты на лекарственные препараты. Источником данных о ценах на лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП, является Государственный реестр предельных отпускных цен производителя [8]. Стоимость упаковки лекарственного препарата представлена с учетом НДС (10%) и предельных оптовых надбавок в субъектах РФ (11,83% – средневзвешенное значение по включенным в анализ субъектам РФ на основании численности населения [9]) (табл. 2).

Количество флаконов/шприцев рассматриваемых лекарственных препаратов, необходимое на одно введение и на 1 год терапии (табл. 3), определено на основании требований к режиму дозирования [10] (табл. 4) и средней массы тела пациентов [11, 12, 13] (табл. 5)⁸.

Таблица 1 Частота использования ГИБП в популяции пациентов сЮА

Table 1 Frequency of biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARD) usage in patients with sJA

Показатель / Rate		Дети / Children	Взрослые / Adults	Источник / Sources
Частота назначения всех ГИБП при сЮА, % / Frequency of all bDMARD prescription in patients with sJA, %		58,6	58,6	[7]
Частота использования различных ГИБП / Frequency of bDMARDs usage	Канакинумаб, % / Canakinumab	29,0	1,32	Стандарт, экспертная оценка / Standard, expert's judgment
	Тоцилизумаб, % / Tocilizumab	69,0	19,74	
	Адалимумаб, % / Adalimumab	1,0	39,47	
	Этанерцепт, % / Etanercept	1,0	39,47	

⁵ Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 (ред. от 29.10.2018) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

⁶ Финансово-экономическое обоснование к проекту федерального закона «О внесении изменений в федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [Электронный ресурс] URL: <http://sozd.duma.gov.ru/bill/511039-7> (Дата обращения 26.02.2018).

⁷ Приказ Минздрава России от 29.12.2018 N 953н. Стандарт первичной медико-санитарной помощи детям при юношеском артрите с системным началом.

⁸ Сведения о средней массе тела для детской части популяции определены на основании предоставленных заказчиком данных о характеристиках пациентов в двух РКИ III фазы канакинумаба. По распределению, представленному в табл., рассчитан средний показатель, который принят в настоящем исследовании (33,63 кг). Средняя масса тела взрослого пациента принята равной 70,8 кг.

Таблица 2 | Цены на лекарственные препараты, включенные в расчет затрат

Table 2 | Prices for drugs included in the costs calculation

МНН (торговое наименование) / INN (name of the medicinal product)	Ед. изм. / Units of measurement	Кол-во ед. изм. в упаковке / Number of measurement units in a package	Кол-во вещества в 1 ед. изм., мг / amount of a substance in a measurement unit, mg	Цена одной упаковки*, руб. / Price of one package, rub	Цена одной ед. изм. ** / Price of one measurement unit
Канакинумаб (Иларис) / Canakinumab (Ilaris)	Флакон / Medicine bottle	1	150	530 922,67	653 087,50
Тоцилизумаб (Актэма) / Tocilizumab (Actemra)	Флакон / Medicine bottle	1	80	7882,95	9696,81
			200	19 706,8	24 241,32
Адалимумаб (Хумира) / Adalimumab (Humira)	Шприц / Syringe	2	40	52 707,51	32 417,73
Этанерцепт (Энбрел) / Etanercept (Enbrel)	Флакон / Medicine bottle	4	10	10 229,00	3145,67
			25	22 830,00	7020,79
	Шприц / Syringe		50	45 590,00	14 020,05

* предельная отпускная цена производителя [8] / the manufacture's maximum selling price

** цена с учетом НДС (10%) и предельной оптовой надбавки (11,83%) / the price inclusive of VAT (10) and additional charges according to the legislation of the Russian Federation (11,83 %)

Таблица 3 | Расчет числа флаконов/шприцев на одного пациента

Table 3 | Calculation of number of medicine bottles and syringes per a patient

МНН / INN	Количество ЛП на 1 введение, мг / The amount of drug per 1 injection, mg		Число введений в год / Number of injections per year	Доза ЛП в 1 флаконе/шприце, мг / Dosage of the drug in 1 medical bottle/syringe, mg	Число флаконов/шприцев на 1 введение / Number of medical bottles/syringes per one injection		Число флаконов/шприцев на 1 год терапии / Number of medical bottles/syringes per one year	
	Дети (33,63 кг) / Children (33,63 kg)	Взрослые (70,80 кг) / Adults (70,80 kg)			Дети / Children	Взрослые / Adults	Дети / Children	Взрослые / Adults
Канакинумаб / canakinumab	134,52	283,20	13	150	1	2	13	26
Тоцилизумаб / tocilizumab	269,04	566,40	26	80	2	2	52	52
				200	1	2	26	52
Адалимумаб / adalimumab	40,0	40,0	26	40	1	1	26	26
Этанерцепт / Etanercept	25,00	56,64	52	10	2	1	104	52
				50	–	1	–	52

Таблица 4 | Режим дозирования лекарственных препаратов

Table 4 | Drugs dosage regimen

Лекарственный препарат / drug	Режим дозирования / dosage regimen
Канакинумаб / canakinumab	При массе тела >7,5 кг: 4 мг/кг 1 раз в 4 недели; максимальная доза 300 мг / For body weight >7,5 kg: 4 mg/kg once four weeks; highest dose is 300 mg
Тоцилизумаб / tocilizumab	При массе тела <30 кг: 12 мг/кг; ≥30 кг: 8 мг/кг; 1 раз в 2 недели / For body weight <30 kg: 12mg/kg; ≥30 kg: 8 mg/kg; once two weeks
Адалимумаб / adalimumab	При массе тела от 10 до 30 кг: 20 мг; >30 кг – 40 мг; 1 раз в 2 недели / For body weight from 10 to 30 kg: 20 mg; >30 kg – 40 mg; once two weeks
Этанерцепт / Etanercept	0,8 мг/кг; 1 раз в неделю; дети: максимально 25 мг / 0,8 mg/kg; once a week; children 6 highest dose is 25 mg

Источник – инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов [13] / Source – instructions for medical use of drugs

Таблица 5 Распределение пациентов (2–19 лет) по массе тела в РКИ канакинумаба [10, 11]**Table 5** Patients distribution (2–19 years old) based on the body weight in the RCT of canakinumab

Диапазон массы тела, кг / Body weight range, kg	Среднее значение в диапазоне, кг / Mean value within the range, kg	Доля популяции, % / Proportion of the population, %
0–13	6,5	9
14–23	18,5	34
24–37	30,5	25
38–50	44,0	12
51–70	60,5	13
71–100	85,5	7
ВСЕГО / Total	–	100
Среднее взвешенное значение – 33,63 кг / Weighted average – 33, 63 kg		

Дисконтирование при оценке затрат не применялось, учитывая короткий период моделирования.

Результатом анализа влияния на бюджет является разность бюджетов программы ВЗН до и после включения канакинумаба в перечень ВЗН и использования его в целевой популяции пациентов на условиях настоящей модели. Бюджет программы ВЗН в текущей практике принят равным 43,61 млрд руб. [14]. Выполнена

оценка полученных результатов в сравнении с планируемыми изменениями финансирования в связи с расширением программы ВЗН⁹ [15]. Граница временного горизонта модели – 3 года, результаты анализа влияния на бюджет за первый год представлены отдельно.

По итогам анализа влияния на бюджет выполнен анализ чувствительности результатов к изменению показателей «цена канакинумаба» и «численность целевой популяции».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ожидаемая численность популяции пациентов с диагнозом сЮА, которые должны получать лечение с использованием ГИБП, составляет 834 человека, в том числе – 623 детей и 211 взрослых. С учетом частоты использования канакинумаба при сЮА, целевая популяция в настоящем исследовании состоит из 181 детей и 11 взрослых. Среднегодовая стоимость терапии канакинумабом для детской популяции составляет 8,491 млн руб. на 1 человека, для взрослой – 16,982 млн руб. на 1 человека. Для лечения целевой популяции канакинумабом необходимо финансирование в размере 1,588 млрд руб. в год (табл. 6).

⁹ Финансово-экономическое обоснование к проекту федерального закона «О внесении изменений в федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [Электронный ресурс] URL: <http://sozd.duma.gov.ru/bill/511039-7> (Дата обращения 26.02.2018).

Таблица 6 Годовая стоимость терапии рассматриваемыми лекарственными препаратами**Table 6** Annual drug therapy for considered drugs

Лекарственный препарат / Drug	Показатели для популяции пациентов с диагнозом сЮА, при лечении которых применяются ГИБП / Indicators for population of patients diagnosed with sJA and require treatment with bDMARD		
	Дети / Children	Взрослые / Adults	Всего / Total
Число пациентов / Number of patients			
Канакинумаб / Canakinumab	181	3	184
Тоцилизумаб / Tocilizumab	430	42	472
Адалимумаб / Adalimumab	6	83	89
Этанерцепт / Etanercept	6	83	89
Всего	623	211	834
Средняя стоимость 1 года терапии, руб. на 1 пациента / Average cost for one year therapy, rub. per patient			
Канакинумаб / canakinumab	8 490 137	16 980 275	–
Тоцилизумаб / tocilizumab	1 134 508	1 764 783	–
Адалимумаб / adalimumab	842 861	842 861	–
Этанерцепт / Etanercept	327 150	892 618	–
Средняя стоимость 1 года терапии, руб. на популяцию пациентов / Average cost of one year therapy, rub. per patients population			
Канакинумаб / canakinumab	1536 714 879	50 940 825	1 587 655 704
Тоцилизумаб / tocilizumab	487 838 587	74 120 868	561 959 455
Адалимумаб / adalimumab	5 057 166	69 957 462	75 014 628
Этанерцепт / Etanercept	1 962 899	74 087 271	76 050 169
Всего / Total	2 031 573 531	269 106 426	2 300 679 956

Таблица 7 Результаты АВБ включения канакинумаба в перечень программы ВЗН**Table 7** Results of BIA of inclusion of canakinumab in the list of drug reimbursed through the budget of costly diseases programme

Показатель / Indicator		«Текущая практика» / "Current practice"	«Ожидаемая практика», после включения канакинумаба в перечень ВЗН / "Expected practice" after the inclusion of canakinumab in the list of costly diseases
Годовая численность популяции пациентов с диагнозом сЮА, получающих канакинумаб / Annual population size diagnosed with sJA and receiving canakinumab		–	184 (дети – 181, взрослые – 3) / children – 181, adults – 3
Бюджет программы ВЗН / Budget of the costly diseases programme	1-й год	43 610 000 000	45 197 655 704
	3 года	130 830 000 000	135 592 967 112
Разница в затратах, руб. (%) / Costs difference, rub. (%)	1-й год	1 587 655 704 (3,64)	
	3 года	4 762 967 112 (3,64)	

Таблица 8 Анализ чувствительности результатов анализа влияния на бюджет (разница затрат между ожидаемой и текущей практикой, %) к изменению входных параметров «цена канакинумаба» и «численность целевой популяции», горизонт 1 год**Table 8** Sensitivity a nalysis of the BIA results (the difference between the expected and current practices, %) to test how results affected by changes in input parameters such as "drug price" and "size of the target population", time horizon 1 year

		Изменение цены канакинумаба, % / Change in the price of canakinumab, %						
		-30,0	-20,0	-10,0	0,0*	10,0	20,0	30,0
Частота использования ГИБП, % / Frequency of bDMARD use, %	58,6*	2,55	2,91	3,28	3,64*	4,01	4,37	4,73
	60,0	2,60	2,98	3,35	3,72	4,09	4,46	4,83
	70,0	3,03	3,46	3,89	4,32	4,75	5,19	5,62
	80,0	3,48	3,97	4,47	4,96	5,46	5,96	6,45
	90,0	3,90	4,45	5,01	5,57	6,13	6,68	7,24
	100,0	4,35	4,97	5,59	6,21	6,83	7,45	8,07

* Показатели для базового анализа / Indicators for base analysis

Таким образом, включение канакинумаба в перечень программы ВЗН потребует увеличения бюджета программы на 3,64% – с 43,61 млрд руб. до 45,20 млрд руб. (табл. 7).

Анализ чувствительности по критериям «цена канакинумаба» и «численность целевой популяции» с горизонтом 1 год показал: если предположить, что ГИБП назначаются в реальной практике 100% целевой популяции (1423 человека, в том числе: 1064 детей и 359 взрослых), включение канакинумаба в перечень программы ВЗН потребует увеличения бюджета программы на 6,21% (табл. 8).

В связи с расширением программы ВЗН планируется дополнительное финансирование программы в размере 10 млрд руб. в год [15]. Данная сумма предполагает обеспечение популяции больных сЮА в РФ лекарственными препаратами: канакинумаб, тоцилизумаб, адалимумаб и этанерцепт на сумму

3,1 млрд руб. в год¹⁰. Расчеты, выполненные в рамках настоящего исследования, показали, что включение в перечень программы ВЗН всех рассматриваемых лекарственных препаратов потребует дополнительного финансирования в размере 2,301 млрд руб. в год (увеличение бюджета программы на 5,28 %). Данный показатель, полученный в наших расчетах, на 27,01% ниже показателя, запланированного в финансово-экономическом обосновании к федеральному закону (далее – ФЭО) (3,1 млрд руб.). Это может быть связано с особенностями определения численности целевой популяции в настоящем исследовании. В связи с этим

¹⁰ Финансово-экономическое обоснование к проекту федерального закона «О внесении изменений в федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [Электронный ресурс] URL: <http://sozd.duma.gov.ru/bill/511039-7> (Дата обращения 26.02.2018).

Таблица 9 Анализ чувствительности показателя «разница между бюджетом ожидаемой практики, рассчитанным в настоящем исследовании и бюджетом, запланированным в ФЭО, %» к изменению входных параметров (цена канакинумаба и частота использования ГИБП)

Table 9 Sensitivity analysis of the indicator “the difference between the expected practice, modeled in the current study, and the budget, planned in financial feasibility, (%) to test how results affected by changes in input parameters (the price of canakinumab and the frequency of bDMARD use)

		Изменение цены канакинумаба, % / Change in the price of canakinumab, %						
		–30,0	–20,0	–10,0	0,0*	10,0	20,0	30,0
Частота использования ГИБП, % / Frequency of bDMARD use, %	58,6*	–42,12	–37,08	–32,04	–27,01	–21,97	–16,93	–11,90
	60,0	–40,84	–35,69	–30,55	–25,40	–20,26	–15,11	–9,97
	70,0	–31,13	–25,15	–19,17	–13,19	–7,21	–1,23	4,75
	80,0	–21,04	–14,17	–7,31	–0,44	6,43	13,30	20,17
	90,0	–11,28	–3,58	4,13	11,83	19,54	27,24	34,94
	100,0	–1,23	7,36	15,96	24,55	33,14	41,73	50,33

* Показатели для базового анализа / Indicators for base analysis

было проанализировано, как изменится разница между результатами нашего анализа и расчетов в ФЭО при изменении ключевых параметров – «цена канакинумаба» и «численность целевой популяции». При существующей цене канакинумаба запланированный бюджет (3,1 млрд руб. на сЮА) не будет превышен в случае использования ГИБП до 80% целевой популяции (табл. 9).

Дополнительный анализ

Анализ данных аукционов, проведенных в ноябре–декабре 2018 г., показал, что средняя цена упаковки канакинумаба составила 554 814,00 руб., что на 15,06% ниже зарегистрированной предельной цены с учетом НДС (10%) и предельной оптовой надбавки (11,83%). Стоимость других рассматриваемых препаратов, по данным закупок также была на 10–15% ниже предельных цен, рассматриваемых в настоящем исследовании. Результаты настоящего исследования показали, что, в случае использования цен закупок, влияние включения канакинумаба в перечень программы ВЗН потребует увеличения бюджета программы до 44,959 млрд руб. (на 3,09%). Включение в перечень программы ВЗН всех четырех лекарственных препаратов потребует увеличения бюджета программы на 1,983 млрд руб. в год, что на 37,07% ниже показателя, запланированного в ФЭО к федеральному закону. При сохранении существующего уровня цен закупок в рамках запланированного бюджета можно обеспечить закупку лекарственных препаратов для 995 детей и 334 взрослых пациентов (увеличив частоту использования ГИБП при сЮА до 93,5%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Анализ влияния на бюджет продемонстрировал, что обеспечение целевой популяции пациентов с диагнозом сЮА лекарственным препаратом канакинумаб не требует значимого увеличения финансирования программы высокочастотных нозологий. Результаты показали необходимость незначительного увеличения бюджета на программу в размере 1,588 млрд руб. в год, что менее, чем на 4% отличается от бюджета 2018 г.

2. Обеспечение централизованной закупки лекарственного препарата канакинумаб за счет средств федерального бюджета соответствует возможностям финансирования пациентов с диагнозом сЮА в рамках расширенной с 2019 года программы высокочастотных нозологий.

Дополнительная информация

Конфликт интересов: Статья опубликована по заказу и финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками ООО «Новартис Фарма» и действующим законодательством Российской Федерации. Согласно договоренности с ООО «Новартис Фарма», авторам статьи не следовало иметь никаких относящихся к данной статье договоренностей или финансовых соглашений с любыми третьими лицами. Статья подлежала написанию без посторонней помощи со стороны любых третьих лиц.

Статья поступила 22.02.2019 г.

Принято к публикации 01.03.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации «Юношеский артрит с системным началом», Союз педиатров России, 2016. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/58>
2. De Benedetti F., Schneider R. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. In: Petty R.E. et al. Textbook of pediatric rheumatology. Elsevier Health Sciences, 2016. P. 205–16.
3. Алексеева Е.И., Денисова Р.В. Канакинумаб в лечении ревматических болезней у детей. Вопросы современной педиатрии. 2014. 13; (6): 9–14.
4. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от «23» декабря 2016 г. № 145-од. URL: <https://rosmedex.ru/hta/recom/>
5. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от «23» декабря 2016 г. № 145-од. URL: <https://rosmedex.ru/hta/recom/>
6. Методические рекомендации по расчету затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от «29» декабря 2017 г. № 185-од. URL: <https://rosmedex.ru/hta/recom/>
7. Алексеева Е.И., Ломкина О.Л., Валиева С.И. Особенности лекарственной терапии детей с системным ювенильным идиопатическим артритом: результаты анализа Общероссийского регистра Союза педиатров России. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15: (1): 59–67.
8. Государственный реестр предельных отпускных цен производителя. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.
9. Предельные размеры оптовых и розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах РФ (данные за 4 квартал 2017 г.) Сайт Федеральной антимонопольной службы России. URL: <http://https://fas.gov.ru/documents/605937>
10. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>
11. Ruperto N. et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. New England Journal of Medicine. 2012; 367: 2396–2406.
12. Novartis internal data. Budget Impact Model for Canakinumab (Ilaris®) in the Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Technical Report and User Guide.
13. Walpole S.C. et al. The weight of nations: an estimation of adult human biomass // BMC public health. 2012; 12: 439.
14. Аналитический отчет «Фармацевтический рынок России. Итоги 2017 г.» URL: https://docs.google.com/viewer?url=https%3A%2F%2Fdocs.google.com%2Fdocs%2FAnalytics%2FAnnual_Report_2017_rus.pdf
15. Стенограмма совещания у Председателя Правительства Российской Федерации Д.А. Медведева 26 ноября 2018 г. URL: <http://government.ru/news/34829/>

REFERENCES

1. "Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis", Union of Pediatricians of Russia, 2016. Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/58>
2. De Benedetti F., Schneider R. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. In: Petty R.E. et al. Textbook of pediatric rheumatology. Elsevier Health Sciences, 2016. P. 205–16.
3. Alekseeva E.I., Denisova R.V. Canakinumab in the treatment of rheumatic diseases in children. Questions of modern pediatrics. 2014; 13; (6): 9–14.
4. Guidelines for the budget impact analysis in the framework of the program of state guarantees of free medical care. 2016. URL: <https://rosmedex.ru/hta/recom/>
5. Guidelines for the comparative clinical and economic evaluation of the drug. 2016. URL: <https://rosmedex.ru/hta/recom/>
6. Guidelines for calculating the cost of conducting clinical and economic research of drugs. 2017. URL: <https://rosmedex.ru/hta/recom/>
7. Alekseeva E.I., Lomakina O.L., Valieva S.I. Features of drug therapy in children with systemic juvenile idiopathic arthritis: results of analysis of the All-Russian Register of the Union of Pediatricians of Russia. Questions of modern pediatrics. 2016; 15: (1): 59–67.
8. State register of maximum producer prices. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.
9. Limit sizes of wholesale and retail mark-ups on the prices of vital and essential drugs installed in the constituent entities of the Russian Federation (data for the 4th quarter of 2017) Website of the Federal Antimonopoly Service of Russia. URL: <http://https://fas.gov.ru/documents/605937>
10. State Register of Medicines. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>
11. Ruperto N. et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. New England Journal of Medicine. 2012; 367: 2396–2406.
12. Novartis internal data. Budget Impact Model for Canakinumab (Ilaris®) in the Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Technical Report and User Guide.
13. Walpole S.C. et al. The weight of nations: an estimation of adult human biomass // BMC public health. 2012; 12: 439.
14. Analytical report "Pharmaceutical market of Russia. Results of 2017" URL: https://docs.google.com/viewer?url=https%3A%2F%2Fdocs.google.com%2Fdocs%2FAnalytics%2FAnnual_Report_2017_rus.pdf
15. Transcript of the meeting at the Chairman of the Government of the Russian Federation D.A. Medvedev from November 26, 2018. URL: <http://government.ru/news/34829/>

ID 1135951/HEOR/04.19/205x290/6000

Сведения об авторах:

Деркач Едена Владимировна

ведущий научный сотрудник лаборатории оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХиГС при Президенте РФ, канд. мед. наук

Адрес для переписки:

пр-т Вернадского, д. 82, стр. 1, Москва 119571, Российская Федерация
Тел.: +7 (499) 956-95-26
E-mail: derelena@gmail.com

Authors:

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:

Vernadsky pr., 82, bldg. 1, Moscow 119571, Russian Federation
Tel.: +7 (499) 956-95-26
E-mail: derelena@gmail.com

Клиническо-экономический анализ лечения взрослых пациентов с тяжелой эозинофильной бронхиальной астмой: меполизумаб и омализумаб

А.Г. Толкушин¹, Н.Л. Погудина², Д.А. Иванов^{3,5}, И.В. Демко⁴

¹ Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий департамента здравоохранения города Москвы, Россия

² Независимая исследовательская компания «Разумный выбор», Москва, Россия

³ Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

⁴ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия

⁵ Звенигородская центральная городская больница, Россия

Цель: На основании целенаправленного клинико-экономического исследования (КЭИ) выявить экономические и клинические последствия применения меполизумаба вместо омализумаба у взрослых пациентов с тяжелой эозинофильной аллергической бронхиальной астмой (БА), которым может быть назначен омализумаб в режиме 1 раз в две недели или меполизумаб в режиме 1 раз в 4 недели.

Методика: Анализ эффективности и безопасности был проведен на основании опубликованного сетевого мета-анализа, так как прямые сравнительные исследования омализумаба и меполизумаба не были выявлены в ходе целенаправленного научного информационного поиска. Сумма прямых медицинских затрат была определена на основании информации из реестра предельных отпускных цен производителей жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), инструкций по медицинскому применению, нормативов финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи.

Результаты: На основании результатов сетевого мета-анализа была определена эффективность и безопасность сравниваемых лекарственных препаратов. Частота клинически значимых обострений БА (отношение рисков = 0,19; 95% доверительный интервал-ДИ: 0,02–2,32) и прекращение терапии из-за нежелательных явлений (отношение рисков = 0,05; 95% ДИ: 0,002–0,95). Таким образом, несмотря на тенденцию к преимуществам меполизумаба, было сделано заключение об отсутствии статистически значимых различий в эффективности и безопасности между сравниваемыми лекарственными препаратами по причине недостаточной статистической мощности полученных данных.

Сумма прямых медицинских затрат составила 870 130 руб. и 1 852 063 руб. для меполизумаба и омализумаба соответственно. Экономия прямых медицинских затрат при применении меполизумаба составила 959 170 руб. на одного пациента в год или 52%.

Заключение: применение меполизумаба вместо омализумаба у пациентов с тяжелой эозинофильной аллергической БА, которым может быть назначен омализумаб в режиме 1 раз в 2 недели или меполизумаб 1 раз в 4 недели приводит к экономии прямых медицинских затрат на лекарственные препараты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клинико-экономическое исследование, фармакоэкономический анализ, влияние на бюджет, затраты-эффективность, омализумаб, меполизумаб, тяжелая бронхиальная астма.

Для цитирования: Толкушин А.Г., Погудина Н.Л., Иванов Д.А., Демко И.В. Клиническо-экономический анализ лечения взрослых пациентов с тяжелой аллергической эозинофильной бронхиальной астмой: меполизумаб и омализумаб. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019; 1(35): 74–85. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.074-085

Cost-Effectiveness Analysis of Treatment for Severe Eosinophilic Asthma in Adults: Mepolizumab and Omalizumab

A.G. Tolkushin¹, N.L. Pogudina², D.A. Ivanov^{3,5}, I.V. Demko⁴

¹ Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment scientific–research Centre of Moscow Department of Healthcare, Russia

² Independent research company “Meaningful choice”, Moscow, Russia

³ Peoples` Friendship University of Russia, Moscow, Russia

⁴ Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

⁵ Zvenigorod central city hospital, Russia

Objective: Based on the cost-effectiveness analysis (CEA) to determine economic and clinical consequences of using mepolizumab instead of omalizumab in adults with severe eosinophilic asthma, when omalizumab is administered once every 2 weeks or mepolizumab is administered once every 4 weeks.

Methods: Effectiveness and safety analysis was conducted based on the published network meta-analysis, because head-to-head clinical trials of omalizumab versus mepolizumab were not identified during targeted scientific literature search. Direct medical costs were calculated using information from the register of manufacturers' maximum selling prices for vital and essential drugs (VED), instructions for medical use, the unit cost of healthcare services.

Results: Effectiveness and safety of the compared drugs were determined based on the results of the network meta-analysis. Frequency of clinically significant asthma exacerbations (risk ratio = 0,19; 95% CI: 0,02–2,32) and withdrawals due to adverse events (risk ratio = 0,05; 95% CI: 0,002–0,95). Therefore, despite the tendency to mepolizumab benefits, it was concluded that there are no statistically significant differences in the effectiveness and safety of the compared drugs due to the insufficient statistical power of the result.

Direct medical costs were 870130 rubles and 1852063 rubles for mepolizumab and omalizumab respectively. Saving of direct medical costs for mepolizumab treatment was 959170 rubles per patient per year or 52%.

Conclusion: treatment with mepolizumab versus omalizumab in patients with severe eosinophilic asthma, when omalizumab is administered once every 2 weeks or mepolizumab is administered once every 4 weeks, leads to saving of direct medical costs for drug treatment.

KEYWORDS: cost-effectiveness analysis, pharmaco-economic analysis, budget impact analysis, cost-effectiveness, omalizumab, mepolizumab, severe asthma.

For citation: Tolkushin A.G., Pogudina N.L., Ivanov D.A., Demko I.V. Cost-Effectiveness Analysis of Treatment for Severe Eosinophilic Asthma in Adults: Mepolizumab and Omalizumab. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2019; 1(35): 74–85. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.074-085

ВВЕДЕНИЕ

Среди наиболее затратных для государственного бюджета заболеваний можно выделить бронхиальную астму (БА): ее экономическое бремя обусловлено затратами на базисную терапию, а также лечение обострений.

По данным эпидемиологических исследований, в России распространенность БА среди взрослых – 5,6–7,3% [1]. В мире каждый год из-за БА умирают примерно 250 тыс. человек [2]. В России в 2014 с диагнозом БА состояло на учете 1 406 493 пациентов, за год умерло от этого заболевания 1791 человек (1,3) [3]. Согласно мировой статистике, приблизительно 5–10% больных БА имеют тяжелую степень тяжести заболевания, которая характеризуется отсутствием контроля симптомов и повторяющимися обострениями на фоне проводимой противоастматической терапии высокими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС) в комбинации с различными дополнительными препаратами базисной терапии, вплоть до применения системных ГКС, либо утратой контроля вскоре после снижения объема терапии [4, 5]. В тоже время на лечение этой, казалось бы, небольшой когорты пациентов тратится более половины средств, выделяемых на лечение всех больных БА [6, 7]. Тяжелая БА в Российской Федерации распространена более чем у 15% пациентов [8].

Поиск эффективных подходов к лечению тяжелой БА продолжается, а пока все более распространенными и востребованными становятся препараты иммунобиологической терапии, воздействующие на ключевые патогенетические механизмы, отвечающие за развитие воспаления в дыхательных путях. Последние версии международных рекомендаций [3] по диагностике и лечению БА (GINA) с этой целью выделяют фенотипы БА по тем характеристикам заболевания, от которых зависят подходы к терапии и ее эффективность. В группе больных тяжелой БА выделяются такие категории, как тяжелая аллергическая, аспиринная и эозинофильная БА. Согласно недавно опубликованному в России алгоритму выбора иммунобиологического препарата для пациентов

с тяжелой БА, в частности аллергической, имеются две терапевтические опции: анти-иммуноглобулин Е (IgE) – омализумаб и анти-интерлейкин 5 (ИЛ5) – меполизумаб и др. моноклональные антитела [2,9–12]. Первым биологическим препаратом, продемонстрировавшим свою эффективность в лечении БА, был омализумаб – гуманизированное моноклональное антитело к IgE, механизм действия которого обусловлен блокадой IgE-опосредованного выброса медиаторов воспаления тучными клетками. Применение омализумаба обосновано в клинико-экономических исследованиях (КЭИ), а его эффективность доказана в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [13–16].

В 2018 г. на территории России зарегистрирован лекарственный препарат из группы ингибиторов ИЛ-5 меполизумаб, фармакологическое действие которого направлено на снижение дифференциации, выживания эозинофилов и их миграции в дыхательные пути в результате чего подавляется эозинофильное воспаление [17]. Препарат зарегистрирован в качестве дополнительной терапии тяжелой эозинофильной БА у пациентов старше 18 лет. Применение меполизумаба при терапии аллергического фенотипа тяжелой эозинофильной БА независимо от предшествующего использования омализумаба приводило к сокращению количества обострений и улучшению контроля заболевания [18] и позволило снизить расходы связанные с госпитализациями и вызовом бригад скорой помощи в США [19].

Приблизительно половина пациентов с тяжелой астмой могут иметь перекрест фенотипов аллергической и эозинофильной астмы [20]. Среди пациентов, которым может быть назначен омализумаб, более 2/3 пациентов могут подходить по критериям назначения для обоих вариантов иммунобиологического лечения [21]. Экономически и клинически обоснованный выбор лекарственных препаратов в этом случае позволяет обеспечить большее количество пациентов и приводит к повышению эффективности функционирования системы здравоохранения в целом.

В России проведено большое количество КЭИ лекарственных препаратов, используемых для терапии БА. В частности, определены приоритеты в выборе между ИГКС+ДДБА, а также некоторых биологических препаратов [22–25]. Однако данные об экономических последствиях применения меполизумаба в Российской Федерации не обнаружены при системном целенаправленном поиске информации в медицинских базах данных. Таким образом, продолжает оставаться актуальным выбор между омализумабом и меполизумабом для пациентов с тяжелой эозинофильной аллергической БА.

Цель: выявить экономические и клинические последствия применения меполизумаба или омализумаба у взрослых пациентов с тяжелой эозинофильной аллергической БА и высоким уровнем IgE, которым может быть назначен омализумаб в режиме 1 раз каждые 2 недели.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выбор сравниваемых лекарственных препаратов и целевой популяции пациентов

В соответствии с международными (Global Initiative for Asthma – GINA) и российскими клиническими рекомендациями по лечению БА пациентам с тяжелой, неконтролируемой другими методами БА может быть назначена терапия препаратами, избирательно нацеленными на IgE или ИЛ-5 [3]. В настоящее время в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) включен только лекарственный препарат омализумаб, избирательно связывающий IgE, в лекарственной форме лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения. Лекарственный препарат меполизумаб, также лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, относится к группе ингибиторов ИЛ-5.

Как было отмечено выше, в реальной клинической практике популяции пациентов с аллергической и эозинофильной тяжелой БА могут пересекаться. В частности, по данным исследования IDEAL, направленного на выявление пациентов с тяжелой БА, которым может быть назначена биологическая терапия в условиях реальной клинической практики, пересечение возможности назначения меполизумаба и омализумаба составляет примерно 5% от всех пациентов, которым еще не была назначена биологическая терапия, если исходить из инструкций по их применению Европейского Союза (ЕС), и 6% по инструкциям для США, Австралии и Канады [21] (рис. 1). Более 70% пациентов, которым может быть назначено омализумаб, имеют также показания к назначению меполизумаба (5% из 7% по инструкциям для ЕС).

При этом в качестве целевой популяции пациентов, для которой актуален выбор между омализумабом и меполизумабом, рассматривают взрослых пациентов с уровнем IgE 30–1500 МЕ/мл, положительными кожными прик-тестами и/или специфическими IgE, а также уровнем эозинофилов крови на момент начала терапии ≥ 150 клеток/мкл или ≥ 300 клеток/мкл в предыдущие 12 месяцев и историей обострений.

Кроме этого, в настоящем КЭИ критериями формирования целевой популяции являлся вес и уровень IgE, поскольку эти показатели влияют на дозирование и, следовательно, затраты при использовании омализумаба. В российских КЭИ используют усредненное значение массы тела 75 кг или 80 кг [13], а также усредненное значение уровня IgE 450 МЕ/мл [25]. Однако полученный таким образом результат будет релевантен только для определенного фиксированного значения дозы омализумаба (375 мг). В настоящем исследовании мы отдельно рассчитывали стоимость омализумаба для каждой из возможных вариантов дозирования при использовании 1 раз в 2 недели (табл. 1).

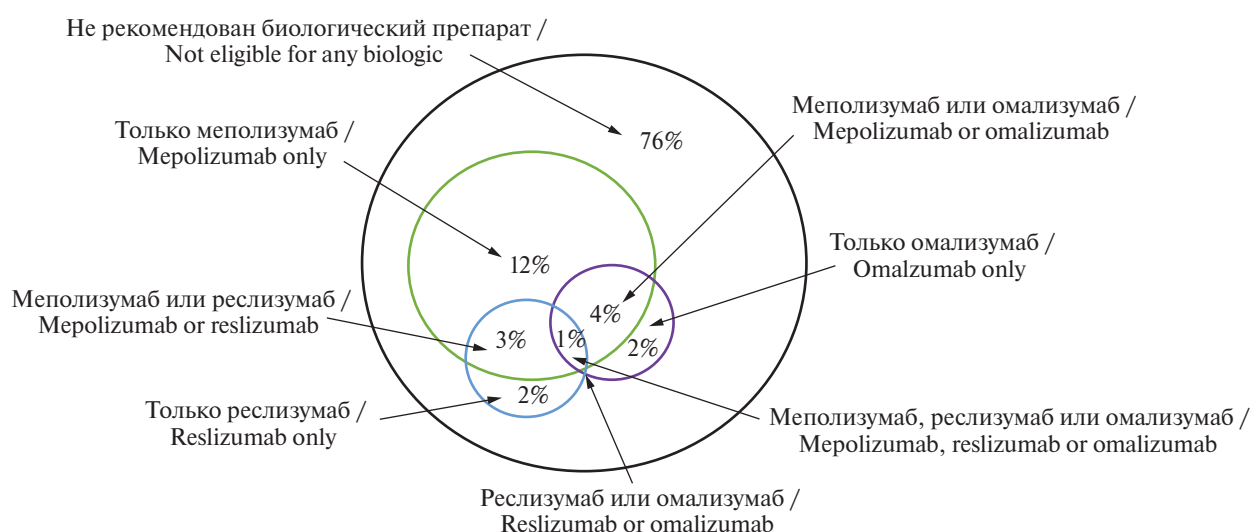


Рисунок 1. Пересечение показаний к назначению различных биологических препаратов для лечения тяжелой БА (исходя из инструкций по применению препаратов для Европейского Союза [21]).
Figure 1. The overlap in indications among different drugs for severe bronchial asthma treatment (based on the instructions for medical use of drugs in the European Union [21]).

Таблица 1

Расчет дозы препарата омализумаб (мг) для п /к введения каждые 4 недели и каждые 2 недели в зависимости от массы тела и уровня IgE

Table 1

Dose calculation for omalizumab (mg) administered by subcutaneous injection every 4 weeks and every 2 weeks depending on body weight and baseline IgE (IU /ml)

Исходная концентрация IgE(МЕ /мл) / baseline IgE (IU /ml)	Массатела (кг) / Body weight (kg)										
	>20–25	>25–30	>30–40	>40–50	>50–60	>60–70	>70–80	>80–90	>90–125	>125–150	>150–200
Каждые 4 недели / Every 4 weeks											
≥ 30–100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300	Применяется 1 раз в 2 недели / Administration every 2 weeks
> 100–200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600	
> 200–300	150	150	225	300	300	450	450	450	600		
> 300–400	225	225	300	450	450	450	600	600			
> 400–500	225	300	450	450	600	600					
> 500–600	300	300	450	600	600						
> 600–700	300		450	600							
Каждые 2 недели / Every 2 weeks											
≥ 30–100	Применяется 1раз в 4 недели / Administration every 4 weeks										225
>100–200											375
> 200–300											375
> 300–400									450	525	Неприменяется / Do not administer
> 400–500							375	375	525	600	
> 500–600						375	450	450	600		
> 600–700		225				375	450	450	525		
> 700–800	225	225	300	375	450	450	525	600			
> 800–900	225	225	300	375	450	525	600				
> 900–1000	225	300	375	450	525	600					
> 1000–1100	225	300	375	450	600	Неприменяется / Do not administer					
> 1100–1200	300	300	450	525	600						
> 1200–1300	300	375	450	525							
> 1300–1500	300	375	525	600							

Таким образом, целевая популяция пациентов для КЭИ включает пациентов с тяжелой БА, с уровнем эозинофилов крови 150 клеток/мкл и более, и имеющие показания для назначения омализумаба в режиме применения 1 раз в 2 недели, т.е. уровень IgE более 400 МЕ/мл при массе тела более 70 кг или более 500 МЕ/мл при массе тела более 60 кг (табл. 1).

Методика поиска информации об эффективности

Сравнительный анализ эффективности проводили на основании результатов проведенных рандомизированных клинических исследований (РКИ) и их сетевых мета-анализов. Для поиска результатов РКИ и их мета-анализов использовали ключевые слова (русс. / англ.): *омализумаб / omalizumab, меполизумаб / mepolizumab,*

клиническая эффективность / effectiveness, клиническое испытание / clinicaltrial. Поиск осуществляли на английском и русском языках. Поиск проводился двумя исследователями независимо друг от друга в базах данных поисковых системах:

- На английском языке: MedLine /PubMed, clinicaltrials.gov; google.com;
- на русском языке: национальная информационно-аналитическая система Российский индекс научного цитирования (РИНЦ; elibrary.ru), yandex.ru;

Выбор критерия эффективности

При рассмотрении комплекса показателей эффективности, которые были оценены в мета-анализах РКИ, выбирали такие, по которым были получены статисти-

Таблица 2 | Распределение доз и количество флаконов омализумаба на прием
Table 2 | Distribution of doses and number of vials of omalizumab per dose partition

разовая доза / dose partition	Распределение доз (доля пациентов) / Distribution of doses (proportion of patients)	Кол-во флаконов по 150 мг на прием / Number of vials in 150 mg per dose partition	
		при условии хранения или разделения остатков во флаконе (альтернативный сценарий) / Upon storage or no drug wastage (alternative scenario)	при условии утилизации остатков во флаконе (основной сценарий) / Drug wastage (main scenario)
375	47%	2.5	3
450	23%	3	3
525	20%	3.5	4
600	10%	4	4

чески значимые различия, отражающие специфику заболевания и актуальные для российской системы здравоохранения, а также подверженные минимальному риску ошибок и неверной трактовке. Например, частота клинически значимых обострений или прекращение терапии из-за нежелательных явлений. Эти критерии, в отличие от суррогатных показателей, полученных с применением инструментальных методов (объем форсированного выдоха в первую секунду маневра форсированного выдоха и пиковая скорость выдоха, характеризующие функциональное состояние органов дыхания), а также субъективно оцениваемых (нежелательные явления, которые не привели к прекращению терапии, баллы по опросникам), носят более определенный характер и в меньшей степени подвержены искажениям при интерпретации.

Методика анализа затрат

Медицинские затраты, рассмотренные в ходе анализа, включали:

1. Стоимость лекарственных препаратов;
2. Затраты на введение инъекционного лекарственного препарата в амбулаторных условиях;
3. Затраты на вызовы скорой медицинской помощи при клинически значимом обострении БА;
4. Затраты на госпитализацию при развитии тяжелых обострений БА.

Стоимость рассматриваемых лекарственных препаратов рассчитана по методике ФГБУ «ЦЭКМП» [26] на основании зарегистрированной отпускной цены омализумаба (с НДС и оптовой надбавкой) и рекомендуемом в инструкции по медицинскому применению режиме дозирования. Цена меполизумаба предоставлена производителем лекарственного препарата.

Режим дозирования меполизумаба и омализумаба различается. Меполизумаб применяется в фиксированной дозе 100 мг 1 раз в 4 недели независимо от массы тела или других индивидуальных характеристик, в то время как режим дозирования омализумаба зависит от массы тела и уровня IgE (табл. 1).

Рассчитывали стоимость омализумаба для каждого варианта дозирования отдельно. Дополнительно

рассчитывали среднее взвешенное значение при условии распределения доз, определенного на основании проведенного нами опроса экспертов-пульмонологов. Для того чтобы оценить среднее взвешенное значение стоимости, было установлено распределение долей пациентов в зависимости от дозы омализумаба, а также количество флаконов омализумаба на 1 прием (табл. 2).

С учетом количества флаконов омализумаба на прием рассчитывали стоимость 4-х недельного и годового курсов терапии. В базовом варианте анализа не рассматривали возможность хранения приготовленного раствора в течение двух недель, до следующей инъекции, или разделения флакона на двоих пациентов. Такая возможность рассмотрена как альтернативный сценарий анализа.

Затраты на амбулаторное посещение врача, необходимое для инъекционного введения препарата, а также затраты, связанные с вызовами скорой медицинской помощи и госпитализациями, были определены на основании действующих федеральных нормативов финансовых затрат в системе обязательного медицинского страхования (ОМС) и коэффициентов затратоемкости.

При расчетах исходили из следующих предположений:

- Инъекционное введение требует амбулаторного посещения врача с профилактическими и иными целями (норматив затрат 452,5 руб.) [1].

- Клинически значимое обострение БА требует вызова скорой медицинской помощи (норматив затрат 2224,6 руб.).

- Стоимость обострения БА, которое требует госпитализации, составляло 33 201 руб. (рассчитано на основании норматива затрат 29 910,7 руб. и коэффициента затратоемкости по клинко-статистической группе 189 «Астма, взрослые» = 1,11).

Учет затрат на сопутствующую стандартную терапию (ингаляционные глюкокортикостероиды с длительно действующими бета-агонистами, монтелукаст, преднизолон) в данном анализе не проводили, так как, по мнению авторов, нет никаких различий в ее назначении при применении сравниваемых препаратов.

Методика сопоставления эффективности и затрат и оценки чувствительности результата фармакоэкономической оценки к изменению исходных параметров

Полученные результаты анализа эффективности и анализа затрат сопоставляли между собой.

Анализ чувствительности полученных результатов к варьированию исходных параметров проводили по двум направлениям:

1. Односторонний анализ чувствительности с применением метода реально возможных на практике сценариев исходных данных. В частности, рассматривали возможность хранения или разделения флакона омализумаба.

2. Односторонний анализ чувствительности – методом определения границ колебания исходных параметров в большую и меньшую сторону на 20%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность лекарственных препаратов

В результате информационного поиска не было обнаружено ни одного прямого сравнительного клинического исследования меполизумаба и омализумаба, однако было выявлено два опубликованных сетевых мета-анализа, проведенных в 2014–2016 гг. и опубликованных в 2018 [27, 28]. Мета-анализ Nacheffi соавт.²⁸ не был использован в настоящем КЭИ, поскольку в нем обобщались в том числе результаты исследований меполизумаба в форме раствора для подкожного введения и не оценивалась частота клинически значимых обострений, а также не была выделена когорта пациентов, которым может быть назначен как омализумаб, так и меполиз-

умаб на выбор (перекрест показаний к применению).

В мета-анализе Cockle и соавт. [27] были выделены когорты пациентов, которым может быть назначен меполизумаб, омализумаб или оба препарата на выбор (перекрест). В частности, для сравнения применения препаратов в популяции перекреста авторы сопоставили всего 2 РКИ, которые были отобраны из 36 публикаций: РКИ меполизумаба MENSA, включавшее 527 пациентов [29] и РКИ омализумаба INNOVATE, включавшее 419 пациентов [30]. Для сравнения препаратов во всех популяциях пациентов, включенных в отобранные в соответствии с критериями включения и исключения РКИ, кроме INNOVATE рассмотрены другие РКИ омализумаба: EXTRA, включавшее 848 пациентов [16] и Chanezi соавт. (2010), включавшее 31 пациента [31].

Всего по трем критериям эффективности (частота клинически значимых обострений, обострений, требующих госпитализации и изменение уровня ОВФ1) и четырем показателям безопасности (частота любых НЯ, серьезных НЯ, прекращения терапии из-за НЯ и НЯ с летальным исходом) были получены данные удовлетворительного характера. В отношении других критериев эффективности, которые были исходно выбраны исследователями для мета-анализа (изменения по шкалам ACQ и AQLQ), в ходе оценки пригодности данных для мета-анализа выявлено, что на основании отобранных РКИ, анализ этих конечных точек не может быть удовлетворительно произведен. По некоторым критериям эффективности и безопасности в рассмотренных РКИ отсутствовала статистическая значимость (при 95% ДИ) между изучаемым препаратом и плацебо (табл. 3).

Таблица 3 | Результаты мета-анализа Cockle и соавт [30], ОР и 95% ДИ

Table 3 | Results of meta-analysis Cockle et al [30], RR and 95% CI

Показатель / Indicator	Популяция / Population	Мепо – плацебо / Мепо – placebo	Ома – плацебо / Ома – placebo	Мепо – Ома / Мепо – Ома
Клинически значимые обострения / Clinically significant exacerbations	Перекрест / Overlap population	0,49 [0,30, 0,81]	0,74 [0,55, 1,00]	0,66 [0,37, 1,19]
	Вся популяция / Trial population	0,47 [0,35, 0,64]	0,75 [0,63, 0,88]	0,63 [0,45, 0,89]
Обострения, требующие госпитализации / Exacerbations requiring hospitalization	Перекрест / Overlap population	0,11 [0,01, 1,15]	0,54 [0,25, 1,17]	0,19 [0,02, 2,32]
	Вся популяция / Trial population	0,31 [0,11, 0,91]	0,54 [0,25, 1,17]	0,58 [0,16, 2,13]
Изменение ОВФ1 / Change in FEV1	Перекрест / Overlap population	1,86 [–2,81, 6,54]	2,80 [0,10, 5,50]	–0,98 [–6,35, 4,36]
	Вся популяция / Trial population	3,06 [0,29, 5,83]	2,80 [0,10, 5,50]	0,24 [–3,61, 4,10]
Любые НЯ / Any adverse events	Перекрест / Overlap population	0,66 [0,30, 1,48]	0,83 [0,56, 1,23]	0,79 [0,31, 1,91]
	Вся популяция / Trial population	0,76 [0,46, 1,26]	0,95 [0,74, 1,23]	0,79 [0,44, 1,40]
Серьезные НЯ / Serious adverse events	Перекрест / Overlap population	0,33 [0,10, 1,08]	0,70 [0,41, 1,17]	0,44 [0,11, 1,57]
	Вся популяция / Trial population	0,55 [0,28, 1,05]	0,80 [0,56, 1,22]	0,68 [0,32, 1,41]
Прекращения терапии из-за НЯ / Withdrawals due to adverse events	Перекрест / Overlap population	0,13 [0,01, 2,15]	2,53 [0,91, 7,06]	0,05 [0,002, 0,95]
	Вся популяция / Trial population	0,24 [0,03, 2,19]	1,94 [1,02, 3,86]	0,09 [0,003, 0,84]

Примечание. Результаты статистически значимы, если 95% ДИ не включает единицу.

Рассмотренный мета-анализ удовлетворяет условиям проведения нашего КЭИ, так как рассмотрены те же препараты сравнения (в той же лекарственной форме и дозе), а также сопоставимые контингенты пациентов.

Авторы мета-анализа Cockle и соавт. 2016, результаты которого послужили источником данных об эффективности сравниваемых препаратов, признают, что анализ имеет существенные ограничения по причине ограниченной доказательной базы и значительной гетерогенности популяций, и делают вывод, что у пациентов с тяжелой астмой меполизумаб, по-видимому, по меньшей мере так же эффективен, как омализумаб, и что профили переносимости двух видов лечения не имеют существенной дифференциации.

Таким образом, на основе проведенного анализа сравнительной эффективности, для дальнейшего использования в КЭИ было сделано допущение об отсутствии статистически значимых различий эффективности меполизумаба по сравнению с омализумабом.

Прямые медицинские затраты

Стоимость меполизумаба, рассчитанная на основании ценового предложения компании-производителя (52 265 руб. без НДС за 1 флакон 100 мг) и рекомендуемого в инструкции по медицинскому применению режима дозирования (100 мг 1 раз в 4 недели) составила 64 391 руб. в расчете на 4 недели (с учетом НДС и оптовой надбавки), или 837 076 руб. в год.

Так как количество упаковок омализумаба в расчете на 4 недели могло составлять 6 или 8, его стоимость, рассчитанная на основании зарегистрированной цены (16 806,56 руб. за 1 флакон по 150 мг [32]; с учетом НДС и оптовой надбавки – 20 706 руб.), составляла 124 234 руб. или 165 645 руб. соответственно. Средневзвешенное значение, с учетом указанных в таблице долей пациентов, составило 136 658 руб. (табл. 4).

Таблица 4 Результаты оценки средней взвешенной стоимости омализумаба

Table 4 Results of the assessment of weighted average costs for omalizumab

Разовая доза / Dose partition	Стоимость, руб. / Costs, rubles			
	Разовой дозы / Dose partition	На 4 недели / For 4 weeks	Средняя взвешенная / Weighted average	
			На 4 недели For 4 weeks	На год Per year
375	62 117	124 234	136 658	1 776 548
450	62 117	124 234		
525	82 823	165 645		
600	82 823	165 645		

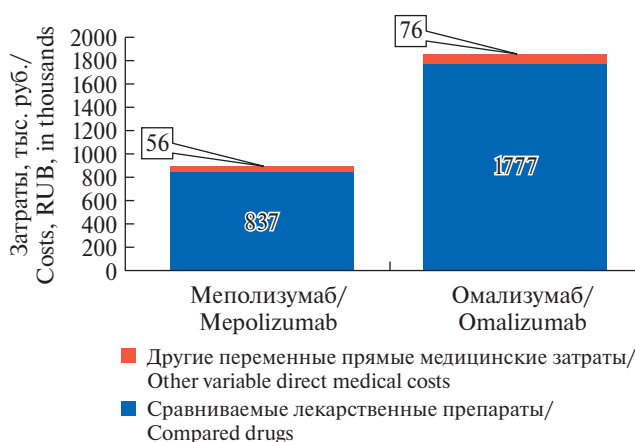


Рисунок 2. Прямые медицинские затраты при применении меполизумаба и омализумаба у рассматриваемого контингента пациентов.

Figure 2. Direct medical costs of using mepolizumab and omalizumab in the patient population being considered.

Таким образом, на основе сравнения стоимости омализумаба и меполизумаба можно сделать заключение о возможности сэкономить в среднем 939 471 руб., или 53% на одного пациента из целевой популяции в год. Стоимость курса терапии меполизумабом более чем в 2 раза ниже по сравнению с омализумабом. В зависимости от дозы омализумаба экономия может составить 777 967 руб. или 1 316 315 руб., что соответствует 48% и 61% для доз 375–450 мг и 525–600 мг соответственно. Таким образом, при замене омализумаба на меполизумаб можно пролечить в 2 раза больше пациентов при том же фиксированном уровне финансирования.

Следует отметить, что экономия при применении меполизумаба вместо омализумаба сохранялась при всех дозах омализумаба 1 раз в 2 недели.

Учет затрат, связанных с потреблением ресурсов здравоохранения, увеличивает сумму экономии при использовании меполизумаба потому, что использование омализумаба требует в 2 раза больше инъекционных процедур. Эти компоненты прямых медицинских затрат составляли 33 054 руб. и 52 752 руб. на одного пациента в год при использовании меполизумаба и омализумаба соответственно.

Сумма прямых медицинских затрат составила 870 130 руб. и 18 520 63 руб. для меполизумаба и омализумаба соответственно. Экономия прямых медицинских затрат при применении меполизумаба составила 959 170 руб. на одного пациента в год, или 52%.

Сопоставление затрат и эффективности и анализ чувствительности

Сопоставление результатов анализа прямых медицинских затрат при использовании сравниваемых препаратов с их эффективностью по критериям частоты клинически значимых обострений и прекращения терапии из-за нежелательных явлений, которая получена

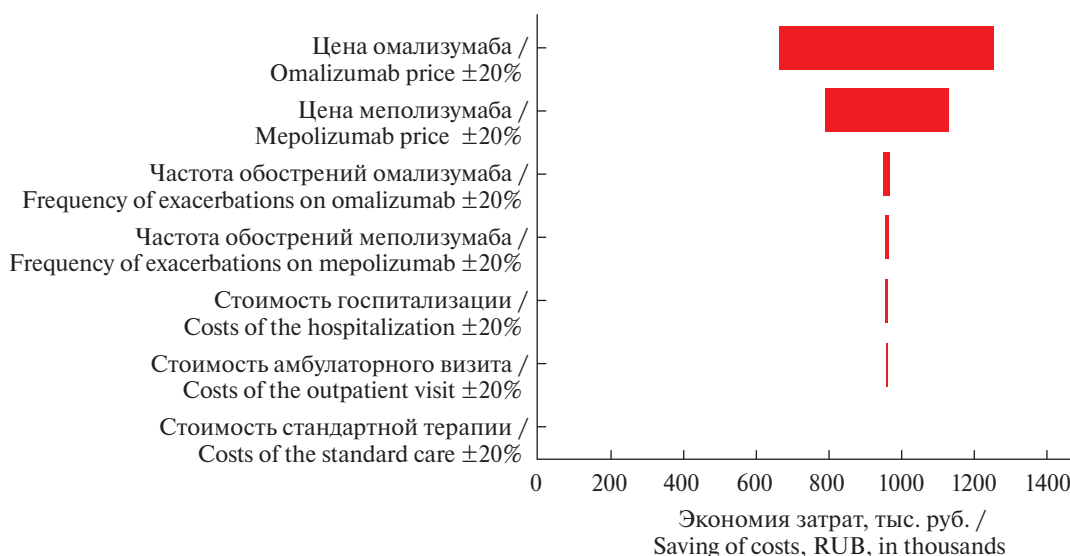


Рисунок 3. Результаты одностороннего анализа чувствительности методом диапазонов колебаний исходных данных (диаграмма торнадо).
Figure 3. Results of the one-way sensitivity analysis by changing the input parameters (Tornado diagram).

в результате сетевого мета-анализа для целевой популяции пациентов, позволило сделать заключение о предпочтении меполизумаба перед омализумабом, так как меполизумаб приводил к экономии затрат бюджета при как минимум сопоставимой эффективности.

В ходе одностороннего детерминистического анализа чувствительности результата сравнительной фармако-экономической оценки меполизумаба и омализумаба выявлено, что экономия затрат подвержена максимальным колебаниям при изменении цен сравниваемых лекарственных препаратов, варьирование других исходных параметров в заданных пределах влияет на результат в меньшей степени. Причем, равновеликое колебание цены омализумаба оказывает большее влияние, чем цены меполизумаба. Так же как и в анализе, проведенном с применением метода сценариев, при использовании фиксированных колебаний исходных параметров не был найден показатель, изменение значения которого изменило бы результат на противоположный (рис. 3).

Интерпретация результатов

Полученные результаты согласуются с зарубежным КЭИ, в котором выявлено преимущество меполизумаба над омализумабом как по эффективности, так и по затратам [33]. В частности, с применением модели Маркова, аналогичной разработанной ранее для КЭИ омализумаба [34], результатов клинических исследований и их сетевого мета-анализа, выявлено, что применение меполизумаба приводит к увеличению продолжительности жизни (13,9 против 13,3 лет) и QALY (10,3 против 9,8), а также снижению суммы прямых медицинских затрат (133238 евро против 151367 евро) в долгосрочной перспективе.

При этом критике может быть подвергнут источник информации о сравнительной эффективности и безопас-

ности – сетевой мета-анализ. Например, Национальный институт здоровья и клинического совершенствования Великобритании (англ. National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) отметил, что омализумаб, как препарат сравнения, был изучен в небольшой популяции «пересечения», которая также имела тяжелую стойкую аллергическую, IgE-опосредованную БА, у которых может быть назначен меполизумаб или омализумаб, а данное сравнение не является убедительным, клинически значимым и методологически устойчивым и достоверным, и поэтому Комитет не считает уместным рассматривать это мета-аналитическое сравнение в дальнейшем [35]. Для получения статистически значимых релевантных данных о сравнительной эффективности и безопасности омализумаба и меполизумаба необходимо проведение прямого сравнительного рандомизированного клинического исследования.

В условиях отсутствия результатов такого исследования КЭИ может быть проведено с применением обоснованного консервативного допущения. Как например, использованное допущение о равенстве эффективности и безопасности омализумаба и меполизумаба, несмотря на наличие статистически не значимого преимущества меполизумаба по всем критериям за исключением изменения ОФВ1 в популяции «пересечения» (табл. 3).

Несмотря на возможность индивидуального подбора терапии, сравнение в рамках КЭИ меполизумаба с омализумабом, так же как и сравнение другого ингибитора ИЛ-5 реслизумаба с омализумабом, проведенное ранее [25], является актуальным и востребованным. Кроме этого, перспективным является сравнение различных ингибиторов ИЛ-5. При косвенном сравнении полученных нами результатов с проведенным ранее КЭИ реслизумаба и омализумаба [25] можно сделать предположение о том, что меполизумаб может приводить к экономии затрат по сравнению с реслизумабом, стоимость курса которого по расчетам авторов (без

учета НДС и оптовой надбавки) составила 800 533 руб. на одного пациента в год, а с учетом НДС и оптовой надбавки может составить 986 256 руб., что на 18% дороже по сравнению с меполизумабом. Однако, для научно обоснованного выбора между этими препаратами необходимо проведение отдельного КЭИ.

В реальной практике принятия решений о лекарственном обеспечении при фиксированном бюджете актуально сравнение использования лекарственных препаратов в различных популяциях пациентов и клинических ситуациях. Например, выбор между омализумабом и меполизумабом в не пересекающихся когортах, при отсутствии показаний для обоих препаратов. В этом случае может быть применена методология сопоставления цен и показателей относительной ценности лекарственных препаратов [36]. При сопоставимом уровне относительной ценности, определяющим в выборе является стоимость.

Отдельный практический интерес представляет рассмотрение в КЭИ группы пациентов, которым показан омализумаб в режиме каждые 4 недели. Вероятно, в этой целевой когорте более предпочтительным окажется омализумаб. Для ответа на этот вопрос может оказаться достаточным сравнения стоимости разовой дозы. Так как цена упаковки меполизумаба в 3,1 раз выше цены упаковки омализумаба, то во всех случаях, когда омализумаб показан в количестве более 3-х упаковок (450 мг) за 4 недели, меполизумаб является предпочтительным. При дозе омализумаба 450 мг каждые 4 недели существует примерно паритетная ситуация, а при дозе 300 мг и менее, омализумаб оказывается предпочтительнее (дешевле).

Еще одной клинической ситуацией в которой может быть эффективно использован меполизумаб является рефрактерность к терапии омализумабом, которая может развиваться на фоне применения данного лекарственного препарата [37]. Соответственно, целью другого КЭИ может являться определение экономических последствий переключения с омализумаба на меполизумаб в случаях развития рефрактерности к проводимой терапии.

К ограничениям проведенного КЭИ можно отнести:

- Низкую статистическую мощность доказательных данных, полученных в ходе непрямого сравнения, которая связана с тем, что результаты в группе пересечения показаний для меполизумаба и омализумаба получены слишком разрозненные и статистически не значимые, в том числе из-за того, что резко ограничено количество пациентов, которым может быть назначен как омализумаб, так и меполизумаб;

- Перенос данных из клинических исследований в условия реальной клинической практики;

- Выбор узкой целевой популяции пациентов, которым может быть назначен как омализумаб, так и меполизумаб. Пациентов, которым должен быть назначен омализумаб в режиме 1 раз в 2 недели и исключение пациентов, которым может быть назначен омализумаб 1 раз в 4 недели.

- Выбор сравниваемого лекарственного препарата, который, несмотря на идентичность показаний по официальной инструкции по медицинскому применению, могут быть назначены у разных контингентов пациентов (рис. 1). На основании распространенности БА в Российской Федерации [38], доли тяжелой БА [8] и доли пациентов с пересечением показаний [20], количество пациентов которым может быть назначен как омализумаб, так и меполизумаб составляет около 1 тыс. человек.

- Распределение доз омализумаба, полученное на основании допущений и экспертной оценки нивелировано представлением деталей результатов промежуточных расчетов, в которых представлена стоимость для каждой дозы омализумаба (табл. 4).

Перспективным направлением принятия решений о выборе терапии на местах может являться методология более детализированного алгоритма в зависимости от характеристик пациентов, предшествующей терапии и бюджетных возможностей, основанный на комплексе научных исследований, в том числе в условиях реальной клинической практики. Результаты наблюдательных исследований, а также более детальная, чем в РКИ стратификация пациентов позволят провести более точную экономическую оценку, а также нивелировать ограничения РКИ, связанные с неоднородностью групп пациентов, низкой статистической мощностью анализа выборок и значимостью различий в показателях эффективности.

К преимуществам проведенного КЭИ можно отнести возможность оценить стоимость отдельно для каждой дозы омализумаба, а не одной усредненной дозы.

Несмотря на ограничения и допущения, очевидно одно: у пациентов, у которых может быть выбран омализумаб каждые 2 недели или меполизумаб – последний примерно в 2 раза дешевле, что позволит обеспечить современным высокоэффективным лекарственным препаратом примерно в 2 раза больше пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение меполизумаба вместо омализумаба у пациентов с тяжелой эозинофильной и аллергической БА приводит к экономии прямых медицинских затрат на лекарственные препараты (52%), при этом является не менее эффективным по наиболее значимым критериям ее оценки: частота клинически значимых обострений БА (ОР = 0,19; 95% ДИ: 0,02–2,32) и прекращение терапии из-за нежелательных явлений (ОР = 0,05; 95% ДИ: 0,002–0,95).

Выбор лекарственного препарата в зависимости от индивидуальных характеристик пациентов позволяет персонализировать терапию и, таким образом, достигать максимально возможных благоприятных эффектов при минимальных нежелательных побочных явлениях. Компонентом такого персонализированного выбора может являться экономия затрат.

Дополнительная информация

Конфликт интересов: Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «НИК «РАЗУМНЫЙ ВЫБОР».

Статья поступила 07.12.2018 г.

Принято к публикации 05.03.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА

- Chuchalin A., Khaltaev N., Antonov N., et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 963. doi:10.2147/COPD.S67283
- Peters S.P., Busse W.W. New and Anticipated Therapies for Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5(5): 15–24. doi:10.1016/j.jaip.2017.07.008
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018.
- Jarjour N.N., Erzurum S.C., Bleecker E.R., et al. Severe asthma: lessons learned from the National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185(4): 356–362. doi:10.1164/rccm.201107-1317PP
- Menzella F., Galeone C., Lusuadi M., et al. Near-fatal asthma responsive to mepolizumab after failure of omalizumab and bronchial thermoplasty. *Ther Clin Risk Manag.* 2017; Vol. 13: 1489–1493. doi:10.2147/TCRM.S149775
- Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A.A., et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126 (5): 926–938. doi:10.1016/j.jaci.2010.07.019
- Porsbjerg C., Menzies-Gow A. Co-morbidities in severe asthma: Clinical impact and management. *Respirology.* 2017; 22 (4): 651–661. doi:10.1111/resp.13026
- Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология. Пульмонология.* 2011; 0 (6): 87–93. doi:10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93
- Ассоциация русскоговорящих специалистов в области респираторной медицины. Российское респираторное общество Р ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. *Согласительный Документ Тяжелая Бронхиальная Астма*; 2018.
- Pribylov S.A., Pribylova N.N., Makhova O.I., Barbashina T.A., Samosudova L.V. Modern Approach To Assess the Asthma Control and Treatment Efficacy in Different Phenotypes By Endothelial Dysfunction. *Arch Intern Med.* 2017; 7(1): 35–40. doi:10.20514/2226-6704-2017-7-1-35-40
- Fajt M.L., Wenzel S.E. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: The next steps toward personalized care. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135 (2): 299–310. doi:10.1016/j.jaci.2014.12.1871
- Katial R.K., Bensch G.W., Busse W.W., et al. Changing Paradigms in the Treatment of Severe Asthma: The Role of Biologic Therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5(2): 1–14. doi:10.1016/j.jaip.2016.11.029
- Колбин А.С., Клишко Н.Н., Авдеев Б.В. Клинико-экономическое обоснование применения Ксолара (омализумаб) при бронхиальной астме. *Качественная клиническая практика.* 2008; (2): 53–61.
- Колбин А.С., Фролов М.Ю., Галанкин Т.Л. Фармакоэкономический анализ лечения больных тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой в России. *Практическая пульмонология.* 2015; (4): 10–17.
- Rodrigo G.J., Neffén H., Castro-Rodriguez J.A. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest.* 2011; 139(1): 28–35. doi:10.1378/chest.10-1194
- Hanania N.A., Alpan O., Hamilos D.L., et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2011. doi:10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002
- Opina MTD, Moore W.C. Phenotype-Driven Therapeutics in Severe Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017; 17(2): 10. doi:10.1007/s11882-017-0678-1
- Pelaia C., Vatrella A., Busceti M.T., et al. Severe eosinophilic asthma: from the pathogenic role of interleukin-5 to the therapeutic action of mepolizumab. *Drug Des Devel Ther.* 2017; 11: 3137–3144. doi:10.2147/DDDT.S150656
- Basu A., Dalal A., Canonica G.W., et al. Economic analysis of the phase III MENSA study evaluating mepolizumab for severe asthma with eosinophilic phenotype. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2017; 17 (2): 121–131. doi:10.1080/14737167.2017.1298444
- Tran T.N., Zeiger R.S., Peters S.P., et al. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2016. doi:10.1016/j.anai.2015.10.027
- GSK, 201722_Clinical-Study-Result-Summary. http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/search/?study_idsj201722#. Published 2016.
- Собко Е.А., Гордеева Н.В., Крапошина А.Ю. и др. Клиническая эффективность и фармакоэкономический анализ аллергенспецифической иммунотерапии у пациентов с аллергической бронхиальной астмой легкого и среднетяжелого течения *Фармакоэкономика.* 2015; 8(2): 29–37. doi:10.17749/2070-4909.2015.8.2.029-037
- Макарова Е.И. Особенности фармакоэкономической оценки применения ингаляционных лекарственных средств с помощью современных устройств доставки у больных бронхиальной астмой. *Фармакоэкономика теория и практика.* 2016; 4(1): 214.
- Погудина Н.Л., Косолапов Е.Г., Коченков Ф.С., Караулов А.В., Бондаренко Н.Л., Блинов Д.В. Сравнительный анализ минимизации затрат и влияния на бюджет фиксированных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих бета-агонистов для лечения астмы. *Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2017; (2): 12–20.
- Куликов А.Ю., Макарова Е.И., Авдеев С.Н., et al. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата реслизумаб в лечении тяжелой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей. *Пульмонология.* 2018; 28(1): 50–60. doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-50-60>
- Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В., Герасимова К.В., Дзанаева А.В. Методические Рекомендации По Проведению Сравнительной Клинико-Экономической Оценки Лекарственного Препарата. *ФГБУ «ЦЭКК. Москва*; 2016.
- Cockle S.M., Styne G., Gunsoy N.B., et al. Comparative effectiveness of mepolizumab and omalizumab in severe asthma: An indirect treatment comparison. *Respir Med.* 2017; 123:140–148. doi:10.1016/j.rmed.2016.12.009
- Nachev Z., Krishnan A., Mashtare T., Zhuang T., Mador M.J. Omalizumab versus Mepolizumab as add-on therapy in asthma patients not well controlled on at least an inhaled corticosteroid: A network meta-analysis. *J Asthma.* 2018; 55(1): 89–100. doi:10.1080/02770903.2017.1306548
- Ortega H.G., Liu M.C., Pavord I.D., et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med.* 2014. doi:10.1056/NEJMoa1403290
- Humbert M., Beasley R., Ayres J., et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy.* 2005; 60 (3): 309–316. doi:10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x
- Chanez P., Contain-Bordes C., Garcia G., et al. Omalizumab-induced decrease of FcεRI expression in patients with severe allergic asthma. *Respir Med.* 2010. doi:10.1016/j.rmed.2010.07.011
- Государственный реестр предельных отпускных цен. <http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx>.
- Maunoury F., Pribil C., Aubier M., Nachbaur G., Doyle S. PRS55 – Cost-Effectiveness of Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma Patients in France. *Value Heal.* 2018; 21: S413. doi:10.1016/j.jval.2018.09.2449

34. Faria R., Mc Kenna C., Palmer S. Optimizing the position and use of omalizumab for severe persistent allergic asthma using cost-effectiveness analysis. *Value Health*. 2014; 17 (8): 772–782. doi:10.1016/j.jval.2014.07.009
35. Bermejo I., Stevenson M., Cooper K., et al. Mepolizumab for Treating Severe Eosinophilic Asthma: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2018; 36 (2): 131–144. doi:10.1007/s40273-017-0571-8
36. Толкушин А.Г., Давыдовская М.В., Ягудина Р.И. Концепция определения равновесной цены инновационных лекарственных препаратов на основе их реальной ценности – Value-based pricing. *Ремедиум*. 2017; (12): 6–14.
37. Galkin D., Liu M.C., Chipps B.E., et al. L30 Efficacy and Safety of Mepolizumab in Uncontrolled Patients with Severe Eosinophilic Asthma Following a Switch from Omalizumab (OSMO Study): Exacerbation and Safety Outcomes. Vol. 141; 2018. doi:10.1016/j.jaci.2017.12.965
38. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Статистический сборник 2017 год.

REFERENCES

1. Chuchalin A., Khaltayev N., Antonov N., et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014; 9: 963. doi:10.2147/COPD.S67283
2. Peters S.P., Busse W.W. New and Anticipated Therapies for Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5(5): 15–24. doi:10.1016/j.jaip.2017.07.008
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018.
4. Jarjour N.N., Erzurum S.C., Bleeker E.R., et al. Severe asthma: lessons learned from the National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185 (4): 356–362. doi:10.1164/rccm.201107-1317PP
5. Menzella F., Galeone C., Lusuardi M., et al. Near-fatal asthma responsive to mepolizumab after failure of omalizumab and bronchial thermoplasty. *Ther Clin Risk Manag*. 2017; Vol. 13: 1489–1493. doi:10.2147/TCRM.S149775
6. Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A.A., et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126 (5): 926–938. doi:10.1016/j.jaci.2010.07.019
7. Porsbjerg C., Menzies-Gow A. Co-morbidities in severe asthma: Clinical impact and management. *Respirology*. 2017; 22 (4): 651–661. doi:10.1111/resp.13026
8. Arkhipov V.V., Grigoryeva E.V., Gavrishina E.V. Control of bronchial asthma in Russia: results of NIKa multi-center observational study. *Pulmonologiya* 2011; 0 (6): 87–93. doi:10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93
9. Association of Russian-speaking specialists in the field of respiratory medicine. Russian respiratory society P Association of allergologists and clinical immunologists. Conciliatory document Severe bronchial asthma [Internet]. 2018.
10. Pribylov S.A., Pribylova N.N., Makhova O.I., Barbashina T.A., Samosudova L.V. Modern Approach To Assess the Asthma Control and Treatment Efficacy in Different Phenotypes By Endothelial Dysfunction. *Arch Intern Med*. 2017; 7 (1): 35–40. doi:10.20514/2226-6704-2017-7-1-35-40
11. Fajt M.L., Wenzel S.E. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: The next steps toward personalized care. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135 (2): 299–310. doi:10.1016/j.jaci.2014.12.1871
12. Katial R.K., Bensch G.W., Busse W.W., et al. Changing Paradigms in the Treatment of Severe Asthma: The Role of Biologic Therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5 (2): S1–S14. doi:10.1016/j.jaip.2016.11.029
13. Kolbin A.S., Klimko N.N., Avdeev B.V. Clinical-economic substantiation of application Xalara (omalizumab) in asthma. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2008; (2): 53–61.
14. Kolbin A.C., Frolov, Manchester United, Galankin T.L. Pharmacoeconomic analysis of treatment of patients with severe uncontrolled asthma in Russia. *Prakticheskaya pulmonologiya*. 2015; (4): 10–7.
15. Rodrigo G.J., Neffen H., Castro-Rodriguez J.A. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest*. 2011; 139 (1): 28–35. doi:10.1378/chest.10-1194
16. Hanania N.A., Alpan O., Hamilos D.L., et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011. doi:10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002
17. Opina MTD, Moore W.C. Phenotype-Driven Therapeutics in Severe Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017; 17 (2): 10. doi:10.1007/s11882-017-0678-1
18. Pelaia C., Vatrella A., Busceti M.T., et al. Severe eosinophilic asthma: from the pathogenic role of interleukin-5 to the therapeutic action of mepolizumab. *Drug Des Devel Ther*. 2017; 11: 3137–3144. doi:10.2147/DDDT.S150656
19. Basu A., Dalal A., Canonica G.W., et al. Economic analysis of the phase III MENSA study evaluating mepolizumab for severe asthma with eosinophilic phenotype. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2017; 17 (2): 121–131. doi:10.1080/14737167.2017.1298444
20. Tran T.N., Zeiger R.S., Peters S.P., et al. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2016. doi:10.1016/j.anai.2015.10.027
21. GSK, 201722_Clinical-Study-Result-Summary. http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/search/?study_idjsj201722#. Published 2016.
22. Sobko E.A., Gordeeva N.V., Kraposhina A.Y., et al. Clinical efficiency and the pharmacoeconomic analysis of allergen immunotherapy at patients with mild and moderate allergic bronchial asthma. *Farmakoekonomika*. 2015; 8(2): 29–37. doi:10.17749/2070-4909.2015.8.2.029-037
23. Makarova Ye I. Features of pharmacoeconomic evaluation of the use of inhalation drugs using modern delivery devices in patients with asthma. *Farmakoekonomika nauka i praktika*. 2016; 4(1): 214.
24. Pogudina N.I., Kosolapov E.G., Kochenkov F.S., Guards A.B., Bondarenko N.L., Blinov D.V. Comparative analysis of cost minimization and budget impact of fixed combinations of inhaled glucocorticosteroids and long-acting beta-agonists for asthma treatment. *Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*. 2017; (2): 12–20.
25. Kulikov A.Y., Makarova UOM, Avdeev S.N., Isanov P., Arkhipov V.V., Emelyanov A.V., et al. Pharmacoeconomic analysis of the drug reslizumab in the treatment of severe asthma with eosinophilic type of inflammation of the respiratory tract. *Pulmonologiya*. 2018; 28 (1): 50–60. doi:https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-50-60
26. Omel'yanovskii B.B., Avksent'eva M.V., Sura M.V., Gerasimova K.V. Janaeva A.V. Guidelines for comparative clinical and economic evaluation of the drug. Moscow; 2016.
27. Cockle S.M., Stynes G., Gunsoy N.B., et al. Comparative effectiveness of mepolizumab and omalizumab in severe asthma: An indirect treatment comparison. *Respir Med*. 2017; 123: 140–148. doi:10.1016/j.rmed.2016.12.009
28. Nachev Z., Krishnan A., Mashtare T., Zhuang T., Mador M.J. Omalizumab versus Mepolizumab as add-on therapy in asthma patients not well controlled on at least an inhaled corticosteroid: A network meta-analysis. *J Asthma*. 2018; 55 (1): 89–100. doi:10.1080/02770903.2017.1306548
29. Ortega H.G., Liu M.C., Pavord I.D., et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med*. 2014. doi:10.1056/NEJMoa1403290
30. Humbert M., Beasley R., Ayres J., et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005; 60 (3): 309–316. doi:10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x
31. Chanez P., Contin-Bordes C., Garcia G., et al. Omalizumab-induced decrease of FcεRI expression in patients with severe allergic asthma. *Respir Med*. 2010. doi:10.1016/j.rmed.2010.07.011
32. The state register of maximum ex-works prices. <http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx>.

33. Maunoury F., Pribil C., Aubier M., Nachbaur G., Doyle S. PRS55 – COST-EFFECTIVENESS OF MEPOLIZUMAB IN SEVERE EOSINOPHILIC ASTHMA PATIENTS IN FRANCE. *Value Heal.* 2018; 21: 413. doi:10.1016/j.jval.2018.09.2449
34. Faria R., Mc Kenna C., Palmer S. Optimizing the position and use of omalizumab for severe persistent allergic asthma using cost-effectiveness analysis. *Value Health.* 2014; 17(8): 772–782. doi:10.1016/j.jval.2014.07.009
35. Bermejo I., Stevenson M., Cooper K., et al. Mepolizumab for Treating Severe Eosinophilic Asthma: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics.* 2018; 36 (2): 131–144. doi: 10.1007/s40273-017-0571-8
36. Tolkushin A.G., Davydovskaya M.V., Yagudina R.I. The concept of determining the equilibrium price of innovative drugs based on their real value – Value-based pricing. *Remedium.* 2017; (12): 6–14.
37. Galkin D., Liu M.C., Chipps B.E., et al. L30 Efficacy and Safety of Mepolizumab in Uncontrolled Patients with Severe Eosinophilic Asthma Following a Switch from Omalizumab (OSMO Study): Exacerbation and Safety Outcomes. Vol. 141; 2018. doi:10.1016/j.jaci.2017.12.965
38. Ministry of Health of Russian Federation. *Statistical compendium* 2017.

Сведения об авторах:

Толкушин Александр Геннадьевич

ведущий научный сотрудник, ГБУ «НПЦ КиОМТ ДЗМ», канд. фарм. наук.

Погудина Наталья Леонидовна

генеральный директор Независимой исследовательской компании «Разумный выбор», канд. экон. наук.

Иванов Дмитрий Андреевич

аспирант кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, клинический фармаколог ГБУЗ МО Звенигородской центральной городской больницы.

Демко Ирина Владимировна

заведующая кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом ПО, Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, д-р мед. наук, профессор.

Адрес для переписки:

ул. Минская, д. 12, кор. 2, Москва, 121096 Российская Федерация
Тел.: +7 (915) 180-759
E-mail: tolkushin@inbox.ru

Authors:

Tolkushin Alexander Gennadevich

leading research fellow, SBI “CTHTA SRC MDH”, PhD

Pogudina Nalalya Leonidovna

Director General of the Independent research company “Meaningful choice”, PhD

Ivanov Dmitry Andreevich

PhD candidate at the department of common and clinical pharmacology, PFUR, clinical pharmacologist SBUH MR Zvenigorod central city hospital.

Demko Irina Vladimirovna

Head of the department of internal medicine № 2 with PE course, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Doctor of Medical Sciences, Professor.

Address for correspondence:

Miskaya st, 12, bld. 2, Moscow, 121096 Russia
Тел.: +7 (915) 180-759
E-mail: tolkushin@inbox.ru

Фармакоэкономический анализ применения винфлунина у пациентов с уротелиальным переходно-клеточным раком, резистентным к режимам на основе платины

С.В. Недогода¹, В.А. Рогов^{1,2}, А.С. Саласюк¹, М.Ю. Фролов^{1,2}

¹ Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия

² Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия

Цель: провести оценку экономических последствий применения винфлунина в сочетании с наилучшей поддерживающей терапией (НПТ) при лечении больных уротелиальным переходно-клеточным раком (УПКР), при неэффективности химиотерапии цисплатин-содержащей комбинацией препаратов и невозможности применения иммуноонкологических препаратов.

Методология. Оценка экономических последствий проведена с использованием анализа «затраты-эффективность» и анализа влияния на бюджет. Расчет затрат проводился в модели, разработанной в программе Microsoft Excel 2010.

Результаты. Применение винфлунина в сочетании с НПТ во второй линии химиотерапии УПКР, по сравнению с использованием только НПТ, увеличивает продолжительность жизни пациентов – общая выживаемость (ОВ) при применении винфлунина +НПТ составила 6,9 мес., только НПТ – 4,3 мес. Объем дополнительных затрат для достижения одной единицы эффективности (ICER) при использовании винфлунина в сочетании с НПТ составил 190 920 руб. за один добавленный месяц жизни, что на 61,7% ниже по сравнению с референтным ICER для пембролизумаба (препарат, включен в перечень ЖНВЛП). В результате анализа «влияния на бюджет» показано, что использование терапии с применением винфлунина требует дополнительных финансовых затрат на курс лечения в размере 49 639 191 руб. (57,76%) за первый год, 138 516 980 руб. (80,03%) за второй год и 263 841 866 руб. (88,91%) за третий год анализируемого внедрения винфлунина в структуру лекарственного обеспечения пациентов с УПКР в РФ, исходя из расчета потребности для 586 пациентов в год.

Вывод. На основании проведенного анализа было показано, что терапия комбинацией винфлунина с НПТ является затратно-эффективной и предпочтительной альтернативой в сравнении с НПТ для лечения больных уротелиальным переходно-клеточным раком, при неэффективности химиотерапии цисплатинсодержащей комбинацией препаратов и невозможности применения иммуноонкологических препаратов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: уротелиальный переходно-клеточный рак, поддерживающая терапия, химиотерапия, винфлунин, анализ влияния на бюджет, анализ «затраты-эффективность».

Для цитирования: Недогода С.В., Рогов В.А., Саласюк А.С., Фролов М.Ю. Фармакоэкономический анализ применения винфлунина у пациентов с уротелиальным переходно-клеточным раком, резистентным к режимам на основе платины. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019; 1(35): 87–102. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.087-102

Pharmacoeconomic Analysis of Vinflunine in Patients With Urothelial Transitional Cell Carcinoma Resistant to Platinum-Based Regimens

S.V. Nedogoda¹, V.A. Rogov^{1,2}, A.S. Salasyuk¹, M.Yu. Frolov^{1,2}

¹ Volgograd State Medical University, Russia

² Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia

Aim. To assess the economic outcomes of using vinflunine in combination with the best supportive therapy (BST) in the treatment of patients with urothelial transitional cell carcinoma (UTCC) and ineffectiveness of chemotherapy with a cisplatin-containing combination of drugs and the inability to use immuno-oncological drugs.

Methods. The economic impact assessment was carried out using cost-effectiveness analysis and budget impact analysis. Cost-effectiveness and budget impact analyses were performed in Microsoft Excel models.

Results. The use of vinflunine in combination with BST in the second-line chemotherapy of UTCC, compared with using BST only, increases the life expectancy of patients – overall survival (OS) with vinflunine + BST was 6.9 months, only with BST was 4.3 months. The amount of additional costs to achieve one unit of efficiency (ICER) when using vinflunine in combination with BST amounted to 190 920 rubles for one added month of life, which is 61.7% lower compared to the reference ICER for pembrolizumab (the drug is included in the drug list). As a result of the analysis of the “impact on the budget”, it was shown that the use of therapy with vinflunine requires additional financial costs for a course of treatment in the amount of 49 639 191 pyb.

(57,76%) for the first year, 138 516 980 руб. (80,03%) for the second year and 263 841 866 руб. (88,91%) for the third year of the analyzed introduction of vinflunine into the structure of drug provision for patients with UTCC in the Russian Federation, based on the calculation of the need for 586 patients per year.

Conclusion. Based on the analysis, it was shown that therapy with vinflunine combination with BST is a cost-effective and preferred alternative compared to BST for treating patients with urothelial transitional cell carcinoma and ineffectiveness of chemotherapy with a cisplatin-containing combination of drugs and the inability to use immuno-oncological drugs.

KEYWORDS: urothelial transitional cell carcinoma, vinflunine, chemotherapy, maintenance therapy, budget impact analysis, cost-effectiveness analysis.

For citations: Nedogoda S.V., Rogov V.A., Salasyuk A.S., Frolov M.Yu. Pharmacoeconomic Analysis of Vinflunine in Patients With Urothelial Transitional Cell Carcinoma Resistant to Platinum-Based Regimens. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2019; 1(35): 87–102. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.087-102

ВВЕДЕНИЕ

Уротелиальный переходно-клеточный рак (УПКР) представляет серьезную медицинскую проблему во всем мире. Согласно эпидемиологическим данным, включенным в статистический бюллетень «Состояние онкологической помощи населению России» и «Заболеваемость ЗНО в России» [1], рак мочевого пузыря (РМП) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований. Количество пациентов с диагнозом «Злокачественное новообразование (ЗНО) мочевого пузыря» (С67), состоявших на учете на конец 2017 года, составило 108 648 человек. Поставлены на учет в 2017 году – 16 633 человека, из них с IV стадией заболевания 9,9% [1]. В структуре онкологической заболеваемости населения России РМП занимает 8-е место среди мужчин и 18-е – среди женщин. На I–II стадию приходилось 57,4% пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом, на II–III – 26,8%, на IV – 11,4%. По возрастному составу преобладают пациенты старше 60 лет (78,4%). Средний возраст заболевших мужчин – 65,7 лет, женщин – 69,2 лет. В структуре всей онкологической заболеваемости на долю РМП приходится 4,5% случаев. Из них у 20,8–32,6% пациентов возникают отдаленные метастазы [1; 2].

В Москве 8 февраля 2019 года состоялось заседание экспертного совета, организованное «Российским обществом клинической онкологии», по вопросам тактики применения препарата винфлунина и наилучшей поддерживающей терапии при неоперабельном местнораспространенном и метастатическом уротелиальном раке под председательством член-корреспондента РАН Матвеева В.Б. [3].

На экспертном совете обсуждались результаты клинических исследований системной терапии больных распространенным уротелиальным раком.

В данной группе пациентов доминируют мужчины пожилого и старческого возраста, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, нередко страдающие хронической мочевой инфекцией и имеющие нарушение оттока мочи из верхних мочевыводящих путей, сопровождающееся снижением почечной функции. Стандартным подходом к первой линии терапии местнораспространенного и метастатического уротелиального рака являются комбинированные режимы химиотерапии, основанные на препаратах платины [1–3]. Однако около 50% больных данной категории не получают специфического противоопухолевого лечения (проведение

химиотерапии с включением цисплатина), по причине плохого соматического статуса [3].

Альтернативой химиотерапии при распространенном уротелиальном раке является иммунотерапия ингибиторами белка программируемой клеточной смерти (PD-1) или его лиганда 1 типа (PD-L1) [1–3]. В первой линии терапии у больных с противопоказаниями к применению цисплатина на основании результатов исследований II фазы зарегистрированы атезолизумаб (анти-PD-L1) и пембролизумаб (анти-PD-1), использование которых рекомендовано только у пациентов с гиперэкспрессией PD-L1, подтвержденной тест-системами Ventana PD-L1 (SP142) Assay ($\geq 5\%$) и Dako PD-L1 IHC22C3 PharmDxAssay ($\geq 10\%$) соответственно [3]. Во второй линии терапии после режимов, основанных на препаратах платины, зарегистрированы пембролизумаб (анти-PD-1, III фаза), атезолизумаб (анти-PD-L1, III фаза) и ниволумаб (анти-PD-1, II фаза). Частота общего ответа (ЧОО) на фоне терапии ингибиторами PD-1/PD-L1 составляет 13,4–21,1%, медиана общей выживаемости (ОВ) – 8,6–10,3 месяца; частота НЯ 3–4 степени тяжести 15–17,5% [4]. Пембролизумаб – единственный препарат данной группы с доказанным преимуществом ОВ по сравнению с химиотерапией доцетакселом, гемцитабином или винфлунином [5]. Несмотря на увеличение ЧОО и ОВ на фоне иммунотерапии по мере увеличения экспрессии PD-L1 в опухоли, значимых различий ОВ в зависимости от статуса PD-L1 не было выявлено ни в одном исследовании, поэтому PD-L1 тестирование для назначения анти-PD-1/PD-L1 агентов во второй линии лечения, в настоящее время, не является обязательным [3].

На сегодняшний день винфлунин (торговое наименование Жавлор) является единственным цитостатическим препаратом второй линии химиотерапии, который продемонстрировал свое преимущество над наилучшей поддерживающей терапией (НПТ) в рандомизированном исследовании третьей фазы [6]. Цитостатическое действие препарата, связано с ингибированием полимеризации тубулина в процессе клеточного митоза.

Данный препарат продемонстрировал статистически значимое преимущество по сравнению с НПТ в отношении частоты объективных ответов (ЧОО) (8,6% vs. 0%, $p = 0,0063$), медианы беспрогрессивной выживаемости (БПВ) (3,0 vs. 1,5 месяца, $p = 0,0012$) и общей выживаемости (ОВ) (6,9 vs. 4,3 месяца, $p = 0,0403$). Факторами риска ОВ являлись ECOG ≥ 1 , метастазы в печень и анемия. Винфлунин хорошо переносился

больными. Наиболее распространенными нежелательными явлениями (НЯ) 3–4 степени тяжести были нейтропения (50%), слабость (19,3%) и запоры (16,1%); фебрильная нейтропения была зарегистрирована у 6,0% пациентов [6]. В исследовании IV фазы ($n = 750$) результаты применения винфлунина оказались лучше, чем в III фазе клинических испытаний: ЧОО – 19%, медиана ОВ – 6,9 месяца. Частота нейтропений 3–4 степени тяжести колебалась от 1% до 23% при частоте фебрильных нейтропений 0–3%, запоров – от 5% до 22%, слабости – от 1% до 36% [6–15].

На настоящий момент винфлунин включен в клинические рекомендации Ассоциации онкологов России, Российского общества онкоурологов, Российского общества урологов, Российского общества клинической онкологии (КР 11/1) 2018 г., как препарат, рекомендованный при неэффективности химиотерапии цисплатин-содержащей комбинацией препаратов и невозможности применения иммуноонкологических препаратов для лечения больных с УПКР [16].

На основании вышеизложенного экспертным советом в Резолюции была определена тактика второй линии терапии распространенного уротелиального рака у больных, получавших химиотерапию, основанную на препаратах платины, или невозможности применения анти-PD-1/PD-L1 агентов – пембролизумаба, атезолизумаба и ниволумаба, возможно назначение винфлунина [3]. Винфлунин показан пациентам с удовлетворительным соматическим статусом, без метастазов в печени и анемии или с одним из перечисленных факторов риска. Критериев селекции кандидатов для иммунотерапии, имеющих высокий уровень доказательности, нет. У пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 предпочтение должно отдаваться иммунотерапии, у больных с PD-L1-негативными опухолями – винфлунину. В регистрационных исследованиях при метастатическом уротелиальном раке низкий уровень экспрессии PD-L1 встречался у 35–68% больных [17–23]. В третьей линии лечения больных, получивших анти-PD-1/PD-L1 агенты, следует использовать винфлунин. При винфлунин-резистентных опухолях целесообразно назначение иммунотерапии. Пациенты с ECOG ≥ 2 являются кандидатами для наилучшей поддерживающей терапии [3].

В связи с этим актуально проведение фармакоэкономического анализа, результаты которого позволят сравнить лечение УПКР с применением винфлунина в комбинации НПТ по сравнению с использованием только НПТ.

Цель исследования – оценка экономических последствий применения винфлунина в сочетании с НПТ при лечении больных УПКР, при неэффективности химиотерапии цисплатин-содержащей комбинацией препаратов и невозможности применения иммуноонкологических препаратов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для оценки экономических последствий применения терапии винфлунина в сочетании с НПТ по сравнению с использованием только НПТ была разработана

компьютерная модель (математический калькулятор) в программе Microsoft Office Excel 2010. Оценку затрат на лечение УПКР в каждой из стратегий оценивали у пациентов с функциональным статусом физического состояния по шкале ECOG (Eastern cooperative oncology group, Восточная кооперативная группа исследования рака) равном 0–1 балл, что отражает реальную популяцию пациентов с данной патологией.

Условия назначения всех рассматриваемых препаратов, изучаемые в настоящем исследовании, соответствует зарегистрированным инструкциям по их применению.

На первом этапе исследования была проведена оценка клинической эффективности и безопасности использования препарата винфлунина в комбинации с НПТ в сравнении с НПТ. Информационный поиск и отбор публикаций осуществлялся в базах данных Pub Med, Clinical Trials.gov по ключевым словам: “urothelial transitional cell carcinoma AND vinflunine”. В качестве фильтров при проведении систематического поиска использовались ограничения по временному горизонту (последние 10 лет), формат публикаций – полнотекстовые версии статей.

По итогам информационного поиска было обнаружено 68 ссылок на статьи, из них в БД PubMed 40 ссылок на исследования, в БД ClinicalTrials.gov – 28, в которых изучались эффективность и безопасность винфлунина. После ознакомления с резюме статей были исключены дублирующие и не имеющие прямого отношения к цели обзора работы. Для дальнейшего анализа были отобраны исследования, в которых проводилась сравнительная оценка применения винфлунина в комбинации с НПТ и только НПТ при лечении УПКР, были представлены характеристики исследуемых групп больных, особенности лечения УПКР. Клиническая эффективность оценивалась по показателю общей выживаемости (ОВ).

Проанализировав полученные данные из отобранных клинических исследований, было решено использовать результаты единственного клинического исследования Bellmunt Jetal (2013). III фазы, включающее 370 пациентов, наблюдение которых осуществлялось 45,4 месяца [4]. НПТ назначали в соответствии со стандартами учреждения (в том числе паллиативная лучевая терапия, антибиотики, анальгетики, стероиды, переливания компонентов крови).

Общая выживаемость была значимо выше в группе винфлуцин (ВФЛ) + НПТ (6,9 месяцев) в сравнении с группой НПТ (4,3 месяцев) для популяции в соответствии с протоколом ($p = 0,0197$). Запланированная популяция в соответствии с протоколом исключает: 13 пациентов с 1 или более из 4 отклонений от протокола, определенных как значительные отклонения (более одной линии химиотерапии, отсутствие местно-распространенного или метастатического гистологически подтвержденного УПКР на момент начала исследования, отсутствие прогрессирования после первой линии химиотерапии препаратами платины при поздних стадиях заболевания и пациенты, получившие неоадьювантную или адьювантную химиотерапию), 1 пациента,

получавшего запрещенный на время исследования противоопухолевый препарат, и 5 пациентов, которые никогда не получали терапию. Таким образом, при анализе эффективности оценивали данные пациентов, у которых режим приема препарата не был нарушен.

В результате анализа эффективности было установлено, что применение винфлунина во второй линии химиотерапии увеличивает продолжительность жизни больных УПКР, резистентных к препаратам платины, в сравнении с лечением только НПТ.

Согласно положениям Постановления Правительства № 871 от 28 августа 2014 г. № 871 (В редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 12.06.2017 г. № 700; от 29.10.2018 г. № 1283; от 20.11.2018 г. № 1390) «При наличии по результатам клинических исследований статистически значимых различий по эффективности и/или безопасности между предлагаемым препаратом и препаратом сравнения используются методы «затраты-эффективность» или «затраты-полезность».

В качестве критерия эффективности для последующей клинико-экономической оценки использовались показатели общей выживаемости (ОВ).

Анализ «затраты-эффективность» был проведен в соответствии с методическими рекомендациями по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата, утвержденными приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от 23 декабря 2016 г. № 145-од¹.

Расчет показателя соотношения «затрат – эффективность» проведен по общепринятой методике:

$$CER_i = \frac{Cost_i^t}{Eff_i^t}, \quad (1)$$

где CER_i – соотношение «затраты-эффективность» при применении варианта терапии i ;

$Cost_i^t$ – средние расходы системы ОМС на одного пациента за t -период при применении соответствующего варианта терапии i ;

Eff_i^t – значение критерия эффективности, измеренного за t -период при применении варианта терапии i .

При условии, что наиболее эффективная терапия требует больших затрат на достижение единицы эффективности, чем сравниваемая, следует определить инкрементальный показатель «затраты-эффективность» (ICER) по формуле:

$$ICER = (Cost\ 1 - Cost\ 2) / (Ef\ 1 - Ef\ 2), \quad (2)$$

где $ICER$ – инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность»;

$Ef\ 1$ – эффективность лечения при использовании 1-го метода;

$Ef\ 2$ – эффективность лечения при использовании 2-го метода;

$Cost\ 1$, $Cost\ 2$ – затраты на использование 1 и 2 методов, соответственно.

Данный показатель отражает стоимость дополнительной единицы эффективности, т.е. дополнительного года жизни при замене НПТ на терапию с использованием винфлунина в комбинации с НПТ.

Согласно положениям Постановления Правительства № 871, при балльной оценке инкрементный показатель «затраты-эффективность» предлагаемого лекарственного препарата (ЛП), не имеющего аналогов в перечнях ЛП для медицинского применения (представляет собой новый подход к лечению), сравнивается с инкрементным показателем «затраты-эффективность» ЛП, уже включенных в анализируемый перечень ЛП и применяющихся при заболеваниях из того же класса Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Сравниваются инкрементные показатели «затраты-эффективность», рассчитанные на одинаковый клинический эффект (достижение выздоровления, ремиссии, год сохраненной жизни, год сохраненной качественной жизни и др.). В связи с этим для проведения сравнительной оценки нами были использованы данные эффективности пембролизумаба (препарат, включенный в ПЖНВЛП) – единственного препарата данной группы с доказанным преимуществом ОВ по сравнению с химиотерапией доцетакселом, гемцитабином или винфлунином [3, 5] при УПКР по показателю ОВ – 10,3 мес.

На заключительном этапе была проведена экономическая оценка применения лекарственного препарата винфлунин в системе льготного лекарственного обеспечения РФ с использованием метода анализа влияния на бюджет (АВБ). АВБ проводили по общепринятой методике в соответствии с методическими рекомендациями по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утвержденными приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от 23 декабря 2016 г. № 145-од².

Временной горизонт (АВБ) составил 1 год. Размер влияния на бюджет рассчитывали по формулам:

$$АВБ\ (руб.) = C_1 - C_0, \quad (3)$$

$$АВБ\ (\%) = C_1 / C_0 - 1, \quad (4)$$

где АВБ (руб.) – абсолютная разница в суммарных затратах между текущим вариантом лекарственной терапии и ожидаемым (с использованием исследуемого лекарственного препарата), АВБ (%) – относительная разница в суммарных затратах между текущим вариантом лекарственной терапии и ожидаемым (с использованием исследуемого лекарственного препарата), C_0 – суммарная стоимость терапии всех пациентов при базовом распределении, C_1 – стоимость терапии при потенциальном увеличении количества пациентов, использующих винфлунин.

¹ Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от «23» декабря 2016 г. № 145-од. URL: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii/>

² Там же.

Таблица 1 | Распределение разовой дозы

Table 1 | Single dose distribution

Возраст, лет / Age, years	Состояние здоровья / State of health	Разовая доза, мг/м ² / Single dose, mg/m ²
до 75 / under 75	Норма / Norm	320
75–80 / 75 to 80	Почечная недостаточность / Impaired kidney function	280
от 80 / 80 and over	Печеночная недостаточность класса А / Impaired hepatic function class A	250

Таблица 2 | Распределение доз

Table 2 | Dose distribution

Разовая доза, мг/м ² / Single dose, mg/m ²	Разовая доза, мг / Single dose, mg	Комбинация флаконов / Combination of vials	Стоимость, руб. / Costs, rubles
320	582,4	2 фл 250 мг/10 мл + 2 фл. 50 мг/2 мл (600 мг)/2 vials 250 mg/10 ml + 2 vials 50 mg/2 ml (600 mg)	186 444,06
280	509,6	2 фл 250 мг/10 мл + 1 фл. 50 мг/2 мл (550 мг)/2 vials 250 mg/10 ml + 1 vial 50 mg/2 ml (550 mg)	170 856,10
250	455	2 фл 250 мг/10 мл (500 мг)/2 vials 250 mg/10 ml (500 mg)	155 268,14
250	455	1 фл 250 мг/10 мл + 4 фл. 50 мг/2 мл (450 мг)/1 vial 250 mg/10ml + 4 vials 50 mg/2 ml (450 mg)	155 573,88

При проведении исследования учитывались только прямые медицинские затраты: затраты на химиотерапию с использованием комбинации винфлунина и НПТ, или НПТ, сопутствующую терапию, включавшую ЛП и медицинские услуги (МУ) (согласно стандарту оказания медицинской помощи больным со ЗНО мочевого пузыря III–IV стадии)³ и рассчитывался по следующей формуле:

$$C_{\text{ост}} = C_{\text{хт}} + C_{\text{нпт}} + C_{\text{лп}} + C_{\text{му}}, \quad (5)$$

где $C_{\text{ост}}$ – общие затраты на анализируемую схему лечения, руб.

$C_{\text{хт}}$ – затраты на химиотерапию, руб.

$C_{\text{нпт}}$ – затраты на наилучшую поддерживающую терапию, руб.

$C_{\text{лп}}$ – затраты на лекарственные препараты сопутствующей терапии, руб.

$C_{\text{му}}$ – затраты на медицинские услуги, руб.

Стоимость лекарственных препаратов, включенных в перечень ЖНВЛП, определялась на основании сведений из Государственного реестра о предельных зарегистрированных отпускных ценах производителей на 09.02.2019. Расчет затрат проводился с учетом 10% НДС и средней предельной оптовой надбавки 11,83% по данным мониторинга ФАС за предельными размерами оптовых надбавок и предельных размеров розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие

лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации за 2018 г.

Стоимость препаратов, не включенных в ПЖНВЛП, определялась по данным закупок за 2018 год (Система мониторинга тендерных закупок в фармацевтической отрасли Headway Company).

Для расчета стоимости винфлунина использовали данные, предоставленные заказчиком. На территории Российской Федерации (РФ) зарегистрированы две формы выпуска винфлунина для внутривенного введения: 250 мг/10 мл и 50 мг/2 мл стоимостью 63 110,46 руб. и 12 671,80 руб., соответственно. Стоимость препарата с учетом НДС 10% и оптовой надбавки 11,83% составляет 77 634,07 и 15 587,96 руб. соответственно. Доза винфлунина зависит от площади поверхности тела (ППТ), которая в среднем составляет 1,82 м². В зависимости от возраста пациента и состояния его здоровья происходит распределение разовой дозы, которая может быть 320 мг/м², 280 мг/м² и 250 мг/м² (табл. 1, 2) [24].

По данным клинического исследования Bellmunt J. et al. (2013), в среднем проводится три цикла ЛП [4].

Расчет средней стоимости цикла винфлунина производился по следующей формуле:

$$C_{\text{ост}}(B) = C_{320} \times N_{320} + C_{280} \times N_{280} + C_{250} \times N_{250}, \quad (6)$$

где $C_{\text{ост}}(B)$ – средняя стоимость цикла винфлунина, руб.

C_{320} – стоимость разовой дозы 320 мг/м², руб.

N_{320} – частота назначения разовой дозы 320 мг/м²

C_{280} – стоимость разовой дозы 280 мг/м², руб.

N_{280} – частота назначения разовой дозы 280 мг/м²

C_{250} – стоимость разовой дозы 250 мг/м², руб.

N_{250} – частота назначения разовой дозы 250 мг/м²

³ Приказ Минздрава России от 20.12.2012 N 1092н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях мочевого пузыря III-IV стадии (инвазивный и метастатический уротелиальный рак, химиотерапевтическое лечение)». Зарегистрировано в Минюсте России 20.03.2013 № 277.

В исследовании [4] в цикле 1 всего 182 пациента получили дозу ВФЛ 280 мг/м² и 66 пациентов – начальную дозу 320 мг/м². Среди пациентов, начавших лечение с дозы 280 мг/м² у 65 (35,7%) пациентов доза ВФЛ впоследствии была повышена до 320 мг/м², а у 32 пациентов – снижена до 250 мг/м². В цикле 2 у 15 пациентов, начавших лечение с дозы 320 мг/м², доза препарата была снижена до 280 мг/м². Соответственно, модель производит расчет затрат с учетом применения винфлунина в дозе 320 мг/м² в 26,6% случаев, 280 мг/м² – 73,4% и 250 мг/м² – 0% в цикле 1 и в дозе 320 мг/м² в 33,9% случаев, 280 мг/м² – 53,2% и 250 мг/м² – 12,9% в циклах 2 и 3.

Таким образом, был произведен усредненный расчет стоимости одного цикла винфлунина, которая составила 174 444,76 руб. Для курсового лечения винфлунином в среднем требуется проведение 3 циклов, что в денежных единицах соответствует 523 334,29 руб. [4].

Далее на основании анализа данных исследования III фазы, сравнивавшего винфлунин в комбинации с НПТ с использованием только НПТ, был сформирован список групп препаратов, необходимых для симптоматического лечения больных распространенным УПКР, включающий лекарственные агенты из 29 фармакологических групп [3]. НПТ была показана не менее,

Таблица 3 КСГ, применяемые при расчете прямых затрат

Table 3 DRG used for direct medical costs calculation

№	КСГ / DRG	Наименование КСГ / DRG title	КЗ / CII	Код профиля / Code of specialty	Профили / Specialty	Условие оказания помощи / Type of care
159	st19.037	Фебрильная нейтропения, агранулоцитоз вследствие проведения лекарственной терапии злокачественных новообразований (кроме лимфоидной и кроветворной тканей) / Febrile neutropenia, agranulocytosis due to treatment of cancer with drugs (except for lymphoid tissue and hematopoietic tissue)	3,02	19	Онкология / Oncology	Круглогодичный стационар / Hospital
10	ds 05.001	Болезни крови (уровень 1) / Hemopathy (level 1)	0,91	5	Гематология / Haematology	Дневной стационар / Day hospital
25	st 05.003	Нарушения свертываемости крови / Blood-clotting disorders	4,5	5	Гематология / Haematology	Круглогодичный стационар / Hospital
90	st 15.007	Расстройства периферической нервной системы / Peripheral Nervous System Disorders	1,02	19	Неврология / Neurology	Круглогодичный стационар / Hospital
9	ds 04.001	Болезни органов пищеварения, взрослые / Diseases of the digestive system, adults	0,89	4	Гастро-энтерология / Gastroenterology	Дневной стационар / Day hospital
104	ds 29.004	Заболевания опорно-двигательного аппарата, травмы, болезни мягких тканей / Diseases of the musculoskeletal system, injury, soft tissue disorders	1,05	29	Травматология и ортопедия / Traumatology and orthopedics	Дневной стационар / Day hospital
99	ds 27.001	Осложнения, связанные с инфузией, трансфузией и лечебной инъекцией / Complications related to infusion, transfusion and injection	0,74	27	Терапия / Therapy	Дневной стационар / Day hospital
126	ds 34.001	Болезни полости рта, слюнных желез и челюстей, врожденные аномалии лица и шеи, взрослые / Diseases of the oral cavity, salivary glands and jaws, Congenital malformations of the face and neck, adults	0,88	34	Челюстно-лицевая хирургия / Maxillofacial surgery	Дневной стационар / Day hospital
226	st 27.004	Другие болезни органов пищеварения, взрослые / Other diseases of the digestive system, adults	0,59	27	Терапия / Therapy	Круглогодичный стационар / Hospital
77	st 13.004	Нарушения ритма и проводимости (уровень 1) / Heart rhythm and conduction disorders (level 1)	1,12	13	Кардиология / Cardiology	Круглогодичный стационар / Hospital
74	st 13.001	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, легочная эмболия (уровень 1) / Unstable angina pectoris, myocardial infarction, pulmonary embolism (level 1)	1,42	13	Кардиология / Cardiology	Круглогодичный стационар / Hospital
16	st 03.002	Ангионевротический отек, анафилактический шок / Angioedema, anaphylactic shock	0,27	3	Аллергология и иммунология / Allergology and Immunology	Круглогодичный стационар / Hospital
223	st 27.001	Болезни пищевода, гастрит, дуоденит, другие болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / Esophageal diseases, gastritis, duodenitis, other diseases of stomach and duodenum	0,74	27	Терапия / Therapy	Круглогодичный стационар / Hospital
226	st 27.004	Другие болезни органов пищеварения, взрослые / Other diseases of the digestive system, adults	0,59	27	Терапия / Therapy	Круглогодичный стационар / Hospital

чем 50% пациентов, не получающих противоопухолевого лечения. Поэтапно был произведен расчет затрат на ЛС, включенные в перечень препаратов, указанных в стандарте оказания медицинской помощи больным со злокачественными новообразованиями мочевого пузыря III–IV стадии⁴.

Затраты на НПТ складывались из затрат на купирование НЯ, возникающих на фоне приема химиотерапевтических препаратов. Также в группе пациентов, применявших только НПТ, использовалась лучевая терапия.

Для расчета прямых медицинских затрат на купирование НЯ были использованы коэффициенты затратоемкости (K_3), предусмотренные системой оплаты по клинко-статистическим группам (КСГ)⁵ и средний норматив финансовых затрат на 1 случай лечения в условиях круглосуточного (32 082,20 руб.) или в дневного стационара (19 266,10 руб.) в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 10 декабря 2018 г. № 1506 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов»⁶.

Для расчета итоговой стоимости госпитализации была использована *Формула*:

$$COI_{ct} = Cost_{cd_2} \times K_3,$$

где COI_{ct} – затраты на оказание стационарной помощи; $Cost_{cd_2}$ – средний норматив финансовых затрат на 1 случай лечения в условиях круглосуточного стационара;

K_3 – коэффициент затратоемкости в зависимости от КСГ к которой отнесен случай лечения.

Данные о частоте возникновения НЯ в обеих группах были взяты из клинического исследования третьей фазы Bellmunt J. et al. (2013) (табл. 4).

Итоговые затраты, связанные с купированием НЯ в зависимости от их частоты, представлены в табл. 4.

Таким образом, при использовании схемы винфлунина + НПТ затраты на купирование НЯ составили 21 843,92 руб., а при применении только НПТ – 4 767,21 руб. (табл. 4).

В группе сравнения использовалась лучевая терапия, затраты на которую включали в себя стоимость радиотерапии и расходы на сопутствующие МУ (стоимость входящих в Стандарт медицинских услуг рассчитывалась исходя из тарифов ТФОМС 2018 и составила 1105,00 руб.) и ЛП (согласно описанной ранее методике

рассчитывали стоимость ЛП, входящих в стандарт, используя данные о частоте предоставления, рекомендуемых дозировках и цене ЛП) согласно Приказу «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях мочевого пузыря II–III стадии (лучевая терапия)»⁷. Таким образом, затраты на лучевую терапию складывались из стоимости МУ (1105 руб.) и ЛП (42 195,09618 руб.), а также стоимости непосредственно лучевой терапии (719 руб. согласно ТФОМС, 2018).

Таким образом, затраты на НПТ в группе пациентов, получавших винфлунин + НПТ, были равны 21 844 руб., а в группе пациентов, применявших только НПТ – 48 786 руб.

Далее для проведения фармакоэкономического моделирования был произведен расчет стоимости медицинской помощи пациентам, структура которой определялась с использованием Стандарта оказания медицинской помощи больным со ЗНО мочевого пузыря III–IV стадии⁸. Производили расчет стоимости МУ, входящих в вышеуказанный стандарт, на основании нормативов финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи, приведенных в Постановлении Правительства РФ от 8 декабря 2017 г. № 1492 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 г.»⁹ и Тарифного соглашения на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2018 г.¹⁰

Перечень рассматриваемых схем лекарственной терапии с указанием конкретных торговых наименований ЛП, и затраты на них в течение 1 случая оказания медицинской помощи были также рассчитаны на основании Стандарта оказания медицинской помощи больным со ЗНО мочевого пузыря III–IV стадии¹¹ с учетом сведений из Государственного реестра о предельных зарегистрированных отпускных ценах производителей на лекарственные препараты, включенные в ЖНВЛП, на 09.02.2019. Для всех препаратов учитывались 10%

⁴ Приказ Минздрава России от 20.12.2012 № 1092н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях мочевого пузыря III–IV стадии (инвазивный и метастатический уротелиальный рак, химиотерапевтическое лечение)». Зарегистрировано в Минюсте России 20.03.2013 № 277.

⁵ Министерство здравоохранения РФ, Федеральный фонд обязательного медицинского страхования. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств ОМС на 2019 г. (протокол заседания от 12 ноября 2018 г. № 66/11/15).

⁶ Постановление Правительства Российской Федерации «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов» (подготовлен Минздравом России 10.12.2018 г.).

⁷ Приказ Минздрава России от 07.11.2012 N 660н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях мочевого пузыря II–III стадии (лучевая терапия)».

⁸ Приказ Минздрава России от 20.12.2012 N 1092н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях мочевого пузыря III–IV стадии (инвазивный и метастатический уротелиальный рак, химиотерапевтическое лечение)». Зарегистрировано в Минюсте России 20.03.2013 № 277.

⁹ Постановление Правительства РФ от 8 декабря 2017 г. № 1492 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год». Москва.

¹⁰ Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2018 год (г. Москва, 29 декабря 2017 г.) С изменениями и дополнениями от: 29 февраля 2017 г. [электронный ресурс]. URL: <http://www.mgfoms.ru/medicinskie-organizacii/tarif>

¹¹ Приказ Минздрава России от 20.12.2012 N 1092н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях мочевого пузыря III–IV стадии (инвазивный и метастатический уротелиальный рак, химиотерапевтическое лечение)». Зарегистрировано в Минюсте России 20.03.2013 № 277.

Таблица 4 Стоимость 1 случая НЯ 3–4 ст., руб.

Table 4 Costs per one case of AE 3–4 st., rubles

Событие / Case	Затраты, руб / Costs, rubles	Частота НЯ 3–4 ст, В+НПТ / Frequency of AE 3–4 st., V+BST	Стоимость НЯ 3–4 ст, В+НПТ / Costs of AE 3–4 st., V+BST	Частота НЯ 3–4 ст, НПТ / Frequency of AE 3–4 st., BST	Стоимость НЯ 3–4 ст, НПТ / Costs of AE 3–4 st., BST
Боль в животе/ Abdominal pain	17 146,83	10,50	1800,42	6,00	1028,81
Астения/усталость/ Asthenia/fatigue	14 256,91	29,00	4134,51	17,90	2551,99
Запор / Opstipation	17 146,83	20,20	3463,66	0,90	154,32
Местные реакции при инъекции / Local reactions due to injections	171 546,83	0,40	68,59	0,00	0,00
Боль в мышцах (миалгия) / Muscle pain (myalgia)	202 529,41	3,20	647,34	0,00	0,00
Тошнота / Nausea	171 46,83	4,00	685,87	0,90	154,32
Рвота / Vomiting	171 546,83	4,40	754,46	0,00	0,00
Сенсорная нейропатия / Sensory neuropathy	327 23,84	1,20	392,69	–	0,00
Стоматит / Stomatitis	16 954,17	1,60	271,27	–	0,00
Нейтропения / Neutropenia	17 532,15	6,40	1122,06	–	0,00
Фебрильная нейтропения / Febrile neutropenia	96 888,24	6,00	5813,29	–	0,00
Диарея / Diarrhea	18 928,50	1,60	302,86	0,90	170,36
Нарушения ритма сердца / Heart rhythm disorders	35 932,06	1,40	503,05	0,90	323,39
Инфаркт миокарда/ишемия / Myocardial infarction/ischemia	45 556,72	2,40	1093,36	–	0,00
Периферическая моторная нейропатия / Peripheral motor neuropathy	32 723,84	–	0,00	–	0,00
Гиперчувствительность немедленного типа / Immediate-type hypersensitivity	8662,19	0,80	69,30	–	0,00
Тонкокишечная непроходимость / Small intestinal obstruction	23 740,83	2,40	569,78	0,9	213,67
Кишечная непроходимость / Intestinal obstruction	18 928,50	0,80	151,43	0,90	170,36

НДС и средняя предельная оптовая надбавка, также составлявшая 11,83%. Для препаратов, не включенных в ПЖНВЛП, использовались данные аукционов госпитальных закупок системы мониторинга тендерных закупок в фармацевтической отрасли Headway Company за 2018 г.

Средние затраты на ЛП на один случай УПКР составили 7759 руб., затраты на МУ – 5402 руб. для каждой из обеих сравниваемых групп. Результат данного расчета имеет одинаковое денежное значение как для пациентов, применявших винфлуни в комплексе с НПТ, так и для пациентов, использовавших только НПТ. Равное значение данных затрат для сравниваемых вариантов терапии объясняется применением стандарта оказания медицинской помощи больным УПКР, где перечислены медицинские услуги и лекарственные препараты, которые получает каждый пациент при данном диагнозе.

Анализ влияния на бюджет. На основании полученных при моделировании данных был проведен

анализ влияния на бюджет. Затраты рассчитывали по вышеописанной методике. При определении количества пациентов для проведения АБВ ориентировались на эпидемиологические данные.

Количество пациентов с диагнозом ЗНО мочевого пузыря (С67), состоявших на учете на конец 2017 г. составило 108 648 человек. Поставлены на учет в 2017 г. – 16 633 человека, из них с IV стадией заболевания 9,9% [1].

Около 50% больных данной категории не получают специфического противоопухолевого лечения (проведение химиотерапии с включением цисплатина), по причине плохого соматического статуса/резистентности к препаратам платины [3]. Согласно Резолюции экспертного совета [3], критериев селекции кандидатов для иммунотерапии, имеющих высокий уровень доказательности, нет. В РФ отсутствуют данные по частоте назначения иммуноонкологических препаратов при УПКР, но, по мнению экспертов, это не часто назначаемая терапия,

в связи с чем было принято допущение об отсутствии значимого влияния данного параметра на результаты. Численность пациентов была проанализирована в анализе чувствительности.

Определение доли пациентов с ECOG 0–1 было затруднено в связи с отсутствием отечественных данных, в связи с чем была взята медиана процентного соотношения пациентов с ECOG 0–1 в основных РКИ, изучавших пациентов с УПКР (табл 5).

Таблица 5 | Расчет количества пациентов с ECOG 0–1

Table 5 | Calculation of number of patients with ECOG 0–1

Исследование / Study	Доля пациентов, % / Proportion of patients, %	Ссылка / Source
KEYNOTE-052	97,10	[17]
CheckMate 275 study	70,70	[23]
Bellmunt, 2013	71,50	[4]
IMvigor 211	56,80	[24]
Медиана / Median	71,10	

Таким образом, для расчета целевой популяции процент пациентов с ECOG 0–1 составил 71,1%.

На основании вышеперечисленных данных была рассчитана целевая популяция для АБВ – 586 человек (табл. 6).

При проведении анализа влияния на бюджет учитывали текущую практику применения винфлунина по данным закупок препарата за 2018 год, согласно которым в настоящий момент препарат принимают около 100 пациентов, что и стало отправной точкой для расчета графика пенетрации препарата винфлунина в структуру лекарственного обеспечения пациентов с УПКР. Так, базовый сценарий АБВ предполагал применение только

НПТ. Предлагаемый сценарий предполагал возмещение затрат, принимающих препарат на настоящее время пациентов (100 человек) в течение 1 года, затем увеличение доли пациентов до 50% и 100% на 2 и 3 год соответственно в соответствии с резолюцией экспертного совета [3], постановившей необходимость применения винфлунина у данной категории пациентов.

Таблица 6 | График пенетрации препарата винфлунина для проведения анализа влияния на бюджет

Table 6 | Graph of vinflunine penetration for budget impact analysis

Число пациентов по годам / number of patients per year	Базовый сценарий / baseline scenario	1 год / Year 1	2 год / Year 2	3 год / Year 3
Винфлунин + НПТ / Vinflunine + BST	0	100	293	586
НПТ / BST	586	486	293	0

При расчете затрат было учтено дисконтирование затрат при использовании ставки дисконтирования равное 5% по следующей формуле:

$$\text{Costs}_{disc} = \sum \text{Costs}_t \times (1 + i)^{-t}$$

где Costs_{disc} – дисконтированные затраты, руб.;

Costs – недисконтированные затраты;

i – ставка дисконтирования;

t – период дисконтирования (в годовом выражении)

Анализ чувствительности. Проводился однофакторный анализ чувствительности результата к изменению цены исследуемых режимов терапии в пределах 20%: изменяли стоимость каждой схемы лекарственной терапии в пределах 20% при фиксированной стоимости других схем терапии.

Таблица 6 | Расчет целевой популяции для проведения анализа влияния на бюджет

Table 6 | Calculation of target population for budget impact analysis

Показатель / Indicator	Значение / Number	Ссылка / Reference
Всего пациентов с раком МП / Total number of bladder cancer patients	108 648	[26]
Поставлены на учет в 2017 г. / Registered cases in 2017	16663	
% пациентов с IV стадией / % patients with stage IV	9,90	
% пациентов с резистентностью к препаратам платины / % patients with resistance to platinum-based drugs	50	[3; 30]
% пациентов с ECOG 0–1 / % patients with ECOG 0–1	71,10	См. расчет / See calculations
Количество пациентов с IV стадией / Number of patients with stage IV	1650	Расчетные данные / Calculated data
Количество пациентов с IV стадией и резистентностью к платине / Number of patients with stage IV and with resistance to platinum-based drugs	825	Расчетные данные / Calculated data
Количество пациентов с IV стадией и резистентностью к платине с ECOG 0–1 / Number of patients with stage IV, resistance to platinum-based drugs and ECOG 0–1	586	Расчетные данные / Calculated data

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общие затраты на ведение 1 пациента с УПКР

На основании проведенных расчетов стоимость курса лечения, при использовании винфлунина в сочетании с НПТ составила 558 339 руб. в расчете на 1 пациента, и 61 947 руб. при использовании НПТ (табл. 7).

Таблица 7 | Общие затраты на курс лечения одного пациента

Table 7 | Total costs per course per patient

Группы / Groups	Затраты ХТ, руб. / CT costs, rubles	Затраты на НПТ, руб. / BST costs, rubles	Затраты на МУ и ЛП, руб. / MS and TA costs, rubles	Общие затраты, руб. / Total costs, rubles
Винфлунин + НПТ / Vinflunine + BST	523 334	21 844	13 161	558 339
НПТ / BST	0	48 786	13 161	61 947

Примечание: ХТ – химиотерапия, НПТ – наилучшая поддерживающая терапия, МУ – медицинские услуги, ЛП – лекарственные препараты / Notation: CT – chemotherapy; BST – best supportive therapy; MS – medical services; TA – therapeutic agents

На рисунке 1 графически отражены результаты анализа затрат, которые включают в себя расходы на ЛП, МУ, НПТ, ХТ у группы пациентов, получавших винфлунин в сочетании с НПТ и у группы, использовавших только НПТ.

После расчета затрат на лечение УПКР было установлено распределение расходов по удельному весу, которое отражено в таблице 8.

Наибольшая доля расходов приходится на затраты на ХТ, далее затраты на НПТ и наименьший расход средств на МУ и ЛП, которые получают больные УПКР согласно стандарту оказания медицинской помощи.

Анализ «затраты-эффективность»

Используя полученные ранее данные, был рассчитан коэффициент «затраты-эффективность». Результаты представлены в таблице 9 и на рисунке 2.

Стоимость достижения единицы эффективности, т.е. стоимость одного добавленного месяца жизни, составляет 80 919 руб. для терапии винфлунин + НПТ и 14 406 руб. для терапии только для НПТ. Следовательно, наименьших затрат за достижение месяца добавленной жизни требует лечение с применением только НПТ. Напротив, терапия схемой винфлунин + НПТ наряду с наиболее высокими затратами,

Таблица 8 | Распределение затрат на лечение УПКР по удельному весу

Table 8 | Costs distribution for UTCC treatment by the unit weight

Группы / Groups	Затраты ХТ, % / CT Costs, %	Затраты на НПТ, % / BST Costs, %	Затраты на МУ и ЛП, % / MS and TA Costs, %	Общие затраты, % / Total Costs, %
Винфлунин + НПТ / Vinflunine + BST	93,7	3,9	2,4	100,0
НПТ / BST	0,0	78,8	21,2	100,0

Примечание: УПКР – уротелиальный переходно-клеточный рак, ХТ – химиотерапия, НПТ – наилучшая поддерживающая терапия, МУ – медицинские услуги, ЛП – лекарственные препараты. Notation: UTCC-urothelial transitional cell carcinoma; CT-chemotherapy; BST-best supportive therapy; MS-medical services; TA- therapeutic agents

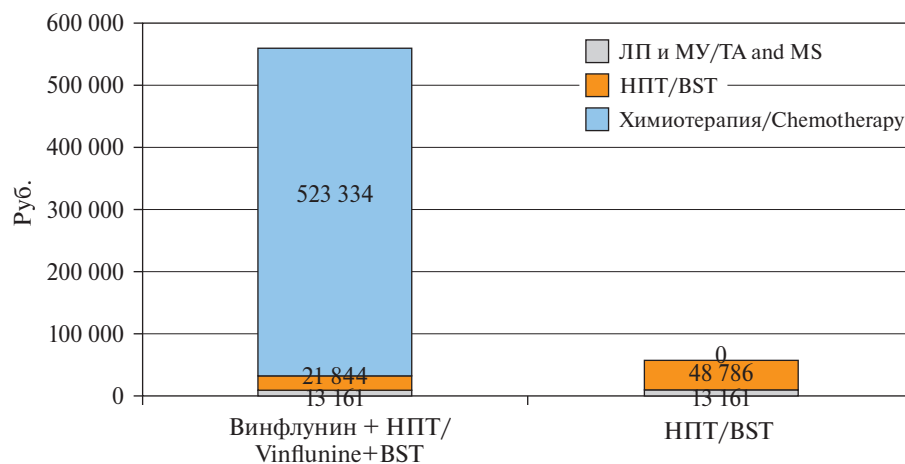


Рисунок 1. Общие затраты на курс лечения, руб.

Figure 1. Total costs per a course of treatment.

Примечание: ЛП – лекарственные препараты, МУ – медицинские услуги, НПТ – наилучшая поддерживающая терапия / Notation: MS – medical services; TA – therapeutic agents; BST – best supportive therapy

Таблица 9 | Результаты анализа «затраты-эффективность»
Table 9 | Cost-effectiveness analysis results

Показатель / Indicator	Винфлунин + НПТ / Vinflunine + BST	НПТ / BST
Затраты, руб. / Costs, rubles	558 339	61 947
ОВ, мес. / OS, months	6,90	4,30
CER, руб. / CER, rubles	80 919	14 406

Примечание: НПТ – наилучшая поддерживающая терапия, ОВ – общая выживаемость, CER – коэффициент «затраты-эффективность» / Notation: BST-best supportive therapy; OS – overall survival; CER – cost-effectiveness ratio.

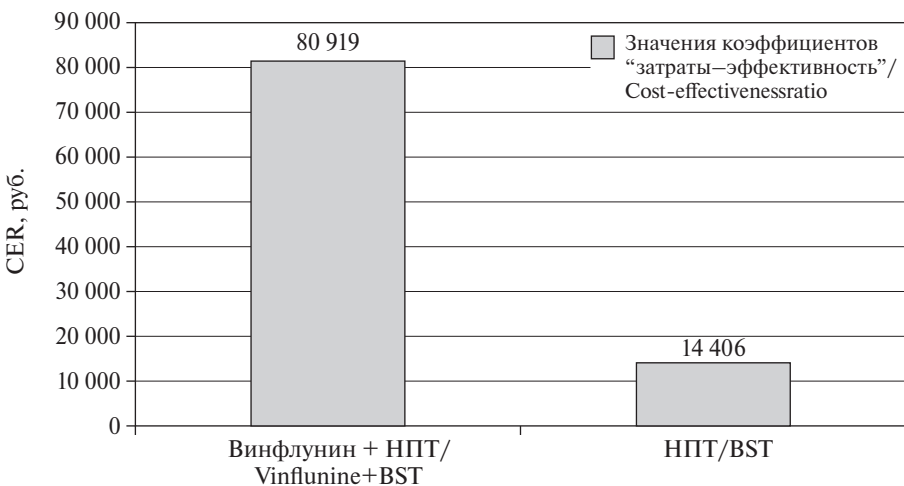


Рисунок 2. Значения коэффициентов «затраты-эффективность» для сравниваемых терапий, с использованием в качестве критерия эффективности данных об общей выживаемости из расчета на одного пациента, руб.

Figure 2. Cost-effectiveness ratio for compared therapies by using overall survival per patient as an effectiveness criterion.

Примечание: НПТ – наилучшая поддерживающая терапия / Notation: BST – best supportive therapy.

характеризуется наибольшей эффективностью, выраженной в продлении жизни, в связи с этим далее был рассчитан инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность».

В результате расчетов было установлено, что стоимость дополнительного сохраненного месяца жизни для пациентов, принимавших винфлунин + НПТ, составляет 190 920 руб. Для проведения сравнительной оценки нами были использованы данные эффективности пембролизумаба (препарат, включенный в ПЖ-НВЛП) – единственного препарата данной группы с доказанным преимуществом ОВ по сравнению с химиотерапией доцетакселом, гемцитабином или винфлунином [3, 5, 17–25] при УПКР по показателю ОВ – 10,3 мес. Стоимость курса терапии РМП (на основании режима дозирования 200 мг каждые 3 недели [22]) составляет 2 975 568 руб. (16 упаковок) с учетом зарегистрированной в Государственном реестре предельных отпускных цен (ГРЛС) стоимости препарата + 10% НДС и 11,83% оптовая надбавка (190 642,47 руб.). Показатель ICER для пембролизумаба в сравнении с НПТ составил 498 055,36 руб., что на 61,7% выше, чем аналогичный показатель ICER для винфлунина + НПТ в сравнении с НПТ.

Анализ чувствительности анализа «затраты-эффективность»

По результатам анализа чувствительности применение винфлунина остается «затратно-эффективным» при колебаниях параметров стоимости и эффективности в пределах 20% (Табл. 10).

Анализ влияния на бюджет

Анализ «влияния на бюджет» проводили на основе рассчитанного выше графика пенетрации препарата винфлунин в структуру лекарственного обеспечения пациентов с УПКР. АВБ учитывал стоимость основной терапии (химиотерапии), НПТ, сопутствующей терапии, включавшей МУ и ЛП, указанные в стандарте оказания медицинской помощи больным УПКР, а также то, что на территории России около 586 больных с данным диагнозом, резистентных к режимам на основе платины.

Общие затраты на полный курс лечения всех больных РФ с УПКР, резистентных к препаратам платины, отражены в таблице 11.

Можно сделать вывод о том, что при перевода пациентов с УПКР, резистентных к лечению на основе платины или при невозможности использования иммуноонкологических препаратов, с использования только

Таблица 10 Результаты анализа чувствительности для анализа «затраты-эффективность»

Table 10 Results of sensitivity analysis for cost-effectiveness analysis

Общая выжи- ваемость, месяцы, % / Overall survival, months, %	CER	Винфлунин + НПТ / Vinflunine + BST								
	Стоимость / Costs	388839	413141	437444	461746	486049	510351	534653	558956	583258
OB / OS		-20%	-15%	-10%	-5%	0%	5%	10%	15%	20%
5,52	-20%	80 919	85 976	91 034	96 091	101 148	106 206	111 263	116 321	121 378
5,87	-15%	76 159	80 919	85 679	90 439	95 199	99 958	104 718	109 478	114 238
6,21	-10%	71 928	76 423	80 919	85 414	89 910	94 405	98 901	103 396	107 892
6,56	-5%	68 142	72 401	76 660	80 919	85 178	89 437	93 695	97 954	102 213
6,90	0%	64 735	68 781	72 827	76 873	80 919	84 965	89 011	93 057	97 102
7,25	5%	61 652	65 506	69 359	73 212	77 065	80 919	84 772	88 625	92 479
7,59	10%	58 850	62 528	66 206	69 884	73 562	77 241	80 919	84 597	88 275
7,94	15%	56 291	59 810	63 328	66 846	70 364	73 882	77 401	80 919	84 437
8,28	20%	53 946	57 317	60 689	64 061	67 432	70 804	74 176	77 547	80 919

Общая выжи- ваемость, месяцы, % / Overall survival, months, %	CER	НПТ / BST								
	Стоимость / Costs	59593	63317	67042	70766	74491	78215	81940	85664	89389
OB / OS		-20%	-15%	-10%	-5%	0%	5%	10%	15%	20%
3,44	-20%	14 406	15 307	16 207	17 108	18 008	18 908	19 809	20 709	21 610
3,66	-15%	13 559	14 406	15 254	16 101	16 949	17 796	18 644	19 491	20 338
3,87	-10%	12 806	13 606	14 406	15 207	16 007	16 807	17 608	18 408	19 208
4,09	-5%	12 132	12 890	13 648	14 406	15 165	15 923	16 681	17 439	18 198
4,30	0%	11 525	12 245	12 966	13 686	14 406	15 127	15 847	16 567	17 288
4,52	5%	10 976	11 662	12 348	13 034	13 720	14 406	15 092	15 778	16 464
4,73	10%	10 477	11 132	11 787	12 442	13 097	13 752	14 406	15 061	15 716
4,95	15%	10 022	10 648	11 275	11 901	12 527	13 154	13 780	14 406	15 033
5,16	20%	9604	10 205	10 805	11 405	12 005	12 606	13 206	13 806	14 406

НПТ на схему винфлунина в сочетании с НПТ с учетом рассчитанного графика пенетрации потребуются дополнительные затраты 49 639 191 руб. (57,76%) за первый год, 138 516 980 руб. (80,03%) за второй год и 263 841 866 руб. (88,91%) за третий год анализируемого внедрения винфлунина в структуру лекарственного обеспечения пациентов с УПКР в РФ.

Анализ чувствительности для анализа влияния на бюджет

В табл. 12 показано, как изменяются конечные результаты, если стоимость винфлунина будет меняться на +10%, стоимость НПТ снизится на 10% и на 10% снизится количество пациентов.

ВЫВОДЫ

1. По результатам анализа эффективности применение винфлунина в сочетании с НПТ более эффективно, по сравнению с использованием только НПТ ОБ составила при применении винфлунина в комбинации с НПТ 6,9 мес., только НПТ – 4,3 мес.

2. Стоимость курсового лечения одного пациента с УПКР с резистентностью к препаратам платины и невозможности использования иммуноонкологических препаратов при использовании винфлунина и НПТ составит 558 339 руб., а при применении только НПТ – 61 947 руб.

3. Инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность» для винфлунина в комбинации с НПТ

Таблица 11
Table 11
Общие затраты на курс лечения популяции по России
Total costs for a treatment course of Russia's population

Параметр / Parameter	Затраты на ХТ, руб. / CT costs, rubles	Затраты на НПТ, руб. / BST costs, rubles	Затраты на ЛП и МУ, руб. / TA and MS costs, rubles	Общие затраты, руб. / Total costs, rubles	Затраты на ХТ, руб. / CT costs, rubles	Затраты на НПТ, руб. / BST costs, rubles	Затраты на ЛП и МУ, руб. / TA and MS costs, rubles	Общие затраты, руб. / Total costs, rubles	Затраты на ХТ, руб. / CT costs, rubles	Затраты на НПТ, руб. / BST costs, rubles	Затраты на ЛП и МУ, руб. / TA and MS costs, rubles	Общие затраты, руб. / Total costs, rubles
Моделируемый сценарий / Baseline scenario												
	Год 1 / Year 1				Год 2 / Year 2				Год 3 / Year 3			
Винфлунин + НПТ / Vinflunine +BST	52 333 429	2 184 392	1 316 108	55 833 929	153 336 947	6 400 269	3 856 197	155 803 251	306 673 895	12 800 537	7 712 394	296 768 096
НПТ /BST	0	23 710 144	6 396 286	30 106 430	0	14 294 387	3 856 197	17 286 271	0	0	0	0
Итого, руб. / Total, rubles	85 940 360				173 089 522				296 768 096			
Текущая практика / Current practice												
	Год 1 / Year 1				Год 2 / Year 2				Год 3 / Year 3			
Винфлунин +НПТ / Vinflunine + BST	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
НПТ /BST	0	28 588 775	7 712 394	36 301 169	0	28 588 775	7 712 394	34 572 542	0	28 588 775	7 712 394	32 926 231
Итого, руб. / Total, rubles	36 301 169				34 572 542				32 926 231			

Примечание: ХТ – химиотерапия, НПТ – наилучшая поддерживающая терапия, МУ – медицинские услуги, ЛП – лекарственные препараты.
Notation: CT – chemotherapy; BST – best supportive therapy; MS – medical services; TA – therapeutic agents.

Таблица 12
Table 12
Результаты анализа чувствительности при изменении параметров на +10%
Results of sensitivity analysis by varying the parameters on +10%

Параметр / Parameter	Изменение значения параметра, % / Varying the parameter, %	Разница затрат 1 год, руб. / 1 year costs difference, rubles	Разница затрат при изменении параметра, руб. / Costs difference by varying the parameter, rubles	Дополнительные затраты, руб. / Additional costs, rubles
Стоимость винфлунина / Vinflunine costs	10	49 639 191	55 492 007	5 852 817
Стоимость НПТ / BST costs	-10	49 639 191	55 492 007	5 852 817
Количество пациентов / Number of patients	-10	49 639 191	55 492 007	5 852 817

по отношению к НПТ по показателю ОВ составил 190 920 руб. Референтный показатель ICER для пембролизумаба (препарат, включенный в ПЖНВЛП) по отношению к НПТ составил 498 055,36 руб., что на 61,7% выше, чем аналогичный показатель ICER для винфлунина + НПТ в сравнении с НПТ.

4. Анализ «влияния на бюджет» показал, что при использовании винфлунина в сочетании с НПТ потребуются дополнительные затраты в размере 49 639 191 руб. (57,76%) за первый год, 138 516 980 руб. (80,03%) за второй год и 263 841 866 руб. (88,91%) за третий год при моделировании ожидаемой практики внедрения винфлунина в структуру лекарственного обеспечения пациентов с УПКР в РФ, но эти затраты являются обоснованными с позиции клинико-экономической эффективности, т.к. винфлунин является единственным эффективным химиотерапевтическим лекарственным препаратом, после резистентности к платиносодержащим препаратам и невозможности применения иммуноонкологических препаратов для терапии УПКР.

Дополнительная информация

Конфликт интересов: исследование выполнено при поддержке ООО «Пьер Фабр».

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Статья поступила 01.03.2019 г.

Принято к публикации 23.03.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: 2018. URL: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2017.pdf>
2. Носов Д.А., Болотина Л.В., Воробьев Н.А., Гладков О.А., Матвеев В.Б., Русаков И.Г. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря. В: Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии. М. 2016. URL: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2016/29.pdf>
3. Тактика применения препарата винфлунина, определение наилучшей поддерживающей терапии при злокачественных новообразованиях мочевого пузыря III–IV стадии. Резолюция экспертного совета. Газета Российского общества клинической онкологии RUSSCO. 2019; (4): 19. URL: <https://rosoncweb.ru/newspaper/archive/2019/04/>
4. Bellmunt J., Powles T., Vogelzang N.J. A review on the evolution of PD-1/PD-L1 immunotherapy for bladder cancer: the future is now. *Cancer Treat Rev.* 2017; 54: 58–67. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.01.007
5. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J., Fradet Y., Lee J.L., Fong L., et al; KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2017; 376(11): 1015–1026. doi:10.1056/NEJMoa1613683
6. Bellmunt J., Fougerey R., Rosenberg J.E., von der Maase H., Schutz F.A., Salhi Y., et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol.* 2013; 24(6): 1466–72. doi: 10.1093/annonc/mdt007 //Annals of Oncology. 2013. T. 24. №. 6. С. 1466–1472.
7. Retz M., de Geeter P., Goebell P.J., Matz U., de Schultz W., Hegele A. Vinflunine in routine clinical practice for the treatment of advanced or metastatic urothelial cell carcinoma—data from a prospective, multicenter experience. *BMC Cancer.* 2015; 15: 455. doi: 10.1186/s12885-015-1434-3.
8. Médioni J., Di Palma M., Guillot A., Spaeth D., Théodore C. Efficacy and safety of Vinflunine for advanced or metastatic urothelial carcinoma in routine practice based on the French multi-centre CURVE study. *BMC Cancer.* 2016; 16: 217. doi: 10.1186/s12885-016-2262-9
9. Pistamaltzian N., Tzannis K., Pissanidou V., Peroukidis S., Milaki G., Karavasilis V., et al. Treatment of relapsed urothelial bladder cancer with vinflunine: real-world evidence by the Hellenic Genitourinary Cancer Group. *Anticancer Drugs.* 2016; 27(1): 48–53. doi: 10.1097/CAD.0000000000000297
10. Holmsten K., Dohn L., Jensen N.V., Shah C.H., Jäderling F., Pappot H., et al. Vinflunine treatment in patients with metastatic urothelial cancer: A Nordic retrospective multicenter analysis. *Oncol Lett.* 2016; 12(2): 1293–1300. Erratum in: *Oncol Lett.* 2017; 13(6): 5035.
11. Hussain S.A., Ansari J., Huddart R., Power D.G., Lyons J., Wylie J., et al. VICTOR: Vinflunine in advanced metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium: A retrospective analysis of the use of vinflunine in multi-centre real life setting as second line chemotherapy through Free of Charge Programme for patients in the UK and Ireland. *Int J Oncol.* 2017. Mar; 50(3): 768–772. doi: 10.3892/ijo.2017.3847
12. Passalacqua R., Lazzarelli S., Donini M., Montironi R., Tambaro R., De Giorgi U., et al. Real-life clinical practice results with vinflunine in patients with relapsed platinum-treated metastatic urothelial carcinoma: an Italian multicenter study (MOVIE-GOIRC01–2014). *BMC Cancer.* 2017; 17(1): 493. doi: 10.1186/s12885-017-3466-3.
13. Castellano D., Puente J., de Velasco G., Chirivella I., López-Criado P., Mohedano N., et al. Safety and effectiveness of vinflunine in patients with metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract after failure of one platinum-based systemic therapy in clinical practice. *BMC Cancer.* 2014; 14: 779. doi: 10.1186/1471-2407-14-779
14. Bellmunt J., Théodore C., Demkov T., Komyakov B., Sengelov L., Daugaard G., et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol.* 2009; 27(27): 4454–61. doi: 10.1200/JCO.2008.20.5534
15. Bellmunt J., Choueiri T.K., Fougerey R., Schutz F.A., Salhi Y., Winquist E., et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol.* 2010; 28(11): 1850–5. doi: 10.1200/JCO.2009.25.4599
16. Клинические рекомендации. Рак мочевого пузыря. (КР 11/1) 2018. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/89>
17. Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E., Powles T., Petrylak D.P., Bellmunt J., et al. Atezolizumab as first-line treatment in platinum-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2017; 389(10064): 67–76. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32455-2
18. Apolo A.B., Infante J.R., Balmanoukian A., Patel M.R., Wang D., Kelly K., et al. Avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: results from a multicenter, phase Ib study. *J Clin Oncol.* 2017; 35(19): 2117–2124. doi: 10.1200/JCO.2016.71.6795
19. Aragon-Ching J.B., Trump D.L. Systemic therapy in muscle-invasive and metastatic bladder cancer: current trends and future promises. *Future Oncol.* 2016; 12(17): 2049–58. doi: 10.2217/fon-2016-0155
20. Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T., van der Heijden M.S., Balar A.V., Necchi A., et al. Atezolizumab in patients with locally

advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016; 387 (10031): 1909–20. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4

21. Sharma P., Bono P., Kim J.W., Spiliopoulou P., Calvo E., Pillai R.N., et al. Efficacy and safety of nivolumab monotherapy in metastatic urothelial cancer (mUC): Results from the phase I/II CheckMate 032 study (Abstract). *J Clin Oncol* 2016; 34 (15_suppl): 4501
22. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Жавлор от 02.07.2012 г.
23. Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A., Baron A., Necchi A., Bedke J., et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18 (3): 312–322. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30065-7
24. Powles T., Durán I., van der Heijden M.S., Loriot Y., Vogelzang N.J., De Giorgi U., et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor 211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2018; 391 (10122): 748–757. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33297-X
25. Galsky M.D., Hahn N.M., Rosenberg J., Sonpavde G., Hutson T., Oh W.K., et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer “unfit” for cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2011; 29 (17): 2432–8. doi: 10.1200/JCO.2011.34.8433

REFERENCES

1. The state of cancer care for the population of Russia in 2017. Ed. Kaprina A.D., Starminsky V.V., Petrova G.V. M., 2018. URL: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2017.pdf>
2. Nosov D.A., Bolotina L.V., Vorobyev N.A., Gladkov O.A., Matveev V.B., Rusakov I.G. and others. Practical recommendations for the medicinal treatment of bladder cancer. Q: Practical recommendations for the medicinal treatment of malignant tumors of the Russian Society of Clinical Oncology. M., 2016. URL: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2016/29.pdf>
3. Tactics of using vinflunin, determining the best supportive therapy for malignant neoplasms of the bladder of stage III–IV. Resolution of the expert council. Newspaper of the Russian society of clinical oncology RUSSCO. 2019; (4): 19. URL: [https://rosoncweb.ru/newspaper/archive/2019/04/\(In Russ\)](https://rosoncweb.ru/newspaper/archive/2019/04/(In Russ))
4. Bellmunt J., Powles T., Vogelzang N.J. A review on the evolution of PD-1/PD-L1 immunotherapy for bladder cancer: the future is now. *Cancer Treat Rev*. 2017; 54: 58–67. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.01.007
5. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J., Fradet Y., Lee J.L., Fong L., et al; KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2017; 376 (11): 1015–1026. doi:10.1056/NEJMoa1613683
6. Bellmunt J., Fougerey R., Rosenberg J.E., von der Maase H., Schutz F.A., Salhi Y., et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol*. 2013; 24 (6): 1466–72. doi: 10.1093/annonc/mdt007 // *Annals of Oncology*. 2013. T. 24. № 6. P. 1466–1472.
7. Retz M., de Geeter P., Goebell P.J., Matz U., de Schultz W., Hegele A. Vinflunine in routine clinical practice for the treatment of advanced or metastatic urothelial cell carcinoma-data from a prospective, multicenter experience. *BMC Cancer*. 2015; 15: 455. doi: 10.1186/s12885-015-1434-3
8. Médioni J., Di Palma M., Guillot A., Spaeth D., Théodore C. Efficacy and safety of Vinflunine for advanced or metastatic urothelial carcinoma in routine practice based on the French multi-centre CURVE study. *BMC Cancer*. 2016; 16: 217. doi: 10.1186/s12885-016-2262-9
9. Pistamaltzian N., Tzannis K., Pissaniidou V., Peroukidis S., Milaki G., Karavasili V., et al. Treatment of relapsed urothelial bladder cancer with vinflunine: real-world evidence by the Hellenic Genitourinary Cancer Group. *Anticancer Drugs*. 2016; 27 (1): 48–53. doi: 10.1097/CAD.0000000000000297
10. Holmsten K., Dohn L., Jensen N.V., Shah C.H., Jäderling F., Pap-pot H., et al. Vinflunine treatment in patients with metastatic urothelial cancer: A Nordic retrospective multicenter analysis. *Oncol Lett*. 2016; 12 (2): 1293–1300. Erratum in: *Oncol Lett*. 2017; 13 (6): 5035.
11. Hussain S.A., Ansari J., Huddart R., Power D.G., Lyons J., Wylie J., et al. VICTOR: Vinflunine in advanced metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium: A retrospective analysis of the use of vinflunine in multi-centre real life setting as second line chemotherapy through Free of Charge Programme for patients in the UK and Ireland. *Int J Oncol*. 2017 Mar; 50 (3): 768–772. doi: 10.3892/ijo.2017.3847
12. Passalacqua R., Lazzarelli S., Donini M., Montironi R., Tambaro R., De Giorgi U., et al. Real-life clinical practice results with vinflunine in patients with relapsed platinum-treated metastatic urothelial carcinoma: an Italian multicenter study (MOVIE-GOIRC01–2014). *BMC Cancer*. 2017; 17 (1): 493. doi: 10.1186/s12885-017-3466-3
13. Castellano D., Puente J., de Velasco G., Chirivella I., López-Criado P., Mohedano N., et al. Safety and effectiveness of vinflunine in patients with metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract after failure of one platinum-based systemic therapy in clinical practice. *BMC Cancer*. 2014; 14: 779. doi: 10.1186/1471-2407-14-779
14. Bellmunt J., Théodore C., Demkov T., Komyakov B., Sengelov L., Dugaard G., et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol*. 2009; 27 (27): 4454–61. doi: 10.1200/JCO.2008.20.5534
15. Bellmunt J., Choueiri T.K., Fougerey R., Schutz F.A., Salhi Y., Winquist E., et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (11): 1850–5. doi: 10.1200/JCO.2009.25.4599
16. Clinical guidelines. Bladder cancer. The Association of Oncologists of Russia, the Russian Society of Oncology, the Russian Society of Urology, the Russian Society of Clinical Oncology (KR11/1) 2018. Subject Clinical Guidelines URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/89> (In Russ).
17. Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E., Powles T., Petrylak D.P., Bellmunt J., et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2017; 389 (10064): 67–76. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32455-2
18. Apolo A.B., Infante J.R., Balmanoukian A., Patel M.R., Wang D., Kelly K., et al. Avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: results from a multicenter, phase Ib study. *J Clin Oncol*. 2017; 35 (19): 2117–2124. doi: 10.1200/JCO.2016.71.6795
19. Aragon-Ching J.B., Trump D.L. Systemic therapy in muscle-invasive and metastatic bladder cancer: current trends and future promises. *Future Oncol*. 2016; 12 (17): 2049–58. doi: 10.2217/fon-2016-0155
20. Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T., van der Heijden M.S., Balar A.V., Necchi A., et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016; 387 (10031): 1909–20. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4
21. Sharma P., Bono P., Kim J.W., Spiliopoulou P., Calvo E., Pillai R.N., et al. Efficacy and safety of nivolumab monotherapy in metastatic urothelial cancer (mUC): Results from the phase I/II Check Mate 032 study (Abstract). *J Clin Oncol* 2016; 34 (15_suppl): 4501.

22. Instructions for medical use of the drug Javlor from 02.07.2012.
23. Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A., Baron A., Necchi A., Bedke J., et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (Check Mate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (3): 312–322. doi:10.1016/S1470-2045(17)30065-7
24. Powles T., Durán I., van der Heijden M.S., Loriot Y., Vogelzang N.J., De Giorgi U., et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor 211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2018; 391 (10122): 748–757. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33297-X
25. Galsky M.D., Hahn N.M., Rosenberg J., Sonpavde G., Hutson T., Oh W.K., et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer “unfit” for cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2011; 29 (17): 2432–8. doi: 10.1200/JCO.2011.34.8433

Сведения об авторах:

Недогода Сергей Владимирович

заведующий кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «ВолГМУ» Минздрава России, д-р мед. наук, профессор

Рогов Владимир Александрович

старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО «ВолГМУ» Минздрава России, канд. фарм. наук

Саласюк Алла Сергеевна

ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «ВолГМУ» Минздрава России, канд. мед. наук

Фролов Максим Юрьевич

доцент курса ФУВ кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «ВолГМУ» Минздрава России, канд. мед. наук

Адрес для переписки:

ул. Циолковского, д. 1, Волгоград 400001, Российская Федерация
Тел.: +7 (8442) 974-251
E-mail: nedogodasv@rambler.ru

Authors:

Nedogoda Sergei Vladimirovich

Head of the Therapy and Endocrinology Department at the Faculty of Advanced Medical Studies, Volgograd State Medical University, MD, Professor

Rogov Vladimir Alexandrovich

Senior Lecturer at the Department of Management and Economics of Pharmacy, Medical and Pharmaceutical Commodity Research, Volgograd State Medical University, Ph D

Salasyuk Alla Sergeevna

Assistant at the Therapy and Endocrinology Department at the Faculty of Advanced Medical, Volgograd State Medical University, Ph D

Frolov Maksim Yurevich

Associate Professor at the Course HFC at the Department of Clinical Pharmacology, Volgograd State Medical University, Ph D

Address for correspondence:

ul. Tsiolkovsky, 1, Volgograd 400001, Russian Federation
Tel.: +7 (8442) 974-251
E-mail: nedogodasv@rambler.ru