

Медицинские технологии

оценка и выбор

*Экспертное мнение
должно быть
востребовано!*

№ 2 (8) | 2012

Учредители:

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

Фонд развития социальной политики и здравоохранения «Гелиос»

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

РЕДАКЦИЯ:

В. В. Омеляновский | главный редактор

М. В. Авксентьева | зам. гл. редактора

М. Д. Гроздова | научный редактор

С. Н. Козлов | научный редактор

К. И. Дорно | заведующий редакцией

М. Г. Нефёдова | редактор

Адрес для корреспонденции:

Россия, 117335, Москва, а/я 90

Контакты редакции:

Тел.: + 7 (495) 921-10-89

E-mail: journal@hta-rus.ru

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

Издатель:

Издательство «Фолиум»

Адрес издательства:

Россия, 127238, г. Москва

Дмитровское шоссе, дом 58

Тел.: + 7 (495) 482-55-44

E-mail: info@folium.ru

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

Тираж – 4000 экз.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель

Редакционной коллегии

Н. Н. Володин

д-р мед. наук, профессор, академик РАМН,
заслуженный врач РФ, президент Российской
ассоциации специалистов перинатальной
медицины

Заместитель председателя

В. А. Петренко

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

Члены Редакционной коллегии:

Н. В. Антонова (Москва)

Г. П. Арутюнов (Москва)

В. В. Власов (Москва)

З. М. Голант (Санкт-Петербург)

В. А. Дмитриев (Москва)

А. С. Колбин (Санкт-Петербург)

М. В. Леонова (Москва)

Е. А. Максимкина (Москва)

А. П. Мешковский (Москва)

Л. С. Намазова-Баранова (Москва)

Е. Л. Насонов (Москва)

В. Ю. Семенов (Московская область)

А. В. Соколов (Москва)

В. И. Стародубов (Москва)

А. Н. Сычев (Беларусь, Минск)

Н. Н. Хачатрян (Москва)

И. Е. Чазова (Москва)

А. М. Чухраев (Москва)

Н. Л. Шимановский (Москва)

В. Г. Шипков (Москва)

Медицинские технологии оценка и выбор

ОТ РЕДАКЦИИ

Тюляндин С. А. Вступительное слово 3

ДАЙДЖЕСТ НОВОСТЕЙ 4

ИССЛЕДОВАНИЯ. АНАЛИЗ. ЭКСПЕРТИЗА

Доказательная медицина

Реброва О. Ю. Клинические исследования: показатели эффективности медицинских технологий, влияющих на время до изучаемого события 10

Клинико-экономический анализ

Зеленова О. В. Клинико-экономический анализ различных видов комбинированного и комплексного лечения рака почки, рака предстательной железы и мочевого пузыря 16

Рудакова А. В. Фармакоэкономические аспекты применения биологических препаратов в терапии ревматоидного артрита 30

Деркач Е. В., Игнатьева В. И., Ширококорд В. И., Омеляновский В. В., Авксентьева М. В., Свешникова Н. Д. Социально-экономическое бремя рака предстательной железы в Российской Федерации 34

Русakov И. Г., Иващенко О. И., Андреева Н. С., Горайнов С. В., Свешникова Н. Д. Сравнительная клинико-экономическая оценка альтернативных сценариев терапии второй линии у пациентов с метастатическим гормонрезистентным раком предстательной железы с прогрессированием после первичной химиотерапии на основе доцетаксела 46

Экспертная оценка

Жуков Н. В. Развитие лекарственного лечения злокачественных опухолей. Нарастающий конфликт формы и содержания ... 57

От редакции. Власов В. В. Содержание через форму 70

Колбин А. С., Курьев А. А., Проскурин М. А., Балькина Ю. Е. Применение эверолимуса и сорафениба при метастатическом раке почки: анализ «затраты - эффективность» и анализ влияния на бюджет 72

Методология

Игнатьева В. И., Деркач Е. В., Омеляновский В. В., Авксентьева М. В. Методические проблемы оценки экономического бремени злокачественных новообразований в Российской Федерации 79

Колбин А. С., Курьев А. А., Павлыш А. В., Проскурин М. А., Балькина Ю. Е. Научный анализ исходов в онкологии. Особенности фармакоэкономической экспертизы 87

ПОЛИТИКА И УПРАВЛЕНИЕ

В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

Лекарственное обеспечение

Денисова М. Н., Пархоменко Д. В. Дженерики и их место в лекарственном обеспечении 94

Медицинская помощь

Филоненко Е. В. Физические методы в лечении больных раком кожи 100

Штевнина Ю. И., Швырёв С. Л., Зарубина Т. В., Ширококорд В. И., Долгих Д. В. Разработка и внедрение автоматизированной технологии оценки качества жизни онкологических больных 106

Портной С. М., Жордания К. И., Паяниди Ю. Г., Любченко Л. И., Блохин С. Н., Толокнов Б. О., Лактионов К. П., Грицай А. Н., Будик Ю. А., Василенко А. И., Соболевский В. А., Воротников И. К. Роль профилактических операций у больных с brca-ассоциированным раком молочной железы и раком яичников 114

Регионы России и СНГ

Мендрок Е. А., Залиская О. Н., Северенс Й. Л. Оценка стоимости лечения лимфопролиферативных заболеваний в Украине: данные пилотного анализа 119

Спицак И. И., Жуковская Е. В., Башарова Е. В., Теплых Е. В., Предина Н. С., Зуб Н. В., Коваленко С. Г., Сабирова А. В. Использование фармакоэкономических методов для совершенствования медицинской помощи в детской онкогематологии в Челябинской области 123

ДИСПУТ КЛУБ

Мелик-Гусейнов Д. В. Онкология глазами пациентов 132

Международная научно-практическая конференция «Международный опыт организации проведения оценки медицинских технологий: современное состояние и перспективы в России». Пост-релиз конференции 137

Medical Technologies assessment and choice

EDITORIAL COLUMN

Tyulyandin S. A. Opening Remarks 3

NEWS DIGEST 4

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Evidence-Based Medicine

Rebrova O. U. Clinical Studies: Measures of Efficacy of Medical Technologies that Affect Time to Event 10

Clinical and Economic Analysis

Zelenova O. V. Clinical and Economic Analysis of Various Combination and Complex Therapies of Kidney, Prostate and Bladder Cancer 16

Rudakova A. V. Pharmacoeconomic Aspects of Biologic Treatments for Rheumatoid Arthritis 30

Dergach E. V., Ignatieva V. I., Shirokorad V. I., Omelyanovskiy V. V., Avxentyeva M. V., Sveshnikova N. D. Social and Economic Burden of Prostate Cancer in Russia 34

Rusakov I. G., Ivahnenko O. I., Andreeva N. S., Goryaynov S. V., Sveshnikova N. D. Comparative Clinical and Economic Evaluation of Alternative Second-Line Therapies in Patients with Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer Progressing after Initial Chemotherapy with Docetaxel 46

Expert Evaluation

Zhukov N. V. Development of Modern Cancer Therapy. Growing Conflict between Form and Content 57

From Editorial Board. Vlassov V. V. Content via the form 70

Kolbin A. S., Kurylev A. A., Proskurin M. A., Balykina U. E. Everolimus and Sorafenib in the Treatment of Metastatic Kidney Cancer: Cost-Effectiveness and Budget Impact Analysis 72

Methodology

Ignatyeva V. I., Dergach E. B., Omelyanovskiy V. V., Avxentyeva M. V. Methodological Problems of Evaluating the Economic Burden of Malignant Tumors in Russia 79

Kolbin A. S., Kurylev A. A., Pavlysh A. V., Proskurin M. A., Balykina U. E. Scientific Analysis of Outcomes in Oncology. Particular Features of Pharmacoeconomic Evaluation 87

POLICY AND MANAGEMENT IN HEALTHCARE

Drug Provision

Denisova M. N., Parhomenko D. V. Generics and their Place in Drug Supply 94

Medical Care

Filonenko E. V. Physical Methods in the Treatment of Skin Cancer Patients 100

Shtevnina U. I., Shvyrev S. L., Zarubina T. V., Shirokorad V. I., Dolgih D. V. Development and Implementation of a System for Automated Assessment of the Quality of Life of Cancer Patients 106

Portnoi S. M., Zhordania K. I., Payanidi U. G., Lyubchenko L. N., Blokhin S. N., Toloknov B. O., Laktionov K. P., Gricay A. N., Budik Yu. A., Vasilenko A. I., Sobolevskiy V. A., Vorotnikov I. K. The Role of Preventive Surgery in Patients with BRCA-Associated Breast Cancer and Ovarian Cancer 114

Regions of Russia

Mandrik O. A., Zalis'ka O. N., Severens J. Cost of Treatment Analysis for Lymphoproliferative Diseases in Ukraine: Pilot Assessment of Data 119

Spichak I. I., Zhukovskaya E. V., Basharova E. V., Teplykh E. V., Predeina N. S., Sabirova A. V., Zub N. V., Kovalenko S. G. Application of Pharmacoeconomic Analysis as a Basis for Medical Care Improvement in Pediatric Oncology and Hematology 123

DEBATE CLUB

Melik-Guseinov D. V. Oncology from Patients' Perspective 132

International Scientific and Practical Conference "International Experience in Health Technology Assessment and Prospects of its Implementation in Russia". Post-Release of the Conference 137

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Вы держите в руках номер, посвященный оценке технологий в онкологии, в частности, фармакоэкономическому анализу лекарственного лечения больных злокачественными опухолями. Противоопухолевая терапия, безусловно, оказалась одним из наиболее клинически успешных разделов медицины, позволив на протяжении относительно короткого промежутка времени (всего 50 – 60 лет) кардинально изменить ситуацию с лечением ранее абсолютно фатальных заболеваний. Еще в 50-х – 60-х годах прошлого века даже больные ранними стадиями злокачественных опухолей зачастую погибали от прогрессирования заболевания несмотря на проведенное им локальное лечение (операцию, облучение), а наличие отдаленных метастазов и/или первично диссеминированных опухолей (гемобластозов) было однозначным смертным приговором. В настоящее время выживаемость больных ранними стадиями многих опухолей стремится к 100 %, появилась возможность излечивать ряд опухолей (герминогенные опухоли, многие гемобластозы, колоректальный рак, саркомы) даже на этапе распространенной болезни. Если излечение не может быть достигнуто, многим больным удается значимо (на годы) продлить жизнь и сохранить ее качество. Однако обратной стороной процесса увеличения эффективности стал значимый рост стоимости лечения. Если еще в 1990-х противоопухолевые препараты, стоящие 200 – 500 долл. США, воспринимались как дорогостоящие, то в настоящее время и 3–5 тысяч долл. США за месяц терапии не является пределом. И бремя расходов на онкологическую помощь (особенно на паллиативную, не излечивающую терапию) становится неподъемным даже для стран, бюджеты здравоохранения которых многократно превосходят российский. Так, например, стоимость паллиативного лечения диссеминированного рака молочной железы или рака толстой кишки в США превышает 100 тыс. долл. на пациента.

Российское же здравоохранение работает в гораздо более стесненных условиях. Подушечные расходы на здравоохранение, предусматриваемые бюджетом, составляют в США около 7 тыс. долл., в странах Евросоюза – от 2 до 5 тысяч. В Российской Федерации, имеющей, кстати, подушевой ВВП сопоставимый с Испанией (около 17 тыс. долл. США), расходы на здравоохранение составляют в среднем менее 500 долл. США на человека (от <100 до 1,5 тысяч в зависимости от региона). Абсолютно очевидно, что при таком уровне финансирования, повлиять на который мы по понятным причинам не в состоянии, даже приблизиться к «мировым стандартам» лечения онкологических заболеваний (основная часть затрат на которые приходится именно на лекарственное лечение) РФ не может. Мы с большим сожалением вынуждены осознавать, что часть больных погибает и будет погибать из-за банальной нехватки ресурсов, и в подобной ситуации единственным разумным выходом, на которое может повлиять медицинское сообщество, является «минимизация потерь» за счет перераспределения ресурсов на препараты и методики, позволяющие спасти наибольшее число граждан страны. Подобный подход в той или иной мере реализуется во всех странах мира (даже самых богатых) за счет создания фармакоэкономически обоснованных стандартов лечения. Пошло по этому пути и российское государство, однако при этом вновь выбрало весьма оригинальный подход. В большинстве стран мира создание стандартов является результатом кропотливого труда признанных экспертов в области соответствующего раздела медицины, фармакоэкономистов, администраторов здравоохранения, статистиков и т.д. Создание, сокращение или, наоборот, дополнение стандартов лечения обосновывается многостраничными документами, детально анализирующими, в том числе, и фармакоэкономическую составляющую. Плохи или хороши эти стандарты, гуманно ли лишать одних («менее перспективных») больных дорогостоящего лечения, чтобы передать эти ресурсы другим («более перспективным») – это вопрос философский. При ограниченном финансировании все равно приходится делать выбор – кому отдать ресурсы. И прозрачные, составленные по единым фармакоэкономическим правилам стандарты эту задачу решают на наилучшем из доступных в настоящее время уровне. Из подобных стандартов всегда есть возможность понять, на каком уровне, кто, когда и на основании чего принял то или иное решение. В России же, в силу явного недостатка финансирования здравоохранения нуждающейся в принятии подобных стандартов в наибольшей степени, подобный процесс оказался абсолютно неподконтролен ни медицинскому, ни фармакоэкономическому сообществу. В результате мы получаем обязательные для выполнения документы, перераспределяющие ресурсы по никому не известному принципу. В предлагаемые стандарты лечения рака молочной железы, например, входит удаление подмышочных лимфатических узлов (не нужно быть онкологом, чтобы понять различие анатомических зон), раздельная интубация бронхов во время анестезиологического пособия (методика, которая и при обширных торакальных операциях используется не всегда) и масса других вмешательств, вообще не целесообразных при данном заболевании, однако не входят методы, имеющие однозначно доказанную эффективность (эндокринотерапия, ряд обследований и т.д.).

Исходя из этого сообщество врачей клиницистов, работающих в области онкологии, испытывает явную потребность во взаимодействии с фармакоэкономическим сообществом для выработки (или хотя бы попытки выработки) тех подходов, которые в рамках текущего финансирования могли бы дать наилучший результат.

Как нам кажется, данный номер журнала является еще одним убедительным свидетельством важности и необходимости фармакоэкономического анализа для принятия жизненно важных решений в области медицины.



Сергей Алексеевич Тюляндин,

заместитель директора НИИ клинической онкологии, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина» РАМН, доктор медицинских наук, профессор

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

ОЦЕНКА МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

» Теоретически, по причине своей чрезвычайной значимости, онкология является областью медицины, требующей от врача очень высокого профессионализма и знакомства с большим количеством смежных дисциплин. В частности, учитывая современные тенденции к значительному росту стоимости лечения, врач должен иметь хотя бы ориентировочные представления о фармакоэкономике. К сожалению, опрос, проведённый среди врачей-онкологов США и Канады – стран весьма продвинутых в вопросах клинико-экономического анализа, – показал, что дело обстоит совсем не так, как ожидалось. Результаты исследования выявили значительную непоследовательность онкологов в оценке того, какой эффект должен оказать новый препарат, чтобы оправдать его высокую стоимость. Обнаружилось также, что, в целом, онкологи «нечувствительны» к стоимости противоопухолевых препаратов.

Опрос был проведён среди более 1500 случайно отобранных членов профессиональных онкологических сообществ США и Канады. Им был задан вопрос: какое, по

их мнению, пороговое значение показателя «затраты/эффективность» является приемлемым для противоопухолевых препаратов. Предлагались следующие варианты ответов: от 0 до 50 000, от 50 001 до 100 000, от 100 001 до 150 000, от 150 001 до 200 000 и более 200 000 долл. США на один дополнительный год жизни. Около 30 % опрошенных врачей ответили, что порог составляет более 100 000 долл. США, тогда как по мнению почти половины респондентов, этот показатель должен быть в пределах 50 000–100 000 долл. на один дополнительный год жизни. Авторы опроса отмечают, что значения в указанном диапазоне наиболее часто упоминаются экспертами в качестве приемлемых.

Однако ситуация резко изменилась, когда онкологам был предложен гипотетический случай пациента с метастатическим раком и ожидаемым увеличением продолжительности жизни на 12 мес. при назначении химиотерапии стоимостью 25 000 долл. В этом случае порог затратной эффективности, при котором врачи были готовы выбрать новый препарат, возрос вплоть до 250 000 долл. на один дополнительный год жизни.

При этом значительный рост стоимости необязательно отражал значительное увеличение ожидаемой медианы выживаемости: в среднем от препарата стоимостью 75 000 долл. онкологи ожидали дополнительные 6 мес. выживаемости, а от препарата стоимостью 150 000 долл. – 7,8 мес.

По мнению авторов опроса, полученные результаты указывают на явную непоследовательность онкологов в отношении допустимой стоимости противоопухолевых препаратов, что свидетельствует о недостаточной компетентности этих врачей в вопросах затратной эффективности, встающих при принятии решений. В свою очередь, это диктует необходимость их обучения. Ряд представителей NIH высказали мнение, что онкологи должны выступать в качестве стражников, сдерживающих рост стоимости противоопухолевой терапии. С ними не согласился представитель NICE, считающий, что врачи представляют интересы пациента и, исходя из этого, едва ли можно требовать, чтобы они отражали точку зрения всего общества.

Авторы проведённого опроса считают, что, безусловно, нужно проводить обучение онкологов

Список сокращений

КТ – компьютерная томография;
ОЧ – относительная частота;
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография;
РКИ – рандомизированное контролируемое испытание;
УЗ – ультразвук.
ASCO – Американское общество клинической онкологии;
ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – Восточная кооперативная группа исследования рака; FDA – Управление по надзору за лекарственными препаратами и пищевыми продуктами США;
ICER – инкрементное соотношение «затраты/эффективность»;

IQWiG – Институт качества и эффективности здравоохранения Германии;

NHS – Национальная служба здравоохранения Великобритании;
NICE – Национальный институт здоровья и клинического совершенствования Великобритании;

NIH – Национальный институт здоровья США;
PLCO (The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial) – акроним названия исследования скрининга на рак предстательной железы, колоректального рака и рака яичников;;

QALY – год жизни с поправкой на качество жизни.

клинико-экономическому анализу, однако США необходимо выработать государственную политику в отношении стоимости противоопухолевых препаратов подобно тому, как это сделал NICE.

Источник: *Health Aff.* 2012.
31: 709-717.

» Результаты клинико-экономического анализа, проведённого американскими учёными, показали, что **микрографическая хирургия по Моху** является наиболее **затратно-эффективным** методом лечения **рака кожи**. Данный метод представляет собой послойную хирургическую резекцию опухоли с использованием микроскопа, что позволяет с высокой точностью определять границы опухоли и максимально сохранять окружающие ткани; заживление раны происходит вторичным натяжением. Среди прочих расходов в исследовании учитывались затраты на повторную операцию, пластику дефекта, а также затраты на лечение в случае рецидива заболевания. Согласно полученным данным, суммарные затраты на один случай для микрографической хирургии составили 805 долл., тогда как для стандартной хирургической техники – 1026 и 1200 долл. в зависимости от способа определения границ опухоли. Для стандартной операции, но выполненной в амбулаторном центре, затраты были максимальными и составили 2507 долл. Примечателен тот факт, что микрографическая хирургия обычно воспринимается как наиболее дорогой способ лечения рака кожи. Авторы исследования считают, что врачам следует быть более информированными об этом методе лечения, поскольку он обладает преимуществами с позиции как клинической, так и затратной эффективности.

Источник: *Dermatol Surg.*
2012;38:585-594.

» В России, как нигде в мире, распространено профилактическое обследование, отчасти напоминающее скрининговые программы в западных странах. Особенно часто обследуют на наличие злокачественных опухолей. При этом само обследование может принимать совершенно разные формы: это может быть инструментальный метод, например УЗ-диагностика, или определение уровня какого-либо биомаркера. Проблема в том, что подавляющее большинство процедур, которые применяются для скрининга, не имеют доказанной эффективности, но могут привести к нежелательным последствиям. Оказалось, что проблема злоупотребления скринингом актуальна и для развитых стран, например в США она возникла в отношении **рака яичников**. Опрос, проведённый среди более 1000 американских врачей первичного звена, показал, что около трети из них считают скрининг на рак яичников эффективным и предложили бы его своим пациенткам. Подобная практика идёт вразрез с имеющимися доказательствами, свидетельствующими, что вред от такого скрининга преобладает над пользой. По этой причине он не рекомендован к применению. Это относится как к УЗИ, так и к определению СА-125. На данный момент нет данных, доказывающих, что эти тесты позволяют спасти жизнь. Одно из самых крупных клинических испытаний PLCO показало, что вероятность умереть от рака яичника у женщин, проходивших ежегодный скрининг, такая же, как и у женщин, не проходивших его. При этом точность скрининга далека от идеальной: имеющееся заболевание выявлялось лишь в половине случаев, была относительно велика доля ложноположительных результатов (8,4 %), треть из которых привела к ненужному хирургическому лечению. Авторы опроса указывают

и на немалую стоимость диагностики: 80 долл. за определение СА-125 и 600 долл. за УЗИ (в России иной порядок цен). Также они отмечают низкий базовый риск рака яичников в течение жизни – порядка 1,5 % случаев у женщин в возрасте 60 лет и старше. Обсуждая результаты исследования, авторы снова обращают внимание на недостаточную осведомлённость врачей о доказательной медицине, приводящую к тому, что технология начинает применяться раньше, чем появляются подтверждения её эффективности. В отношении же рака яичников исследователи считают, что женщинам следует заняться «самообразованием», дабы представлять себе все риски и пользу от скрининга на это заболевание.

Источник: *Ann Intern Med.* 2012.
Feb 7; 156(3): 182-94.

» NICE опубликовал финальную версию отчёта о результатах оценки сразу трёх препаратов для лечения метастазирующего **колоректального рака**, прогрессировавшего после первой линии химиотерапии: **бевацизумаба**, **цетуксимаба** и **панитумумаба**. Ни один из трёх препаратов не был рекомендован к финансированию из средств NHS, поскольку ни один из них не соответствует применяемым в NICE критериям затратной эффективности. При этом все три, согласно инструкции, показаны для применения в качестве терапии второй или третьей линии. В отчёте, в частности, указывается, что имеющихся доказательств клинической эффективности бевацизумаба (одно РКИ и два наблюдательных исследования) недостаточно, чтобы оценить его возможное положительное влияние на выживаемость. По этой причине NICE даже не предпринимал попытки определить затратную эффективность данного препарата.

Оценка цетуксимаба основывалась на результатах одного РКИ, проведённого среди пациентов с метастазирующим колоректальным раком и с диким типом гена KRAS, резистентных к терапии первой линии. В сравнении с паллиативной терапией цетуксимаб увеличивал медиану и вероятность общей выживаемости на 9,5 и 4,8 мес., соответственно, ОЧ = 0,55 (95 % ДИ 0,41 - 0,74). Поскольку не было найдено сведений о сравнительных испытаниях комбинации цетуксимаб + иринотекан и паллиативной терапии, производитель предоставил результаты непрямого сравнения с использованием нерандомизированных клинических испытаний, однако последнее вызвало сомнения в отношении точности полученных результатов. При сравнении цетуксимаба с паллиативным лечением ICER на один дополнительный QALY составил 98 000 фунтов стерлингов, а при сравнении комбинации цетуксимаб + иринотекан и паллиативной терапии – 88 000 фунтов стерлингов.

Оценка панитумумаба осуществлялась на основании результатов анализа подгруппы пациентов, у которых был выявлен дикий тип KRAS и имелась резистентность к терапии первой линии. Результаты показали тенденцию к увеличению выживаемости без прогрессирования на 5 нед., однако разница не являлась статистически значимой. Из-за отсутствия дополнительных доказательств реальный размер эффекта от применения панитумумаба неизвестен. Более того, затраты в случае панитумумаба чрезвычайно высоки – ICER составляет порядка 110 000–150 000 фунтов стерлингов на QALY, – что не позволяет рекомендовать покупку препарата за счёт средств NHS.

NICE также обращает внимание на то, что в настоящее время существуют 6 других рекомендованных режимов лечения различных

стадий метастазирующего колоректального рака.

Источник: NICE (<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13094/57299/57299.pdf>).

» ASCO опубликовало свои предложения по **оптимизации и снижению стоимости** современной **онкологической помощи**, указав пять наиболее важных её недостатков. Наиболее противоречивым, тем не менее очень здравым, является призыв ограничить использование химиотерапии. Речь, правда, идёт лишь о части пациентов, в частности, с 3-4 функциональным классом по ECOG. В подавляющем большинстве случаев эти пациенты не включаются в клинические испытания, следовательно, нет серьёзных доказательств эффективности проводимой им химиотерапии. При этом практика показывает, что вплоть до наступления летального исхода они продолжают получать огромное количество различных схем «химии». Один из авторов инициативы считает, что подобная практика бессмысленна, поскольку вероятность эффективности лечения при прогрессировании опухоли после трёх линий химиотерапии явно мала. Например, вероятность ответа на терапию 3-й линии у пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого составляет 2 %, а на терапию 4-й линии 0 %. Таким образом, следует сосредоточиться на обеспечении наилучшей паллиативной помощи.

Другая рекомендация относится к ограничению использования дорогостоящих гранулоцитарных колониестимулирующих факторов. Современные рекомендации ASCO советуют применять их лишь у пациентов с высоким риском развития фебрильной нейтропении (как осложнения химиотерапии), тогда как в реальной практике они часто назначаются без достаточных на то показаний.

Оставшаяся часть рекомендаций фокусируется на ограничении использования визуальных методов диагностики у определённых групп пациентов. В частности, бессмысленно использовать ПЭТ, КТ и сцинтиграфию у пациентов с раком предстательной железы или раком молочной железы, выявленных и леченых на ранних стадиях и с низким риском метастазирования опухоли. Нет доказательств того, что применение перечисленных методов диагностики у данных пациентов позволяет обнаружить метастазы или увеличить выживаемость. Вдобавок, необходимо помнить о стоимости этих процедур, например для ПЭТ она составляет 2500–5000 долл..

Источник: J Clin Oncol. 2012. May 10;30(14):1715-24

УПРАВЛЕНИЕ И РЕГУЛИРОВАНИЕ

» Грядущее изменение системы здравоохранения США обсуждается уже не первый год. По большей части это связано с готовящимся к принятию законом о доступной медицинской помощи (в дословном переводе). Суть закона сводится к тому, что он обязывает всех американцев покупать полис медицинского страхования или платить пени, пока это не будет сделано. Данный закон уже вызвал огромное количество критики, предвещающей серьёзные негативные последствия, которые будут неизбежны в случае его принятия. Попытка оценить одно из них была предпринята в исследовании, проведённом Фондом врачей. Это крупная некоммерческая организация, которая представляет интересы врачей, популяризирует их работу, предоставляя различные гранты, проводя опросы и т.д. По сути она является *vox populi* врачебного сообщества США. Примечательно, что эта организация была создана

в рамках закона, направленного на защиту врачей от деятельности страховых компаний.

Результаты опроса, проведенного среди 500 молодых врачей, показали, что 57 % из них пессимистично настроены в отношении своей профессии. Среди них 34 % в качестве основной причины подобных взглядов назвали упомянутый закон. В качестве других причин указывалось на снижение размера возмещений, тоже являющееся частью реформирования системы здравоохранения, и на общее снижение заработка. Подобные результаты могут стать дополнительным аргументом против продвигаемого закона. Президент Фонда считает, что недовольство врачей – признак серьезных проблем в системе здравоохранения, несмотря на то, что количество поступающих в медицинские вузы США сейчас максимально и профессия врача остаётся привлекательной. Также он отметил, что обеспокоенность врачей происходящими изменениями связана с тем, что в решения, которые принимают врачи в своей деятельности, привносится серьезная экономическая составляющая. В частности, один из опрошенных врачей отметил в анкете, что предлагаемые изменения направлены не на отстаивание интересов пациента, а на отстаивание интересов экономики, пациент же при этом не рассматривается вовсе. Всё это до боли напоминает современное состояние здравоохранения одной большой постсоветской страны.

Источник: Medscape
(<http://www.medscape.com/viewarticle/761909>).

» Анонсировано создание **новой организации (фонда)** – Cancer Research Technology Pioneer Fund, деятельность которого направлена на **поддержку исследований новых противоопухолевых**

препаратов на этапе их разработки и ранних клинических исследований. Фонд финансируется крупнейшей благотворительной онкологической организацией Великобритании Cancer Research UK, а также Европейским инвестиционным фондом, по большей части принадлежащим Европейскому инвестиционному банку. Новый фонд призван бороться с проблемой так называемой «долины смерти». Суть проблемы в том, что из-за резкого сокращения инвесторами финансирования разработок, связанных с высоким риском финансовых потерь, многие небольшие биотехнологические компании, играющие огромную роль в современной системе разработки препаратов и получавшие ранее академические гранты или поддержку большой фармы, остались без средств для продолжения своих исследований. Есть основания ожидать, что «долина смерти» будет становиться только шире – отсюда и необходимость создания подобных фондов. Исполнительный директор нового фонда отмечает, что планируется финансировать лишь отдельные перспективные разработки противоопухолевых препаратов, нежели целые компании. Поддержка будет продолжаться до этапа клинических испытаний фазы II, когда препарат будет лицензирован каким-либо крупным производителем. По крайней мере две трети ресурсов нового фонда планируется использовать для развития разработок, сделанных учёными Cancer Research UK.

Источник: Reuters (<http://uk.reuters.com/article/2012/03/29/uk-britain-cancer-idUKBRE82S00120120329>).

» В США (а значит, и в мире) раскручивается весьма серьезная история о **фальсификации** одного известного противоопухолевого

препарата. О каком конкретно идёт речь? Правильно, о **бевацизумабе**. Одно из первых сообщений об обнаружении в продаже подделки появилось в феврале. Выявленный контрафакт внешне схож с оригиналом, однако в качестве производителя на этикетке указана компания Roche, которая отсутствует на оригинале (производителем является Genentech – дочерняя компания Roche). По информации FDA, упаковки с серийными номерами, начинающимися с B6010, B6011 и B86017, могут быть поддельными. Анализ состава подделки, проведённый в Roche, показал, что в ней отсутствует активный ингредиент (кому подделка, а кому и терапевтический аналог) и содержатся: поваренная соль, крахмал, цитрат, изопропанол, пропандиол, трет-бутанол, бензойная кислота и т.п. Через какое-то время был выявлен другой поддельный вариант бевацизумаба, продающийся под торговым названием, которое было зарегистрировано в Турции. В ходе проведённого международного расследования удалось установить, что подделка родом из Египта, а производящая организация находится где-то в пригороде Каира. Оттуда контрафакт через официальных дистрибьюторов в Швейцарии, Дании и Великобритании попал уже в США. Датский поставщик уже поспешил заявить, что не знал о наличии контрафакта в своих поставках, которые он, в свою очередь, получил от официального поставщика в Швейцарии. Всё это даёт основания считать, что появление поддельного бевацизумаба (или всё-таки терапевтического аналога?) вполне возможно и в России.

По общему мнению участвующих в этой истории официальных лиц, она свидетельствует о крайней незащищённости поставок лекарственных препаратов. В ходе расследования было выявлено

немало слабых мест в логистической цепи. В частности, очень трудно отслеживать препарат в процессе того, как он переходит из рук в руки. Египетская компания, которая выпускала подделку, не имела даже международной регистрации, тем не менее с лёгкостью продала свою продукцию дистрибьюторам в других странах.

Источник: Medscape
(<http://www.medscape.com/viewarticle/758677>,
<http://www.medscape.com/viewarticle/759338>,
<http://www.medscape.com/viewarticle/761504>).

» Проведено крайне интересное исследование, показавшее, к чему в действительности могут приводить меры, которые принимают регулирующие организации (в частности, речь идёт об FDA) в целях снижения негативного риска, обусловленного применением препаратов. Оказалось, что рекомендации по более интенсивному клиническому или лабораторному мониторингу препарата вели к уменьшению частоты его использования, тогда как само форсирование мониторинга было весьма умеренным и кратковременным. Рекомендации против совместного назначения препаратов в итоге дали нужный эффект, однако их выполнение происходило со значительной задержкой – от нескольких месяцев до нескольких лет. Рекомендации в отношении конкретных подгрупп пациентов, например определённой расовой принадлежности, иногда экстраполировались и на другие подгруппы. Рекомендации же, выпущенные более одного раза, по большей части уменьшали частоту использования новых препаратов. Всё это наглядно иллюстрирует сложность современного регуляторного процесса

в сфере лекарственных препаратов.

Источник: Medical Care
(http://journals.lww.com/lww-medicalcare/Abstract/publishahead/Impact_of_FDA_Drug_Risk_Communications_on_Health.99485.aspx)

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

» Получены впечатляющие результаты первого клинического испытания экспериментальной органосохраняющей методики лечения локализованного **рака предстательной железы**. Методика получила название **лампэктомии**, по аналогии с подобной операцией при раке молочной железы, и представляет собой селективную фокусную абляцию с использованием УЗ высокой интенсивности. Всего исследователями был пролечен 41 пациент. Ни у одного из них не развилось симптомов недержания мочи, возникающих в 5-20 % случаев стандартной операции или радиотерапии. Подавляющей частью пациентов (90 %) через год отмечена удовлетворительная эрекция, тогда как в 30-70 % случаев стандартного лечения наблюдается эректильная дисфункция. Более того, у 95 % пациентов (39 из 41) через 1 год не было обнаружено признаков рака (четверым из них абляцию проводили дважды). После лечения у 22 % пациентов отмечалось появление осадка в моче, у 17 % развилась инфекция, разрешившаяся самостоятельно. Примечательно, что для локализации опухоли использовалась МРТ, с прицельной биопсией. Важно также отметить, что 73 % пациентов находились в стационаре менее 24 ч. По мнению исследователей, полученные результаты свидетельствуют о больших перспективах методики и дают основания для проведения её крупномасштабных исследований. Они также считают, что выполненное исследова-

ние перспективно с точки зрения изменения диагностической практики рака предстательной железы: как уже было сказано, использовалась прицельная биопсия по результатам МРТ, вместо биопсии случайных участков, применяемой в настоящее время.

Источник: Lancet Oncol
([http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045-\(12\)70121-3/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045-(12)70121-3/abstract)).

» И опять про уникальный противоопухолевый препарат – **бевацизумаб**. Правда, его уникальность больше связана с неимоверным количеством нозологий, при которых предлагалось его использовать, нежели с реальной эффективностью. С начала 2012 г. появился целый ряд новостей об этом препарате, среди которых, как водится, есть плохие и... снова плохие. Опубликованы результаты РКИ CALGB 90401, в котором изучалась эффективность бевацизумаба у пациентов с метастатическим **раком предстательной железы**, прогрессирующем даже после хирургической андроген-депривации. В исследовании участвовали две группы пациентов, получавших бевацизумаб или плацебо дополнительно к доцетакселу и преднизолону. Результаты исследования показали, что бевацизумаб в сравнении с плацебо весьма скромно увеличивал медиану выживаемости без прогрессирования заболевания: 9,9 и 7,5 мес., соответственно, $p < 0,001$; кроме того, не было выявлено разницы между ним и плацебо по риску смерти от общих причин: медиана выживаемости 22,6 и 21,5 мес., соответственно, $ОЧ = 0,91$ (95 % ДИ 0,78; 1,05), $p = 0,181$. При этом лечение бевацизумабом сопровождалось выраженной токсичностью: риск нежелательных явлений 3 ст. и выше составлял 75,4 против 56,2 % в группе, получавшей пла-

цебо, $p < 0,001$, риск связанной с лечением смерти в сравниваемых группах равнялся 4,0 и 1,2 %, соответственно, $p = 0,005$.

Вторая неутешительная новость – дополнительное назначение бевацизумаба к стандартной химиотерапии не увеличивает вероятность выживания у пациентов старше 65 лет с распространённым немелкоклеточным **раком лёгкого**. По крайней мере, об этом свидетельствуют результаты проведённого ретроспективного когортного исследования в условиях реальной практики, включавшее 3 группы больных. Оно показало отсутствие увеличения вероятности общей выживаемости при сравнении комбинации бевацизумаб + карбоплатин + паклитаксел (группа 1) со стандартной терапией карбоплатин + паклитаксел, проводившейся у пациентов как до лицензирования бевацизумаба (группа 2): ОЧ = 0,93 (95 % ДИ 0,83; 1,06), – так и после (группа 3): 1,01 (95 % ДИ 0,89; 1,16). Медианы общей выживаемости составили 9,7, 8,9 и 8,0 мес., соответственно. Эти результаты противоречат данным опубликованного ранее РКИ ECOG 4599, на основании которого, собственно, FDA и выдало разрешение на применение бевацизумаба при соответствующих показаниях. Проблема в том, что в упомянутом РКИ – в отличие от ретроспективного исследования – лишь незначительная часть пациентов была в возрасте 65 лет и старше. Однако именно в этой возрастной группе выявляется подавляющая часть случаев рака

лёгкого. Это подчёркивает важность сохранения обобщаемости результатов клинических испытаний и необходимости разграничения понятий эффективности в условиях исследований и в условиях реальной практики.

Однако странствия и приключения бевацизумаба в стране Онкология далеки от завершения, и в новой итерации препарат будет пробовать победить **рак яичников**. Имеются результаты уже трех РКИ, посвящённых данной проблеме. Одно из них до боли напоминает описанный ранее пример: было показано увеличение вероятности выживания без прогрессирования заболевания на 28 %, при этом на момент проведения анализа не было показано увеличения вероятности общей выживаемости при использовании бевацизумаба. В другом исследовании эффект от препарата был найден лишь в одной из подгрупп, тем не менее авторы считают, что это является достаточным основанием для дальнейшего изучения препарата. Так или иначе, появилась очередная причина для будущих бурных дискуссий о пользе данного препарата.

Источники: J Clin Oncol. 2012. May 1;30(13):1534-40; JAMA. 2012. Apr 18; 307(15): 1593-1601; Medscape (<http://www.medscape.com/viewarticle/762036>).

» Из наиболее значительных последних достижений в онкологии стоит отметить появление препаратов для лечения светло-клеточного рака почки, которые позво-

лили серьёзно улучшить прогноз этого заболевания. Результаты нового небольшого клинического испытания показали, что назначение **сунитиниба** пациентам с **неоперабельным раком** почки позволяет **уменьшить** размеры **опухоли**. В исследовании участвовали 30 пациентов, у которых хирургическое лечение было невозможным из-за больших размеров опухоли, выраженной лимфаденопатии, венозного тромбоза или близости опухоли к жизненно важным структурам. Всем этим пациентам назначался сунитиниб. В 80 % случаев лечение, медиана длительности которого составляла 3 мес., привело к уменьшению опухоли с медианой 27 % по сравнению с исходным размером. Это позволило в дальнейшем провести резекцию опухоли у 45 % пациентов (13 человек). После операции повторное лечение сунитинибом потребовалось 3 пациентам.

Несмотря на положительные результаты исследования, авторы с осторожностью их интерпретируют, указывая, в частности, на то, что в нём применялись весьма субъективные критерии неоперабельности. Также к недостаткам исследования следует отнести отсутствие контроля и, следовательно, рандомизации. Тем не менее полученные данные позволяют считать оправданными дальнейшие исследования эффективности сунитиниба при лечении указанной категории больных.

Источник: J Urol. 2012. May; 187(5): 1548-1554.

Клинические исследования: показатели эффективности медицинских технологий, влияющих на время до изучаемого события

О. Ю. Реброва

НИИ клинико–экономической экспертизы и фармакоэкономики (НИИ КЭЭФ) Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Москва, Россия

В статье рассмотрены основные задачи, которые могут быть решены с помощью широко применяемого в клинических исследованиях анализа времени до события (анализа выживаемости). Методы обработки данных такого анализа позволяют оценивать: вероятность наступления изучаемого исхода к определенному моменту времени, время до наступления событий у определенной части пациентов, кумулятивную опасность, а также влияние одного или нескольких факторов на продолжительность времени до наступления изучаемого исхода. Приводятся определения таких показателей, как отношение медиан, величина опасности, отношение угроз (опасностей).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анализ времени до события, анализ выживаемости, отношение опасностей, отношение медиан, клинические исследования

Многие лечебные и профилактические медицинские технологии (вмешательства) влияют на частоту того или иного события – выздоровления, возникновения осложнений, инвалидизации, летального исхода и др. Соответствующие клинические исследования обычно имеют целью показать, что частота изучаемого события в основной группе больше (если событие позитивного характера) либо меньше (если событие негативного характера), чем в контрольной группе.

Однако существуют события, полностью предотвратить которые пока не представляется возможным, и они наступают в любом случае, независимо от применения той или иной медицинской технологии. Тем не менее новые вмешательства могут влиять на время до этого события, например:

- сокращать длительность заболевания (например, острого ринита);
- увеличивать время до возникновения следующего обострения или рецидива (например, при рассеянном склерозе);
- увеличивать время до начала прогрессирования заболевания (progression-free survival) (например, гепатита);
- увеличивать 5-летнюю выживаемость (например, при онкологических заболеваниях).

В таких исследованиях применяются специальные методы статистического анализа – т.наз. анализ времени до события (time-to-event analysis). Ранее такой подход было принято называть анализом выживаемости (survival analysis), поскольку изучалась преимущественно летальность.

Другая ситуация, требующая проведения анализа времени до события, складывается в тех случаях, когда изучаемые события возникают в течение слишком длительного времени, т.е. допустимое время исследования/наблюдения заведомо меньше времени, необходимого для возникновения события у каждого объекта выборки (нельзя дожидаться возникновения события у всех объектов). Так происходит при изучении влияния факторов риска или профилактических вмешательств на заболеваемость; пример тому – изучение влияния артериальной гипертензии (АГ) на частоту инсульта или влияния гипотензивной терапии в популяции пациентов с АГ на предотвращение инсульта.

Третья ситуация, когда может (и должен!) применяться анализ времени до события, – это клинические исследования вмешательств с большим выбыванием пациентов (в связи с высокой частотой нежелательных явлений, несоблюдением пациентом режима лечения и проч.).

Среди немедицинских областей, использующих анализ времени до события, можно назвать следующие:

- Страховой (актуарный) бизнес:
 - риски несчастных случаев;
- Экономика:
 - время эксплуатации модели автомобиля на рынке;

- контроль качества на производстве (время от-каза детали);
- Социология:
 - длительность супружеского брака;
 - выбывание студентов из вуза;
 - «текучка» кадров в организации.

Исследования времени до события могут быть проведены корректно только на синхронизированной когорте пациентов: включение участников в исследование должно происходить в строго определенный момент заболевания (например: при первом появлении симптомов или сразу после постановки диагноза, госпитализации, начала лечения, окончания послеоперационного периода и т.п.). Это не означает, что все пациенты должны быть включены в исследование одновременно, т.е. синхронизация относится не к абсолютному, а к относительному времени.

В том случае, если когорта не синхронизирована, возникает систематическая ошибка – смещение результата: пациенты с более ранним выявлением заболевания дольше живут за счет более раннего начала лечения, а не преимущества изучаемого метода лечения.

Кроме того, для выполнения данного вида анализа обязательно соблюдение следующих условий:

- выборка должна быть случайной и репрезентативной;
- наблюдения должны быть независимыми;
- в период исследования не должно происходить изменений в диагностике, лечении или процедурах наблюдения, т.е. критерии включения пациентов в исследование не должны изменяться;
- вероятность исхода не должна изменяться на протяжении исследования для всех исследуемых больных, т.е. не должно быть дополнительных вмешательств;
- случаи смерти, выбывания, включения должны происходить равномерно на всем периоде наблюдения, т.е. за время исследования не должно возникать каких-либо популяционных катаклизмов.

К окончанию исследования формируется 2 типа наблюдений:

1. Нецензурированные (завершенные, полные) наблюдения – пациенты, у которых изучаемое событие наступило в ходе исследования (в период наблюдения). В этом случае интервал времени до события известен, и он меньше продолжительности исследования.

2. Цензурированные (незавершенные, неполные) наблюдения – делятся на 2 вида:

2.1. Пациенты, у которых до окончания исследования событие не наступило. В этом случае интервал времени до изучаемого события неизвестен;

2.2. Пациенты, о которых неизвестно, наступило ли у них изучаемое событие или нет, т.е. выбывших по причинам, не связанным с изучаемым событием (например, вследствие смерти от других причин). В этом случае интервал времени до события тоже неизвестен, но зато известен интервал времени между включением субъекта в исследование и выбыванием из него, т.е. период, за который событие у данного пациента не наступило.

При анализе интервала времени до события могут решаться следующие задачи:

1. Оценка вероятности наступления изучаемого исхода к определенному моменту времени, оценка времени до наступления событий у определенной части пациентов, оценка кумулятивной опасности (описательная статистика).

2. Исследование влияния одного какого-либо фактора (например, лечения) на время до наступления изучаемого исхода (сравнение двух и более групп по времени до наступления события)

3. Анализ влияния нескольких факторов на время до наступления изучаемого исхода (регрессионный анализ).

Рассмотрим подробнее каждую из перечисленных задач.

1. Описательная статистика

Для решения данной задачи применяются следующие методы:

1. Построение таблиц дожития (life tables, актуарный метод) – применяется в том случае, если выборка достаточно велика (обычно в эпидемиологических исследованиях). В данном методе дата наступления изучаемого события определяется с точностью до определенного периода времени (месяца, года).

2. Метод Каплана-Мейера (Kaplan-Meier) - применяется в том случае, если выборка не очень велика, обычно в клинических исследованиях. При этом анализируются точные интервалы времени до наступления исхода у каждого пациента и строится т.наз. функция выживаемости (survival function) – убывающий ступенеобразный график (рис. 1А).

3. Метод Нельсон-Аалена (Nelson-Aalen) – позволяет строить кумулятивную функцию опасности (cumulative hazard rate function) – также ступенеобразный, но возрастающий график (рис. 1Б).

Используя метод Каплана-Мейера либо таблицы дожития, можно оценить следующие показатели:

- **вероятность наступления изучаемого события к определенному моменту времени** (сроку наблюдения), т.е. ту долю пациентов (в десятичных долях или процентах) в изучаемой когорте, у которых событие пока не наступило. В случае изучения летальных исходов этот

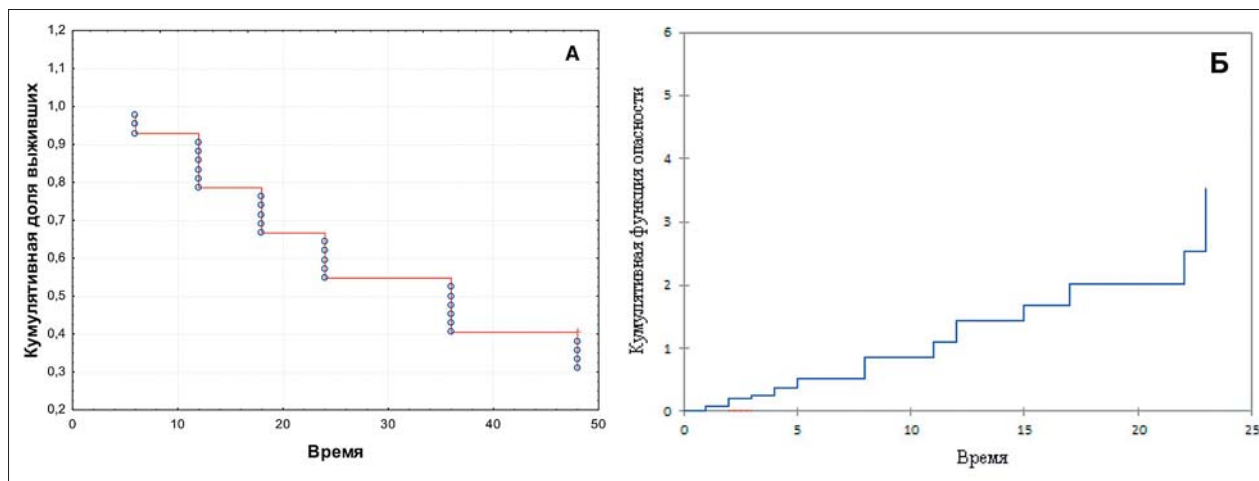


Рис. 1. (А). Убывающий график функции выживаемости (метод Каплана-Мейера). По оси абсцисс – время наблюдения, по оси ординат – доля пациентов, у которых изучаемое событие не наступило. (Б). Возрастающий график кумулятивной функции опасности (метод Нельсона-Аалена). По оси абсцисс – время наблюдения, по оси ординат – кумулятивная (накопленная) опасность (hazard, риск, угроза) события (cumulative hazard¹).

показатель называется **выживаемостью**. Чтобы определить эту долю для любого момента времени, нужно провести перпендикуляр из интересующей точки оси абсцисс (оси времени) к линии графика, а затем установить соответствующее значение на оси ординат (рис. 2). Разумеется, в статистических программных пакетах вычисления производятся точно, а не по рисунку;

- **время до наступления события у определенной части когорты.** Обычно оценивается медиана времени до события (медиана времени выживания, median survival time), т.е. период времени, в течение которого изучаемый исход произойдет у 50 % участников исследования. Определение медианы времени показано на рис. 3: на нем мож-

но видеть, какое значение на оси абсцисс (оси времени) соответствует на графике точке 50 % вероятности события в когорте. Таким же образом обычно вычисляются 25-й и 75-й процентиля времени до события, т.е. периоды времени, в течение которых события произойдут у 25 % и 75 % пациентов. Заметим, что вычисление 75-го процентиля зачастую невозможно, т.к. исследование заканчивается раньше, чем события произойдут у 75 % наблюдаемых больных. В общем случае возможно вычисление времени для любого процентиля когорты в пределах области наблюдаемых значений.

Метод Нельсона-Аалена позволяет аналогичным образом оценить **накопленную (кумулятивную) угрозу (опасность, риск) события в определенный момент времени** (см. рис. 1Б). Отметим, что угол наклона графика в определенный период наблюдения обычно обозначается английским термином hazard rate (величина угрозы, моментный показатель опасности по [1]). Данный показатель отражает вероятность события на определенном (обычно единичном) отрезке времени. Визуально он выглядит как угол наклона графика в конкретной точке. Как можно судить на основании рис.1Б, данная величина обычно не является постоянной на протяжении всего исследования.

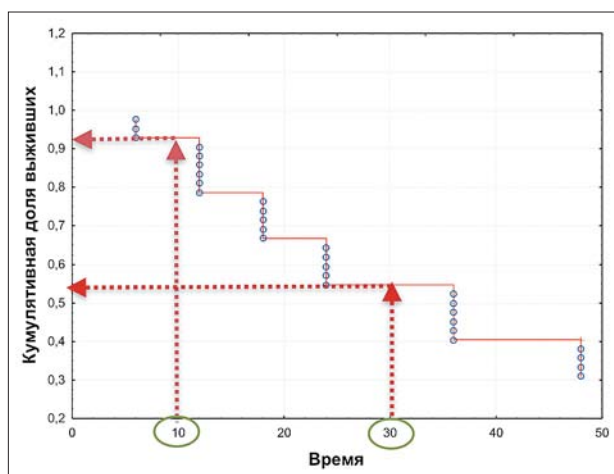


Рис. 2. Определение вероятности отсутствия события для заданных моментов времени наблюдения. По оси абсцисс – время наблюдения, по оси ординат – доля пациентов, у которых изучаемое событие не наступило.

¹ Англоязычный термин «hazard» довольно трудно точно перевести на русский язык. Наиболее точным переводом нам представляется «угроза (события)», а не «опасность (события)» (как в [1]), так как речь идет не о степени опасности самого события, а о вероятности его возникновения (угрозе). Вероятно, оптимальным был бы перевод как «риск», однако данный термин используется традиционно в другом смысле («отношение рисков» в случае одномоментной оценки исходов). Последняя проблема существует и в англоязычной терминологии.

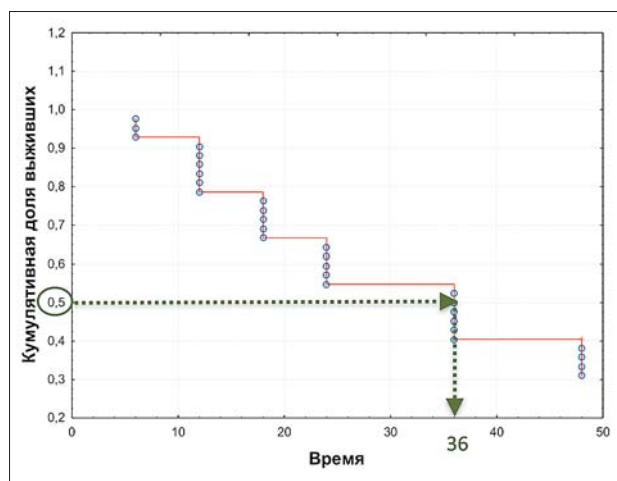


Рис. 3. Определение медианы времени до события. По оси абсцисс – время наблюдения, по оси ординат – доля пациентов, у которых изучаемое событие не наступило.

Приведем пример расчета величины угрозы (показателя опасности, hazard rate). Пусть исходная когорта состоит из 1000 больных. Если в 1-й месяц наблюдения умерло 20 больных, тогда угроза в 1-й месяц будет равна $20 / 1000 = 0,020$. Под наблюдением ко 2-му месяцу осталось 980 больных. Если во 2-й месяц умерло 18 пациентов, то угроза во 2-й месяц составит $18 / 980 = 0,018$. И т.д.

2. Исследование влияния одного фактора на время до наступления изучаемого исхода и на вероятность события

Воздействующим (влияющим) фактором может быть любой признак пациента (пол, возраст, тяжесть заболевания), однако чаще всего сравнивают влияния двух методов лечения на время до возникновения изучаемого события, т.е. фактически проводится сравнение двух (или более) групп по времени до наступления события. Пример: сравнение времени жизни при комбинированном и хирургическом методах лечения рака молочной железы. При решении такой задачи нужно прежде всего проверить исходную сопоставимость групп по всем тем факторам, которые потенциально могут влиять на величину эффекта (демографические, клинические, лабораторные, инструментальные характеристики). Далее производится построение функций выживания по методу Каплана-Мейера для каждой из двух (или более – по количеству значений группирующего признака) групп и анализируется их близость в статистическом смысле (рис. 4). Для выявления различий между группами используются статистические тесты, чаще всего непараметрические (нечувствительные к виду распределения), а именно: Гехана-Вилкоксона (Gehan's Wilcoxon), Кокса (Cox's), Кокса-Мэнтелла (Cox-Mantel), Пето (Peto), логранговый (log-rank).

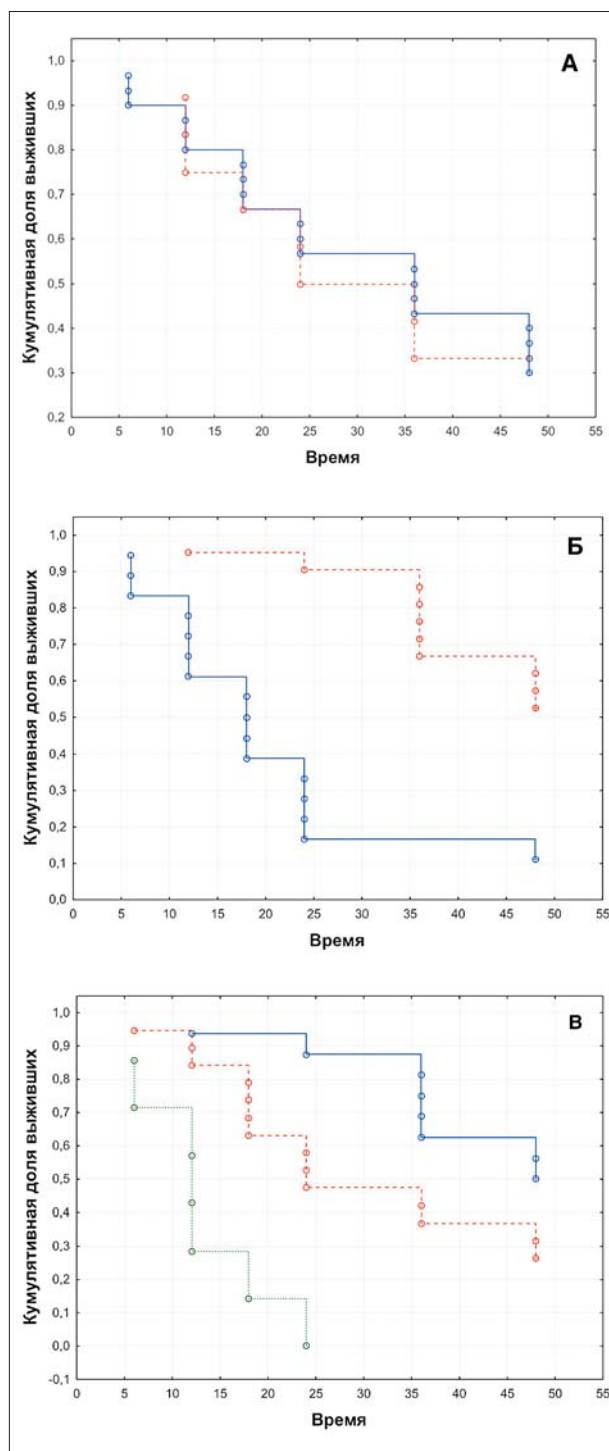


Рис. 4. Сравнение двух групп (А, Б) и трех групп (В) по выживаемости. Б, В - группы различаются по выживаемости, А – группы не различаются.

Результаты анализа обычно представляются в следующем виде:

- для каждой группы – медиана, 25-й и 75-й проценти (т.е. 1-й и 3-й квартили соответственно) времени до события, или сокращенно – $Me [Q_1; Q_3]$;
- отношение медиан (median ratio, MR) – арифметическое отношение значений медиан двух групп; по данному показателю судят об относительной величине эффекта в двух группах;

- название использованного статистического теста;
- вычисленный уровень значимости P . Если $P < 0,05$ (или другого порогового уровня значимости), принимается гипотеза о существовании статистически значимых различий между группами.

3. Исследование влияния нескольких факторов на время до наступления события

Довольно часто требуется определить, какие еще дополнительные факторы, помимо сопоставляемых методов лечения, влияют на время до наступления изучаемого исхода. Для решения такой задачи обычно используют математическое моделирование – многомерный регрессионный анализ (regression models). Среди регрессионных методов можно выделить следующие:

1. Параметрические:

- экспоненциальная регрессия – используется в случае экспоненциального распределения времен дожития;
- нормальная регрессия – используется в случае нормального распределения времен дожития;
- логнормальная регрессия – используется в случае нормального распределения логарифмов времен дожития.

2. Непараметрические, прежде всего регрессия пропорциональных рисков (опасностей, угроз) Кокса (Cox proportional hazards regression) – вид регрессии, не зависящий от вида распределения.

Последний из перечисленных методов – наиболее универсальный и, как следствие, наиболее популярный метод регрессионного анализа времени до события. Однако трудность состоит в том, что он основан на предположении о постоянстве такого показателя, как hazard ratio (HR) – отношение угроз, или опасностей, в сравниваемых группах, т.е. предполагается постоянство отношения скоростей убывания функции выживаемости Каплана-Мейера в каждой из групп или постоянство отношения скоростей возрастания кумулятивной функции опасности Нельсона-Аалена в каждой из групп.

Рассмотрим подробнее смысл понятия hazard ratio (отношение угроз, опасностей).

Hazard ratio (HR) – это отношение величины угрозы (hazard rate 1) в одной группе (например, в группе нового лечения) к величине угрозы (hazard rate 2) в другой группе (например, в группе контроля), т.е.

$$\text{Hazard Ratio} = \text{Hazard Rate 1} / \text{Hazard Rate 2}.$$

Например, при $HR = 2$ в каждой временной точке пациент из 1-й группы, у которого событие к определенному моменту времени не наступило, имеет в 2 раза большую вероятность испытать событие в следующий отрезок времени, чем пациент из 2-й группы.

Предположение о постоянстве HR заключается в том, что на протяжении наблюдения могут меняться величины угроз (hazard rate) в каждой из групп, но их соотношение остается постоянным.

Однако, к сожалению, предположение о независимости HR от времени (постоянстве HR) не всегда обоснованно. Судить об этом можно по графикам Каплана-Мейера. Если графики двух групп монотонно расходятся, то можно предполагать постоянство HR, а если то расходятся, то сближаются (а иногда – даже пересекаются, образуя петлю или «восьмерку»), то это явно свидетельствует о непостоянстве HR (рис. 5). Исключением могут быть финальные стадии исследований с крайне малым числом наблюдений.

В случае неправомочности предположения о постоянстве HR стандартный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса применять некорректно, а следует применять его модификацию с зависящими от времени предикторами (ковариатами).

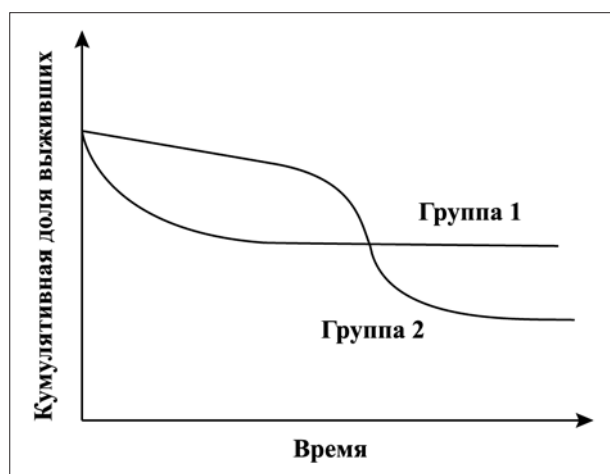


Рис. 5. Пример неправомочности предположения о постоянстве отношения угроз (HR).

В качестве результатов регрессионного анализа обычно бывают представлены следующие показатели:

- для каждой группы – медиана и квартили времени до события ($Me [Q_1; Q_3]$);
- отношение медиан времени до события (median ratio, MR);
- название использованного метода регрессионного анализа;
- уровень значимости P для регрессионной модели;
- оценки параметров модели;
- отношение опасностей (HR) и его 95 %-й доверительный интервал (ДИ).

Например, на рис. 6 из [2] приведен HR и его 95 % ДИ, и из этих данных можно вычислить отношение медиан ($54,9 : 34,8 = 1,58$) [2].

При интерпретации результатов модель признается статистически значимой, если рассчитанный уровень значимости $P < 0,05$ (или другой пороговой величины).

В метаанализе при обобщении результатов нескольких исследований эффектов какого-либо вмешательства, влияющего на время до события, обыч-

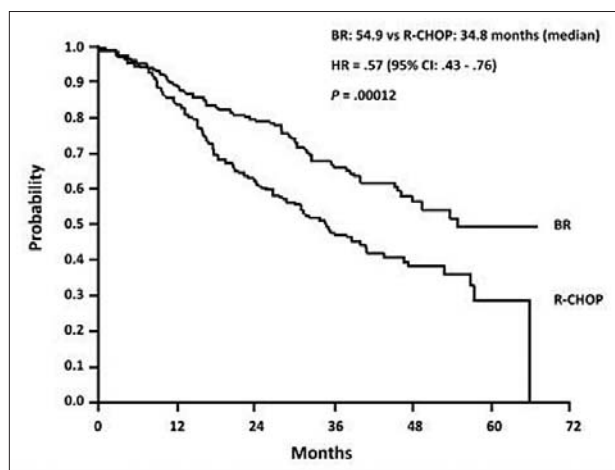


Рис. 6. Графическое представление результатов исследования [2]. Указаны точечная и интервальная оценка (95% доверительный интервал) для отношения угроз (HR), определены медианы времени до события (54,9 и 34,8) и уровень значимости для использованного статистического теста ($P = 0,00012$).

но строится т. наз. лесной график (forest-plot) для точечных и интервальных (95 % ДИ) оценок отношения угроз (HR), полученных в разных исследованиях (рис. 7).

Итак, анализ времени до события является мощным средством анализа данных, получаемых в клинических исследованиях различных вмешательств, изменяющих (увеличивающих или уменьшающих) время до изучаемого события. Он также позволяет предотвращать тенденциозность в выборе точки окончания исследования (при наиболее благоприятном для спонсора отношении частот событий в группах), объективизируя тем самым результаты клинических исследований.

Литература

1. Эпидемиологический словарь. Под ред. Д. М. Ласта. М., Открытый институт здоровья. 2009. 316 с.
2. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab is superior in respect of progression free survival and CR rate when compared to CHOP plus rituximab as first-line treatment of

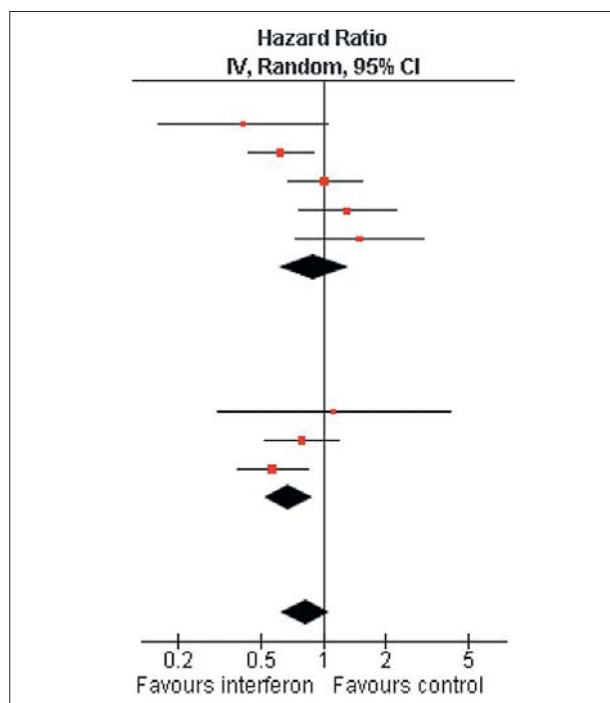


Рис. 7. Графическое представление результатов мета-анализа исследований вмешательства, влияющего на время до события [3].

patients with advanced follicular, indolent, and mantle cell lymphomas: final results of a randomized phase III study of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). Program and abstracts of the 51st American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 5-8, 2009; New Orleans, Louisiana. Abstract 405.

3. Baldo P, Rupolo M, Compagnoni A, et al. Interferon-alpha for maintenance of follicular lymphoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD004629. DOI: 10.1002/14651858.CD004629.pub2.

Сведения об авторе:

Реброва Ольга Юрьевна

зав. НИЛ биостатистики НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия, д-р мед. наук

Адрес для переписки:

Москва, 119435; ул. Россолимо, д. 14.

Телефон: +7 (499) 245-3807

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

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Evidence-Besed Medicine

Clinical studies: measures of efficacy of medical technologies that affect time to event

O. U. Rebrova

The article discusses the main tasks that time-to-event analysis (survival analysis), widely used in clinical studies, is suitable for. The output of such analysis can be used to evaluate the probability that the event will occur before a particular time point, time to event for a particular group of patients, cumulative hazard, and the impact of one or several factors on time to event. Such concepts as median ratio, magnitude of hazard and hazard ratio are explained.

KEY WORDS: time-to-event analysis, survival analysis, hazards ratio, median ratio, clinical studies.

Клинико-экономический анализ различных видов комбинированного и комплексного лечения рака почки, рака предстательной железы и мочевого пузыря

О. В. Зеленова

ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздравсоцразвития России), отделение организации планирования и управления научными исследованиями, Москва, Россия

Растущая заболеваемость онкоурологическими патологиями, такими как рак предстательной железы, рак почки и мочевого пузыря, а также улучшающаяся диагностика данных патологий, приводит к более частому выявлению опухолей на ранних стадиях, предоставляет возможность производить органосохраняющие операции и использовать системное воздействие, что, в общем, приводит к увеличению продолжительности жизни данных пациентов. Однако при позитивном тренде необходимо учитывать те материальные издержки, которое несет система здравоохранения т.к. увеличение продолжительности жизни влечет за собой увеличение количества пациентов, нуждающихся в современных методах оперативного и лекарственного лечения. Проведение дополнительных клинико-экономических исследований позволит решить вопрос о целесообразности использования тех или иных методов лечения в рутинной практике врачей онкологов. Для решения этого вопроса нами проведено исследование методом «затраты-эффективность» различных комбинированных и комплексных методик лечения онкоурологических патологий, таких как рак предстательной железы, рак мочевого пузыря и рак почки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак предстательной железы, рак мочевого пузыря, рак почки, адьювантное лечение, неоадьювантное лечение, клинико-экономический анализ, инкрементальный показатель «затраты/эффективность».

Заболеваемость раком предстательной железы, раком почки и мочевого пузыря неизменно растет. Трудности с диагностикой на ранних стадиях в силу неоднозначности симптомов проявления, ведущие к выявлению запущенных форм и стадий, требует повсеместной онкологической настороженности. В то же время своевременная и точная диагностика дает возможность улучшить показатели общей и безрецидивной выживаемости за счет применения новых комбинированных и комплексных подходов в лечении этих сложных заболеваний на ранних стадиях. Основной целью нашего исследования было проведение клинико-экономического анализа различных методов лечения рака почки, предстательной железы и мочевого пузыря для предоставления практических рекомендаций к использованию методик в рутинной практике базируясь не только на клинической эффективности, но и на оценке затрат и их целесообразности при каждой патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования служили данные клинических исследований, проведенные в МНИОИ им. П. А. Герцена за период с 2005 по 2010 годы. Количество пациентов, принявших участие в исследовании, составило 450 человек, из них: рак почки (РП) – 140, рак предстательной железы (РПЖ) – 130 и рак мочевого

пузыря (РМП) – 180 пациентов. Нами были рассчитаны показатели прямых затрат на диагностику и лечение при каждой патологии и проведен анализ «затраты-эффективность» всех методов лечения, актуальных и применяемых в данное время в рутинной практике института.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

По данным ВОЗ РМП в структуре онкологических заболеваний составляет около 4 %, занимая лидирующее место (70 %) среди опухолей мочевого тракта и второе место среди опухолей мочеполовой системы. Сохраняется ежегодная тенденция к росту заболеваемости РМП, особенно в индустриально развитых странах. Ежегодно регистрируется более 73 000 новых случаев заболевания в Европе и более 60 000 в США, а умирает в мире от РМП около 132 000 человек в год [1]. В 2005 году в Российской Федерации число больных с впервые установленным диагнозом составило 11 939 человек, а прирост заболеваемости за 10 лет в абсолютном выражении превысил 2500 человек. В конце 2005 года в онкологических учреждениях Российской Федерации под наблюдением находились 65 339 больных РМП, и лишь 29 502 (45,2 %) из них в течение 5 лет [2]. Все чаще эта патология встречается у людей трудоспособного возраста, что делает

актуальной проблеме разработки новых подходов к ее лечению с возможностью выполнения органосберегающих операций.

Наиболее часто (70-80 %) встречаются поверхностные опухоли мочевого пузыря, распространяющиеся в пределах слизистого и подслизистого слоев – Tis, Ta, T1, которые в большинстве случаев (50-90 %) рецидивируют, причем у 50 % больных рецидивы возникают в течение первого года, после проведенного хирургического вмешательства, трансуретральной резекции (ТУР), что обусловлено вовлечением в процесс всей слизистой органа. До 80 % рецидивных опухолей остаются в пределах слизистого или подслизистого слоев, 20-30 % из них проникают в мышечный слой, увеличивая риск последующей лимфогенной и гематогенной диссеминации процесса [3]. Инвазивный РМП, на долю которого на момент первичного установления диагноза приходится около 30 % опухолей, характеризуется исходно агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом с высоким риском раннего возникновения экстраорганных очагов заболевания. Если больным инвазивным РМП не проводить противоопухолевого лечения, то более 85 % из них умрут в течение ближайших 2 лет от прогрессирования процесса [4]. Кроме того, несмотря на потенциальную curaбельность инвазивного РМП при использовании только оперативного лечения, у половины оперированных больных развиваются отдаленные метастазы, и они погибают от прогрессирования заболевания. Таким образом, более 50 % больных РМП в комплексе лечебных мероприятий на одном из этапов требуют назначения дополнительного системного воздействия. Цистэктомия оказывается неадекватным объемом лечения для 50 % больных [5]. Неудовлетворительные результаты лечения, в том числе в отношении обеспечения качества жизни больных, и низкая выживаемость обуславливают актуальность разработки комбинированных подходов к лечению инвазивного РМП с включением лекарственной противоопухолевой терапии на различных этапах. При этом химиотерапия может быть использована как до хирургического вмешательства (неoadъювантная химиотерапия), так и после операции (адъювантная химиотерапия). Ответ опухоли на проведенную неoadъювантную химиотерапию с последующим оперативным вмешательством является значимым прогностическим фактором в отношении выживаемости. Так, в исследовании T.A. Splinter [6] при медиане наблюдения 25 месяцев выживаемость больных инвазивным РМП, ответивших на предоперационную химиотерапию, составила 91 % в сравнении с 37 % больных в группе не получавших ее. Метаанализ 11 международных рандомизированных исследований, объединявших более 3000 больных, показал, что применение полихимиотерапии на основе платиновых производных до операции приносит дополнительный

выигрыш в плане 5-летней выживаемости у больных с местным распространением РМП. На 14 % снижается риск смерти, связанной с заболеванием и к 5 годам абсолютный прирост в выживаемости составляет 5 % [7]. Кроме того, достижение полной морфологической ремиссии после проведенной на 1-м этапе ПХТ является одним из наиболее важных прогностических факторов в отношении выживаемости.

В исследовании МНИОИ им. П. А. Герцена эффективности неoadъювантной химиотерапии с применением гемцитабина и платиновых производных с последующим выполнением органосберегающей операции было включено 140 человек из них 80 человек, образовали первую группу и 60 вторую [8]. Стадия процесса (в том числе оценка глубины инвазии), гистологическая структура опухоли, оценка противоопухолевого эффекта лечения определялись с помощью цистоскопии с биопсией, ультразвукового исследования, компьютерной томографии, **остеосцинтиграфии** костей скелета, рентгенологического исследования. В связи с тем, что всем больным выполнялся органосберегающий объем оперативного вмешательства (чрезбрюшинная резекция мочевого пузыря), на этапе первичного обследования производилась флуоресцентная диагностика с целью выявления дополнительных опухолевых очагов. Всем больным в первой группе после постановки диагноза и степени распространенности процесса назначалась предоперационная химиотерапия с включением гемцитабина и производных платины. 70 больным химиотерапия проведена в режиме: гемцитабин 1250 мг/м² в виде 30-минутной внутривенной инфузии в 1-й и 8-й дни, цисплатин в дозе 100 мг/м² в 1-й день с общепринятой методикой гипергидратации. 10 больным химиотерапия назначалась по схеме: гемцитабин 1250 мг/м² в виде 30-минутной внутривенной инфузии в 1-й и 8-й дни, оксалиплатин в дозе 100 мг/м², разведенный на 5 % глюкозе в виде 2-4-часовой внутривенной инфузии. Каждое введение химиопрепаратов сопровождалось назначением антиэметиков. Интервал между курсами составлял 3 недели. Всего проводилось 2 курса предоперационного лечения. Всего было проведено 160 курсов предоперационной химиотерапии, 140 из которых проведено комбинацией гемцитабина и цисплатина, а в 20 курсах цисплатин был заменен на оксалиплатин. Оценка лечебного эффекта проводилась через 2 недели после завершения 2-го курса терапии и включала контрольную цистоскопию, УЗИ органов малого таза, брюшной полости, забрюшинного пространства, паховых областей. Токсические реакции при проведении неoadъювантной химиотерапии были прогнозируемыми и не требующими коррекции. Гематологическая токсичность не зарегистрирована, что, вероятно, связано с небольшим количеством курсов лечения и общим хорошим состоянием больных. Отмечался некоторый

Таблица 1. Показатели выживаемости в двух группах различных подходов комбинированного лечения

Вид лечения	Годичная выживаемость		3-летняя выживаемость		5-летняя выживаемость	
	Общая	Безрецидивная	Общая	Безрецидивная	Общая	Безрецидивная
H + O + A	74 (100 %)	69 (93,2 %)	74 (100 %)	66 (89,2 %)	71 (95,9 %)	56 (75,7 %)
O + A	60 (100 %)	53 (88,3 %)	59 (98,3 %)	43 (71,7 %)	52 (86,6 %)	37 (61,7 %)

O – оперативное лечения; A – адьювантная ПХТ; H – неоадьювантная ПХТ

рост уровня гемоглобина, видимо, вследствие прекращения гематурии. Гриппоподобный синдром 1-й степени и тошнота 1-й степени, несмотря на применение антиэметиков развились на 30 (18,8 %) и 53 (33,1 %) курсах соответственно. Повышения уровня трансаминаз, мочевины и креатинина не наблюдалось ни в одном случае.

Вторая группа пациентов (60 человек) получала адьювантную химиотерапию после оперативного вмешательства, которое проводилось на 1 этапе комбинированного лечения. Всем больным химиотерапия назначалась в ранее приведенном режиме: гемцитабин 1250 мг/м² в 1-й и 8-й дни и цисплатин в дозе 100 мг/м² в 1 день с общепринятой методикой гипергидратации. Каждое введение химиопрепаратов сопровождалось назначением антиэметиков. Интервал между курсами составлял 3 недели. Всего проводилось 5 курсов послеоперационной химиотерапии. Оценка лечебного эффекта проводилась через 2 недели после завершения 2 и 5 курсов терапии, далее 1 раз в 3 месяца, и включала контрольную цистоскопию, УЗИ органов малого таза, брюшной полости, забрюшинного пространства, паховых областей. Больные обеих

групп получили абсолютно равное по объему химиотерапевтическое лечение.

Анализ показателей общей и безрецидивной выживаемости (табл. 1) в зависимости от вида комбинированного лечения показал, что комбинированное лечение с назначением 2 курсов неоадьювантной химиотерапии с последующим выполнением радикального хирургического вмешательства и дополнительными 3 курсами адьювантной химиотерапии имеет преимущество перед комбинированным лечением с выполнением на 1-м этапе радикальной операции и последующими 5 курсами адьювантной химиотерапии по показателям общей и безрецидивной выживаемости при общем равном количестве курсов лекарственной терапии, замена цисплатина на оксалиплатин является адекватной и не приводит к снижению лечебного эффекта [8].

Основной целью клинико-экономического анализа являлось проведение сравнительной оценки различных вариантов комбинированного лечения инвазивного рака мочевого пузыря на основе клинической эффективности, представленной в исследовании. Для оценки клинико-экономической эффективности альтернативных методов химиотерапевтического лечения РМП

Таблица 2. Затраты на проведение химиотерапии в зависимости от типа комбинированного лечения в расчете на 1 пациента

Вид лечения	Средняя цена, руб.	Количество курсов	Частота предоставления	Затраты на ПХТ на 1 пациента, руб.
Группа 1: H + O + A				
Неоадьювантная ПХТ				
Гемцитабин 1500 мг	6 458,10	2	1,00	12 916,20
Гемцитабин 1000 мг	4 775,76	2	1,00	9 551,52
Цисплатин 200 мг	909,23	2	0,90	1 636,61
Оксалиплатин 200 мг	14 894,57	2	0,10	2 978,91
Адьювантная ПХТ				27 083,25
Гемцитабин 1500 мг	6 458,10	3	1,00	19 374,30
Гемцитабин 1000 мг	4 775,76	3	1,00	14 327,28
Цисплатин 200 мг	909,23	3	1,00	2 727,69
				36 429,27
Всего затраты на ПХТ				63 512,52
Группа 2: O + A				
Гемцитабин 1500 мг	6 458,10	5	1,00	32 290,50
Гемцитабин 1000 мг	4 775,76	5	1,00	23 878,80
Цисплатин 200 мг	909,23	5	1,00	4 546,15
Всего затраты на ПХТ				60 715,45

O – оперативное лечения; A – адьювантная ПХТ; H – неоадьювантная ПХТ

Таблица 3. Расчет показателя приращения эффективности затрат (CER_{incr}) в гипотетической когорте пациентов при использовании различных ПХТ

Вид лечения	Затраты на ПХТ на 1 пациента, руб.	Число пациентов в группе	Эффективность терапии	Затраты на ПХТ в группе, руб.	Разница в затратах, руб.	Разница в эффективности, %	CER_{incr}
O+A	60 715,45	100	86,6	6 071 545	–	–	–
H+O+A	63 512,52	100	95,9	6 351 252	279 706,80	9,3	30 076

A – адьювантная ПХТ, H – неоадьювантная ПХТ, O – оперативное лечение.

был использован метод «затраты-эффективность» по показателю приращения эффективности затрат. При этом были учтены средние затраты на проведение химиотерапии в расчете на гипотетическую когорту пациентов из 100 человек и эффективность их лечения при использовании сравниваемых схем химиотерапии. Затраты на химиотерапевтическое лечение были рассчитаны с учетом назначенного режима ПХТ. В качестве источника информации о ценах использовались сведения государственного реестра о предельных отпускных ценах на препараты. Исходя из данных реестра, для каждого лекарственного средства была рассчитана средняя оптовая цена с учетом НДС (табл. 2).

Согласно полученным результатам, затраты на химиотерапевтическое лечение в режиме проведения 2 курсов неоадьювантной терапии до хирургического вмешательства и 3 дополнительных курсов адьювантной терапии после выполнения операции составили 63 512,52 руб. Стоимость 5 курсов адьювантной терапии, проводимых после операции, составила 60 715,45 руб. При этом каждый пациент в любой из групп получил всего 5 лечебных курсов терапии. С точки зрения экономической обоснованности для принятия решения был рассчитан инкрементальный показатель затрат, отражающий объем дополнительных финансовых вложений для достижения дополнительной единицы эффективности при использовании более дорогого метода лечения, которая определяется на основании показателя приращения затрат, рассчитанного по формуле:

$$CER_{incr} = (DC1 - DC2) / (Ef1 - Ef2),$$

где DC (direct cost) - затраты на терапию, Ef - эффективность применения терапии, CER_{incr} (incremental cost effectiveness ratio) – показатель приращения эффективности затрат [27].

Для расчета показателя приращения затрат в качестве критерия клинической эффективности была выбрана общая 5-летняя выживаемость, представленная выше в таблице 1.

Согласно полученным данным (табл. 3), дополнительные вложения на повышение эффективности лечения, достигаемое при использовании химиотерапии в режиме до и после проведения операции, составляют 30 076 руб.

Платиносодержащий препарат оксалиплатин уже давно занял свое место в схемах ПХТ различных онкологических патологий. Он является химическим аналогом цисплатина, но обладает иным спектром действия. Оксалиплатин – стереоизомер цисплатина, в его молекуле окружающие центральный атом платины лигандами (оксалат и диаминоциклогексан), расположенны в транс-положении. Как и многие другие производные платины, оксалиплатин взаимодействует с ДНК, образуя внутри- и межспиральные сшивки, что блокирует ее синтез и последующую репликацию. Клинически значимое увеличение общей и безрецидивной выживаемости заставляет клиницистов все чаще рассматривать возможность замены цисплатина на оксалиплатин. Единственным препятствием является цена препарата: как показано нами в табл. 2 стоимость упаковки цисплатина составляет 909 руб., в то же время стоимость оксалиплатина в 16 раз больше. Поэтому одним из интересующих нас вопросов был следующий: как изменится показатель приращения эффективности затрат при такой замене одного препарата на другой, причем только при проведении ПХТ до операции (неоадьювантная ПХТ).

Замена цисплатина на оксалиплатин при проведении химиотерапии до оперативного вмешательства потребует дополнительных вложений в размере 300 760 руб. в расчете на 1 пациента (табл. 4). Является ли данная сум-

Таблица 4. Расчет показателя приращения эффективности затрат (CER_{incr}) в гипотетической когорте пациентов при замене цисплатина на оксалиплатин в неоадьювантном режиме ПХТ

Вид лечения	Затраты на ПХТ на 1 пациента, руб.	Число пациентов в группе	Эффективность терапии	Затраты на ПХТ в группе, руб.	Разница в затратах, руб.	Разница в эффективности, %	CER_{incr}
O+A	60 715,45	100	86,6	6 071 545	–	–	–
H+O+A	88 686,13	100	95,9	8 868 613	2 797 068	9,3	300 760

A – адьювантная ПХТ, H – неоадьювантная ПХТ, O – оперативное лечение.

ма слишком большой или приемлемой должны решать специалисты онкологи и главные врачи. Возможно клинические улучшения и преимущества в эффективности оксалиплатина, которые могут быть выявлены в последующих клинических исследованиях, позволят положительно решить вопрос о целесообразности закупки платиносодержащих препаратов для лечения больных раком мочевого пузыря.

Таким образом, комбинированное лечение, состоящее из двух курсов неоадъювантной химиотерапии, последующего радикального хирургического вмешательства и трех дополнительных курсов адъювантной химиотерапии имеет преимущество перед комбинированным лечением с выполнением на 1-м этапе радикальной операции и последующими 5 курсами адъювантной химиотерапии. При общем равном количестве курсов лекарственной терапии замена цисплатина на оксалиплатин влечет за собой значительные расходы, вопрос о необходимости которых должны решать клиницисты и управляющие ЛПУ.

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

РПЖ занимает 2-е место в структуре онкологической заболеваемости и смертности у мужчин в США и странах Западной Европы. Наблюдается исключительно быстрый прирост ежегодной заболеваемости РПЖ, составляющий 3 % в год. Такая динамика позволяет прогнозировать удвоение количества регистрируемых случаев к 2030 году. Заболеваемость в РФ также имеет неуклонный рост. По прогнозам онкологов из тысячи сорокалетних мужчин на протяжении предстоящей им жизни 10 рискуют заболеть РПЖ, а 7 умереть от этого заболевания. Смертность от РПЖ составляет 2,9 % и занимает 2-е место после рака легкого среди прочих онкологических заболеваний в нашей стране [9, 10]. Увеличение продолжительности жизни в большинстве экономически развитых стран создает тенденцию к общемировому старению населения и опосредованно к росту заболеваемости. В США в 2006 году выявлено 234 460 новых случаев РПЖ, а 27 350 больных умерли от этого заболевания [11].

Развитие РПЖ состоит из двух основных фаз: гормоночувствительной и гормонорефрактерной. Гормональная терапия в том или ином виде является первой линией терапии, приводящей к редукции опухоли. Продолжительность ответа на гормональ-

ную терапию в среднем составляет 12-18 месяцев, а последующие линии гормонального лечения обеспечивают незначительное клиническое улучшение с длительностью менее 6 месяцев и сомнительным влиянием на продолжительность жизни. Большинство опухолей становятся гормонально рефрактерными уже после первой линии гормональной терапии [12]. Развитие гормонорезистентного РПЖ является очередным этапом единого процесса, что в целом характерно для любой гормонально чувствительной опухоли при использовании гормональной терапии. За последние 10-15 лет предпринималось немало попыток улучшить результаты лечения больных РПЖ путем использования различных препаратов, активных при других видах злокачественных новообразований – винбластин, этопозида, доксорубицина, 5-фторурацила в сочетании с лейковорином, гемцитабина, оксалиплатина. Однако стандартом лечения данной категории больных оставалась комбинация митоксантрона и преднизолона, которая позволяла добиться у 30 % больных, имеющих болевой синдром в костях, уменьшения уровня болей, при этом, не оказывая никакого влияния на продолжительность жизни по сравнению с симптоматической терапией [13, 14]. По результатам различных клинических исследований наилучшие перспективы оказались связаны с разработкой комбинаций на основе таксановых производных в сочетании с препаратами группы бисфосфонатов и препаратами общего действия. В 2004 году были опубликованы результаты 2-х рандомизированных международных исследований, продемонстрировавших преимущества лечебных комбинаций с включением доцетаксела, впервые позволивших не только добиться непосредственного лечебного эффекта, но и увеличить продолжительность жизни больных. По результатам исследования TAX 327 было показано, что доцетаксел, вводимый в 3-недельном режиме, позволяет добиться увеличения выживаемости больных на 24 % по сравнению с терапией паклитаксел + митоксантрон, назначение доцетаксела приводит к достоверному увеличению продолжительности жизни: 18,9 месяцев в 1-й группе; 17,4 месяца во 2-й группе по сравнению с 16,5 месяцев в 3-й группе [15].

На базе отделения химиотерапии МНИОИ им. П. А. Герцена было проведено исследование клиничес-

Таблица 5. Клиническая эффективность различных схем ПХТ на основе таксановых производных ГРПЖ

Показатели	Паклитаксел 135 мг/м ² + митоксантрон 12 мг/м ² + преднизолон	Таксотер 75 мг/м ² 1 раз в 3 недели	Таксотер 30 мг/м ² еженедельно
Медиана продолжительности жизни, мес.	16,3	19,0	17,3
Снижение ПСА > 50 %	32 %	45 %	48 %
Уменьшение болей	22 %	35 %	31 %

Таблица 6. Стоимость диагностических исследований до начала лечения в расчете на 1 пациента

Вид исследования	Стоимость диагностического комплекса, руб.
Остеосцинтиграфия костей скелета	2 000
КТ органов малого таза	3 000
КТ брюшной полости	3 000
КТ грудной клетки	3 000
Рентгенография грудной клетки	480
Цитологические исследования	1 006
Измерение уровня ПСА	400
Всего	12 886

кой эффективности и токсичности ХТ на основе таксановых производных, в которое вошли 130 больных гормонорезистентным РПЖ, после различных линий гормональной терапии [16]. Больным проводилась адекватная гормональная депривация: орхэтомия или введение гозерелина. Клиническая эффективность, полученная в ходе исследования, представлена в таблице 5. У всех пациентов зарегистрирована метастатическая форма заболевания с тотальным поражением костей скелета, наличием метастазов в висцеральных органах, лимфатических узлах, а также рецидивной опухоли в ложе удаленной ранее предстательной железы. Распространенность процесса устанавливалась на основании данных остеосцинтиграфии костей скелета, УЗИ (в том числе с применением ректального датчика) и КТ органов малого таза, брюшной полости, рентгенографии и КТ органов грудной клетки, цитологического исследования пунктатов очаговых поражений висцеральных органов, лимфатических узлов, костного мозга. До начала и в процессе лечения проводилось измерение уровня ПСА в крови. В последующем был проведен клинико-экономический анализ основной задачей которого рассчитать прямые медицинские затраты на различные схемы ПХТ у данной группы больных.

Нами проанализированы следующие виды затрат: диагностические, лечебные и госпитальные. Рассмотрим затраты на диагностику до лечения. Так как клиническое исследование проводилось на базе МНИОИ

им. П. А. Герцена, для расчета затрат на диагностические методы был взят прейскурант цен именно данного ЛПУ (табл. 6).

Исходя из объемов выполняемых исследований затраты на проведение диагностического комплекса до начала лечения в расчете на 1 пациента составили 12 886 руб. Затраты на диагностические исследования в процессе лечения были выше в два с половиной раза и составили 31 200 руб., т.к. исследования повторялись 1 раз в месяц или 1 раз в два месяца терапии (табл. 7). В итоге общие затраты на диагностику для всех групп в нашем исследовании составили 44 086 руб. на человека.

Пациенты, включенные в исследование, были разделены на 3 группы, с учетом назначенного химиотерапевтического лечения. Первой группе больных (50 человек) химиотерапия проводилась в режиме: паклитаксел 135 мг/м² в/в на фоне стандартной методики премедикации и митоксантрон 12 мг/м² в/в в первый день. Дополнительно все больные получали преднизолон 10 мг в сутки *per os*. Проводилось 6 курсов лечения с интервалом 3 недели. Вторая группа больных (50 человек) получала химиотерапию в режиме: доцетаксел 75 мг/м² в/в с общепринятой методикой премедикации. Всего проводилось 6 лечебных курсов с интервалом 3 недели. Больные этой группы также получали параллельно лечение преднизолоном и бисфосфонатами. Отдельную третью группу составили 30 больных старшей возрастной группы (старше 70 лет, ECOG > 1), которым лечение проводилось в еженедельном режиме доцетакселом 30 мг/м² в течение 5 недель с последующим 2-х недельным перерывом. Лечебные курсы повторялись трижды, так что общая продолжительность лечения составила 18 недель. Всем больным проводилось лечение бисфосфонатами и назначался преднизолон. Больным, у которых в начале лечения уровень гемоглобина составлял менее 100 г/л, параллельно с началом химиотерапии и на протяжении всего лечения вводился эритропоэтин.

Результаты лечения оценивались по динамике уровня ПСА, щелочной фосфатазы, объему анальге-

Таблица 7. Стоимость диагностических исследований, оценивающих результаты лечения, в расчете на 1 пациента

Вид исследования	Цена за услугу, руб.	Частота исследования	Стоимость диагностического комплекса, руб.
Измерение уровня ПСА	400	6	2 400
Измерение уровня щелочной фосфатазы	110	6	660
ТРУЗИ	900	3	2 700
Радионуклидная визуализация скелета	2 000	3	6 000
Рентгенография грудной клетки	480	3	1 440
КТ органов малого таза	3 000	3	9 000
КТ брюшной полости	3 000	3	9 000
Всего			31 200

зирующей терапии, а также данным скintiграфии или КТ при наличии изолированных костных метастазов. Дополнительно проводилось УЗИ или КТ брюшной, грудной полостей или малого таза, ТРУЗИ (трансуретральное ультразвуковое исследование) при наличии висцеральных очагов поражения и метастатически измененных лимфатических узлов. Уровень ПСА и щелочной фосфатазы оценивался перед каждым курсом лечения. УЗИ, рентгенография и КТ выполнялись после 2, 4 и 6 курсов терапии, скintiграфия костей скелета на старте лечения, далее через 4 и 7 месяцев от начала лечения. Результаты лечения оценивались после завершения 6 курсов лечения у больных 1 и 2 групп и после 18 недель лечения у больных третьей группы. Эффективность терапии оценивались после завершения курсов лечения. Лечебный выигрыш, включающий стабилизацию опухолевого процесса составил в 1-й группе 58 % (29 пациентов, в т.ч. 22 – с частичной регрессией и 7 – со стабилизацией процесса); во 2-й группе 76 % (38 пациентов, в т.ч. 23 – с частичной регрессией и 15 – со стабилизацией процесса); в 3-й группе 50 % (15 пациентов, в т.ч. 12 – с частичной регрессией, 2 – со стабилизацией процесса, 1 пациент с полной регрессией). Наибольшая медиана продолжительности жизни была зарегистрирована у больных, получавших лечение доцетакселом в 3-х недельном режиме. Наименьшая медиана продолжительности жизни наблюдалась в группе комбинированной химиотерапии паклитакселом и митоксантроном, которая составила 16,3 мес. Наилучшие клинические показатели были в группе монотерапии доцетакселом в дозе 75 мг/м² – 19,0 мес. Необходимо отметить, что у первой группы больных более часто отмечались обострения сердечно-сосудистых заболеваний, возможно, на фоне применения митоксантрона, который обладает кардиотоксическим действием. А третья группа больных, состоящая из пациентов старше 70 лет, ко-

торым назначался доцетаксел в дозировке 30 мг/м² в еженедельном режиме показала медиану продолжительности жизни 17,3 месяца, но ответа на лечение смогли добиться только у 50 % больных.

Для оценки эффективности химиотерапевтического лечения препаратами на основе таксановых производных был использован, так же как и в предыдущих анализах, метод «затраты-эффективность». В качестве показателя клинической эффективности рассматривались непосредственный лечебный выигрыш от проведенной химиотерапии, включающий частичную регрессию и стабилизацию процесса, и оценка средней продолжительности жизни. Затраты на медикаментозную терапию были рассчитаны с учетом проводимого режима терапии. Поскольку, применявшиеся препараты входят в Перечень ЖНВЛП и назначались в рамках оказания стационарной медицинской помощи, в качестве источника информации о ценах на препараты использовались сведения государственного реестра предельных отпускных цен. Общие затраты на терапию с учетом стоимости назначаемых препаратов и количества курсов лечения представлены в таблице 8.

Как видно из представленных данных, затраты на проведение химиотерапии в расчете на 1 пациента с гормонорезистентным РПЖ составили: в группе, получавшей паклитаксел/митоксантрон, 168 843 руб.; в группе пациентов, получавших доцетаксел в дозе 75 мг/м², 322 520 руб.; в группе, получавшей доцетаксел в дозе 30 мг/м², 260 877 руб. Согласно полученным расчетам затраты на проведение химиотерапевтического лечения в группе паклитаксел/митоксантрон составили 168 843 руб. в расчете на 1 пациента с гормонально рефрактерной формой рака предстательной железы. В группе пациентов, получающих доцетаксел в режиме 75 мг/м² затраты на медикаментозное лечение составили 322 520 руб. в расчете на 1 пролеченного пациента. Затраты на терапию в режиме доцета-

Таблица 8. Затраты на проведение химиотерапии при использовании разных схем лечения

Препарат	Максимальная оптовая цена с учетом НДС, руб.	Кол-во флаконов на 1 больного на курс лечения	Кол-во курсов лечения	Затраты на химиотерапию, руб.
ХТ на основе комбинации паклитаксела 135 мг/м² в/в и митоксантрона 12 мг/м² в/в				
Паклитаксел конц. для инфузии 6 мг/мл 35 мл (210 мг)	18 123	1	6	108 740
Паклитаксел конц. для инфузии 6 мг/мл 5 мл (30 мг)	3 362	2	6	40 349
Митоксантрон 2 мг/мл 10 мл (20 мг)	2 743	1,2	6	19 753
Итого				168 843
ХТ на основе доцетаксела 75 мг/м² в/в				
Доцетаксел конц. для инфузии 80 мг (фл) 2 мл №1	28 745	1,87	6	322 520
ХТ на основе доцетаксела 30 мг/м² в/в				
Доцетаксел конц. для инфузии 40 мг/мл (фл) №1	7 246	12	3	260 877

Таблица 9. Стоимость лечения, требующегося для коррекции токсических эффектов ПХТ, в расчете на 1 пациента

	Препарат	Максимальная оптовая цена с учетом НДС, руб.	Кол-во упаковок на 1 пациента	Затраты на поддерживающую терапию, руб.
Паклитаксел + Митоксантрон	Золедроновая кислота 4 мг	9 324	4	37 296
	Г-КСФ 30 млн по схеме	2 871,2	6	17 227,2
	Эритропоэтин 10 000 ед	27 922	96	2 680 512
				2 735 035,2
Доцетаксел 75 мг/м ²	Золедроновая кислота 4 мг	9 324	4	37 296
	Г-КСФ 30 млн по схеме	2 871,2	6	17 227,2
	Эритропоэтин 10 000 ед	27 922	96	2 680 512
				2 735 035,2
Доцетаксел 30 мг/м ²	Золедроновая кислота 4 мг	9 324	4	37 296
	Эритропоэтин 10 000 ед	27 922	96	2 680 512
				2 717 808

ксел 30 мг/м² составили 260 877 руб. в расчете на 1 пациента.

Клинический эффект ПХТ не смог бы реализоваться без вспомогательной терапии, необходимой для коррекции токсических осложнений лечения. Максимально токсичной показала себя схема в группе 1, в которой все больные получали гранулоцитарный колонцестимулирующий фактор (Г-КСФ) в каждый курс терапии и стимуляцию эритроидного ростка крови эритропоэтином, причем на каждого пациента было израсходовано 96 флаконов 10 000 ед препарата в течение всех 18 недель лечения. Во второй и третьей группе наблюдалась меньшая степень токсичности, при меньшем использовании Г-КСФ, однако коррекция эритропоэтином также требовалась многим пациентам. Мы отнесли к вспомогательному лечению и введение золедроновой кислоты 4 мг в/в в течение 15 минутной инфузии каждые 3-4 недели в течение 4 месяцев, т.к. все 130 человек имели метастазы в кости, многие с болевым синдромом. Исходя из этого к прямым затратам на ПХТ добавились существенные издержки на лечение токсических эффектов терапии.

Подобные расчеты представлены в таблице 9.

Нужно отметить, что наиболее пожилым пациентам, составлявшим третью группу и получавшим доцетаксел в еженедельном режиме, не потребовалась коррекция токсических осложнений с помощью Г-КСФ, что снизило, хотя и несущественно, общие затраты в данной группе на одного пациента.

Соотношение «затраты/эффективность» показывает, насколько затраты на то или иное вмешательство соответствуют его эффективности. Минимальное значение указывает на наиболее предпочтительную альтернативу. Как видно из представленных данных (табл. 10) соотношение «затраты/эффективность» было наиболее оптимальным у второй группы больных, получавших доцетаксел в дозе 75 мг/м².

Объем дополнительных финансовых вложений на 1 месяц продленной жизни при использовании более дорого метода лечения был определен на основании инкрементального показателя затрат.

Так же как и в первом случае, наилучшие результаты с экономической точки зрения получены в группе лече-

Таблица 10. Соотношение «затраты/эффективность» в группах при различных схемах терапии

Группа терапии	Затраты на лечение, руб.	Лечебный выигрыш*, число больных	Соотношение «затраты/эффективность»
1 группа (паклитаксел + митоксантрон)	2 968 843	29	102 374
2 группа (доцетаксел 75 мг)	3 121 717	38	82 151
3 группа (доцетаксел 30 мг)	3 032 809	15	202 187

*Лечебный выигрыш, включая стабилизацию процесса

Таблица 11. Показатель приращения эффективности затрат при различных схемах терапии

Группа терапии	Затраты на лечение, руб.	Медиана продолжительности жизни, мес	CER _{incr}
1 группа (паклитаксел + митоксантрон)	2 968 040	16,3	Терапия сравнения
2 группа (доцетаксел 75 мг)	3 121 717	19	56 917
3 группа (доцетаксел 30 мг)	3 032 809	17,3	64 769

Таблица 12. Прямые затраты на оказание медицинской помощи в зависимости от схемы ПХТ

Затраты на 1 больного, руб.	Вид химиотерапии		
	Паклитаксел 135 мг/м ² + митоксантрон 12 мг/м ²	Доцетаксел 75 мг/м ²	Доцетаксел 30 мг/м ²
Стоимость пребывания в ЛПУ	20 076	20 076	10 038
Стоимость диагностического обследования	44 086	44 086	44 086
до начала химиотерапии	12 886	12 886	12 886
для оценки результатов лечения	31 200	31 200	31 200
Затраты на госпитализацию	64 162	64 162	54 124
Затраты на химиотерапевтическое лечение	168 843	322 520	260 877
Затраты на вспомогательную терапию	2 735 035	2 735 035	2 717 808
Итого прямые затраты на медицинскую помощь	2 968 040	3 121 717	3 032 809

ния доцетакселом в дозировке 75 мг/м² в трехнедельном режиме. По сравнению с комбинацией паклитаксел + митоксантрон объем дополнительных вложений при использовании доцетаксела в трехнедельном режиме составит всего 56 917 руб. на каждого пациента, причем эти затраты включают и вспомогательную терапию во время проведения ПХТ.

Таким образом можно сделать следующее заключение о прямых затратах для больных гормонорезистентным РПЖ: прямые издержки клиники состоят на 10 % из расходов на госпитализацию и диагностику и на 90 % из стоимости лекарственной терапии. При этом стоимость вспомогательной терапии составляет до 90 % от стоимости всего лечения, включая затраты на химиотерапевтические препараты (табл. 12).

Анализируя полученные данные необходимо отметить, что наилучшие клинические результаты были получены во 2-й группе больных, среди которых не было ни одного человека с изолированным поражением костей. Лечебный выигрыш, включая стабилизацию опухолевого процесса, в этой группе составил 76 %. С экономической точки зрения, данный вариант лечения также нужно считать самым эффективным, позволяющим экономить бюджет ЛПУ, по сравнению с традиционной (двухкомпонентной) схемой терапии, примененной в 1-й группе. В этой группе, несмотря на незначительные различия в показателях частичной регрессии, уровень лечебного выигрыша был значительно ниже (58 %), а инкрементальный показатель свидетельствует о худших экономических показателях по сравнению с 2-й группой. Очень показательными оказались результаты лечения больных старшей возрастной группы, отягощенных серьезными сопутствующими заболеваниями. Объективный эффект лечения составил 43,3 % (полная регрессия + частичная регрессия), причем у одного больного этой лечебной группы удалось достичь полной регрессии опухоли. Однако данная схема лечения более затратна, чем традиционная (в первой группе), но при этом стоимость вспомогательной терапии оказывается несколько ниже. Поэтому для всех пациентов с РПЖ можно рекомендовать лечебные

режимы на основе доцетаксела, а для лиц старше 70 лет – его еженедельное применение, несмотря на разницу в затратах.

РАК ПОЧКИ

Доля РП в структуре онкологических заболеваний невелика, около 3 %, однако четко прослеживается ежегодная тенденция к росту заболеваемости. Так в США в 2006 году было зарегистрировано 38 890 новых случаев заболевания, а число умерших от этой патологии составило 12 840 человек [17]. За прошедшие 50 лет заболеваемость и смертность в США увеличились на 126 % и 37 % соответственно. В России в 2005 году впервые РП диагностирован у 8 778 человек, а прирост заболеваемости за десять лет составил 53,66 % [18]. РП регистрируется у мужчин в два раза чаще, чем у женщин. Наибольшее число случаев заболевания РП наблюдается с четвертой по шестую декаду жизни, хотя РП может встречаться в любом возрасте. Однако значение данной патологии в структуре как заболеваемости, так и затрат на лечение существенно возросло в последние несколько лет. Это связано, прежде всего, с возникновением новых таргетных препаратов для лечения метастатического рака почки и с доступностью традиционных схем ПХТ. В связи с этим анализ эффективности затрат, которые чаще всего в исследованиях для плательщика за медицинское обслуживание ограничиваются прямыми медицинскими издержками, позволит более четко понимать финансовое бремя государства по обеспечению современными средствами данной категории больных.

Прямые медицинские затраты при РП состоят из затрат на постановку диагноза, лечение, промежуточные и подтверждающие диагностические исследования. К методам диагностики РП относится КТ с контрастированием, которая позволяет провести дифференциальный диагноз между кистой и солидным образованием, получить информацию о состоянии лимфатических узлов и отношении опухоли к почечной вене и нижней полой вене. При подозрении на

Таблица 13. Стоимость диагностических методов исследований, выполняемых до назначения терапии

Исследование	Цена за услугу, руб.
УЗИ комплексное: органов малого таза (трансабдоминальное + трансректальное) у мужчин / органов малого таза (трансабдоминальное+ трансвагинальное) у женщин	900
Спиральная компьютерная томография с в/в болюсным усилением	7 000
Магнитно-резонансная томография брюшной полости	5 000
Рентгенография органов грудной полости в двух проекциях	480
Цитологические исследования (средняя стоимость)	1 006
Затраты на диагностическое исследование до назначения терапии	14 386

вовлечение в опухолевый процесс нижней полой вены выполняется венография или магнитно-резонансная томография. Чрезкожная пункция образований почки выполняется для проведения дифференциального диагноза между злокачественным и доброкачественным образованием, выявленным при ультразвуковом исследовании или компьютерной томографии. При установленном диагнозе РП в качестве дополнительных методов диагностики используются рентгенография или КТ органов грудной клетки, а также скинтиграфия костей скелета, особенно если у больного есть симптомы костных метастазов или повышение уровня щелочной фосфатазы. Диагностическое обследование, используемое в МНИОИ им. П. А. Герцена перед назначением медикаментозного лечения, состоит из комплексного обследования при помощи УЗИ, спиральной КТ, МРТ органов брюшной полости, рентгенография органов грудной полости в двух проекциях и цитологического исследования. Подробная информация о методах и стоимости представлена в таблице 13.

В исследование сравнения эффективности терапии больных раком почки химиоиммунотерапией и иммунотерапией, было включено 90 больных метастатическим РП и 90 пациентов – с генерализованным раком почки в качестве группы сравнения. У всех пациентов зарегистрирована метастатическая форма заболевания с поражением легких, печени, костей скелета, наличием метастазов в лимфатических узлах, а также рецидивной опухоли в ложе удаленной ранее почки. Распространенность процесса устанавливалась на основании данных сканирования

костей скелета, УЗИ (в том числе с применением ректального датчика) и КТ органов малого таза, брюшной полости, рентгенографии и КТ органов грудной клетки, цитологического исследования пунктатов очаговых поражений висцеральных органов и лимфатических узлов. Диагностические исследования в обеих группах были одинаковыми. До назначения терапии: сканирование костей скелета, УЗИ органов малого таза, КТ органов малого таза, брюшной полости и грудной клетки, цитологическое исследование. После проведенной терапии: УЗИ органов малого таза, КТ органов малого таза, брюшной полости и грудной клетки. Таким образом, только для постановки диагноза РП ЛПУ или пациент должны потратить более 14 000 руб. В процессе лечения пациент еще несколько раз проходит некоторые виды исследований, позволяющие подтвердить эффект от лечения и следить за развитием процесса.

Все исследования повторялись трижды, общая сумма на исследования составила более 43 158 руб. на одного пациента. После проведенного лечения каждому пациенту проведено УЗИ органов малого таза и КТ, что составило 7900 руб.

К моменту постановки диагноза около 20-30 % больных имеют отдаленные метастазы. У 25 % диагностируется местно-распространенный процесс. Однако у одной трети из числа этих пациентов в послеоперационном периоде наблюдается прогрессирование заболевания с появлением отдаленных метастазов. Пятилетняя выживаемость больных, перенесших нефрэктомиию при локализации опухоли в пределах почечной паренхимы (T1-T2), превышает 80 %. Вовлечение в

Таблица 14. Расчет общей стоимости диагностики для больного раком почки

Вид исследования	Частота проведения	Цена за услугу, руб.	Стоимость исследования, руб.
УЗИ органов малого таза (трансабдоминальное + трансректальное у мужчин / трансабдоминальное + трансвагинальное у женщин)	3	900	2 700
Спиральная компьютерная томография с в/в болюсным усилением	3	7 000	21 000
Магнитно-резонансная томография брюшной полости	3	5 000	15 000
Рентгенологические методы исследования (рентгенография грудной полости)	3	480	1 440
Цитологическая верификация (средняя стоимость)	3	1 006	3 018
Общие затраты на диагностическое исследование			43 158

опухолевый процесс почечной вены при отсутствии поражения лимфатических узлов не оказывает влияния на показатель выживаемости. Поражение лимфатических узлов или распространение опухоли за пределы капсулы органа сопровождается снижением показателя 5-летней выживаемости до 10-25 %. Средняя продолжительность жизни больных с метастатическим процессом составляет один год, а показатель 5-летней выживаемости колеблется от 0 до 10 %. Суммируя вышесказанное, можно заключить, что на ранних стадиях РП является потенциально курабельным заболеванием. Это позволяет ограничиться только хирургическим методом лечения. Однако у большого числа больных с течением времени возникают отдаленные метастазы, а у четверти больных метастазы выявляются на момент диагностики РП. Таким образом, около 50 % из всех больных РП рано или поздно нуждаются в проведении системного лечения.

До последнего времени больные метастатическим раком почки имели крайне неблагоприятный прогноз с уровнем 5-летней выживаемости не превышающей 10 % [19]. Это является отражением недостатка эффективных лекарственных средств системного воздействия. РП обладает устойчивостью к цитостатическим и гормональным препаратам. Эффективность применения химиотерапевтических средств также не превышает 10 % [20]. По данным литературы, иммунотерапия с применением препаратов интерлейкина-2 (ИЛ-2) и интерферона α (ИФНа) позволяет достичь объективного ответа у 10-20 % больных [19]. Механизм противоопухолевого действия интерферонов не до конца известен, но считается, что он состоит в стимуляции фагоцитоза, который осуществляют макрофаги, активации Т-лимфоцитов и непосредственном цитотоксическом действии на опухолевую клетку. Применение рекомбинантного ИФНа в режиме монотерапии при метастатическом РП оценивалось в исследованиях разных авторов. Изучались различные режимы введения препарата от 3 млн МЕ/м² до 18 млн МЕ/м², которые вводились 3-5 раз в неделю. Средняя эффективность лечения составила около 12 %. Наиболее часто объективного ответа удавалось добиться при наличии у больного изолиро-

ванных очагов в легких. Дозы ИФНа, применяемого с лечебной целью, эмпирически были разделены на 3 категории: низкие (менее чем 5 млн МЕ), средние (5-20 млн МЕ) и высокие (более чем 20 млн МЕ). ИЛ-2, являясь природным цитокином, секретируется Т-хелперами периферических лимфоидных органов и тканей после их активации [21]. Лечение метастатического РП высокими дозами ИЛ-2 одобрено FDA (Food and Drug Administration, USA), в связи с тем, что по предварительным результатам исследования, опубликованного в 2001 году D.F. McDermott с соавторами, при применении высоких доз ИЛ-2 в сравнении с низкими дозами ИЛ-2 в сочетании с ИФНа у 255 больных удалось добиться увеличения числа объективных ответов в два раза (25 % vs 12 %) [22]. Однако использованный лечебный режим оказался высокотоксичным. Основными проявлениями токсичности были фебрильная лихорадка, сердечно-сосудистые нарушения, гипотензия, требовавшая введения вазопрессоров. Как было сказано выше, в исследование эффективности и токсичности комбинированной химиоиммунотерапии на основе ИФНа в сочетании с таблетированным туморактированным цитостатиком капецитабином было включено 180 больных метастатическим РП, 90 из которых составили группу сравнения, и 90 – группа исследования. У 38 пациентов (42,2 %) отдаленные метастазы выявлены в момент первичной постановки диагноза рака почки, остальным 52 больным (57,8 %) ранее выполнялось оперативное лечение и лучевая терапия. Медиана времени до прогрессирования заболевания составила 27 месяцев (от девяти месяцев до семи лет). Группой сравнения являлись 90 больных генерализованным РП, которым в качестве лекарственной терапии первой линии проводилась иммунотерапия ИФНа. Из 90 больных метастатическая форма заболевания на момент постановки диагноза зарегистрирована у 56 человек (51,1 %). Остальные 34 пациента (48,9 %) ранее перенесли нефрэктомия в сроки от шести месяцев до шести лет. Медиана времени до прогрессирования заболевания у этой группы больных составила 38 месяцев. Возраст больных находился в пределах 29-72 лет, средний возраст составил 53 года.

Таблица 15. Расчет стоимости отдельных видов лечения

Схема терапии	Средняя рыночная цена, руб.	Кол-во упаковок на курс лечения	Кол-во курсов	Затраты на терапию, руб.
Химиоиммунотерапия				
ИФНа р-р для инъекций 18 млн МЕ 3 мл	6 058,27	6	5,9	214 463
Капецитабин таб. 500 мг №120	15 020,58	0,83		73 556
Всего затраты на химиоиммунотерапию				288 019
Иммунотерапия				
ИФНа р-р для инъекций 18 млн МЕ 3 мл*	6 058,27	72	1	436 195
Всего затраты на иммунотерапию				436 195

*В анализ затрат на терапию был включен оригинальный препарат капецитабин - Кселода и оригинальный препарат ИФНа – Интрон А

Таблица 16. Расчет основных экономических показателей

Показатели клинической эффективности	Химиоиммунотерапия	Соотношение «затраты/эффективность»	Иммунотерапия	Соотношение «затраты/эффективность»
Лечебный выигрыш, чел.				
Пациенты, достигшие полной регрессии	2	144 009	2	218 098
Пациенты, достигшие частичной регрессии	15	19 201	8	54 524
Пациенты, достигшие стабилизации	9	32 002	19	22 958
Выживаемость, чел.				
1-летняя выживаемость	69	4 174	53	8 230
2-летняя выживаемость	9	32 002	14	31 157
3-летняя выживаемость	2	144 009	2	218 098

Средний возраст пациентов основной группы составил 55 лет с аналогичным соотношением заболевших мужчин к женщинам 70 к 30 %. Схема терапии в основной группе состояла из ИФНа 6 млн МЕ/м² 3 раза в неделю в течение трех недель плюс капецетабин 2,5 г /м² 5 дней в течение двух недель. Схема терапии группы сравнения была ИФНа 9 млн МЕ/м² 3 раза в неделю. Общее количество проведенных курсов лечения в обеих группах было равным и составило 530, среднее количество на пациента – 5,9. Проведенное исследование позволило получить результаты, сходные с данными международных исследователей [23]. Показатели непосредственной эффективности близки к данным исследования S. Puhonen с соавт., в котором изучалась эффективность комбинации ИФНа с винбластином (полная + частичная регрессия 16 %) [24]. Также близки показатели общей продолжительности жизни (17 месяцев). В исследовании M. Krieger с соавт. медиана продолжительности жизни при назначении ИФНа в сочетании с винбластином составила 16 месяцев [25].

Полученные клинические данные легли в основу клинико-экономического анализа, имеющего целью дать заключение об экономической целесообразности закупки тех или иных лекарственных средств для лечения метастатического и генерализованного РП. Определение инкрементального показателя «затраты/эффективность» начинается с расчета дозировки

каждого препарата на курс терапии; при вычислении дозировок мы использовали максимально возможную площадь поверхности тела, а именно 2 м², поэтому представленные величины расходования препаратов и затрат на каждый из них являются максимальными. Таким образом было вычислено, что на 1 курс лечения пациенту необходимо 12 млн МЕ интерферона и 5000 мг капецетабина либо 18 млн МЕ интерферона в случае монотерапии. Для расчета стоимости препаратов на весь курс лечения нами была взята средняя оптовая цена за упаковку для каждого из препаратов и определено количество упаковок на одного больного на один курс терапии, а также на весь курс лечения (табл. 15). В качестве источника информации о ценах использовались сведения государственного реестра о предельных отпускных ценах на препараты. Исходя из данных реестра, для каждого лекарственного средства была рассчитана средняя оптовая цена с учетом НДС.

Для оценки клинико-экономической эффективности использовался основной метод клинико-экономического анализа по критерию «затраты/эффективность». В качестве критериев клинической эффективности рассматривались непосредственный лечебный выигрыш от проведенной медикаментозной терапии (число пациентов достигших полной, частичной регрессии или стабилизации) и показатели выживаемос-

Таблица 17. Прямые медицинские затраты на диагностику и лечение в расчете на 1 больного распространенным раком почки

Затраты на 1 больного, руб.	Вид терапии	
	Химиоиммунотерапия	Иммунотерапия
Затраты на пребывание в ЛПУ	43 200	43 200
Затраты на диагностическое обследование, в том числе до начала терапии	65 444	65 444
в процессе лечения	14 386	14 386
для оценки результатов лечения	43 158	43 158
Затраты на лекарственную терапию	7 900	7 900
Затраты на лекарственную терапию	288 019	436 195
Всего затраты, руб.	396 663	544 839

ти. Стоимость терапии каждого пациента в группе комбинированного лечения интерфероном с капецитабином составила 288 019 руб. против 436 195 руб. в группе получавших высокие дозы интерферона. Показатель «затраты/эффективность» в группе комбинированного лечения в два раза лучше, чем в группе моно терапии интерфероном.

Соотношение «затраты/эффективность» рассчитаны в исследовании для каждого вида терапии с учетом лечебного выигрыша и выживаемости (табл.16).

Расчет стоимости госпитализации основывался на среднем количестве курсов и продолжительность госпитализации, последнее определялось экспертным мнением исследователя, проводившего клиническую часть работы. Стоимость одного койко-дня в данном случае была оценена в 600 руб., т.е как стоимость пребывания в амбулаторном отделении ЛПУ. При среднем количестве курсов 5,9 общая стоимость госпитализации одного пациента составила 43 200 руб. В таблице 17 представлены основные прямые затраты: стоимость пребывания в ЛПУ (госпитализации), стоимость всего комплекса диагностических исследований как на момент постановки диагноза, так и в ходе лечения, а также затраты на медикаменты.

Лечение высокими дозами интерферона на 28 % более затратно, чем комбинация интерферона и капецитабина. Доля прямых медицинских затрат на лекарственную терапию среди всех затрат при методе иммунотерапии составляет 80 %, а при химиоиммунотерапии – 72 %, что также может служить поводом не рассматривать метод лечения высокими дозами интерфероном для рутинной практики в связи с его большей стоимостью и меньшей эффективностью.

ВЫВОДЫ

1. Клинико-экономический анализ комбинированного лечения больных раком мочевого пузыря, в состав которого входит неоадавантанная ПХТ, будет стоить всего на 31 000 руб. дороже, чем применение только адьювантной ПХТ, при этом 5-летняя выживаемость увеличится до 95 %. Замена цисплатина на оксалиплатин влечет за собой дополнительные затраты более чем 300 тыс руб. на одного пациента, и решение о замене должно остаться за клиницистами.

2. Для больных гормонорезистентным раком предстательной железы наиболее выгодной, как с клинической, так и с экономической точки зрения, является лечение доцетакселом в дозе 75 мг/м² в трехнедельном режиме, при этом необходимо ожидать и учитывать затраты на коррекцию токсических осложнений данной схемы. У больных же старшей возрастной группы целесообразно использование доцетаксела в еженедельном режиме, при данном виде терапии коррекции гематологической токсичности не требуется.

3. Прямые медицинские затраты на лечение больных раком почки при использовании метода химиоиммунотерапии составили 396 663 руб., а стоимость иммунотерапии составила 544 839 руб. Лучший лечебный выигрыш был в группе, получавшей химиоиммунотерапию, эта же схема оказалось и экономически выгодной для онкологической клиники. В связи с этим мы можем рекомендовать заменить схему иммунотерапии высокими дозами ИФН α на комбинированную химиоиммунотерапию на основе ИФН α в сочетании с таблетированным цитостатиком капецитабином у больных генерализованным и метастатическим раком почки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A., Thomas A., Murray T. Cancer Statistics 2005. CA Cancer J. Clin. 2005; 52: 23-47.
2. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2005 году. М., 2006. 1-186 С.
3. Borden L. S., Clark P. E. Bladder Cancer. Curr. Opin. Oncol. 2003; 15: 227-33.
4. Prout G., Marshall V. F. The prognosis with untreated bladder tumors. Cancer. 1956; 9: 551-558.
5. Syed M., Weiss G. R. Management of locally advanced bladder cancer: early vs deferred chemotherapy. World J. Urol. 2002; 20: 175-82.
6. Splinter T. A., Sher H. I., Denis L. The prognostic value of the pathological response to combination chemotherapy before cystectomy in patients with invasive bladder cancer. EORTC – Genitourinary Group. J. Urol. 1992; 147: 606-608.
7. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration: Neoadjuvant Chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur. Urol. 2005; 48: 202-206.
8. Болотина Л. В., Русаков И. Г. Неоадавантанная и адьювантанная химиотерапия в комбинированном лечении инвазивного рака мочевого пузыря. Российский онкологический журнал. 2007. № 2. С. 47-51.
9. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). М., 2010. С. 1-256.
10. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2005 году. М., 2006. С. 1-186.
11. Jemal A., Siegel R., Ward e. et al. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin. 2006; 56 (2): 106-130.
12. Yagoda A., Petrylak D. P. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. Cancer, 1993; 71: 1098-1109.
13. Kantoff P. W., Halabi S., Conaway M., et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 study. J. Clin. Oncol. 1999; 17: 2506-13.
14. Osoba D., Tannock I. F., Ernst D. S., Neville A. J. Health-related quality of life in men with metastatic prostate cancer treated with prednisone alone or mitoxantrone and prednisone. J. Clin. Oncol., 1999; 17: 1654-63.
15. Eisenberg M. A., de Wit R., Berry W. et al. A multicenter phase III trial of docetaxel + prednisone and mitoxantrone + prednisone in patients with hormone-refractory prostate cancer (HRPC). Proc. ASCO 2004, 23: 2 (abstract 3).
16. Болотина Л. В. Химиотерапия гормонорефрактерных форм генерализованного рака предстательной железы. Российский онкологический журнал. 2006. № 5. С. 36-39.
17. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2006. 4 Last accessed January 15, 2007; 1559-1565.
18. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2005 году. М., 2006. С. 1-186.

19. Motzer R. J., Russo P., Nanus D. M. et al.: Current problems in cancer: renal cell carcinoma. St. Louis, MO, Mosby, 1997. Pp. 189-232.
20. Raghaven D., Scher H. I., Leibel S. A. et al.: Principles and practice of genitourinary oncology. Philadelphia, PA, Lippincott-Raven, 1997. Pp. 885-896.
21. Монсеенко В. М., Орлова Р. В., Балдуева И. А. Применение интерлейкина-2 в лечении онкологических больных. Пособие для врачей. С-Пб. 2002.
22. McDermott D. F., Regan M. M., Atkins M. B. Interleukin-2 therapy of metastatic renal cell carcinoma: update of phase III trials. Clin. Genitourinary Cancer 2006; 5: 114-119.
23. Болотина Л. В. Роферон А в комбинации с кселодой у больных диссеминированным раком почки. Современная онкология. 2005. Т. 7. С. 181-182.
24. Pyrhonen S., Salminen E. et al. Recombinant interferon alpha-2a with vinblastine vs vinblastine alone in advanced renal cell carcinoma. A phase III study. Proc. Am. Assoc. Clin. Oncol. 1996; 15: 244a.
25. Kriegmar M., Oberneder R., Hofstetter A. Interferon alpha-2a and vinblastine versus medroxyprogesterone acetate in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Urology 1998; 45: 758-762.
26. Информация о ценах на лекарственные препараты доступная в свободном электронном доступе. URL: <http://fbr.info/db/pr/>
27. Клинико-экономический анализ. Под редакцией Воробьева П.А. М.: Ньюдиамед. 2008. 778 с.

Сведения об авторе:

Зеленова Ольга Владимировна

канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения организации планирования и управления научными исследованиями, ФГБУ «ЦНИИ ОИЗ» Минздравсоцразвития России

Адрес для переписки:

127254 г. Москва, ул. Добролюбова, д.11

Телефон: +7 (495) 619-0070

E-mail: olga_verde@mail.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Clinical and Economic Analysis

Clinical and economic analysis of various combination and complex therapies of kidney, prostate and bladder cancer

O. V. Zelenova

As a result of the growing prevalence of urologic cancers, such as prostate, kidney and bladder cancer, and the improvements made in diagnosing these conditions, the tumors are often detected at an early stage, when it is possible to perform organ-preserving surgery and apply systemic treatment, thus prolonging the life of such patients. However, despite this positive trend, we have to take into account the financial strain for health care system, since higher life expectancy translates into ever higher numbers of patients in need of modern drugs and interventions. Further clinical and economic studies are needed to decide whether various treatments should be incorporated into everyday clinical practice of oncologists. In order to explore this issue, we conducted a cost-effectiveness analysis for a number of combination and complex treatments of urologic cancers, such as prostate, bladder and kidney cancers.

KEYWORDS: prostate cancer; bladder cancer; kidney cancer; adjuvant therapy; non-adjuvant therapy; clinical and economic analysis; incremental cost-effectiveness ratio.

Фармакоэкономические аспекты применения биологических препаратов в терапии ревматоидного артрита

А. В. Рудакова

Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия (СПХФА) Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Россия

Существенный прогресс в терапии ревматоидного артрита (РА) обеспечило внедрение в практику биологических препаратов.

Цель работы: провести сравнительную оценку эффективности затрат на ингибиторы ФНО адалимумаб и инфликсимаб, ингибитор интерлейкина-6 тоцилизумаб, а также селективный иммуносупрессор (модулятор ко-стимуляции Т-клеток) абатацепт при РА.

Методы. Осуществлена оценка эффективности затрат на основе метаанализа клинических исследований. Анализ проведен методом «затраты-эффективность» с позиции системы здравоохранения. Временной горизонт исследования – 1 год.

Результаты. Показано, что терапия адалимумабом демонстрирует тенденцию к более высокой эффективности затрат по сравнению с инфликсимабом, тоцилизумабом и абатацептом (коэффициенты «затраты-эффективность» - 1712,2 (1552,3-1878,0) тыс. руб./QALY для адалимумаба; 2368,5 (2050,5-2799,4) тыс. руб./QALY для инфликсимаба, 2505,4 (2378,4-2810,8) тыс. руб./QALY для тоцилизумаба и 1735,5 (1529,8-1909,9) тыс. руб./QALY для абатацепта.

Выводы. Терапия адалимумабом пациентов с РА клинически и экономически оправдана, поскольку при высокой клинической эффективности обеспечивает тенденцию к снижению коэффициента «затраты-эффективность» по сравнению с инфликсимабом, тоцилизумабом и абатацептом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматоидный артрит (РА); инфликсимаб; адалимумаб; тоцилизумаб; абатацепт; анализ эффективности затрат.

Ревматоидный артрит (РА) – системное заболевание, существенно снижающее качество жизни пациентов. В последнее десятилетие значительная роль в терапии РА стала принадлежать биологическим препаратам, позволяющим снизить активность заболевания, в том числе ингибиторам фактора некроза опухоли (ФНОα) инфликсимабу (Ремикейд) и адалимумабу (Хумира), ингибитору интерлейкина-6 тоцилизумабу (Актемпра) и селективному иммуносупрессору (модулятору ко-стимуляции Т-клеток) абатацепту (Оренсия).

Как правило, биологические препараты назначаются не в качестве терапии первой линии, а добавляются к метотрексату при неэффективности монотерапии, хотя в ряде случаев допускается раннее начало их применения [1].

Целью исследования являлась сравнительная оценка эффективности затрат на биологические препараты при РА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Осуществлен расчет эффективности затрат на основе систематического обзора клинических исследований биологических препаратов у пациентов с РА при неэффективности базисной терапии [2]. Анализ проводился на основе данных по абсолютному увеличению вероятности достижения 20, 50 и 70 % улучшения симптомов РА по шкале ACR (American College of Rheumatology, Американской коллегии ревматологов) - ACR20, ACR50 и ACR70 - по сравнению с плацебо. При моделировании использовалась программа TreeAge Pro.

На основе представленных данных оценивалось качество жизни пациентов с РА. Расчет показателя качества жизни (QoL) проводился по формуле [3]:

$$QoL = 0,76 - 0,28 \times HAQ + 0,05 \times \text{доля женщин в популяции с РА}$$

Считали, что доля женщин в популяции пациентов с РА составляет 86 % [4].

Исходная величина HAQ (Health Assessment Questionnaire)¹ при анализе – 1,9. Предполагали, что при достижении ACR20 величина HAQ снижается на 0,45, при достижении ACR50 – на 0,85, при достижении ACR70 – на 1,11 [5].

Поскольку существуют различные варианты пересчета показателей шкалы HAQ в качество жизни пациентов, при проведении анализа чувствительности расчет проводился по формуле, использованной в Великобритании [7]:

$$QoL = 0,862 - 0,327 \times HAQ$$

При расчете использованы зарегистрированные цены с учетом НДС и 10 % оптовой надбавки для инфликсимаба (Ремикейд) (фл. 100 мг – 50 156,7 руб.) и абатацепта (Оренсия) (фл. 250 мг – 16 678,51 руб.), средневзвешенная цена по результатам мониторинга государственных закупок (электронная база данных по мониторингу госпитальных закупок и розничных продаж лекарственных препаратов ЦМИ «Фармэксперт») за период с января по июнь 2011 г. для тоцилизумаба (Актемпра) (фл. 80 мг – 14 697 руб., фл. 200 мг – 35 108 руб., фл. 400 мг – 58 711 руб.) Цена ада-

¹ Опросник по оценке здоровья, часто использующийся при РА.

Таблица 1. Эффективность биологических препаратов у пациентов с РА по сравнению с базисной терапией (увеличение доли пациентов, ответивших на терапию, %) [2]

Препарат	ACR20	ACR50	ACR70
Инфликсимаб	29,5 (16,0–43,1)	21,0 (10,8–31,2)	8,1 (2,4–13,9)
Адалимумаб	38,2 (31,0–47,0)	33,4 (27,0–41,0)	19,2 (14,0–25,0)
Тоцилизумаб	32,1 (23,0–41,1)	33,1 (25,1–41,1)	20,0 (14,0–28,0)
Абатацепт	28,3 (21,0–34,0)	24,2 (18,0–29,0)	14,3 (10,0–20,0)

Таблица 2. Дополнительная продолжительность жизни пациентов с РА с учетом качества жизни при терапии биологическими препаратами, число QALY

Инфликсимаб	Адалимумаб	Тоцилизумаб	Абатацепт
0,3833 (0,3243–0,4428)	0,4583 (0,4178–0,5055)	0,4524 (0,4032–0,4765)	0,4087 (0,3714–0,4637)

лимумаба соответствовала предполагаемой зарегистрированной цене в случае включения препарата в Перечень ЖНВЛП с учетом НДС и 10 % торговой надбавки (шприц 40 мг № 2 – 58,1 тыс. руб.).

Анализ проводился с позиции системы здравоохранения, учитывались затраты на биологические препараты и их введение. Затраты на коррекцию побочных эффектов не учитывались, поскольку переносимость препаратов при лечении РА сравнима [10, 11]. Кроме того, российские исследования показали, что затраты на коррекцию побочных эффектов биологических препаратов не превышают 0,1–0,2 % от общей величины затрат на терапию [12].

При расчете затрат на инфликсимаб, тоцилизумаб и абатацепт предполагали, что цена введения равна затратам на пребывание в стационаре в течение 1 дня в соответствии с тарифом ОМС по Санкт-Петербургу на 2011 г. [6]. Затраты на введение адалимумаба соответствовали затратам на 1 день госпитализации в стационар при первом введении, в дальнейшем предполагалось амбулаторное введение препарата.

Поскольку средняя масса тела мужчин в возрасте 50–54 лет в РФ – 76,4 ± 1,1 кг, а женщин того же возраста – 72,5 ± 0,8 кг [13], в базовом варианте анализ проводили для пациентов с массой тела 75 кг. В соответствии с дизайном клинических исследований, положенных в основу анализа, доза инфликсимаба, использованная

при расчете, составляла 225 мг (3 мг/кг для пациента с массой тела 75 кг) (недели 1 и 2, через 6 недель после первой инфузии, затем – через каждые 8 недель), доза адалимумаба – 40 мг 1 раз в 2 недели, доза тоцилизумаба – 600 мг (8 мг/кг для пациента с массой тела 75 кг) 1 раз в 4 недели, режим введения абатацепта – 750 мг в 1-й, 15-й и 30-й день, в дальнейшем – каждые 4 недели.

Затраты на терапию в течение года составили 907,9 тыс. руб. для инфликсимаба, 784,7 тыс. руб. для адалимумаба, 1 133,4 тыс. руб. для тоцилизумаба и 709,3 тыс. руб. для абатацепта.

Горизонт исследования – 1 год. В связи с небольшой продолжительностью исследования дисконтирование затрат и клинических исходов не проводилось.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как показал систематический обзор клинических испытаний, эффективность биологических препаратов при РА достаточно близка (табл. 1).

Рассчитанная на его основе величина дополнительной продолжительности жизни пациентов с РА с учетом качества (число лет жизни с поправкой на качество жизни, QALY) при терапии различными биопрепаратами представлена в таблице 2.

Результаты анализа чувствительности по дополнительному повышению качества жизни по сравнению с плацебо представлены на рисунке 1, из которого вид-

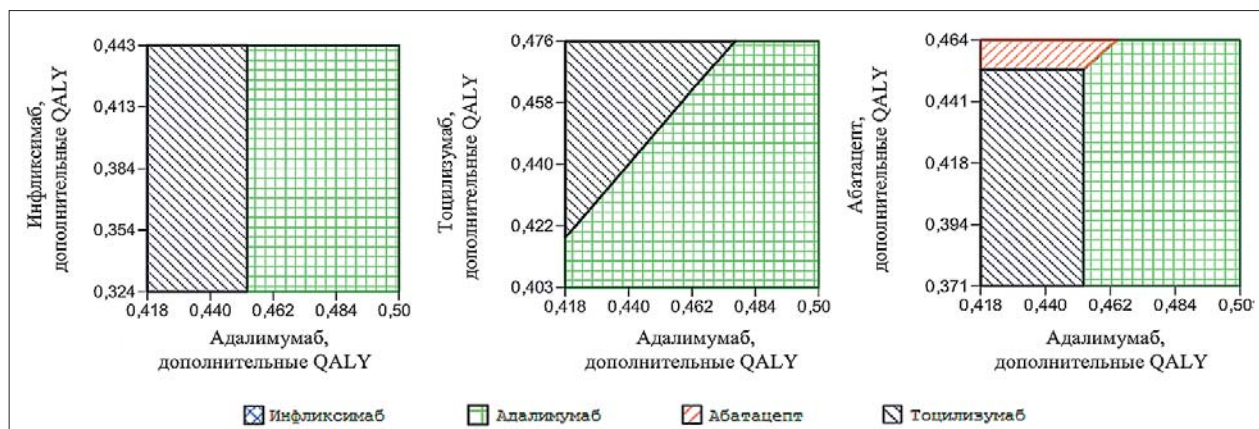
**Рис. 1.** Результаты лечения пациентов с РА биологическими препаратами по сравнению с плацебо (анализ чувствительности), число QALY

Таблица 3. Эффективность затрат на биологические препараты при РА, тыс. руб./QALY (базовый вариант)

Инфликсимаб	Адалимумаб	Тоцилизумаб	Абатацепт
2368,5 (2050,5–2799,4)	1712,2 (1552,3–1878,0)	2505,4 (2378,4–2810,8)	1735,5 (1529,8–1909,9)

Таблица 4. Эффективность затрат на биологические препараты при РА, тыс. руб./QALY (расчет QALY по [7])

Инфликсимаб	Адалимумаб	Тоцилизумаб	Абатацепт
2441,4 (2057,4–2996,6)	1708,0 (1525,0–1903,8)	2504,6 (2357,6–2868,5)	1766,6 (1523,1–1981,7)

но, что при изменении качества жизни в пределах 95 % доверительного интервала, рассчитанного на основе метаанализа клинических исследований (табл. 2), наиболее эффективны адалимумаб и тоцилизумаб, причем зона доминирования адалимумаба максимальна.

Результаты оценки эффективности затрат представлены в таблице 3.

Как следует из таблицы 3, показатель «затраты/эффективность» для инфликсимаба и тоцилизумаба превосходит таковой для адалимумаба и абатацепта. Что касается сравнения адалимумаба и абатацепта, выявляется тенденция к некоторому снижению показателя «затраты/эффективность» для адалимумаба.

Результаты анализа с расчетом QALY на основе формулы [7] представлены в таблице 4.

Очевидно, что при любом варианте пересчета HAQ в QoL показатель «затраты/эффективность» для адалимумаба имеет тенденцию к снижению по отношению к соответствующему показателю препаратов сравнения.

Еще один вариант анализа предусматривал учет дополнительных потерь действующего вещества, обусловленных неизрасходованными остатками раствора во флаконе после введения биологических препаратов пациентам с различной массой тела (60, 65, 70, 75 и 80 кг). Результаты анализа представлены в таблице 5.

Из таблицы 5 видно, что если учитывать неизрасходованные остатки действующих веществ во флаконах, при любой массе тела минимальный показатель «затраты/эффективность» характерен для адалимумаба.

Полученные результаты хорошо согласуются с данными ранее проведенного фармакоэкономического исследования [14], в котором было показано, что адалимумаб при РА превосходит по эффективности

затрат инфликсимаб. Очевидно, что изменение цен на препараты и тарифов на медицинские услуги, а также появление новых биологических препаратов и данных по клинической эффективности требует регулярного пересмотра результатов фармакоэкономической оценки для того, чтобы они могли послужить основой для принятия адекватного решения по возмещению затрат на лекарственные средства.

Важно отметить, что прямых сравнений биологических препаратов между собой в рамках клинических испытаний не проводилось. Однако в ряде регистров продемонстрирована более высокая эффективность адалимумаба по сравнению с инфликсимабом. Так, результаты 8-летнего наблюдения за пациентами с РА в Дании (регистр DANBIO) показали, что эффективность адалимумаба (достижение ACR70) в 2 раза выше, чем инфликсимаба (ОИШ – 2,05; 1,52–2,76). При этом относительный риск отказа от терапии для инфликсимаба по сравнению с адалимумабом – 1,35 (1,15–1,58) [8].

Еще один фактор, влияющий на выбор препарата для лечения РА – вероятность развития тяжелых инфекций, требующих госпитализации пациента. Анализ, осуществленный в США, показал, что при терапии адалимумабом частота инфекций, потребовавших госпитализации, почти в 2 раза ниже, чем при терапии инфликсимабом (ОИШ – 0,52; 0,39–0,71) и несколько ниже по сравнению с терапией абатацептом (ОИШ для абатацепта по сравнению с инфликсимабом – 0,68; 0,48–0,96) [9].

Проведенный анализ имеет ряд ограничений. РА – хроническое заболевание, требующее длительной терапии, вследствие чего оптимальным является анализ затрат, клинической эффективности и эффективности затрат на биологические препараты в течение длитель-

Таблица 5. Эффективность затрат на биологические препараты при РА, тыс. руб./QALY (расчет с учетом неизрасходованных остатков раствора во флаконах для пациентов с различной массой тела)

Инфликсимаб	Адалимумаб	Тоцилизумаб	Абатацепт
Масса тела – 60 кг			
2106,6 (1823,8–2489,8)	1712,2 (1552,3–1878,0)	1964,0 (1864,5–2203,5)	1735,5 (1529,8–1909,9)
Масса тела – 65 кг			
2106,6 (1823,8–2489,8)	1712,2 (1552,3–1878,0)	2354,0 (2234,6–2640,9)	1735,5 (1529,8–1909,9)
Масса тела – 70 кг			
3153,5 (2730,1–3727,1)	1712,2 (1552,3–1878,0)	2354,0 (2234,6–2640,9)	1735,5 (1529,8–1909,9)
Масса тела – 75 кг			
3153,5 (2730,1–3727,1)	1712,2 (1552,3–1878,0)	2505,4 (2378,4–2810,8)	1735,5 (1529,8–1909,9)
Масса тела – 80 кг			
3153,5 (2730,1–3727,1)	1712,2 (1552,3–1878,0)	2895,3 (2748,5–3248,3)	1735,5 (1529,8–1909,9)

ного времени. В связи с этим, одно из наиболее значимых ограничений исследования – использование короткого временного горизонта, равного 52 неделям. Причиной этого является наличие надежных данных по клинической эффективности, полученных в клинических исследованиях препаратов именно за данный промежуток времени. Кроме того, в исследовании учитывались только затраты на биологические препараты и их введение и не принимались в расчет прочие прямые медицинские затраты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия адалимумабом пациентов с РА клинически и экономически оправдана, поскольку при высокой клинической эффективности она обеспечивает тенденцию к снижению показателя «затраты/эффективность» по сравнению с инфликсимабом, тоцилизумабом и абатацептом.

ЛИТЕРАТУРА

- Smolen J., Landewé R., Breedveld F., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: 964-975.
- Gallego-Galisteo M., Villa-Rubio A., Alegre-del Rey E., et al. Indirect comparison of biological treatments in refractory rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* (2011) doi:10.1111/j.1365-2710.2011.01292.x
- Bansback N., Brennan A., Ghatnekar O. Cost-effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64: 995-1002.
- Насонов Е. Л., Лукина Г. В., Сигидин Я. А. Комбинированная терапия ритуксимабом и лефлуомидом при ревматоидном артрите (предварительные результаты российского регистра АРБИТР). *Научно-практическая ревматология*. 2011. № 1. С. 16-20.
- Cohen S. B., Emery P., Greenwald M. W. et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 2793-806.
- Приложения к Генеральному тарифному соглашению по тарифам на медицинскую помощь (медицинские услуги) и условиям оплаты медицинской помощи, оказываемой в рамках действующей Территориальной программы обязательного медицинского страхования граждан Российской Федерации в Санкт-Петербурге на 2011 г. (www.spboms.ru)
- Chen Y.-F., Jobanputra P., Barton P., Jowett S., Bryan S., Clark W., et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol. Assess.* 2006; 10 (42).
- Hetland M., Christensen I., Tarp U., et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(1): 22-32.
- Curtis J., Xie F., Chen L., et al. The comparative risk of serious infections among rheumatoid arthritis patients starting or switching biological agents. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70: 1401-1406.
- Jasvinder A. Singh, Christensen R., Wells G., et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview. *Can. Med. Assoc. J.* 2009; 181: 787 - 796.
- Campbell L., Chen C., Bhagat S. et al. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology* 2011; 50: 552 - 562.
- Ягудина Р. И., Зинчук И. Ю., Куликов А. Ю. Фармакоэкономический анализ применения генно-инженерных биологических препаратов при ювенильном ревматоидном артрите. *Фармакоэкономика*. 2011. № 4. С. 18-23.
- Максимова Т., Лушкина Н. Российские пенсионеры и их зарубежные сверстники. *Демоскоп weekly*. № 435-436 от 20.09.-3.10.2010. URL: <http://www.demoscope.ru/weekly/2010/0435/tema01.php>
- Воробьев П. А., Авксентьева М. В., Каратеев Д. Е. и др. Клинико-экономический анализ применения препарата Хумира (адалимумаб) для лечения пациентов с ревматоидным артритом. *Клиническая фармакология и фармакоэкономика*. 2009. № 2(3). С. 1-12.

Сведения об авторе:

Рудакова Алла Всеволодовна

профессор каф. управления и экономики фармации ГБОУ ВПО СПбХФА Минздрава России, д-р фарм.наук

Адрес для переписки:

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14

Телефон: +7 (812) 234-5729

E-mail: rudakova_a@mail.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Clinical and Economic Analysis

Pharmacoeconomic aspects of biologic treatments for rheumatoid arthritis

A. V. Rudakova

Significant progress in the rheumatoid arthritis (RA) treatment initiated integration of biologics into clinical practice.

Objective: the aim of this study was to conduct comparative cost-effectiveness analysis of the tumor necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitors, adalimumab and infliximab, interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab, and selective immunosuppressor (T-cell co-stimulation modulator) abatacept for the treatment of RA.

Methods: Cost-effectiveness analysis was conducted on the basis of meta-analysis of clinical trials from the health care system perspective over a 1-year time horizon.

Results: It was demonstrated that adalimumab therapy had a tendency to have a more favorable cost-effectiveness ratio in comparison with infliximab, tocilizumab and abatacept (the cost-effectiveness ratios were 1712,2 (1552,3-1878,0) thousands of rubles per QALY for adalimumab; 2368,5 (2050,5-2799,4) thousands of rubles per QALY for infliximab; 2505,4 (2378,4-2810,8) thousands of rubles per QALY for tocilizumab and 1735,5 (1529,8-1909,9) thousands of rubles per QALY for abatacept).

Conclusions: Adalimumab therapy is clinically and economically justified since it has high clinical efficacy combined with a tendency for lower cost-effectiveness ratio in comparison with infliximab, tocilizumab and abatacept.

KEY WORDS: rheumatoid arthritis (RA), infliximab, adalimumab, tocilizumab, abatacept, cost-effectiveness analysis.

Социально-экономическое бремя рака предстательной железы в Российской Федерации

Е. В. Деркач¹, В. И. Игнатьева¹, В. И. Широкопад², В. В. Омеляновский¹, М. В. Авксентьева¹, Н. Д. Свешникова³

¹ НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики (НИИ КЭЭФ) Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Москва, Россия

² Московская городская онкологическая больница № 62

³ Кафедра клинической фармакологии Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Москва, Россия

В статье представлены результаты оценки социально-экономического бремени рака предстательной железы (РПЖ) в РФ. Общие обусловленные РПЖ затраты рассчитывались в модели, построенной на основе данных государственного статистического наблюдения, региональных данных (территориальных раковых регистров и систем персонифицированного учета льготного лекарственного обеспечения), литературных данных и результатов опроса экспертов. Оценка расходов государства (включая систему здравоохранения) выполнена в расчете на всех больных, страдающих РПЖ в РФ в 2009 г. (110 430 человек), включая впервые выявленных (25 215). Экономическое бремя болезни в 2009 г. составило 3 674 032 748 руб., затраты на 1 больного – 33 270 руб. в год. Более половины расходов (65,35 %) связано с впервые выявленными в отчетном году случаями заболевания. Основную часть экономического бремени РПЖ в РФ (73,13 %) составляют прямые медицинские затраты, меньшая доля приходится на прямые немедицинские затраты (19,70 %) и косвенные потери государства (7,17 %). В статье также представлены результаты моделирования структуры экономического бремени болезни в зависимости от длительности заболевания, стадии опухолевого процесса и других критериев.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак предстательной железы, анализ стоимости болезни, социально-экономическое бремя злокачественных новообразований в РФ, прямые медицинские затраты, прямые немедицинские затраты, косвенные затраты.

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) – одно из наиболее часто диагностируемых онкологических заболеваний, занимающее третье ранговое место в структуре первичной заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения в РФ (11 % от общего числа впервые выявленных случаев). Остается высокой доля случаев, выявленных в III и IV стадиях опухолевого процесса (55,1 %). Наблюдения в период с 2000 по 2010 гг. демонстрируют высокий темп прироста заболеваемости РПЖ (в среднем 9,83 % в год) без существенного увеличения выживаемости (доля больных, стоящих на учете 5 лет и более, изменилась за этот период с 28,7 до 30,5 %). При этом на фоне значительного снижения смертности от всех злокачественных новообразований, прирост показателя смертности от РПЖ составил 41,39 % за тот же период [1, 2]. Средний возраст впервые выявленных больных составляет 70 лет, средний возраст умерших от РПЖ – 72,5 года, однако часть больных заболевает, выходит на инвалидность и умирает в трудоспособном возрасте.

Несмотря на большую социальную значимость РПЖ, до сих пор не проводилось исследований эконо-

мического бремени этого заболевания в России. Отсутствие сведений как о затратах системы здравоохранения и общества на ведение больных РПЖ и на выплаты пособий по временной нетрудоспособности и инвалидности, обусловленных данным заболеванием, так и о потерях валового внутреннего продукта (ВВП), связанных с исключением из производственного процесса больных трудоспособного возраста, препятствует объективному обоснованию расходов на совершенствование оказания онкоурологической помощи и проведению клинико-экономического анализа новых технологий лечения РПЖ.

Целью настоящего исследования являлось определение общего экономического бремени, обусловленного РПЖ, для государства, через идентификацию, измерение и оценку прямых и косвенных затрат.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в рамках проекта НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики РНИМУ им. Н.И. Пирогова по изучению стоимости различных заболеваний в РФ. Оно является дескриптивным, одномоментным и представляет собой

описание существующего бремени РПЖ в РФ в модели, построенной на основе данных отчетных форм государственного статистического наблюдения, региональных раковых регистров и систем персонифицированного учета лекарственного обеспечения, а также литературных данных и результатов опроса экспертов с последующей оценкой обусловленных РПЖ затрат государства в 2009 г. Необходимость моделирования объясняется отсутствием многих фактических данных, требующихся для расчета экономического бремени, обусловленного отдельными заболеваниями в РФ¹. Оценка экономического бремени РПЖ выполнена с использованием восходящего подхода, при котором сначала идентифицируются объемы оказанной медицинской помощи, а затем выполняется их денежная оценка.

В ходе исследования были рассчитаны **прямые медицинские затраты** (затраты на оказание медицинской

помощи в лечебных учреждениях и на лекарственное обеспечение больных, относящихся к льготным категориям граждан), **прямые немедицинские затраты** (социальные выплаты инвалидам и пособия по временной утрате трудоспособности, обусловленной заболеванием) и **косвенные затраты** (ущерб обществу от отсутствия на работе больных РПЖ, т.е. стоимость недопроизведенной продукции в размере недополученного вклада в ВВП).

Источники информации для построения модели

Основные источники информации о показателях, необходимых для расчета бремени РПЖ, приведены в таблице 1. Программа исследования включала анализ опубликованных ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» [1, 2] отчетов, выполненных по формам государственного статистического наблюдения № 5, № 7 и № 35 за

Таблица 1. Источники информации

Источники информации	Прямые затраты				Косвенные затраты (недополученный ВВП)
	Медицинские		Немедицинские		
	Медицинская помощь	Льготное лекарственное обеспечение	Выплаты в связи с ВУТ	Выплаты в связи с инвалидностью	
Статистическое наблюдение	Общее количество больных (впервые выявленных и с заболеванием, диагностированным ранее текущего года) в РФ в 2009 г.	Общее количество больных (впервые выявленных и с заболеванием, диагностированным ранее текущего года) в РФ в 2009 г.	Общее количество больных (впервые выявленных и с заболеванием, диагностированным ранее текущего года) в РФ в 2009 г. Доля лиц, занятых в экономике	Общее количество инвалидов вследствие ЗНО в РФ в 2009 г.	Общее количество больных (впервые выявленных и с заболеванием, диагностированным ранее 2009 г.) в РФ в 2009 г. Доля лиц, занятых в экономике. Общее количество инвалидов вследствие ЗНО в РФ в 2009 г.
Территориальный раковый регистр и другие региональные информационные системы	Вероятность проведения каждого вида лечения	Доля больных, получающих льготное лекарственное обеспечение Затраты на 1 больного, получающего льготное лекарственное обеспечение	Доля больных трудоспособного возраста	—	Доля больных трудоспособного возраста
Опрос экспертов	Вероятность проведения лечения в конкретных условиях (амб., стац., дневной стац.). Средний объемом помощи одному больному при каждом виде лечения (число посещений, койко-дней, пациенто-дней)	—	Количество дней ВУТ	—	Количество дней ВУТ
Литературные данные	—	—	—	Доля больных с конкретным ЗНО среди всех больных, оформивших инвалидность по ЗНО	Доля больных с конкретным ЗНО среди всех больных, оформивших инвалидность по ЗНО
Экономические статистические данные	Фактическое финансирование единицы объема медицинской помощи	—	—	Средний размер пенсии по инвалидности	Средний размер ВВП, производимого за 1 рабочий день

Примечание. ЗНО – злокачественное новообразование

¹ О сложностях анализа стоимости болезни в РФ см. Игнатъева В. И., Деркач Е. В., Омеляновский В. В., Авксентьева М. В. «Методические проблемы оценки экономического бремени злокачественных новообразований в Российской Федерации», стр. 77-83 настоящего выпуска журнала.

2009 г. и послуживших основой для медико-социальной характеристики популяции больных РПЖ. Источником информации о распространенности инвалидности по причине РПЖ послужили отчеты по форме федерального статистического наблюдения № 7-собес [3] и литературные данные [4, 5].

Дополнительно были проанализированы территориальные раковые регистры Омской, Челябинской, Липецкой, Тамбовской, Новосибирской и Пензенской областей [6]. Общее число больных, охваченных этими регистрами, составило 7301 человек, что соответствует 6,61 % всех больных РПЖ в РФ. Характеристики включенных в эти регистры больных (по давности постановки диагноза, тяжести опухолевого процесса) соответствуют характеристикам популяции больных РПЖ в РФ, что позволило экстраполировать отдельные региональные данные на РФ в целом и на этой основе оценить распределение популяции больных по возрасту (трудоспособный и нетрудоспособный), частоту использования различных видов лечения в зависимости от стадии опухолевого процесса и другие показатели, необходимые для выполнения настоящего исследования.

С целью получения данных, не учитываемых статистическим наблюдением, был проведен опрос специалистов в области онкоурологии, по результатам которого смоделированы объемы медицинской помощи, оказываемой в условиях реальной практики ведения больных РПЖ.

В качестве источника информации о затратах государства на оказанную медицинскую помощь использовались отчеты о фактическом оказании и финансировании медицинской помощи населению в рамках Программы государственных гарантий (ПГГ) оказания гражданам России бесплатной медицинской помощи на 2009 г. [7].

Оценка косвенных затрат производилась на основе макроэкономических статистических данных [8, 9, 10].

Для оценки размера социальных пособий и выплат инвалидам использовались данные отчетов Пенсионного фонда РФ [11] и Фонда социального страхования [12].

Региональные базы данных Московской и Самарской областей и Пермского края², содержащие информацию по предметно-количественному и стоимостному учету лекарственных средств, выписанных и отпущенных гражданам, в отношении которых действуют меры социальной поддержки, послужили основой для оценки затрат, связанных с льготным лекарственным обеспечением (ЛЛО) больных РПЖ.

Для прогнозирования распределения расходов на отдельные виды медицинской и социальной помощи и по группам больных РПЖ использовалось моделирование.

² Регионы, имеющие системы персонифицированного учета потребления лекарств больными с различными заболеваниями и согласившиеся предоставить информацию.

Сегментация популяции больных РПЖ

Расчет экономического бремени, обусловленного РПЖ, проводился отдельно для 5 групп больных, различающихся по объемам оказываемой медицинской помощи.

- Больные, которым в 2009 г. диагноз РПЖ был поставлен впервые; их разделяли на следующие группы:
 - больные с установленной I или II стадией³ опухолевого процесса;
 - больные с установленной III стадией опухолевого процесса;
 - больные с установленной IV стадией опухолевого процесса;
 - больные, у которых стадия опухолевого процесса не установлена⁴;
- Больные, которым диагноз РПЖ был поставлен ранее 2009 г.

Разделение популяции больных РПЖ на группы обусловлено тем, что объемы потребляемых ресурсов в существенной степени зависят от стадии опухолевого процесса на момент выявления онкологического заболевания и от давности постановки диагноза. Общее экономическое бремя рассчитывалось как сумма затрат в отдельных группах (кроме затрат, связанных с лекарственным обеспечением и выплат инвалидам; эти затраты невозможно было рассчитать по группам, и они определялись на популяцию больных в целом).

Число больных в каждой группе определяли по данным статистического наблюдения за 2009 г.

Этапы и объемы медицинской помощи

Оказание медицинской помощи больным РПЖ было разделено на 4 этапа в соответствии с принятым делением больных на клинические группы [6]: диагностика, специальное противоопухолевое лечение (СПЛ), симптоматическое лечение (СЛ) и диспансерное наблюдение (ДН). Расчет затрат проводился с учетом допущения, что в течение года больному оказывается медицинская помощь в рамках каждого этапа только один раз.

Частота проведения диагностического обследования в группе впервые выявленных больных была принята равной 100 %, а в группе больных с заболеванием, диагностированным ранее 2009 г., – равной частоте случаев прогрессирования РПЖ, определенной по оценкам экспертов. Частоту проведения СПЛ, СЛ и ДН в популяции больных на всей территории РФ

³ Больные с I и II стадией опухолевого процесса были объединены в одну группу в связи с тем, что именно так собираются статистические данные, а также, по мнению опрошенных экспертов, с точки зрения объемов оказываемой медицинской помощи значимой разницы между этими группами нет.

⁴ Группа выделена в соответствии с группировкой по стадиям, предусмотренной формой статистического наблюдения.



Рис. 1. Методика расчета стоимости медицинской помощи на примере химиотерапии, проводимой в стационарных условиях.

определяли путем экстраполяции средних значений соответствующих показателей, взятых из территориальных раковых регистров.

В рамках каждого этапа на основании экспертного мнения определялось среднее число посещений амбулаторных учреждений, число пациенто-дней в стационарах дневного пребывания и число койко-дней в круглосуточных стационарах в расчете на 1 больного РПЖ в год.

Инвалидность

Число инвалидов по причине РПЖ (для расчета прямых немедицинских и косвенных затрат) было определено на основании следующих источников информации:

- статистические данные о числе впервые (181 729 человек) и повторно (234 939 человек) признанных инвалидами вследствие злокачественных новообразований (ЗНО) всех локализаций в 2009 г. в РФ [13, 14],
- литературные данные о доле инвалидов по причине РПЖ (3,50 %) в структуре инвалидности, обусловленной ЗНО всех локализаций [4, 5],
- доля больных I-II стадий (31,60 %), III стадии (35,95 %) и IV стадии (32,45 %) среди впервые признанных инвалидами вследствие всех ЗНО [1, 5].

Занятость в экономике

Средние показатели доли лиц трудоспособного и пенсионного возраста в популяции больных РПЖ, рассчитанные по данным раковых регистров, экстраполировались на РФ в целом. Далее, используя литературные данные об уровне занятости в трудос-

пособном (73 %) и пенсионном (34,4 %) возрасте [9, 11], вычисляли количество лиц, занятых в экономике и прекративших трудовую деятельность вследствие признания их инвалидами I или II группы.

Число оплачиваемых дней временной нетрудоспособности, а также число рабочих дней, пропущенных по этой причине, определяли по числу дней, проведенных больными в стационарных учреждениях в связи с прохождением лечения по поводу РПЖ. Учесть выплаты по нетрудоспособности в период амбулаторного лечения в рамках настоящего исследования не удалось.

Оценка прямых медицинских затрат

Для оценки финансовых затрат государства на оказание медицинской помощи были использованы данные отчета о реализации ППГ в 2009 г., согласно которому стоимость одного пациенто-дня в среднем по РФ составила 323,5 руб., одного посещения – 204,1 руб., одного койко-дня – 1 254,3 руб. [7].

Методика расчета на примере затрат на проведение химиотерапии в стационарных условиях представлена на рис. 1. Общие затраты на оказание медицинской помощи рассчитывались как сумма затрат на диагностическое обследование, СПЛ, СЛ и ДН.

Были рассчитаны средние затраты на оказание медицинской помощи на 1 больного (как частное от деления общих затрат, относящихся ко всей популяции больных РПЖ, на число этих больных в РФ) и средние затраты на 1 больного РПЖ, получающего СПЛ (как частное от деления общих затрат, относящихся к группе больных, получающих СПЛ, на число этих больных).

Таблица 2. Модель популяции больных РПЖ (РФ, 2009)

Показатель	Больные РПЖ (модель)						
	Всего	В том числе по давности постановки диагноза					
		Диагноз поставлен ранее 2009 г.	Диагноз поставлен в 2009 г. впервые				
			Всего	В том числе по стадиям			
				I-II стадия	III стадия	IV стадия	Стадия не установлена
Число больных РПЖ, всего	110 430	85 215	25 215	11 285	8 791	4 660	479
в том числе получавших медицинскую помощь в рамках этапов:							
диагностика	31 517	6 302	25 215	11 285	8 791	4 660	479
СПЛ	26 931	6 302	20 629	9 997	8 105	2 495	32
СЛ	2 090	16	2 074	129	174	1 771	—
ДН	107 369	85 215	22 154	10 512	8 274	2 889	479
Число больных РПЖ, занятых в экономике (трудоспособного и пенсионного возраста)	41 961	31 716	10 245	4 659	3 400	2 003	183
Число инвалидов вследствие РПЖ (впервые или повторно признанных в 2009 г.)	14 582	8 858	5 724	1 809	2 058	1 857	—

Такой показатель, как средний размер финансирования ЛЛО на 1 больного РПЖ в год, определяли по региональным данным и затем экстраполировали на популяцию больных в РФ. Расчет распределения затрат на медикаментозное лечение по группам больных производился при допущении, что частота получения льготных лекарств пропорциональна количеству больных, которым в 2009 г. проводилось СПЛ.

Оценка прямых немедицинских затрат

Расходы государства на выплату пособий по временной нетрудоспособности вычислялись на основании среднего размера выплаты, равного 364,55 руб. за 1 календарный день⁵. Расходы на выплату пенсий по инвалидности были рассчитаны исходя из среднего размера трудовой пенсии по инвалидности в 2009 г., составившего, по данным отчета Пенсионного фонда, 4 767 руб. [11].

Оценка косвенных затрат

Для оценки ущерба обществу от пропуска рабочих дней за время проведения лечения или выхода на инвалидность учитывалась доля ВВП, которую производит 1 занятый в экономике человек за 1 рабочий день. Для того чтобы снизить потенциальную переоценку ущерба при использовании данного метода, учитывались только 10 % пропущенных рабочих дней⁶.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным государственного статистического наблюдения, в 2009 г. в РФ было 110 430 больных РПЖ,

из них 25 215 больных, зарегистрированных в 2009 г. как впервые обратившиеся по поводу возникшего заболевания, и 85 215 больных, состоявших на учете в онкологических учреждениях в конце 2008 г.

На основе данных территориальных раковых регистров и опроса экспертов эта популяция больных РПЖ была разделена на группы, различающиеся по объемам оказания медицинской помощи (табл. 2).

Дальнейшие расчеты основывались на следующих положениях, сформулированных по результатам анализа территориальных регистров и опроса экспертов. 1. Основная часть впервые выявленных больных РПЖ проходит диагностическое обследование и получает СПЛ (100,00 % и 81,81 %, соответственно). 2. Больные, которым СПЛ не может быть выполнено (IV стадия опухолевого процесса при выявлении заболевания), получают СЛ (38,00 % из общего числа больных с IV стадией). 3. В ДН в год постановки диагноза переходят 87,86 % больных (основная часть из них – после завершения СПЛ).

В построенной модели 38,0 % популяции больных РПЖ продолжают трудовую деятельность. Ожидаемое число дней временной нетрудоспособности, оформленной в связи с прохождением лечения РПЖ в стационарных условиях, соответствует 140 тыс. рабочих дней. В 2009 г. впервые или повторно были признаны инвалидами 13,20 % больных РПЖ. Исходя из допущения того, что если бы у трудоспособного больного не возникло состояния, послужившего причиной для признания его инвалидом I или II группы, то он бы продолжал трудовую деятель-

⁵ Определено на основании данных отчета Фонда социального страхования: в 2009 г. в РФ оплачено 409 млн. календарных дней, общая сумма расходов составила 149,1 млрд. руб. [12].

⁶ В соответствии с методом фрикционных затрат, при расчете косвенных затрат учитываются потери не за весь период нетрудоспособности, а только за так называемый фрикционный период, по истечении

которого работодатель найдет замену отсутствующему работнику и общая производительность труда восстановится. Длительность фрикционного периода в РФ не известна, и в настоящем исследовании использовано допущение, что истинные косвенные потери составляют 10% от потерь, рассчитанных методом человеческого капитала (при котором учитывается весь период нетрудоспособности).

Таблица 3. Объемы медицинской помощи, оказанной больным РПЖ (РФ, 2009)

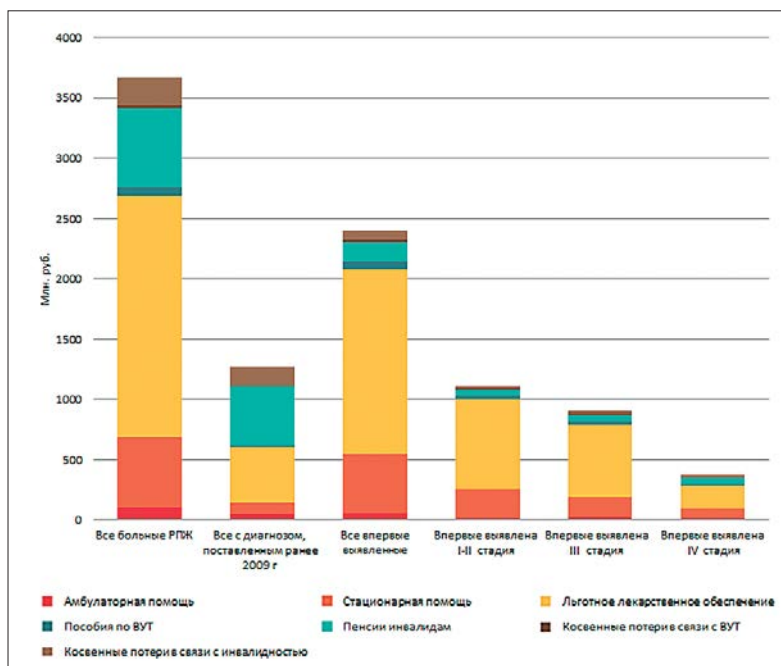
Показатель		Больные РПЖ (модель)						
		Всего	В том числе по давности постановки диагноза					
			Диагноз поставлен ранее 2009 г.	Диагноз поставлен в 2009 г. впервые				
				Всего	В том числе по стадиям			
					I-II стадия	III стадия	IV стадия	Стадия не установлена
Число посещений амбулаторных учреждений за год	Всего, абс.	501 682	228 335	273 347	78 067	115 036	78 660	1 584
	Всего, %	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
	Из них: Диагностика	15,05	4,46	23,89	37,80	19,98	15,49	39,52
	СПЛ	41,76	27,08	54,02	40,63	73,51	39,88	0,00
	СП	7,86	0,13	14,32	3,12	2,86	42,50	0,00
	ДН	35,33	68,33	7,77	18,45	3,65	2,12	60,48
Число пациенто–дней за год	Всего, абс.	35 357	7 090	28 267	–	26 414	1 853	–
	Всего, %	100,00	100,00	100,00	–	100,00	100,00	–
	Из них: Диагностика	–	–	–	–	–	–	–
	СПЛ	100,00	100,00	100,00	–	–	100,00	–
	СП	–	–	–	–	–	–	–
	ДН	–	–	–	–	–	–	–
Число койко–дней за год	Всего, абс	455 144	72 382	382 762	191 345	124 815	66 105	497
	Всего, %							
	Из них: Диагностика	14,26	18,07	13,54	12,24	14,61	14,63	100,00
	СПЛ	78,38	81,58	77,77	86,68	83,15	42,41	0,00
	СП	7,36	0,36	8,69	1,08	2,24	42,96	0,00
	ДН	–	–	–	–	–	–	–

ность⁷, было определено, что в 2009 г. больными, вышедшими из состава экономически активного населения РФ вследствие инвалидности, «не отработан» 1 млн дней.

На базе модели, построенной с использованием результатов анализа данных территориальных раковых регистров и экспертных оценок для каждой груп-

пы больных РПЖ, было рассчитано прогностическое число посещений амбулаторных учреждений и дней пребывания в стационарах на всех этапах медицинской помощи (табл. 3).

Результаты экономической оценки расходов государства, обусловленных заболеваемостью РПЖ в РФ, представлены в таблице 4. Экономическое бремя РПЖ

Рис. 2. Экономическое бремя РПЖ в разных группах больных, руб. в год (РФ, 2009).

⁷ В методике учитывается, что вероятность этого предположения зависит от принадлежности к группе трудоспособного или пенсионного возраста.

Таблица 4. Экономическое бремя РПЖ (РФ, 2009)

Показатель		Больные РПЖ (модель)						
	Всего	Диагноз поставлен ранее 2009 г., всего	В том числе по давности постановки диагноза				Стадия не установлена	
			Всего	В том числе по стадиям				
				I-II стадия	III стадия	IV стадия		
На популяцию больных РПЖ в РФ	Всего (общая стоимость болезни)	1 273 092 394	2 400 940 354	1 114 802 756	906 203 463	376 508 510	3 425 625	
	Прямые медицинские затраты	608 183 319	2 078 616 002	999 125 764	791 114 073	285 050 567	3 325 598	
	на амбулаторную медицинскую помощь	46 603 174	55 790 123	15 933 475	23 478 848	16 054 506	323 294	
	на стационарную медицинскую помощь	93 082 358	489 242 751	240 004 034	165 100 384	83 514 947	623 387	
	на льготное лекарственное обеспечение	468 497 788	1 533 583 128	743 188 256	602 534 842	185 481 114	2 378 916	
	Прямые немедицинские затраты	499 345 152	224 569 533	80 543 607	80 189 897	63 766 765	69 265	
	на выплату пособий по ВУТ	10 783 024	60 838 291	28 798 356	21 322 165	10 648 506	69 265	
	на выплату пенсий по инвалидности	488 562 127	163 731 242	51 745 251	58 867 732	53 118 259	–	
	Косвенные затраты (потери ВВП)	165 563 923	97 754 818	35 133 384	34 899 493	27 691 178	30 763	
	потери ВВП в связи с ВУТ	4 779 154	26 963 945	12 763 561	9 450 184	4 719 437	30 763	
На 1 больного РПЖ	потери ВВП в связи с инвалидностью	160 784 770	70 790 873	22 369 823	25 449 310	22 971 741	–	
	Всего (общая стоимость болезни)	14 940	95 219	98 786	103 083	80 796	7 152	
	Прямые медицинские затраты	7 137	82 436	88 536	89 991	61 170	6 943	
	на амбулаторную медицинскую помощь	547	2 213	1 412	2 671	3 445	675	
	на стационарную медицинскую помощь	1 092	19 403	21 268	18 781	17 922	1 301	
	на льготное лекарственное обеспечение	5 498	60 820	65 856	68 540	39 803	4 966	
	Прямые немедицинские затраты	5 860	8 906	7 137	9 122	13 684	145	
	на выплату пособий по ВУТ	127	2 413	2 552	2 425	2 285	145	
	на выплату пенсий по инвалидности	5 733	6 493	4 585	6 696	11 399	–	
	Косвенные затраты (потери ВВП)	1 943	3 877	3 113	3 970	5 942	64	
потери ВВП в связи с ВУТ	56	1 069	1 131	1 075	1 013	64		
потери ВВП в связи с инвалидностью	1 887	2 807	1 982	2 895	4 930	–		

в РФ в 2009 г. составило 3,7 млрд руб., средние затраты на 1 больного РПЖ – 33 270 руб. в год.

Согласно полученным данным, более половины расходов (65,35 %) связано с впервые выявленными в отчетном году случаями заболевания (рис. 2), несмотря на относительно небольшую долю этой группы больных РПЖ в РФ (22,83 %).

Диагностика и начало активного лечения у впервые выявленных больных РПЖ сопряжены со значительным потреблением ресурсов – затраты на 1 человека составили 95 219 руб., что в 6 раз превышает затраты на 1 больного с заболеванием, диагностированным более 1 года назад (рис. 3).

Основную часть экономического бремени РПЖ в РФ (73,13 %) составляли прямые медицинские затраты, значительно меньшие доли приходились на прямые немедицинские затраты (19,70 %) и косвенные потери государства (7,17 %), связанные с РПЖ (рис. 4). В группах впервые выявленных больных прямые медицинские затраты составили от 75,71 до 89,62 % в зависимости от стадии опухолевого процесса, а в группе больных РПЖ, диагностированным ранее текущего года, доля этого вида затрат оказалась существенно ниже (47,77 %), что объясняется пребыванием большинства больных на этапе ДН, не связанного с большим потреблением ресурсов.

Прямые медицинские затраты на оказание медицинской помощи больным РПЖ и ЛЛЮ в амбулаторных условиях составили 2,7 млрд руб., что соответствует 24 330 руб. на 1 больного в год (см. табл. 4). Основная доля прямых медицинских затрат (77,36 %) связана с оказанием медицинской помощи впервые выявленным больным: на 1 впервые выявленного больного расходовалось 82 тыс. руб., а на 1 больного с диагнозом, установленным более 1 года назад, в 11 раз меньше – 7 тыс. руб. (см. рис. 2 и 3).

В структуре прямых медицинских затрат наибольшая доля (74,52 %) приходится на ЛЛЮ, финансирование которого в 2009 г. составило 18 130 руб. в год на 1 больного РПЖ, причем

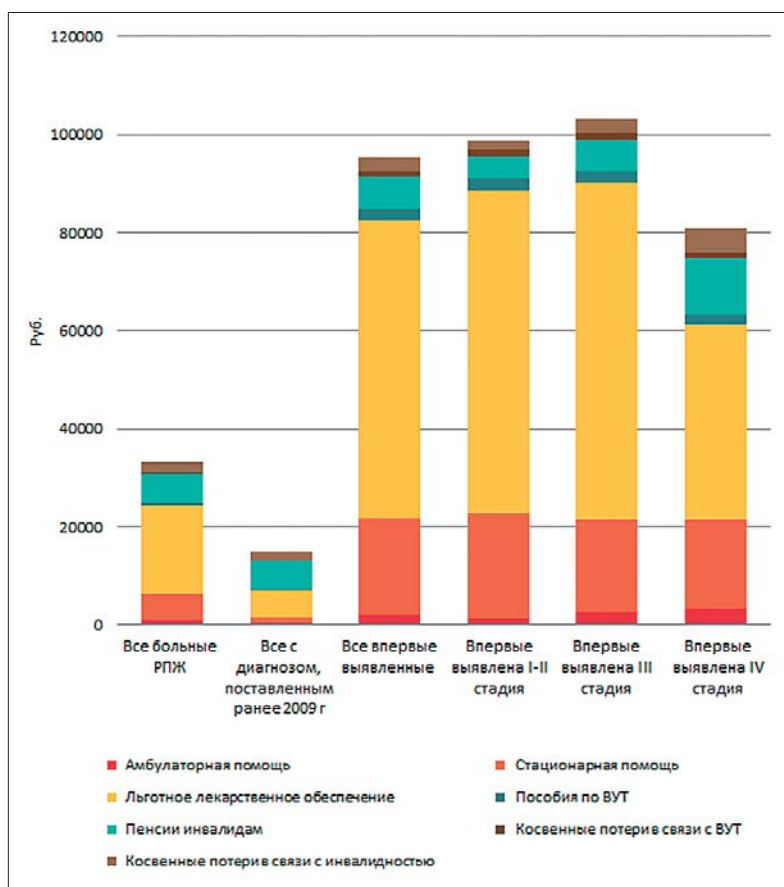


Рис. 3. Затраты на 1 больного в разных группах больных РПЖ, руб. в год (РФ, 2009).

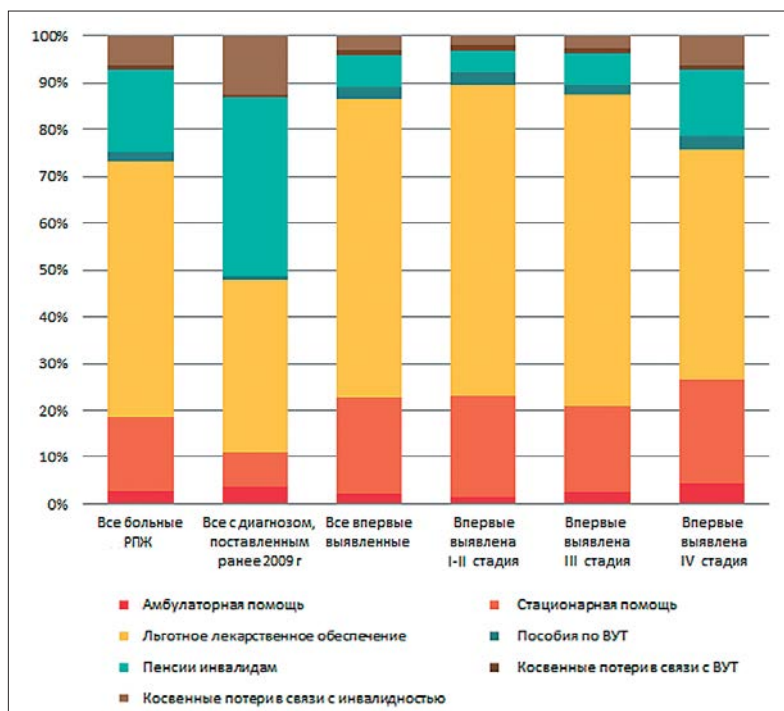


Рис. 4. Структура экономического бремени РПЖ по видам затрат (РФ, 2009).

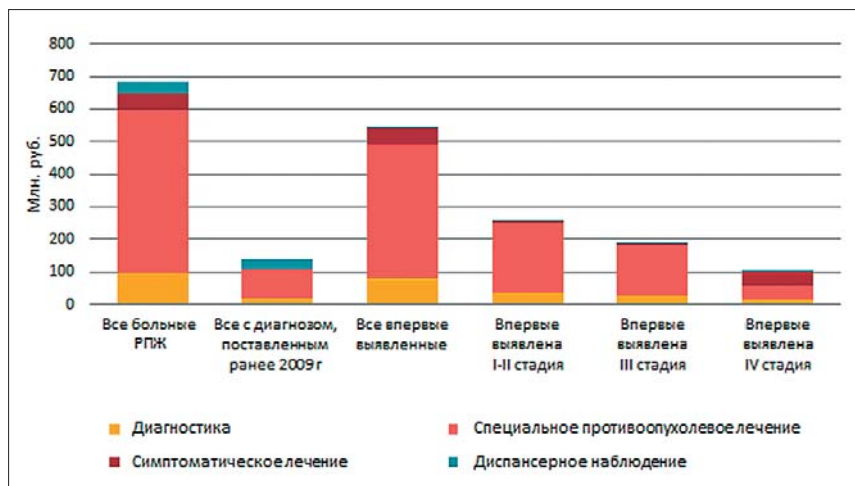


Рис. 5. Размеры и структура прямых затрат на оказание медицинской помощи (без лекарственного обеспечения) больным РПЖ, млн руб. в год (РФ, 2009).

32,85 % этой суммы обеспечивалось за счет регионального бюджета. Следует признать, что приведенный размер финансирования нуждается в дальнейшем уточнении, так как основан на экстраполяции среднего значения выборочных данных из трех регионов России, представивших довольно большой разброс затрат (от 1 378 до 24 156 руб. в год на 1 больного РПЖ). Тем не менее очевидно, что максимальные расходы (91,54 % от общей суммы расходов на лекарственное обеспечение) приходятся на противоопухолевые лекарственные препараты, довольно значительная доля затрат (6,06 %) связана с применением препаратов, влияющих на метаболизм костной ткани, а болеутоляющие и улучшающие уродинамику препараты составляют меньшую часть расходов на ЛЛО (1,68 и 0,71 %, соответственно).

Определено, что затраты на ЛЛО на 1 впервые выявленного больного колеблются от 39 803 руб. до 65 856 руб. (в зависимости от стадии опухолевого процесса), а на 1 больного с диагнозом, установленным ранее 2009 г., – 5 498 руб. в год. (см. табл. 4),

В структуре прямых медицинских затрат доля расходов на оказание медицинской помощи без учета лекарственного обеспечения составила 25,48 %.

Результаты анализа затрат на отдельные этапы помощи показали, что наибольшая доля расходов на диагностику, СПЛ и СЛ приходится на группу впервые выявленных больных (80,91 %, 82,26 % и 99,23 %, соответственно), тогда как оказание медицинской помощи в рамках ДН в большей степени (88,02 %) обусловлено ведением больных РПЖ, диагностированным ранее 2009 г. (рис. 5).

Показано также, что расходы на диагностическое обследование составляют от 13,23 % до 14,68 % всей суммы затрат на медицинскую помощь во всех группах больных РПЖ (кроме больных с IV стадией), значительная доля расходов связана с проведением СПЛ – от 63,70 % до 83,81 %, а на СЛ приходится не более 2,21 %. В группе больных с IV стадией опухолевого процесса доля расходов на СПЛ и на СЛ практически одинакова (42,35 % и 42,63 %, соответственно). Доля затрат на ДН у впервые выявленных больных не превышает 1,15 %, тогда как в группе больных с диагнозом, установленным ранее 2009 г., составляет 22,80 % от суммы затрат на медицинскую помощь.

Несмотря на то, что в случаях запущенного РПЖ наблюдается изменение структуры затрат, размер пря-

Таблица 5. Затраты на оказание медицинской помощи (без лекарственного обеспечения), руб. в год (РФ, 2009)

Показатель	Группа больных РПЖ (модель РФ)						
	Всего	В том числе по давности постановки диагноза					
		Диагноз поставлен ранее 2009 г., всего	Диагноз поставлен в 2009 г. впервые				
			Всего	В том числе по стадиям			
				I-II	III	IV	стадия n/y
Затраты на популяцию больных РПЖ							
Всего	684 718 405	139 685 531	545 032 874	255 937 508	188 579 231	99 569 453	946 682
В том числе по этапам:							
диагностика	96 812 425	18 479 811	78 332 614	35 393 680	27 571 537	14 616 244	751 154
СПЛ	501 635 036	88 979 881	412 655 154	214 512 658	155 978 438	42 164 059	–
СЛ	50 095 647	383 993	49 711 654	3 092 130	4 171 220	42 448 304	–
ДН	36 175 296	31 841 845	4 333 451	2 939 040	858 036	340 847	195 528
Суммарные затраты на 1 больного	6 200	1 639	21 615	22 679	21 451	21 367	1 976
Затраты на СПЛ на 1 больного	18 627	14 119	20 004	21 458	19 245	16 899	-

Таблица 6. Результаты исследований по оценке социально-экономического бремени заболеваний в РФ, выполненных в НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Заболевание (год оценки затрат)	Стоимость болезни, млн руб. в год				
	Всего	В том числе по видам затрат			
		Прямые медицинские	Прямые немедицинские	Косвенные	Трудно- интерпретируемые
Хроническая обструктивная болезнь легких (2008)	26 234	8 057	7 117	10 054	1 005
Бронхиальная астма (2008)	13 960	8 452	2 284	2 930	293
Ювенильный ревматоидный артрит (2009)	1 175	370	654	151	Не оценивались
Гепатоцеллюлярная карцинома (2008)	2 644	2 519	36	88	Не оценивались
Рак предстательной железы (2009)	3 674	2 687	724	263	Не оценивались

мых медицинских затрат (без лекарственного обеспечения) на 1 впервые выявленного больного оказался практически одинаков для всех стадий опухолевого процесса и составил от 21 367 до 22 679 руб. в год (см. табл. 5). Поскольку большая часть расходов с очевидностью обусловлена СПЛ, мы рассчитали затраты на этот этап лечения на 1 одного больного, его получавшего. Затраты на медицинскую помощь в рамках СПЛ на 1 больного с диагнозом, установленным ранее 2009 г. (т.е. больного, у которого опухоль прогрессировала в 2009 году), составили 14 119 руб. в год, а на 1 больного с впервые выявленным РПЖ – от 16 899 до 21 458 руб. в год в зависимости от запущенности опухолевого процесса на момент его выявления (см. табл. 5).

Прямые немедицинские затраты, обусловленные РПЖ, составили в РФ 724 млн руб., что соответствует 6 555 руб. на 1 больного в год (см. табл. 4). Основная часть этого вида затрат (90,11 %) связана с выплатами пенсий инвалидам, причем 74,90 % данных затрат – это расходы на больных РПЖ, диагностированным более 1 года назад. Затраты на 1 больного РПЖ во всех группах различались незначительно и составляли от 4 585 руб. до 11 399 руб. в год. Другая часть прямых немедицинских затрат связана с выплатой пособий по временной утрате трудоспособности (ВУТ), из них 84,94 % – это выплаты впервые выявленным больным. В расчете на 1 больного такие затраты варьировали от 127 руб. в год в группе больных РПЖ, диагностированным более 1 года назад, и до 2 552 руб. в год у впервые выявленных больных.

С учетом количества пропущенных рабочих дней больными РПЖ, ожидаемые **косвенные потери** государства из-за недополученного вклада в ВВП (рассчитанные методом фрикционных затрат) составили 263 млн руб. в год; это соответствует 2 384 руб. на 1 больного в год (см. табл. 4). Ущерб ВВП, наносимый временной утратой трудоспособности больными РПЖ, составил в 2009 г. меньшую часть косвенных потерь (12,06 %) и в основном определялся группой впервые выявленных больных (на них приходится 84,94 % потерь вследствие ВУТ). Основная часть ущерба ВВП (87,94 %) обусловлена прекращением

трудовой деятельности лицами, признанными в 2009 г. инвалидами I и II групп. Размер косвенных потерь на 1 больного РПЖ составил от 1 887 руб. до 4 930 руб. в разных группах больных РПЖ.

Обсуждение результатов и ограничений настоящего исследования

Выполненное исследование показало, что размер финансирования в расчете на 1 больного РПЖ составляет 33 тысячи руб. в год. Вопрос о достаточности этих расходов с точки зрения обеспечения потребности в оказании качественной медицинской помощи требует дальнейшего обсуждения и изучения. Значительную долю расходов составляют немедицинские и косвенные затраты (несмотря на небольшие размеры социальных пособий). Расходы государства, обусловленные заболеваемостью РПЖ в РФ в целом, в сравнении с результатами оценки экономического бремени других заболеваний в РФ, выполненных с использованием аналогичных методических подходов, приведены в таблице 6.

Данное исследование показало, что медицинская помощь, оказываемая больным в течение первого года после постановки диагноза РПЖ, является наиболее ресурсоемкой и составляет основную долю прямых медицинских затрат в популяции больных РПЖ. Представляется вероятным, что увеличение затрат на ведение пациентов с запущенными формами заболевания, которые составляют существенную долю больных РПЖ, позволит повлиять на существующие темпы прироста смертности и улучшить исходы оказания медицинской помощи.

Результаты зарубежных исследований по оценке экономического бремени РПЖ также демонстрируют, что основная доля расходов связана с ведением впервые выявленных больных [15]. В США расходы на 1 больного РПЖ в течение 5-летнего периода, включающего диагностику, лечение и последующее активное наблюдение, составляют сумму, эквивалентную 18 722 евро⁸, причем более 70 % этой суммы – расхо-

⁸ Указанные цены являются адаптированными на 2010 год (цены в оригинальных валютах были изменены с учетом инфляции и выражены в единой валюте – в евро) [15]

ды в течение первого года болезни (14 325 евро на 1 больного). В странах Европы расходы на 1 больного в течение 5-летнего периода варьируют от 8 158 до 12 794 евро, в том числе от 3 705 до 10 165 евро – в течение первого года. Причин различий множество – начиная от характеристик популяций больных в описываемых странах и заканчивая методическими подходами, использовавшимися в каждом случае при выполнении анализа стоимости болезни. Кроме того, указанные суммы в разной степени покрывают расходы на лекарственное обеспечение, что связано с различиями в организации систем здравоохранения.

Различия в бремени РПЖ в разных странах, помимо указанных причин, обусловлены и разной распространенностью скрининга – увеличение числа вновь выявленных больных приводит к неотложному активному вмешательству, являющемуся наиболее ресурсоемкой частью ведения таких больных. Обоснованность этих вмешательств до сих пор остается предметом дискуссии. Такие последствия, сказывающиеся на экономическом бремени болезни для общества, а также отсутствие влияния на смертность являются основанием для скептицизма многих специалистов в отношении целесообразности скрининговых программ.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений – как общих для всех исследований по оценке стоимости болезни, так и специфичных для оценки экономического бремени онкологических заболеваний. Данные, необходимые для расчета затрат, крайне скудны, поэтому возникает необходимость собирать, анализировать и использовать информацию из разных источников, каждый из которых имеет свои ограничения. Официальная статистика содержит небольшой набор данных, необходимая для целей исследования информация представлена в ней в агрегированном виде, данные территориальных раковых регистров могут содержать искаженную информацию (разная интерпретация учитываемых показателей⁹), экспертные оценки тоже не исключают смещений¹⁰.

По причине отсутствия данных не были учтены затраты на оказание скорой медицинской помощи, а также бремя болезни для родственников, обеспечивающих уход и сопровождение больных РПЖ. Не входил в задачи настоящей работы и учет расходов, обусловленных заболеванием, из личных средств пациентов; эти затраты могут быть изучены в дальнейшем в ходе

специальных исследований. Влияние дефицита финансирования на результаты лечения и оценка основанной на реальных потребностях стоимости болезни тоже могут стать темой дополнительного научного поиска. Представляется перспективным и проведение в выборочных медицинских организациях оценки затрат методом их микрокалькуляции, позволяющим получить наиболее полное представление о реальных расходах и их структуре, пусть и на примере отдельных ЛПУ.

Обобщение результатов различных исследований, по мере их накопления, может способствовать получению более полной и точной картины социально-экономического бремени болезни и обосновать дополнительные аргументы для актуализации стандартов в целях обеспечения единых подходов к ведению больных РПЖ в различных территориях РФ и повышения качества медицинской помощи.

На наш взгляд, большинство использованных в настоящей работе допущений, в конечном счете, приводит скорее к недооценке, чем к переоценке общего бремени РПЖ для общества. Таким образом, полученные результаты можно считать минимальным расчетным бременем РПЖ. Представляется, что в дальнейшем бремя РПЖ будет расти; такая перспектива связана как с постарением населения (прогнозируется увеличение численности лиц старше 65 лет в 3 раза в течение ближайших 50 лет [16]), так и с самым высоким из всех злокачественных новообразований у мужчин темпом прироста первичной заболеваемости.

Благодарности

Авторы статьи выражают благодарность коллегам, принявшим активное участие в сборе информации о реальной практике ведения больных раком предстательной железы в РФ:

Д-ру мед. наук, профессору **Валерию Владимировичу Старинскому**, зам. директора по науке ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена», г. Москва;

Д-ру мед. наук **Сергею Александровичу Варламову**, зав. отделением онкоурологии КГБУЗ Алтайский краевой онкологический диспансер, г. Барнаул;

Д-ру мед. наук **Александру Владимировичу Зырянову**, профессору кафедры урологии УГМА, зав. урологическим отделением ГУЗ СОКБ №1, г. Екатеринбург.

Д-ру мед. наук **Петру Алексеевичу Карнауху**, руководителю урологического отделения ГЛПУ ЧОКОД, г. Челябинск;

Д-ру мед. наук **Гасану Алиевичу Газимагомедову**, ГБУ Республиканский урологический центр МЗ РД, г. Махачкала;

Канд. мед. наук **Евгению Анатольевичу Усынину**, руководителю онкоурологической группы РАМН НИИ онкологии СО РАМН, г.Томск;

⁹ Например, было выявлено, что в некоторых регионах число случаев использования хирургического лечения РПЖ значительно превышает средние показатели. После проведения консультаций с экспертами выяснилось, что это было связано с регистрацией как хирургического лечения билатеральной орхэктомии, которая, хотя и подразумевает хирургическое вмешательство, по сути является частью гормональной терапии.

¹⁰ Например, выявлялись расхождения между экспертным мнением и данными территориальных раковых регистров о частоте выполнения различных видов специального противоопухолевого лечения.

Канд. мед. наук **Евгению Ивановичу Копыльцову**, зав. урологическим отделением ГУЗОО «Онкологический диспансер», г. Омск

Канд. мед. наук **Ольге Петровне Грецовой, Ирине Сергеевне Беляевой** – сотрудникам Российского Центра информационных технологий и эпидемических исследований в области онкологии в составе ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена», г. Москва;

Оксане Анатольевне Чертыковской, врачу, клин. фармакологу ГБУЗ Оренбургского областного клинического онкологического диспансера, г. Оренбург

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. Сборник под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России. 2011. 188 с.
2. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). Сборник под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздравсоцразвития России. 2012. 260 с.
3. Сведения о деятельности филиала главного бюро медико-социальной экспертизы - бюро медико-социальной экспертизы за 2009 г. URL: <http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/handicapped/1>, 15.10.2011
4. Смулевич В. Б., Соленова Л. Г., Михайловский Н. Я. Канцерогенная опасность на производстве и инвалидность вследствие онкологических заболеваний в Москве. Медицина труда и промышленная экология. 2009. № 8. С. 5-10.
5. Головин И. В., Ряполова Т. Ю. Характеристика первичной инвалидности вследствие злокачественных новообразований, по данным Костромской области. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2000. № 1. С. 24-26.
6. Приказ Минздрава РФ от 23.12.1996 № 420 О создании государственного ракового регистра.
7. Постановление Правительства РФ от 05.12.2008 №913 О Программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2009 год.
8. Демографический ежегодник России. 2009. Стат. сб. М.: Росстат. 2009. 557 с.
9. Труд и занятость в России. 2009. Стат. сб. М.: Росстат. 2009. 623 с.
10. Россия в цифрах. 2010. Краткий стат.сб. М.: Росстат. 2010. 558 с.

11. Отчет Пенсионного фонда. URL: http://files.pfrf.ru/userdata/presscenter/docs/2010_godovoj_otchet.pdf
12. Динамика расходов и количества оплаченных дней пособий по временной нетрудоспособности по обязательному социальному страхованию за 2004 – 2010 годы. URL: <http://www.fss.ru/ru/statistics/47775.shtml>
13. Основные показатели инвалидности взрослого населения в Российской Федерации в 2009 году. Часть I. Статистический сборник. М.: «ФБ МСЭ». 2010. 291 с.
14. Основные показатели инвалидности взрослого населения в Российской Федерации в 2009 году. Часть II. Статистический сборник. М.: «ФБ МСЭ». 2010. 287 с.
15. GLOBOCAN 2008, International Agency for Research on Cancer. URL: <http://globocan.iarc.fr/>, 27/9/2011
16. Lunenfeld B . The ageing male: demographics and challenges . World J Urol 2002; 20: 11–6.

Сведения об авторах:

Деркач Елена Владимировна

старший научный сотрудник НИЛ клинико-экономического анализа НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова, канд. мед. наук

Игнатьева Виктория Игоревна

научный сотрудник отдела стандартизации и экспертизы НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Широкоград Валерий Иванович

зав. отделением урологии Московской городской онкологической больницы № 62, д-р мед. наук

Омельяновский Виталий Владимирович

директор НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова, д-р мед. наук, профессор

Авксентьева Мария Владимировна

зам. директора НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова, д-р мед. наук, профессор

Свешникова Нина Дмитриевна

клин. ординатор кафедры клинической фармакологии РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Адрес для переписки:

119435, Москва, ул. Рассолимо, д. 14

Телефон: +7 (495) 245-3807

E-mail: niikeef@yandex.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Clinical and Economic Analysis

Social and economic burden of prostate cancer in Russia

E. V. Derkach, V. I. Ignatieva, V. I. Shirokorad, V. V. Omelyanovskiy, M. V. Avxentyeva, N. D. Sveshnikova

We present the results of our evaluation of the social and economic burden of prostate cancer in Russia. To estimate the overall cost of prostate cancer, we used a model based on governmental statistics, regional data (district cancer registers and systems for personalized tracking of reimbursed drug supply), publications, and surveys of experts. Expenses for the state (including health care system) were calculated taking into account all the patients who had prostate cancer in Russia in 2009 (N = 110,430), including newly diagnosed cases (N = 25,215). The economic burden of this disease in 2009 was 3,674,032,748 rubles, while the annual cost of treating one patient was 33,270 rubles. More than half of overall expenses (65.35 %) relate to cases first diagnosed within the financial year under consideration. Direct medical costs make up the major part (73.13 %) of overall economic burden of prostate cancer in Russia, while the contribution of direct non-medical costs (19.70 %) and indirect losses for the state (7.17 %) is smaller. The article also reviews the results of modelling the structure of economic burden as a function of disease duration, stage, and other criteria.

KEYWORDS: prostate cancer, cost-of-illness analysis, social and economic burden of malignant tumors in Russia, direct medical costs, direct non-medical costs, indirect costs.

Сравнительная клинико-экономическая оценка альтернативных сценариев терапии второй линии у пациентов с метастатическим гормонорезистентным раком предстательной железы с прогрессированием после первичной химиотерапии на основе доцетаксела

И. Г. Русаков¹, О. И. Ивахненко², Н. С. Андреева², С. В. Горяйнов², Н. Д. Свешникова³

¹ Городская клиническая больница № 57, Москва, Россия

² НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики (НИИ КЭЭФ) Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) им. Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Москва, Россия

³ Кафедра клинической фармакологии Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) им. Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Москва, Россия

Оказание медицинской помощи в группе пациентов с метастатическим гормонорезистентным раком предстательной железы является сложной проблемой современной онкоурологии. В качестве препарата, использующегося для обеспечения паллиативного действия в случае прогрессирования заболевания после первичной химиотерапии на основе доцетаксела, на сегодняшний момент применяется только митоксантрон. Активный поиск более эффективных вариантов 2-й линии терапии привел к разработке ряда современных препаратов, не только влияющих на качество жизни пациентов, но и увеличивающих показатели общей выживаемости и период времени до маркерного прогрессирования. К текущему моменту из рекомендованных Европейской ассоциацией урологов перечня лекарственных средств в РФ зарегистрированы два препарата: абиратерона ацетат (Зитига) и кабазитаксел (Джевтана). Изучение клинико-экономической эффективности использования данных препаратов во 2-й линии терапии в сравнении с митоксантроном и явилось целью настоящего исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метастатический гормонорезистентный рак предстательной железы, терапия 2-й линии, метод «затраты-эффективность».

ВВЕДЕНИЕ

Медико-социальная значимость рака предстательной железы (РПЖ) обусловлена высоким уровнем смертности и неуклонной тенденцией к росту показателей заболеваемости, что относит РПЖ к разряду общемировых проблем [1]. В РФ за последнее десятилетие первичная заболеваемость РПЖ увеличилась в 2,2 раза: с 11,58 тыс. в 2000 г. до 26,26 тыс. в 2010 г. Показатели распространенности заболевания за этот же период увеличились в 2,8 раза. На фоне значительного снижения стандартизованных показателей смертности от всех злокачественных новообразований (ЗНО) с 2000 по 2010 гг. показатели смертности от РПЖ увеличились с 8,23 до 11,61 на 100 тыс. населения (прирост на 41,39 %) [1-5]. Эпидемиологическая ситуация осложняется также еще и тем, что более половины впервые выявленных случаев РПЖ диагностируются уже на стадии местно-распространенного (III стадия) – 35,3 % и метастатического (IV стадия) рака – 17,8 % [3-5]. По

данным выборочных эпидемиологических исследований, проведенных в отдельных регионах РФ, доля выявления РПЖ на III-IV стадии достигает 77,3 % [6, 7]. В течение 2 лет у таких пациентов может развиваться резистентность к стандартным методам медикаментозного воздействия, возможности которых существенно ограничены из-за незначительной эффективности [8], что потребует поиска новых подходов к лечению метастатического гормонорезистентного рака предстательной железы (мГРРПЖ).

Исследование биологии мГРРПЖ привело к разработке целого ряда препаратов, эффективных у пациентов с прогрессией заболевания после первичной химиотерапии на основе доцетаксела. На сегодняшний момент из появившихся в арсенале онкоурологов лекарственных средств в РФ зарегистрированы два препарата: пероральный ингибитор биосинтеза андрогенов – абиратерона ацетат (Зитига) и противоопухолевое средство растительного происхождения из

группы таксанов – кабазитаксел (Джевтана). Оказание медицинской помощи при ЗНО предстательной железы является сложным, длительным и дорогостоящим процессом [9], и внедрение новых медицинских технологий естественным образом существенно увеличит расходы на лечение. В связи с этим, целью настоящего исследования было изучение экономической приемлемости использования данных препаратов в качестве 2-й линии терапии у пациентов с прогрессирующим мГРПЖ после первичной химиотерапии на основе доцетаксела по сравнению с традиционной паллиативной терапией. В процессе выполнения исследования были решены следующие задачи:

- изучены современные подходы к лечению пациентов с прогрессирующим мГРПЖ после первичной химиотерапии на основе доцетаксела;
- проведен анализ доказательств клинической эффективности и безопасности препаратов 2-й линии терапии у пациентов с рецидивирующим мГРПЖ после лечения доцетакселом;
- разработана математическая модель для оценки затрат на проведение 2-й линии терапии и сопутствующей медикаментозной терапии, с целью коррекции нежелательных явлений (НЯ) 3-4 степени тяжести;
- рассчитаны затраты на проведение медикаментозного лечения, включая расходы на 2-ю линию терапии и медикаментозную коррекцию НЯ 3-4 ст.;
- проведена клинико-экономическая оценка эффективности альтернативных сценариев 2-й линии терапии у пациентов с мГРПЖ с использованием метода «затраты-эффективность».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выбора дизайна исследования были изучены существующие подходы к оказанию медицинской помощи пациентам с рецидивирующим мГРПЖ после первичной химиотерапии на основе доцетаксела. С этой целью был проведен обзор клинических рекомендаций и научных публикаций, посвященных данной теме [10-22]. Информационный поиск материалов осуществлялся на специализированных сайтах¹, в электронных версиях журналов для практикующих врачей, материалах конгресса Российского общества онкоурологов. Также были изучены стандарты оказания медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием предстательной железы и проведен экспертный опрос на базе ГКБ № 57, ГКБ № 6 и Самарского областного клинического диспансера. По результатам проведенного контент-анализа были определены алгоритмы, методы и перспективы медикаментозного лечения пациентов

после повышения уровня простат-специфического антигена (ПСА) в результате первичной химиотерапии на основе доцетаксела, критерии оценки терапевтического эффекта, алгоритмы коррекции НЯ, возникающих на фоне лечения.

Для оценки клинической эффективности и безопасности препаратов, применяющихся у пациентов с мГРПЖ в качестве 2-й линии терапии, был проведен обзор соответствующих рандомизированных клинических испытаний (РКИ), найденных в библиографической базе данных Medline² и базе данных Кокрановской библиотеки³ [23-28]. Кроме того, были просмотрены библиографические списки отобранных для обзора РКИ. Методологическое качество включенных в анализ РКИ определялось по критериям Кокрановского сотрудничества, основанным на оценке риска возникновения систематических ошибок [29]. В случае необходимости было запланировано проведение непрямого сравнения по методике, предложенной Н.С. Bucher с соавторами, с использованием отношений рисков (ОР) и их доверительных интервалов [32-34]. Непосредственно клинико-экономическая оценка альтернативных сценариев 2-й линии терапии основывалась на использовании методов математического моделирования. Их применение в данном случае было обусловлено наличием всех необходимых условий для построения модели: несколько альтернативных вариантов терапии, применение каждой из которых приводит к одинаковым исходам, но с разной частотой достижения; наличие данных о частоте достижения каждого из исходов; наличие данных о затратах на оказание медицинской помощи при каждом исходе. Таким образом, концепция модели заключалась в симуляции возможных вариантов проведения 2-й линии терапии у пациентов с прогрессирующим мГРПЖ после первичной химиотерапии на основе доцетаксела с последующей оценкой исходов лечения для каждого сценария. В модели также учитывалась частота развития НЯ 3-4 ст. на фоне проводимого лечения. Разработка дизайна, структуры и идентификация ключевых параметров модели проводилась с учетом существующих подходов к лечению у данной категории больных, клинической эффективности и безопасности препаратов, включенных в анализ. Схема модели представлена на рисунке 1.

Исходя из структуры разработанной модели, дальнейший расчет затрат на оказание медицинской помощи включал оценку расходов собственно на терапию 2-й линии, расходов на дополнительное введение бифосфонатов и расходов на сопутствующую медикаментозную терапию с целью коррекции НЯ для каж-

¹ Европейская ассоциация урологов - <http://www.uroweb.org/>; Российское общество онкоурологов - <http://www.roou.ru/>

² Электронный доступ - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

³ Электронный доступ - <http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>

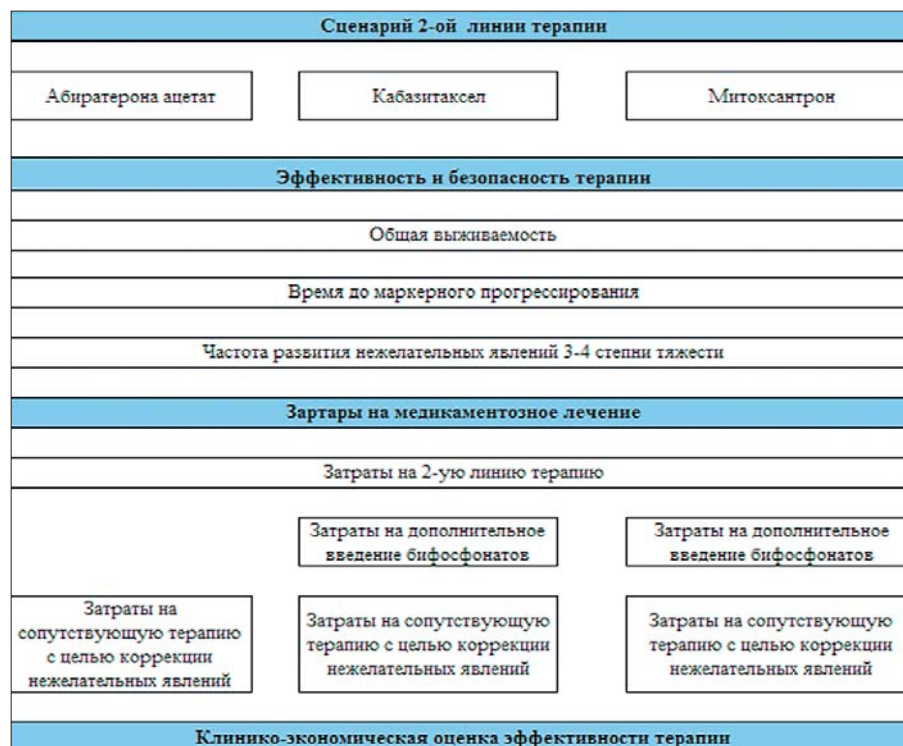


Рис. 1. Схема математической модели для оценки клинико-экономической эффективности альтернативных сценариев терапии второй линии у пациентов с мГРРПЖ после первичной химиотерапии на основе доцетаксела.

дого сценария терапии. Для расчета затрат на терапию 2-й линии использовались следующие источники информации о ценах на препараты:

- для абиратерона ацетата учитывалась цена компании производителя, заявленная для включения в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП) в 2012 г. – 140 тыс. руб. за упаковку, на основании которой была рассчитана предельно допустимая оптовая цена с учетом НДС;
- для кабазитаксела учитывалась средняя референтная цена на препарат (223 тыс. руб.), рассчитанная на основании результатов мониторинга фармацевтического рынка компаний IMS Health за апрель 2012 г. в странах Европы (в качестве индикативной группы использовались 25 стран ЕС);
- для митоксантрона учитывалась средневзвешенная стоимость упаковки, рассчитанная с учетом всех торговых наименований и форм выпуска для данного МНН, на основании результатов мониторинга фармацевтического рынка компаний IMS Health за 2011 г.

При оценке затрат на сопутствующую терапию учитывалась частота развития НЯ 3-4 ст. для каждого сценария терапии. В данном исследовании учитывались только НЯ гематологического профиля 3-4 ст. (анемия, тромбоцитопения, нейтропения). Перечень используемых препаратов был определен на основании результатов экспертного опроса в специализированных ЛПУ. Для расчета затрат на сопутствующую терапию с целью коррекции НЯ на фоне терапии также использовались результаты

мониторинга фармацевтического рынка компанией IMS Health за 2011 г., на основании которых была рассчитана средневзвешенная стоимость упаковки для каждого препарата с учетом всех торговых наименований и форм выпуска для данных МНН.

Клинико-экономическая оценка альтернативных сценариев терапии 2-й линии была проведена с использованием метода «затраты - эффективность». В качестве критерия экономической эффективности использовался инкрементальный показатель, отражающий объем дополнительных финансовых вложений, необходимых для увеличения продолжительности жизни пациентов на 1 месяц и стоимость 1 месяца продленной жизни без прогрессирования заболевания:

$$CER_{inc2} = (DC_1 - DC_2) / (Ef_1 - Ef_2)$$

где CER_{inc2} – показатель приращения эффективности затрат,

DC_1, DC_2 – прямые затраты,

Ef_1, Ef_2 – эффективность технологий.

Для оценки изменения экономической целесообразности применения изучаемых медицинских технологий при колебаниях значений исходных параметров был проведен однокомпонентный анализ чувствительности полученных результатов к колебаниям цен на абиратерона ацетат. Были рассчитаны границы ценового диапазона стоимости упаковки препарата абиратерона ацетат, в рамках которого использование его сохраняет экономическое преимущество по отношению к кабазитакселу.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гормональная терапия является стандартом лечения больных с РПЖ, однако после периода стабилизации у большинства пациентов заболевание прогрессирует и приобретает кастрационно-резистентную форму. Тактика ведения данной группы пациентов является сложной проблемой современной клинической онкоурологии. Возможности использования хирургического вмешательства и лучевой терапии при распространенном злокачественном процессе весьма ограничены, поэтому ведущим методом лечения является первичная химиотерапия на основе доцетаксела. К сожалению, возможности использования этого метода также ограничены ввиду того, что через 6–8 месяцев у всех пациентов развивается рецидив заболевания. Результаты многочисленных клинических испытаний показывают, что использование комбинации препаратов с разными механизмами действия, как правило, усиливает лечебный эффект. Но только митоксантрон был одобрен в качестве препарата, обеспечивающего паллиативное действие в случае прогрессирования заболевания после первичной химиотерапии на основе доцетаксела [8, 10–22]. Использование митоксантрона во 2-й линии терапии основано на доказательствах его эффективности по отношению к частоте развития болевого синдрома и уровню качества жизни пациентов при терапии 1-й линии [30, 31]. При этом даже в терапии 1-й линии митоксантрон не обеспечивает увеличения общей выживаемости [30, 31]. Однако несмотря на отсутствие влияния на продолжительность жизни пациентов, на сегодняшний момент в стандартах оказания медицинской помощи пациентам с РПЖ митоксантрон является единственной альтернативой повторному назначению доцетаксела в терапии 2-й линии. Активное изучение

более эффективных альтернатив привело к тому, что в качестве возможных вариантов проведения 2-й линии терапии у пациентов с мГРРПЖ Европейской ассоциацией урологов рекомендуется целый ряд препаратов, в том числе и уже зарегистрированные в РФ кабазитаксел и абиратерона ацетат [10].

Выводы о клинической эффективности и безопасности применения митоксантрона, абиратерона ацетата и кабазитаксела у пациентов с мГРРПЖ с прогрессированием после первичной химиотерапии на основе доцетаксела были сделаны на основе анализа результатов РКИ [23–28]. В процессе информационного поиска найдено 5 исследований, удовлетворяющих критериям отбора⁴: в одном РКИ изучали использование кабазитаксела в сравнении с митоксантроном [28], в одном РКИ – применение абиратерона ацетата в сравнении с плацебо [23], в трех РКИ – использование митоксантрона в сравнении с иксабепилоном [27], цетуксимабом [25] и ирофулвеном [26]. Исследования 25 и 26 были представлены только абстрактами с конференций, поэтому исключены из дальнейшего анализа [25, 26]. Исследование 27 имеет низкое методологическое качество и низкую достоверность данных, поскольку более 70 % пациентов из группы митоксантрона в ходе испытания перешли на терапию другим препаратом, в связи с чем было принято решение не учитывать результаты данного РКИ при проведении клинико-экономического анализа [27]. Оставшиеся два исследования De Bono (2011) [23] и De Bono (2010) [28] имеют одинаково высокое методологическое качество, схожие критерии включения/исключения пациентов (сравнение не приведено) и схожие клинико-демографические характеристики пациентов (табл. 1).

Таблица 1. Общая характеристика рассмотренных исследований

Исследование	Выборка	Препарат	Препарат сравнения	Характеристика пациентов, критерии включения/исключения
Абиратерона ацетат во 2-й линии терапии				
De Bono 2011 [23] Дизайн: РКИ	1195, много- центровая	Абиратерона ацетат 1 г в день (4 таблетки) и преднизолон 5 мг 2 ра- за в день, цикл 28 дней (n=797)	Плацебо (4 таблетки) и предни- золон 5 мг 2 раза в день, цикл 28 дней (n=398)	Средний возраст 69 лет; 89% пациентов имели балл по шкале ECOG от 0 до 1; 89% пациентов имели метастазы в костной ткани; 70% пациентов прошли 1 режим предшес- твующей химиотерапии, а 30% – 2 режима.
Митоксантрон и кабазитаксел во 2-й линии терапии				
De Bono 2010 [28] Дизайн: РКИ	755, много- центровая	Митоксантрон 12 мг/м ² в/в в течение 15–30 мин в первый день 21–дневного цикла и преднизолон 10 мг в день (n=377)	Кабазитаксел 25 мг/м ² в/в в течение 1 часа в первый день 21– дневного цикла и пред- низолон 10 мг в день (n=378)	Средний возраст 67,5 лет; 92% пациентов имели балл по шкале ECOG от 0 до 1; 83% пациентов имели метастазы в костной ткани; 85% пациентов прошли 1 режим предшес- твующей химиотерапии доцетакселем, а 13% – 2 режима.

⁴ Для обзора были отобраны клинические исследования, удовлетворяющие следующим критериям: наличие у исследования дизайна РКИ; препараты применяли во 2-й линии химиотерапии у пациентов с мГРРПЖ с прогрессированием во время или после терапии доцета-

кселом; для оценки эффективности использовали показатель общей выживаемости или время до маркерного прогрессирования (повышения уровня ПСА в крови); для оценки безопасности определяли частоту возникновения побочных эффектов ≥ 3 степени тяжести.

Таблица 2. Критерии эффективности терапии

Критерии эффективности	Абиратерона ацетат + преднизолон	Плацебо + преднизолон	Кабазитаксел + преднизолон	Митоксантрон + преднизолон
Общая выживаемость, медиана (95% ДИ), месяцы	15,8 (14,8–17,0)*	11,2 (10,4–13,1)*	15,1 (14,1–16,3)	12,7 (11,6–13,7)
ОР для общей выживаемости (95% ДИ)	0,74 (0,64–0,86)* P < 0.0001		0,72 (0,61–0,84)** P < 0.0001	
Время до маркерного прогрессирования (повышение уровня ПСА), медиана (95% ДИ), месяцы	10,2	6,6	6,4 (2,2–10,1)	3,1 (0,9–9,1)
ОР для времени до маркерного прогрессирования (95% ДИ)	0,58 (0,46–0,73) P < 0.001		0,75 (0,63–0,90) P = 0.001	

* Результаты последующего анализа общей выживаемости для абиратерона, представленные на конференции European Multidisciplinary Cancer Congress ECCO 2011 и в отчете FDA [22, 30];

** Результаты последующего анализа общей выживаемости для кабазитаксела [36].

ОР (Отношение рисков, Hazard Ratio) <1 указывает на преимущество абиратерона/кабазитаксела перед плацебо/митоксантроном.

По результатам исследования De Bono (2010) медиана общей выживаемости и медиана времени до маркерного прогрессирования были статистически значимо выше при терапии кабазитакселом по сравнению с митоксантроном – 15,1 и 12,7 месяцев, 6,4 и 3,1 месяцев соответственно (табл. 2).

По результатам исследования De Bono (2011) медиана общей выживаемости и медиана времени до маркерного прогрессирования были статистически значимо выше при терапии абиратероном по сравнению с плацебо – 15,8 и 11,2 месяцев, 10,2 и 6,6 месяцев соответственно (табл. 2).

Как показали результаты информационного поиска, на сегодняшний момент РКИ с прямым сравнением эффективности абиратерона ацетата с митоксантроном и с кабазитакселом отсутствуют. Также отсутствуют РКИ, которые бы позволили провести не прямое сравнение этих препаратов при наличии общего препарата сравнения (рис. 2).

Для проведения клинико-экономического сравнения абиратерона ацетата с митоксантроном было принято допущение о том, что эффективность митоксантрона во 2-й линии терапии по показателям общей

выживаемости и времени до маркерного прогрессирования совпадает с эффективностью плацебо. Отсутствие отличий влияния комбинации митоксантрон + глюкокортикостероиды (ГКС) по сравнению с ГКС на продолжительность жизни пациентов, ранее не подвергавшихся химиотерапии, было продемонстрировано в трех РКИ и их метаанализе, проведенном NICE [30, 31, 37, 38]. Поскольку митоксантрон не увеличивает выживаемость пациентов, ранее не подвергавшихся химиотерапии, то логично предположить, что и в популяции более тяжелых пациентов с прогрессированием заболевания после проведения 1-й линии химиотерапии использование митоксантрона также не будет оказывать эффекта на продолжительность жизни. Эффективность митоксантрона по отношению времени до маркерного прогрессирования не была исследована для пациентов, получавших 1-ю или 2-ю линию терапии. В нескольких РКИ были представлены данные о незначительном положительном влиянии митоксантрона на время без прогрессирования у пациентов, не подвергавшихся химиотерапии, однако этот эффект в популяции более тяжелых пациентов с прогрессированием заболевания после 1-й линии

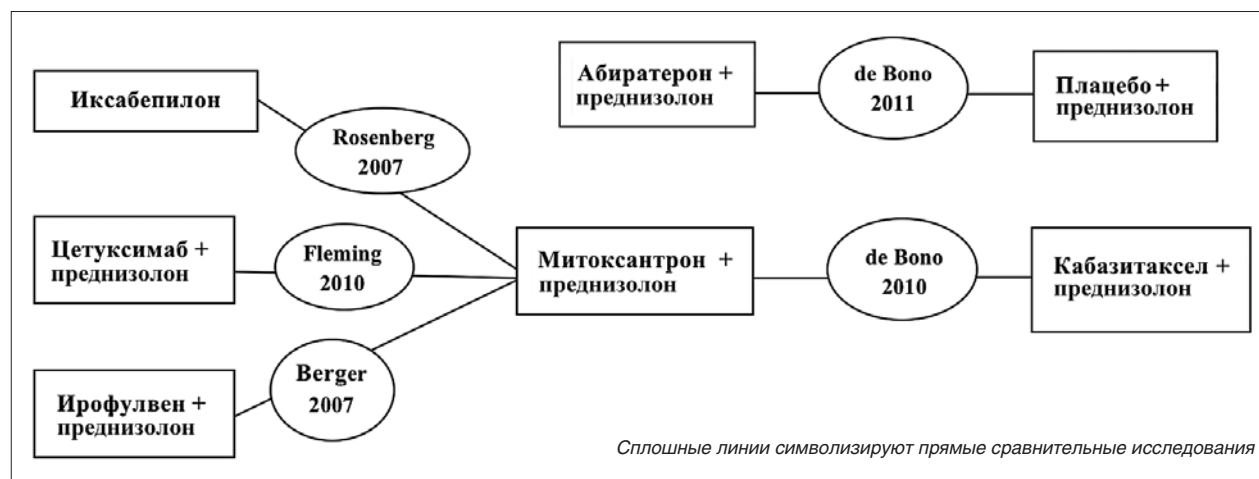


Рис. 2. Схема взаимосвязи доказательств эффективности изучаемых препаратов - абиратерон, кабазитаксел, митоксантрон - в терапии 2-й линии пациентов с распространенным мГРПЖ.

Таблица 3. Критерии безопасности терапии: частота нежелательных явлений 3-4 степени тяжести, %

НЯ	De Bono (2011)		De Bono (2010)	
	Абиратерон + преднизолон	Плацебо + преднизолон	Кабазитаксел + преднизолон	Митоксантрон + преднизолон
Анемия	7	7	11	5
Тромбоцитопения	1	1	4	2
Нейтропения	0	0	82	58

Таблица 4. Параметры для оценки затрат на медикаментозное лечение пациентов с мГРРПЖ, 2-я линия терапии

Препарат	Форма выпуска	Схема применения	Длительность терапии	Цена за упаковку, руб.
Абиратерон	250 мг № 120	1000 мг ежедневно	8 курсов (длительность курса 1 месяц)	169 400,00
Кабазитаксел	60 мг/1,5 мл №1	25 мг/м ² 1 раз в 3 недели	6 курсов	223 000,00
Митоксантрон	2мг/1 мл 10 мл №1	12 мг/м ² 1 раз в 3 недели	4 курса	1 238,73

химиотерапии скорее всего нивелируется [31, 38]. Аналогичное допущение эквивалентности эффективности митоксантрона и плацебо в терапии 2-й линии было принято NICE при проведении клинико-экономической оценки абиратерона ацетата [39]. Исходя из допущения, эффективность митоксантрона для клинико-экономического сравнения препаратов абиратерона ацетат и митоксантрон была принята равной эффективности плацебо в исследовании De Bono (2011) и составила 11,2 месяца для показателя общей выживаемости и 6,6 месяцев для такого показателя, как время до маркерного прогрессирования. Для клинико-экономического сравнения препаратов кабазитаксел и митоксантрон были использованы соответствующие показатели эффективности из исследования De Bono (2010).

На основании допущения об одинаковой эффективности митоксантрона и плацебо мы провели не прямое сравнение эффективности абиратерона ацетата и кабазитаксела, используя результаты двух эквивалентных по качеству и характеристике пациентов РКИ: De Bono (2011) и De Bono (2010) [23, 28]. Полученные нами результаты свидетельствуют об одинаковой эффективности абиратерона ацетата и кабазитаксела по показателю общей выживаемости: ОР = 1,03 (95 % ДИ 0,83-1,28). Для такого показателя, как время до маркерного прогрессирования, значение ОР = 0,77 (95 % ДИ 0,58-1,04) свидетельствует о снижении вероятности маркерного прогрессирования на 23 % при использовании абиратерона ацетата по сравнению с кабазитакселем, но наблюдаемая разница формально не является статистически значимой. Принимая во внимание выраженный размер эффекта, пограничный уровень статистической значимости и тот факт, что при проведении непрямого сравнения ДИ имеет тенденцию быть шире, чем в прямом сравнительном РКИ, можно считать, что преимущество абиратерона ацетата над кабазитакселем в отношении времени до маркерного прогрессирования в действительности существует.

Наиболее часто возникающими НЯ 3-4 ст., вызванными применением кабазитаксела и митоксантрона во 2-й линии терапии, являются гематологические побочные эффекты: нейтропения (кабазитаксел – 82 %, митоксантрон – 58 %), лейкопения (кабазитаксел – 68 %, митоксантрон – 42 %) и анемия (кабазитаксел – 11 %, митоксантрон – 5 %) [28]. Применение абиратерона ацетата во 2-й линии терапии не вызывает таких гематологических реакций, как нейтропения и лейкопения, в связи с отличным от кабазитаксела и митоксантрона механизмом действия. При приеме абиратерона ацетата у незначительной части пациентов возникают НЯ 3 и 4 ст., связанные с повышением уровня минералокортикостероидов: гипокалиемия (4 % в группе абиратерона, 1 % в группе плацебо), гипертензия (1 % в группе абиратерона, 0 % в группе плацебо), нарушение сердечной функции (4 % в группе абиратерона, 2 % в группе плацебо) (табл. 3) [23].

Выводы о тактике ведения пациентов с мГРРПЖ основывались на данных контент-анализа литературных источников, нормативной документации и результатах экспертного опроса.

Сроки назначения терапии 2-й линии у пациентов с мГРРПЖ могут варьировать в зависимости от состояния пациента. Для инъекционных препаратов наиболее оптимальным вариантом, улучшающим показатели выживаемости, является 3-недельная схема введения, абиратерона ацетат, как препарат для перорального приема, применяется ежедневно. Препараты 2-ой линии применяются в сочетании с преднизолоном, назначаемым по 10 мг в сутки⁵. Режимы дозирования, сроки применения и стоимость препаратов, используемых для терапии 2-й линии, представлены в таблице 4.

В отличие от абиратерона ацетата химиотерапевтическое лечение на основе кабазитаксела и митоксантро-

⁵ В связи с незначительной стоимостью в данном исследовании при оценке затрат на медикаментозное лечение расходы на преднизолон не учитывались.

Таблица 5. Параметры для оценки затрат на сопроводительную терапию с целью коррекции гематологических нежелательных явлений 3-4 степени тяжести

НЯ	МНН	Схема применения	Единица пересчета	Средне-взвешенная единица пересчета, руб.
Анемия	Эпозтин альфа	150 МЕ/кг 3 раза в неделю в течение 16 недель	10 тыс МЕ/мл	3 703, 54
Тромбоцитопения	Преднизолон	2 мг/кг в сутки (150 мг/сут) в течение 2 недель	1 мг/мл	0,36
Нейтропения	Филграстим	1 ампула в сутки в течение 14 дней	1 млн МЕ/1 мл	177,89

на требует дополнительного ежемесячного назначения бифосфонатов для ингибирования резорбции костной ткани, снижения или полного купирования болевого синдрома. В качестве вспомогательной терапии пациентам назначают препарат из группы корректоров метаболизма костной и хрящевой ткани – золедроновую кислоту (Зомета). При внутривенном введении препарата в дозировке 4 мг (5 мл концентрата) 1 раз в 3 недели и предельно допустимой оптовой цене на препарат с учетом НДС 15 715 руб. затраты на дополнительную терапию за весь период лечения составят 94 290 руб. для кабазитаксела и 62 860 руб. для митоксантрона.

По данным экспертного опроса, параллельно с основной терапией пациенты получают сопроводительное лечение с целью коррекции нежелательных гематологических реакций в виде анемии и тромбоцитопении 3-4 ст. Для компенсации абсолютного и относительно дефицита эндогенного эритропоэтина и увеличения концентрации гемоглобина используют рекомбинантные аналоги эндогенного эритропоэтина – эритропоэз-стимулирующие препараты (ЭСП). Начальный режим дозирования ЭСП – 150 МЕ/кг 3 раза в неделю. Через 4 недели с момента начала введения ЭСП проводится оценка эффективности лечения по уровню увеличения

гемоглобина. Дальнейшая тактика ведения пациента зависит от достигнутого эффекта терапии: при увеличении уровня гемоглобина на 10 г/л проводят титрацию дозы ЭСП и продолжают лечение до разрешения анемии. При отсутствии увеличения уровня гемоглобина до требуемого значения проводится повторная оценка эффективности через 4-5 недель. Лечение тромбоцитопении предусматривает введение ГКС – преднизолон в средней дозе 1 мг/кг (в случае недостаточного эффекта доза может быть увеличена в 1,5-2 раза). Как показали результаты экспертного опроса, сопроводительная терапия при нейтропении 3-4 ст в условиях существующей реальной практики среди пациентов с мГРРПЖ фактически не проводится. Однако стандарт медицинской помощи больным со злокачественными новообразованиями предстательной железы предусматривает в качестве сопроводительной терапии для коррекции нейтропении использование филграстима⁶. В связи с этим в рамках настоящего исследования мы провели расчет затрат на медикаментозную терапию с учетом стандартных рекомендаций и подходов к коррекции НЯ при проведении лечения, существующих в реальной практике.

Ключевые параметры для оценки затрат на сопроводительную терапию НЯ (режим дозирования, дли-

Таблица 6. Затраты на медикаментозное лечение в расчете на одного пациента с мГРРПЖ, включая расходы на проведение терапии 2-й линии и расходы на сопутствующую коррекцию нежелательных явлений 3-4 степени тяжести за весь период лечения

Препарат	Абиратерона ацетат		Кабазитаксел		Митоксантрон	
	Реальная практика	Стандартно рекомендованная	Реальная практика	Стандартно рекомендованная	Реальная практика	Стандартно рекомендованная
Затраты на проведение 2-ой линии терапии за весь период лечения, руб.	1 355 200	1 355 200	1 338 000	1 338 000	9 909	9 909
Затраты на дополнительное введение бифосфонатов с целью коррекции болевого синдрома за весь период лечения, руб.	–	–	94 290	94 290	62 860	62 860
Затраты на проведение сопутствующей терапии с целью коррекции НЯ за весь период лечения с учетом вероятности их развития, руб.	14 015	14 015	20 576	89 194	9 355	57 890
Суммарные затраты на медикаментозное лечение, руб.	1 369 215	1 369 215	1 452 866	1 521 484	81 951	130 660

⁶ «Стандарт медицинской помощи больным со злокачественными новообразованиями предстательной железы» Утвержден Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 775 от 20 ноября 2006 года.

Таблица 7. Структура затрат на медикаментозное лечение

Вид затрат	Абиратерона ацетат		Кабазитаксел		Митоксантрон	
	Реальная практика	Стандартные рекомендации	Реальная практика	Стандартные рекомендации	Реальная практика	Стандартные рекомендации
Затраты на терапию 2-й линии	98,98 %		92,09 %	87,94 %	12,07 %	7,58 %
Затраты вспомогательную терапию	1,02 %		7,91 %	12,06 %	87,93 %	94,24 %
Всего	100 %		100 %	100 %	100 %	100 %

тельность лечения и стоимость используемых препаратов) представлены в таблице 5.

На основании данных о тактике ведения пациентов с мГРРПЖ в модели была проведена оценка затрат на медикаментозное лечение пациентов. Полученные результаты представлены в таблице 6.

Согласно результатам экономического анализа, затраты на медикаментозное лечение в расчете на 1 пациента за весь период лечения составили:

- при проведении 2-й линии терапии на основе митоксантрона – 0,081 млн руб. (81 951 руб.) в условиях существующей реальной практики и 0,130 млн руб. при соблюдении стандартных рекомендаций (разница в затратах – 0,049 млн руб.);
- при проведении 2-й линии терапии на основе абиратерона ацетата – 1,36 млн руб. (1 369 215 руб.);
- при проведении 2-й линии терапии на основе кабазитаксела – 1,45 млн руб. (1 452 866 руб.) в условиях существующей реальной практики и 1,52 млн руб. (1 521 484 руб.) с учетом стандартных рекомендаций (разница в затратах – 0,07 млн руб.).

В таблице 7 представлена структура затрат на медикаментозное лечение пациентов с мГРРПЖ.

При использовании митоксантрона во 2-й линии химиотерапии от 87 до 94 % затрат на медикаментозное лечение приходится на сопутствующую терапию, связанную с коррекцией НЯ 3-4 ст. и введение бифосфонатов. Ее стоимость превышает размер расходов на химиотера-

певтическое лечение от 7,28 до 12,18 раз. При использовании химиотерапии на основе кабазитаксела издержки на сопроводительную терапию НЯ и дополнительное введение бифосфонатов варьируют от 7,91 до 12,06 % в структуре затрат на медикаментозное лечение, что при высокой стоимости препарата имеет немаловажное значение, т.к. увеличивает общие расходы на лечение. В отличие от митоксантрона и кабазитаксела применение абиратерона ацетата практически не связано с дополнительными затратами на вспомогательную терапию НЯ 3-4 ст. и не требует дополнительного введения бифосфонатов.

С клинической точки зрения использование митоксантрона менее эффективно в сравнении с альтернативными сценариями проведения 2-й линии терапии у пациентов с мГРРПЖ на основе абиратерона ацетата или кабазитаксела по показателям общей выживаемости и длительности периода до прогрессирования заболевания (см. табл. 1). В связи с этим выводы об экономической приемлемости использования того или иного сценария возможно сделать только после проведения клинико-экономической оценки эффективности лечения. С этой целью были рассчитаны инкрементальные показатели затрат, фактически отражающие объем дополнительных финансовых вложений при использовании более эффективных технологий. В таблице 8 представлены результаты анализа приращения эффективности затрат.

В зависимости от тактики ведения пациентов объем дополнительных финансовых вложений в расчете на

Таблица 8. Инкрементальный показатель затрат

Препарат	Абиратерона ацетат		Кабазитаксел		Митоксантрон	
	Реальная практика	Стандартные рекомендации	Реальная практика	Стандартные рекомендации	Реальная практика	Стандартные рекомендации
Затраты на весь период лечения в расчете на 1 пациента, руб.	1 369 215	1 369 215	1 452 866	1 521 484	81 951	130 660
Разница, руб.	1 287 263	1 238 555	1 370 915	1 390 824	Референтная терапия	
Разница в эффективности по показателю общая выживаемость, мес.	4,6		2,4			
Объем дополнительных вложений на 1 месяц продленной жизни, руб.	279 840	269 251	571 214	579 510		
Разница в эффективности: по показателю время до прогрессирования заболевания, мес.	3,6		3,3			
Объем дополнительных вложений на 1 месяц без прогрессии заболевания, руб.	357 573	344 043	415 429	421 462		

Таблица 9. Показатель соотношения «затраты/эффективность»

Препарат	Суммарные затраты на оказание медицинской помощи за весь период лечения в расчете на 1 пациента*, руб.	Годы сохраненной жизни	Показатель соотношения «затраты/эффективность»
Пеметрексед	1 769 367	0,964	1 836 509
Гефитиниб	1 135 441	0,917	1 237 575
Абиратерона ацетат	1 369 215	0,794	1 723 026
Кабазитаксел	1 521 484	0,787	1 846 081

* С учетом затрат на сопутствующую терапию нежелательных явлений 3-4 степени тяжести

1 продленный месяц жизни при проведении 2-ой линии терапии на основе абиратерона ацетата в сравнении с митоксантроном варьирует от 269,25 до 279,84 тыс. руб. Стоимость 1 месяца продленной жизни при проведении 2-й линии терапии на основе кабазитаксела в сравнении с митоксантроном варьирует от 571,21 до 579,51 тыс. руб. Дополнительные затраты на 1 месяц без прогрессирования заболевания, связанные со 2-й линией терапии на основе абиратерона ацетата и на основе кабазитаксела в сравнении с митоксантроном, составляют от 344,04 до 357,57 тыс. руб. и от 415,42 до 421,46 тыс. руб. соответственно.

Проведенный анализ чувствительности показал, что в условиях существующей тактики ведения пациентов с мГРРПЖ в реальной практике использование абиратерона ацетата не теряет экономического преимущества при увеличении предельно допустимой отпускной цены дистрибьютора на 15,11 % от исходного значения в сравнении с кабазитакселом. При условии использования стандартных рекомендаций использование абиратерона ацетата экономически целесообразнее, чем использование кабазитаксела, во 2-й линии терапии как в случае увеличения предельно допустимой отпускной цены дистрибьютора на препарат на 31,6 % от исходного значения (169 400 руб.), так и в случае снижения предельно допустимой отпускной цены дистрибьютора на кабазитаксел на 24,04 % от исходного значения (223 000 руб.).

Клинико-экономический анализ является на сегодняшний день необходимым инструментом в системе управления качеством медицинской помощи, и его основная задача – рационализация выбора медицинских технологий на основе интегральной оценки их клинической и экономической эффективности, поэтому одним из важнейших этапов исследования является интерпретация полученных результатов. Этот процесс весьма затруднен в связи с тем, что на сегодняшний момент в РФ не принят «порог готовности платить», отражающий размер финансовых издержек при использовании новых медицинских технологий, которое государство готово возмещать. Поэтому мы использовали косвенный метод оценки полученных в исследовании результатов, заключающийся в сравнении показателей соотношения «затраты/эффективность» для препаратов, использующихся во 2-й линии терапии при других ЗНО, уже включенных в ПЖНВЛП. Для проведения сравнительного анализа были использованы резуль-

таты исследования, проведенного лабораторией фармакоэкономики МГМУ им. И.М.Сеченова, в котором оценивалась клинико-экономическая эффективность препаратов пеметрексед и гефитиниб при их использовании во 2-й линии химиотерапии у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легких [35]. Используя методику выбранного исследования, мы рассчитали показатель соотношения «затраты/эффективность» для препаратов абиратерона ацетат и кабазитаксел⁷ (табл. 9).

Оказалось, что по показателю соотношения «затраты/эффективность» затраты на сохраненный год жизни для препаратов абиратрона ацетат и кабазитаксел сопоставимы с затратами на сохраненный год жизни с уже включенными в ПЖНВЛП препаратами пеметрексед и гефитиниб.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. На сегодняшний момент не существует стандартного подхода к терапии пациентов с прогрессирующим мГРРПЖ после первичной химиотерапии на основе доцетаксела.
2. В качестве препарата, обеспечивающего паллиативное действие в случае прогрессирования заболевания после первичной химиотерапии на основе доцетаксела, используется только митоксантрон.
3. В РФ из рекомендуемых Европейской ассоциацией урологов в качестве препаратов выбора при проведении 2-й линии терапии на данный момент зарегистрированы абиратерона ацетат и кабазитаксел. Анализ клинической эффективности и безопасности данных препаратов позволил сделать следующие выводы:

- клиническая эффективность кабазитаксела (в частности по показателям общей выживаемости и времени до маркерного прогрессирования) статистически значимо выше таковой митоксантрона;
- медиана общей выживаемости и времени до маркерного прогрессирования при терапии абиратероном статистически значимо выше по сравнению с плацебо;
- использование плацебо-контроля вместо активного препарата затрудняет проведение сравнения

⁷ Более подробно с методикой и результатами исследования можно ознакомиться в сборнике Р.И. Ягудиной и соавт. «Фармакоэкономика в онкологии».

эффективности абиратерона ацетата с другими вариантами лечения, доступными в настоящий момент, и является ограничением данного исследования;

- в результате непрямого сравнения при допущении, что митоксантрон по эффективности не отличается от плацебо, абиратерона ацетат имеет одинаковую эффективность с кабазитакселом по показателю общей выживаемости, но обладает преимуществом по времени до маркерного прогрессирования с пограничным уровнем статистической значимости.
- использование терапии на основе кабазитаксела и митоксантрона приводит к значительно более частому возникновению НЯ 3-4 ст (в основном гематологических) по сравнению с использованием абиратерона ацетата.

4. Согласно результатам экономического анализа с учетом реальной практики ведения пациентов с мГР-РПЖ, при использовании 2-й линии терапии на основе митоксантрона суммарные затраты на оказание медицинской помощи за весь период лечения составят 0,081 млн руб. В случае рутинного использования препаратов абиратерона ацетат и кабазитаксел затраты за весь период лечения составят 1,36 млн руб. и 1,45 млн руб. соответственно.

5. В условиях существующей практики по сравнению с митоксантроном при использовании 2-й линии терапии у пациентов с мГРРПЖ на основе абиратерона ацетата объем дополнительных финансовых вложений в расчете на 1 продленный месяц жизни составляет 279,84 тыс. руб., дополнительные затраты на 1 месяц без прогрессирования заболевания – 357,57 тыс. руб. Стоимость 1 месяца продленной жизни при проведении химиотерапии 2-й линии на основе кабазитаксела по сравнению с использованием митоксантрона составляет 571,21 тыс. руб., а связанные с химиотерапией 2-й линии на основе кабазитаксела дополнительные затраты на 1 месяц без прогрессирования заболевания составляют 415,42 тыс. руб.

6. С учетом существующих на сегодняшний момент данных о клинической эффективности и безопасности препаратов абиратерона ацетат и кабазитаксел использование абиратерона ацетата является экономически более целесообразным по сравнению с кабазитакселом.

7. Сравнительный анализ с препаратами, используемыми во 2-й линии терапии при других ЗНО, показал, что затраты на сохраненный год жизни при использовании абиратерона ацетата и кабазитаксела сопоставимы с таковыми расходами на препараты, уже включенные в ПЖНВЛП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gronberg E. Prostate cancer epidemiology. *Lancet*. 2003. Vol. 361 (9360). P. 859-864.
2. Хансон К. П., Имянитов Е. Н. Эпидемиология и биология рака предстательной железы. *Практическая онкология*. № 2. 2001.С.3-7.
3. Бюллетень Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии «Злокачественные новообразования в России в 2009 году». Под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М., 2011.
4. Бюллетень Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии «Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году». Под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М., 2010.
5. Чиссов В. И., Русаков И. Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации. Экспериментальная и клиническая урология. 2011. № 2-3. URL: <http://www.ecuro.ru/journal/nomer-2-3-2011>.
6. Самойлик Б. М. Эпидемиологические аспекты рака предстательной железы в Краснодарском крае за период с 2000 по 2009 год. Материалы V Конгресса Российского общества онкоурологов. 2010. URL: http://www.roou.ru/uploads/press/tezis/292/5_Congress_Oncourology-inet27.file27.file.pdf
7. Енгальчев Ф. Ш., Миронов М. А., Галкина Н. Г., Лямкин С. В. Статистические данные по раку предстательной железы в Пензенской области за 2005-2009 годы. Материалы V Конгресса Российского общества онкоурологов. 2010. URL: http://www.roou.ru/uploads/press/tezis/292/5_Congress_Oncourology-inet27.file27.file.pdf
8. Карякин О. Б. Современные подходы к лечению гормонрезистентного рака предстательной железы. *Онкоурология*. 2011. № 1. С.101-107.
9. Аполихин О. И., Катибов М. И., Шадеркин И. А. Пути стандартизации оказания этапной помощи пациентам с раком предстательной железы в РФ. Экспериментальная и клиническая урология. 2011. № 2-3. URL: <http://www.ecuro.ru/journal/nomer-2-3-2011>.
10. Heidenreich A., Bolla M., Joniau S., Kwast T. H., Matveev V., Mason M. D., Mottet N., Schmid H.-P., Wiegel T., Zattoni F. Рекомендации по лечению рака предстательной железы. Европейская ассоциация урологов. URL: http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/ru_3_Prostate_Cancer.pdf
11. Гриднева Я. В., Матвеев В. Б., Бухаркин Б. В., Купчан Д. З. Химиотерапия гормонрезистентного рака предстательной железы. *Онкоурология*. 2010. № 4. С. 54-60.
12. Матвеев В. П., Бухаркин Б. В. Лечение гормонрезистентного рака предстательной железы. Рак репродуктивных органов: профилактика, диагностика и лечение. 2002. № 3-4. С. 15-21.
13. Molina A. et al. Novel therapeutic strategies for castration resistant prostate cancer: Inhibition of persistent androgen production and androgen receptor mediated signaling. *The Journal of Urology*. 2011. Vol.185,787-794
14. Bertran H. et al. New therapies for castration-resistant prostate cancer: Efficacy and Safety. *European Urology*. 2011. 279-290.
15. Startor O. Progression of metastatic castrate-resistant prostate cancer: impact of therapeutic intervention in the post-docetaxel space. *Jof Hematol and Oncol*. 2011. 4:18
16. Dayyani F. et al. Novel therapies for metastatic castrate-resistant prostate cancer. *J Nat Cancer Inst* 2011. 103:1-11
17. Eymard J. et al. Docetaxel reintroduction in patients with metastatic castration-resistant docetaxel-sensitive prostate cancer: a retrospective multicentre study. *BJU Int*. 2010 Oct. 106 (7):974-8.
18. Gernone A. et al. Retreatment with docetaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC). *J Clin Oncol* 28, 2010 (suppl; abstract No: e15020)
19. Jankovic E. et al. Rechallenge with docetaxel as second-line chemotherapy in patients with metastatic hormone refractory prostate cancer (HRPC) after previous docetaxel: A population based analysis. Meeting: 2008 Genitourinary Cancers Symposium. Abstract No: 196
20. Firek P. et al. Docetaxel rechallenge at PSA relapse after docetaxel chemotherapy at hormone-refractory prostate cancer. Meeting: 2010 Genitourinary Cancers Symposium. Abstract No: 93
21. Petrylak D et al. Docetaxel and estramustine compared with mitox-antrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513–1520.

22. Tannok I. et al.; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502–1512.
23. De Bono J. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 364, 1995–2005 (2011).
24. Fizazi K. et al. Final overall survival (OS) analysis of COU-AA-301, a phase 3 study of Abiraterone acetate plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) pretreated with docetaxel. Presented at the European Multidisciplinary Cancer Congress ECCO. Stockholm, Sweden 23–27 September 2011. *EJC Volume 47 Supplement 2*, September 2011, LBA1.
25. Fleming M. et al., Results of a randomized phase II study of mitoxantrone with cetuximab in metastatic castrate-resistant prostate cancer (CRPC) previously treated with docetaxel - based chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 28. Abstract number 4555 (2010).
26. Berger E. et al. Results of a randomized phase II study of iroflufen in hormone-refractory prostate cancer patients that have failed first-line docetaxel treatment. *American Society of Clinical Oncology Genitourinary Cancers Symposium*. Abstract number: 5068. 2007.
27. Rosenberg J. et al., Activity of second-line chemotherapy in docetaxel-refractory hormone-refractory prostate cancer patients: randomized phase 2 study of ixabepilone or mitoxantrone and prednisone. *Cancer*. 2007 Aug 1;110(3):556-63.
28. de Bono J. et al., Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54.
29. The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. URL: <http://www.cochrane-handbook.org/>
30. Tannock I. et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 14, 1756-1764 (1996).
31. Berry W. et al. Phase III study of mitoxantrone plus low dose prednisone versus low dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Urol*. 168, 2439-2443 (2002).
32. Горяйнов С. В., Реброва О. Ю. Непрямые сравнения в оценке медицинских технологий // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011. №3(5). С. 9-12.
33. Glenny A. et al., Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*. 2005 Jul;9(26):1-134, iii-iv.
34. Bucher H. et al., The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997 Jun;50(6): 683-91.
35. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Аринина Е. Е. Фармакоэкономика в онкологии. М.: Издательство «Шико», 2011. 424 с.: ил.
36. Oudard S. TROPIC: Phase III trial of cabazitaxel for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol*. 2011 Apr;7(4):497-506.
37. National Institute of Health and Clinical Excellence. Docetaxel for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer: NICE technology appraisal guidance 101. 2006.
38. Kantoff P. et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol* 17, 2506-2513 (1999).
39. National Institute of Health and Clinical Excellence. Abiraterone Acetate (Zytiga) for the treatment of metastatic castration resistant prostate cancer following previous cytotoxic therapy. Single Technology Appraisal.

Сведения об авторах

Русаков Игорь Георгиевич

заместитель главного врача по онкологии Городской клинической больницы № 57, Москва, Россия

Ивахненко Оксана Игоревна

старший научный сотрудник НИЛ моделирования и автоматизации лекарственного обеспечения НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Андреева Наталья Сергеевна

научный сотрудник лаборатории доказательной медицины НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва, Россия

Горяйнов Сергей Вадимович

научный сотрудник НИЛ доказательной медицины и клинической экспертизы НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Свешникова Нина Дмитриевна

клинический ординатор кафедры клинической фармакологии РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Адрес для переписки:

Москва, 119435; ул. Россолимо, д. 14.

Телефон: +7 (499) 245-3807

E-mail: niikeef@yandex.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Clinical and Economic Analysis

Comparative clinical and economic evaluation of alternative second-line therapies in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer progressing after initial chemotherapy with docetaxel

I. G. Rusakov, O. I. Ivahnenko, N. S. Andreeva, S. V. Goryaynov, N. D. Sveshnikova

Provision of medical care to patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer is a difficult problem for modern oncology. At present, mitoxantrone is the only drug used for palliative care in cases when the disease progresses following the initial chemotherapy with docetaxel. An active search for more effective second-line therapies has led to the development of a number of modern drugs that improve both quality of life and overall survival rate, as well as increasing time to marker progression. Two drugs from the list of medications recommended by the European Association of Urology are currently registered in Russia: abiraterone acetate (trade name Zytiga) and cabazitaxel (trade name Jevtana). The aim of this study was to evaluate the clinical efficacy and cost-effectiveness of these two drugs versus mitoxantrone as medications for second-line therapy.

KEY WORDS: metastatic hormone-refractory prostate cancer, second-line therapy, cost-effectiveness method.

Развитие лекарственного лечения злокачественных опухолей. Нарастающий конфликт формы и содержания

Н. В. Жуков^{1, 2}

¹ ФГБУ «Федеральный научно–клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Москва, Россия

² ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Москва, Россия

Появление противоопухолевых препаратов совершило революцию в лечении злокачественных новообразований, позволив добиться излечения пациентов с рядом ранее фатальных заболеваний или продления жизни пациентам с неизлечимыми опухолями. В настоящее время зарегистрировано уже около 90 противоопухолевых препаратов, многие из которых разработаны в последние годы с использованием самых современных достижений в области молекулярной биологии опухолей. Однако абсолютный выигрыш от применения большинства современных препаратов невелик и зачастую исчисляется дополнительными неделями или месяцами выживаемости. Одновременно цена новых противоопухолевых препаратов растет темпами, значительно опережающими увеличение эффективности. Подобная ситуация наблюдается во многом из-за того, что сложившаяся система испытания и внедрения новых противоопухолевых препаратов становится тормозом развития онкологии и не выполняет исходно возложенных на нее задач по повышению эффективности и безопасности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: злокачественные опухоли, противоопухолевая терапия, клинические исследования, стандарты лечения, фармакоэкономика.

С момента создания азотистого иприта, положившего начало лекарственному лечению злокачественных опухолей, прошло не так уж много времени – всего около 70 лет. Однако за эти годы сама противоопухолевая терапия, методы создания и испытания противоопухолевых препаратов и наши представления о механизме их действия претерпели значительные изменения.

Без сомнения, появление противоопухолевых препаратов совершило революцию в лечении злокачественных новообразований. Некоторые ранее абсолютно фатальные заболевания (лимфома Ходжкина и агрессивные неходжкинские лимфомы, острые лейкозы, герминогенные опухоли, опухоли семейства саркомы Юинга, остеогенная саркома, детские опухоли) перестали быть таковыми, и пациенты получили реальный шанс на выздоровление. За счет лекарственного лечения удалось в той или иной мере увеличить выживаемость пациентов с неизлечимыми диссеминированными опухолями, а за счет внедрения адъювантной лекарственной терапии – долю излеченных больных ранними стадиями болезни. Многие препараты, действительно изменившие судьбу больных злокачественными опухолями (доксорубин, 5-фторурацил, цисплатин, циклофосфамид, винкристин, L-аспарагиназа, citarabin, таксаны, иринотекан, этопозид, блеомицин, тамоксифен), были созданы в 1950–1980-х гг. И это несмотря на то, что тогда онкологи не располагали

ни точным представлением о механизме их действия (например, предполагалось, что антрациклины действуют путем интеркаляции в молекулу ДНК, а 5-фторурацил – путем замены уридина в молекуле РНК и т.д.), ни современной системой клинических исследований. К этому же периоду относится и создание многих режимов химиотерапии, с успехом применяемых (и входящих в стандарты лечения) до настоящего времени.

За последние годы арсенал противоопухолевых препаратов значительно расширился (на сегодняшний день их насчитывается уже около 90) и продолжает активно пополняться со все возрастающей скоростью. В дополнение к «классическим» химиопрепаратам появились новые классы противоопухолевых средств – препараты для эндокринотерапии, иммунотерапии, целевые препараты, радионуклиды для системного введения и т.д. Количество используемых режимов комбинированного лекарственного лечения не поддается подсчету – только при раке молочной железы их около 50. Значительно изменилась и методология адаптации новых препаратов: современные исследования предусматривают постоянно усложняющийся механизм клинических исследований, потенциально призванный страховать пациентов от применения препаратов с недоказанной эффективностью и/или безопасностью.

Однако, стало уже очевидным, что несмотря на все теоретические предпосылки для нового проры-

Таблица 1. Результаты регистрационных исследований эффективности некоторых современных противоопухолевых препаратов

Препарат (сравниваемые режимы)	Заболевание	Выживаемость, месяц.*	Абсолютное различие в выживаемости
Гемцитабин (гемцитабин vs 5-ФУ)[1]	Рак поджелудочной железы	5,65 vs 4,1	6 недель
Эрлотиниб (гемцитабин ± эрлотиниб) [2]	Рак поджелудочной железы	6,24 vs 5,91	11 дней
Бевацизумаб (FOLFOX ± бевацизумаб) [3]	Колоректальный рак 1-я линия	8 vs 8,4	1,4 месяца**
Цетуксимаб (цетуксимаб ± FOLFIRI) [4]	Колоректальный рак 1-я линия, без учета статуса KRAS	8,9 vs 8,0	27 дней**
Бевацизумаб (бевацизумаб ± доцетаксел) [5]	Рак молочной железы, 1-я линия	8 vs 8,8	24 дня**
Эрибулин (эрибулин vs лечение выбора) [6]	Рак молочной железы, > 2-й линии	13,1 vs 10,6	2,5 месяца
Лаплатиниб (капецитабин ± лаплатиниб) [7]	Рак молочной железы, после терапии трастузумабом	6,2 vs 4,3	1,9 месяца**
Трастузумаб (адьювантная химиотерапия ± трастузумаб)[8]	Рак молочной железы, адьювантная терапия	2-летняя выживаемость 92,4 % vs 89,7 %	2,7 %

* Все различия статистически значимы.
** Различия в общей выживаемости недостоверны, приведены данные выживаемости без прогрессирования.

ва в онкологии, абсолютный выигрыш от внедрения противоопухолевых препаратов с годами становится все меньше (табл. 1), а их стоимость растет, причем по темпам роста она намного опережает инфляцию, увеличение стоимости других видов продуктов и рост ВВП развитых стран мира (рис. 1).

Почему же огромные вложения в экспериментальную онкологию, открытие все новых и новых мишеней для противоопухолевой терапии, создание десятков новых препаратов и сотен режимов комбинированного лечения не приводят к достижению столь же значимых успехов, как наблюдавшиеся на заре развития лекарственного лечения? Означает ли это, что противоопухолевая терапия достигла максимума возможного, а мы и дальше будем довольствоваться подобным размером успехов за огромные деньги? Как нам кажется – нет, т.к. наблюдаемые цифры являются не показателем низ-

кой эффективности современных противоопухолевых препаратов, а следствием недостаточно эффективного подхода к их адаптации и внедрению. И современная концепция доказательной медицины, клинических исследований, стандартов лечения и т.д. лишь усугубляет ситуацию, а не способствует ее разрешению.

С нашей точки зрения, целесообразно разбить процесс совершенствования противоопухолевого лечения на две составные части.

1. Научный процесс – изучение биологии злокачественных опухолей, поиск мишеней для противоопухолевой терапии, попытка создания новых методов противоопухолевого лечения, новых препаратов и разумных комбинаций уже существующих препаратов (формирование и тестирование научных гипотез).

2. Регуляторные и формализующие нормы – обеспечение достоверности полученных данных, регуля-

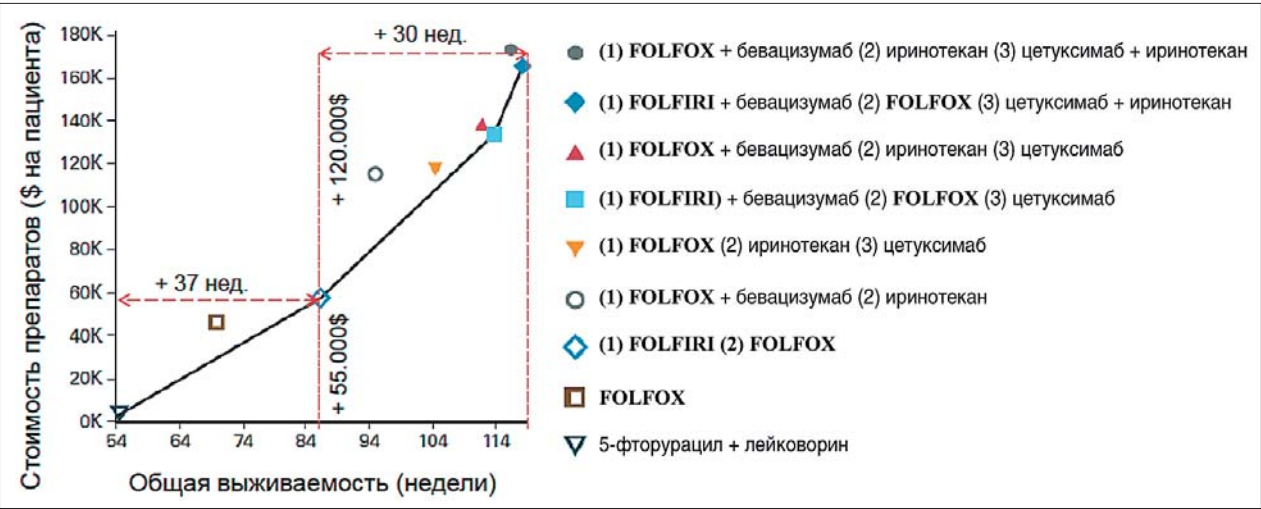


Рис. 1. Затратная эффективность различных схем химиотерапии метастазирующего колоректального рака [9].
Примечание. При указании нескольких схем приведена последовательность применения.

ция процесса разработки препаратов, их апробации и регистрации.

Совершенно очевидно, что для достижения оптимальных результатов важны обе составляющие, но продуктивной является лишь научная часть процесса, позволяющая найти что-то новое. Регуляторные же нормы являются лишь «обслуживающей» составляющей, способной (потенциально) оптимизировать процесс внедрения научных результатов. Однако сложившаяся в настоящее время ситуация такова, что именно формальной части уделяется наибольшее внимание. И система, созданная для облегчения научного поиска и оптимизации использования его результатов, превращается в тормоз развития.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Не секрет, что от момента выявления перспективной субстанции, показавшей противоопухолевую активность, до ее клинической адаптации, обычно проходит не менее 5–10 лет. Все это время занимают доклинические и клинические исследования. Также не секрет, что в настоящее время клинические исследования составляют значительную (если не основную) часть стоимости новых противоопухолевых препаратов. И всё усложняющиеся правила проведения исследований, которые прекрасно ощущают на себе врачи, в них задействованные, постоянно увеличивают эту стоимость.

Согласно доступным on-line данным [10] лишь за период с 2008 по 2011 гг. средние затраты на участие одного пациента в исследовании I фазы выросли с \$15,023 до \$21,883, в исследовании II фазы – с \$21,009 до \$36,070, а в исследовании IIIa фазы – с \$25,707 до \$47,095. Применительно к онкологии эти цифры в 2011 г. составили в среднем \$57,207 для исследований IIIa фазы и \$65,900 для исследований IIIb фазы. В результате стоимость выведения одного препарата на рынок может достигать сотен миллионов и даже нескольких миллиардов долларов и сопоставима с ресурсами, выделенными на всю модернизацию фармацевтической промышленности в РФ. Исследования, инициированные академическими институтами и исследовательскими группами, стоят несколько дешевле, однако при сложившейся системе и их стоимость исчисляется сотнями тысяч и миллионами долларов. Приходится признать, что проведение и организация клинических исследований превратились в хорошо налаженный и весьма прибыльный бизнес, обеспечивающий высокооплачиваемой работой различные регулирующие и контролирующие организации, производителей оборудования, составителей документации, транспортные и логистические компании и т.д.

По определению, основной целью клинических исследований должно быть выявление наилучших видов терапии, отсеечение неэффективных или небезопасных методик и, в итоге, предоставление больным лечения, способного максимально продлить их жизнь

и улучшить ее качество. Важным является и экономический аспект, т.к. система доказательной медицины изначально задумывалась как возможность поиска оптимальных по соотношению цена/эффект методов лечения.

Однако достигает ли существующая система поставленных целей? Судя по существующей практике – нет. Возможно, это связано с тем, что истинные цели основных участников процесса исследований не совпадают с декларируемыми. Основная цель фармацевтических компаний, являющихся главными разработчиками препаратов и спонсорами клинических исследований, – это регистрация новых препаратов и получение прибыли. Основная цель академических центров и исследовательских групп (спонсорами которых, к сожалению, прямо или косвенно остаются в основном все те же фармацевтические компании) – публикация в престижном журнале и получение новых грантов на исследование. Цель регистрирующих и контролирующих органов – контроль за неукоснительным соблюдением тех формальных норм и правил, которые они сами и установили. Повышение же безопасности и эффективности лечения, по сути, остается за рамками всего этого процесса, хотя и декларируется в качестве приоритетной цели всеми его участниками.

Очевидно, что для регистрации препаратов и/или публикации результатов в престижном журнале исследования должны строго соответствовать регуляторным нормам (GCP – надлежащая клиническая практика, GLP – надлежащая лабораторная практика, GMP – надлежащая производственная практика, Хельсинкская декларация, всевозможные инструкции и требования по оптимизации и гармонизации процесса исследований и т.д.). И обычно эти нормы соблюдаются. Однако большинство из них защищают потребителей «конечного продукта» исследований (государство, страховые компании, пациентов и врачей) лишь от явной недобросовестности исследователя: подтасовок фактов и результатов, определенных видов статистических погрешностей и т.д., но при этом никоим образом не влияют на суть исследований.

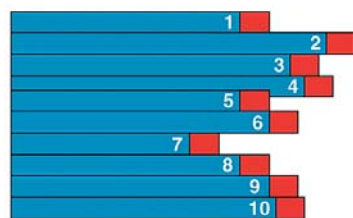
Возможно, именно поэтому после проведения прекрасно организованных с формальной точки зрения исследований, активно контролируемых многочисленными организациями (NCI – национальный институт рака США, FDA – Агентство по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США, ЕМЕА – Европейское агентство по лекарствам, наблюдательные советы, этические комитеты, независимые экспертные советы, внутренние аудиты и т.д.), мы постоянно получаем препараты и комбинации, эффективность которых превосходит ранее имевшиеся в нашем арсенале лишь на 1–2 месяца медианы выживаемости (или 3–5 % n-летней выживаемости).

Увеличение медианы выживаемости на 1 месяц



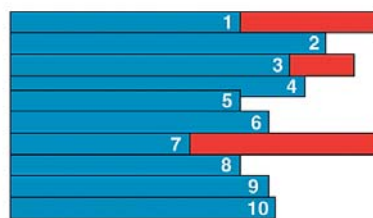
Продолжительность жизни больного на «стандартной терапии»

Выигрыш от нового лечения



Вариант 1

Продолжительность жизни всех больных увеличилась на 1 месяц



Вариант 2

Продолжительность жизни некоторых больных увеличилась значительно, у остальных – не изменилась

И сколько бы ни было нулей после запятой у показателя « $p < 0,0...$ », это никак не влияет на понимание того, что 1–2 месяца «прибавки» в выживаемости – это катастрофически малый (на границе медицинской значимости) выигрыш от лечения, стоящего десятки и сотни тысяч долларов. Однако при внимательном анализе часто оказывается, что столь незначительный выигрыш связан не с тем, что эти 1–2 месяца (или 3–5 %) являются пределом эффективности новых препаратов, а с тем, что популяция больных, получавших терапию в рамках исследования, была гораздо шире, чем популяция тех, кто от нее реально выигрывает (рис. 2). И основной причиной многочисленности больных в клинических исследованиях, является не необходимость получения высокой достоверности результатов, а стремление выявить весьма небольшое ожидаемое различие между сравниваемыми группами пациентов. Это прекрасно видно из статистических разделов исследований, включающих сотни и тысячи больных. При анализе этих разделов, описывающих ожидаемое различие в эффективности терапии, становится очевидным, что большие по числу включенных больных (и дорогостоящие) исследования всегда направлены на поиск маленьких различий.

И эта ситуация сложилась уже довольно давно. Так, например, согласно обобщенным результатам многотысячных исследований, проводившихся в 1970–1990-х гг., адъювантная терапия тамоксифеном при рецептор-позитивном раке молочной железы увеличивает 10-летнюю общую выживаемость радикально оперированных больных с 69 до 77 %, т.е. из 100 пролеченных больных 8 будут живы на протяжении 10 лет и более именно благодаря применению тамоксифена [11]. Но из этих цифр одновременно можно сделать и другой вывод: 92 из 100 женщин получают подобное лечение «впустую», поскольку 69 из них проживут этот срок и без назначения тамоксифена, а 23 погибнут несмотря ни на хирургическое, ни на

лекарственное лечение. Когда на «смену» тамоксифену в 1990-х пришли новые (более дорогостоящие) препараты – ингибиторы ароматазы, они вновь испытывались и внедрялись по аналогичному принципу и в такой же популяции больных. Результат оказался ожидаемым, т.к. исследования изначально предусматривали поиск «малых различий в больших (точнее, очень больших) группах больных». Исследования по адъювантному использованию ингибиторов ароматазы, включавшие от 2 до 8 тысяч пациентов, выявили статистически значимое увеличение безрецидивной выживаемости на 3–5 %, а четкие различия в общей выживаемости так и не были показаны в большинстве из них [12, 13]. Аналогичная ситуация наблюдалась и при внедрении большинства других новых препаратов для лечения солидных опухолей.

Привел ли такой подход к улучшению результатов лечения? Безусловно! Так, по данным клиники M.D. Anderson (США), между 1944 и 2004 гг. 10-летняя общая выживаемость больных ранним раком молочной железы с пораженными лимфатическими узлами увеличилась с 16 до 74 %, а у больных с отдаленными метастазами – с 3 до 22 % [14], что обусловлено частичной суммацией эффектов различных новых препаратов и режимов, внедренных за это время. Однако для каждого из внедренных препаратов оставался практически неизменным общий недостаток – для того, чтобы помочь единицам или десяткам, необходимо было лечить сотни и тысячи. И с каждой последующей попыткой улучшить ранее достигнутые результаты в такой же широкой (неселектированной) группе пациентов соотношение «затраты/эффект» становилось все больше: так, например, средняя суммарная стоимость лечения одной больной диссеминированным раком молочной железы составляет сейчас в США около 120 тыс. долларов.

Аналогичная ситуация начинает складываться и в онкогематологии. Онкогематологи, еще недавно су-

Рис. 2. Возможные объяснения незначительного увеличения выживаемости при использовании новых видов терапии.

ественно ограниченные в выборе препаратов (алкилирующие цитостатики, антрациклины, прокарбазин, цитарабин, метотрексат, 6-меркаптопурин, L-аспарагиназа, винка-алкалоиды, интерферон и кортикостероиды), шли по пути оптимизации их применения. В рамках преимущественно академических (а не индуцированных фармацевтическими компаниями) исследований выделялись прогностические группы, изучались молекулярные и клинко-морфологические предикторы ответа на лечение, совершенствовались комбинации, составляемые из весьма скудного набора доступных цитостатиков. Яркой демонстрацией блестящих результатов подобного подхода можно считать успехи в лечении острого лимфобластного лейкоза – заболевания, при котором, имея тот же набор цитостатиков, что и в 1970-х гг., онкогематологи смогли увеличить долю излечиваемых больных с 10 % до 60 % у взрослых и почти до 90 % у детей. Аналогичных результатов удалось добиться и при лимфоме Ходжкина и лимфоме Беркитта. В отношении «менее успешных» по шансу на излечение онкогематологических заболеваний, таких как острый миелоидный лейкоз или неходжкинские лимфомы, гематологи проявляли «твердость характера». Искались пути оптимизации терапии, тестировались новые препараты и режимы, но при этом увеличение частоты ремиссий или выживаемости без прогрессирования заболевания не становилось в большинстве случаев критерием для безусловной адаптации новых «революционных» подходов. Может быть, именно благодаря этому режим СНОР (доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон) и сохранял статус золотого стандарта лечения неходжкинских лимфом на протяжении более 30 лет, а не преобразовался в режим с включением новых «революционных» и более дорогостоящих антрациклинов, винка-алкалоидов, кортикостероидов или алкилирующих препаратов. В отношении же ряда заболеваний, таких как хронический миелоидный лейкоз, лимфомы низкой степени злокачественности, хронический лимфолейкоз, гематологи просто признались, что пока не могут сделать ничего существенного, и на долгие годы эти заболевания остались на дешевой «терапии сдерживания». Однако заслуга в доминировании подобного подхода к выработке стандартов лечения, как нам кажется, принадлежит не только врачам-онкогематологам. Во многом этот путь развития специальности был обусловлен и тем, что до недавнего времени онкогематология была не очень интересна фармацевтическим компаниям. В те времена, когда цитостатики стоили относительно недорого (десятки или сотни долларов США), особого смысла в замещении, например, одного антрациклина на другой – новый, превосходящий по эффективности предыдущий препарат на несколько процентов, но при этом более дорогой, – в гематологии не было.

Затраты на исследования по доказательству преимущества нового препарата, стоящего сотню долларов и предназначенного для популяции всего из нескольких тысяч гематологических больных, компании никогда не смогли бы компенсировать.

В этом отношении весьма показательной можно назвать историю разработки иматиниба, совершившего настоящую революцию в лечении хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ). Сейчас трудно поверить, что препарат был синтезирован еще в 1992 г. (в эпоху относительно дешевой противоопухолевой терапии), его эффективность на клеточных линиях и *in vivo* была показана в 1993 г., но до клинических испытаний он «добрался» лишь в 1998 г. Почти все это время разработчики препарата не могли найти финансовой поддержки для начала испытаний этого потенциально многообещающего в плане эффективности, но очень «неудобного» из-за малой популяции больных, подлежащих лечению (в США всего лишь около 5–6 тысяч человек в год заболевают ХМЛ). По словам д-ра D Vassella (бывшего исполнительного директора компании Новартис, все же взявшей за испытание препарата), подобные цифры быстро остужают энтузиазм любой фармацевтической компании в отношении вложений в исследования [15]. Расходы на поиск и клинические испытания новых препаратов, пусть и обладающих высокой эффективностью, но предназначенных для очень малой популяции больных, могут быть столь велики, что окупаются лишь при крайне высокой стоимости самого препарата.

К сожалению, такие инновационные и, безусловно, жизнеспасающие препараты, как, например, иматиниб и ритуксимаб, одновременно с блестящими клиническими результатами открыли «ящик Пандоры» в области онкогематологии. Ведь каждая последующая попытка улучшить результаты, уже достигнутые с помощью этих препаратов, будет стоить еще дороже. А при сохранении «святого» принципа гематологов – назначать правильное лечение правильным больным в правильное время – «оптимальная» популяция больных, которым понадобится лечение новым препаратом, будет еще меньше, поскольку немалая часть больных потенциально получает максимум возможного от лечения препаратом-предшественником. Согласно данным анализа, выживаемость больных ХМЛ, удержавших на фоне терапии иматинибом полную цитогенетическую ремиссию на протяжении 2-х и более лет, сравнялась с продолжительностью жизни сопоставимой по возрасту популяции, не имеющей ХМЛ [16]. Очевидно, что у этих больных лечение иматинибом является оптимальным и достаточным, т.к. трудно рассчитывать на то, что на фоне какого-либо нового вида терапии они будут жить еще дольше (т.е. дольше, чем сопоставимая популяция, не имеющая ХМЛ). Улучшение результатов

лечения требуется лишь тем пациентам, опухоли которых оказались резистентными к иматинибу (около 20 % случаев). И препараты, эффективные при резистентности к иматинибу были созданы – это дазатиниб и нилотиниб. Однако если лечить с помощью новых препаратов только больных, не ответивших на терапию иматинибом или переставших отвечать на лечение, то сколько из тех 5–6 тысяч больных ХМЛ в США будут получать новые препараты? И сколько стоили бы эти препараты с учетом того, что перед их внедрением все равно нужно проводить весь комплекс современных клинических исследований? Ярким примером внедрения «инновационных» препаратов в лечение крайне ограниченной группы больных, может служить использование моноклонального антитела экулизумаб при пароксизмальной ночной гемоглобинурии, встречающейся примерно в 5–10 раз реже, чем, например, апластическая анемия. Год подобной терапии у одного пациента стоит в настоящее время более 400 000 долларов США.

В изложенной ситуации напрашивается вполне простое решение – новые препараты должны занять место иматиниба, т.е. применяться у всех больных ХМЛ! И судя по тому, что они испытывались и получили регистрацию в качестве первой линии терапии без всяких ограничений и в США, и в ЕС, подобный процесс уже «пошел». Казалось бы, что в этом плохого – больные с резистентными к иматинибу вариантами ХМЛ получают шанс на изначальное назначение им более эффективных препаратов, а больные с чувствительным к иматинибу заболеванием, скорее всего, ничего от такой замены не потеряют (хотя и не приобретут). С «тактической» точки зрения такой подход потенциально позволит при не столь уж значительном повышении цены (судя по отечественным данным, «все-то» – в 3–4 раза), обеспечить современным лечением всех больных ХМЛ. Однако если этот подход будет принят, то, по нашему мнению, он начнет тот процесс, который уже долгие годы происходит в лечении солидных опухолей. Очевидно и то, что современная система клинических испытаний сама «подталкивает» компании к необходимости расширения показаний к применению, т.к. в противном случае цена препаратов будет за пределами психологических (и любых других) границ готовности платить.

Но, может быть, эта сложная многоступенчатая система позволяет стандартизовать клиническую практику и избежать нецелевого назначения препаратов? Отнюдь! После блестяще формализованных испытаний (с четкими критериями отбора, оценки эффекта и т.д.), направленных на то, чтобы полностью и однозначно определить, в каких клинических ситуациях должен применяться тот или иной препарат, в рутинной практике противоопухолевые препараты активно используются вне официальных показаний (off-

label) или со всевозможными отступлениями от одобренных инструкций по применению, что мотивируется необходимостью «индивидуализации лечения». И подобная практика активно поддерживается составителями различных рекомендаций, многие из которых одновременно являются и авторами регистрационных клинических исследований. Так, например, несмотря на отсутствие формализованных доказательств, рутинной практикой (частично поддерживаемой и рекомендациями уважаемых международных онкологических организаций) является продолжение использования трастузумаба при метастатическом раке молочной железы в случае прогрессирования болезни на трастузумаб-содержащей терапии. Стоившие не одну сотню миллионов долларов исследования, посвященные применению новых препаратов при раке почки (бевацизумаба, сорафениба, пазопаниба, сунитиниба, акситиниба), были проведены в многотысячных популяциях больных с благоприятным и промежуточным прогнозом заболевания по шкале MSKCC. Однако и в рутинной практике, и в рекомендациях признанных онкологических сообществ, предусматривается их назначение и пациентам с неблагоприятным прогнозом. Получают лечение и больные, характеристики которых значительно отличаются от характеристик, предусматривавшихся критериями включения в регистрационные исследования. В таких случаях эффективность лечения представляется весьма спорной: согласно данным D.Y. Heng et al. [17], результаты применения этих препаратов в популяции больных, отличных от участвовавших в клинических исследованиях, значительно уступают таковым, полученным в рамках исследований (медиана выживаемости без прогрессирования 5,2 vs 8,8 мес., медиана общей выживаемости 14,5 vs 28,8 мес., $p < 0,0001$). Более того, в отличие от регистрационных исследований, эти пациенты уже не имеют контрольной группы, а значит, мы применяем препараты, не будучи уверенными в том, что они действительно увеличивают выживаемость по сравнению с ранее существовавшим лечением. Таким образом, препараты, на регистрационные испытания которых затрачены огромные средства (включенные в их стоимость), в итоге без всяких дополнительных формализованных исследований применяются в совсем другой популяции больных.

Так может быть, существующая система позволяет подстраховать пациентов от непредвиденной токсичности нового лечения? Безусловно, созданная система репортирования побочных эффектов очень надежна и предусматривает обязательное сообщение о любых нежелательных явлениях. К примеру, в одном из исследований уже зарегистрированного препарата за месяц было получено более 600 сообщений о серьезных нежелательных эффектах [18], а более 16 % стоимости другого обсервационного исследования

составили расходы на взаимодействие с наблюдательными органами, контролирующими «безопасность» препарата [19]. Однако, согласно высказыванию д-ра G. Koski (бывшего директора US Office for Human Research Protection), современная система контроля безопасности в большей степени направлена на защиту самой себя от судебных исков, чем на защиту пациентов от непредвиденной токсичности [20]. Пример тому – недавно опубликованные данные о фатальной токсичности антиангиогенных препаратов. Несмотря на то, что, согласно выводам прекрасных организованных контролируемых исследований, такие препараты, как сорафениб, сунитиниб и пазопаниб, являются хорошо переносимыми, при объединении результатов лечения ими 4679 пациентов, принимавших участие в исследованиях, оказалось, что частота фатальных нежелательных явлений была в 2 раза выше по сравнению с контролем/плацебо (1,5 vs 0,7 %, $p = 0,023$). Аналогичные данные были получены и при анализе результатов лечения более 10 000 пациентов принимавших участие в исследованиях бевацизумаба (частота фатальных нежелательных явлений составила 2,5 % против 1,7 % в группе контроля, $p = 0,01$) [21, 22]. Лишь после прекращения активного продвижения на рынок ингибиторов ароматазы в качестве адъювантной терапии при рецептор-позитивном раке молочной железы стали появляться публикации о том, что эти препараты могут увеличивать риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений [23]. О несовершенстве существующей системы клинических исследований в отношении заявленной цели «безопасность лечения» свидетельствует и постоянно появляющиеся в зарубежных инструкциях уже зарегистрированных препаратов предупреждение о серьезных побочных эффектах («black box warning»).

Крайне негативным последствием самодостаточной (работающей преимущественно на себя) структуры клинических исследований является и то, что некоторые действительно важные и нужные идеи остаются нереализованными по причине бюрократических барьеров. Даже в США многие небольшие исследовательские компании и академические институты не в состоянии преодолеть барьер административного регулирования, из-за которого согласования проводимого исследования могут занять годы, после чего само исследование уже перестает представлять интерес.

Прекрасной иллюстрацией «результативности» современных клинических исследований может служить сопоставление зарубежных (Великобритания) инструкций к препаратам, содержащим одно и то же действующее вещество – доксорубицина гидрохлорид, но в разных формах [24]. Список показаний, к применению «классического» доксорубицина гидрохлорида, зарегистрированного в 1974 году, начина-

ется со слов «возможными примерами применения являются», заканчивается словами «препарат часто используется в комбинации с другими цитостатиками», и содержит в качестве «примеров» применения 17 различных нозологий. Липосомальный же вариант доксорубицина гидрохлорида (МНН – доксорубицина гидрохлорид пегилированный липосомальный) имеет предельно четкие показания к применению, ограничивающие не только заболевания, при которых может использоваться препарат, но и клинические ситуации, в которых это возможно (в качестве монотерапии при лечении больных раком молочной железы, имеющих повышенный риск кардиальной токсичности; в качестве лечения больных распространенным раком яичников, прогрессирующим на фоне платино-содержащей терапии). При этом число заболеваний, при которых может применяться липосомальная форма, ограничено четырьмя. Значит ли это, что липосомальная форма доксорубицина гидрохлорида менее эффективна и не может использоваться при большинстве нозологий, применительно к которым зарегистрирован «классический» доксорубицин? Или, может быть, многократно больший по объему список возможных побочных эффектов липосомальной формы свидетельствует о ее большей токсичности? Можно ли считать, что более детальное описание побочных эффектов липосомальной формы делает ее использование более безопасным для пациентов? С нашей точки зрения, современная система клинических исследований не дает ответы на эти вопросы, а лишь значительно ограничивает использование липосомальной формы препарата, имевшей «несчастье» появиться на 20 лет позже «классической». То, что явно добавила существующая система клинических испытаний, так это стоимость препарата. Даже сразу после регистрации, когда доксорубицин был столь же «революционен», как современные таргетные препараты, его стоимость составляла значительно меньше 100 долларов на цикл лечения. Терапия же липосомальной формой даже спустя 15 лет после регистрации составляет несколько тысяч долларов на цикл лечения. Могла бы липосомальная форма доксорубицина использоваться по тем же показаниям, что и исходный препарат, и, возможно, показать лучшие результаты? Могло бы большее число больных избежать кардиотоксичности «классического» доксорубицина (более низкая кардиотоксичность является основным преимуществом липосомальной формы)? Вполне возможно. Однако мы, скорее всего, никогда не узнаем ответов на эти вопросы, т.к. высокая цена «усовершенствованного» доксорубицина, большую часть которой составляет стоимость регистрационных исследований, делает абсолютно невыполнимым проведение дополнительных исследований, несущих уже научную, а не регуляторную задачу.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ, РУКОВОДСТВА, СТАНДАРТЫ

Но, может быть, возникающие на этапе клинических испытаний проблемы (многие из которых, к сожалению, имеют коммерческий подтекст) устраняются в дальнейшем экспертами, составляющими клинические рекомендации? К сожалению, и здесь формальный аспект продолжает доминировать над смысловым. Безусловно, с точки зрения доказательной медицины, современные рекомендации выглядят безупречно – каждой из рекомендаций присваивается степень доказательности, степень согласия экспертов, а «руководства по выработке руководств» занимают десятки страниц, детально обговаривая, каким образом трактовать I, II или III уровень доказательности. Однако финальный документ чаще всего представляет собой дерево решений, состоящее из множества ветвей и имеющее огромное число «степеней свободы». Разумеется, наличие 3 вариантов лекарственного лечения с уровнем доказательности I при распространенном почечно-клеточном раке (бевацизумаб + интерферон, сунитиниб, пазопаниб) или 20 вариантов адъювантных режимов лечения рака молочной железы, дает возможность выбора. Однако, это не имеет никакого отношения к индивидуализации лечения, т.к. в руководствах не предусмотрено такого же количества критериев «индивидуализации», т.е. кому и в какой ситуации показано то или иное лечение с I уровнем доказательности, а кому подойдет лечение со II-III уровнем доказательности, тоже включенное в данные руководства для «отдельных пациентов». Так, например, рекомендации Национального института рака (NCI) и Национальной онкологической сети (NCCN) США, Европейского общества клинических онкологов (ESMO) [25, 26, 27] предусматривают два варианта адъювантной эндокринотерапии больных раком молочной железы, находящихся с пременопаузой, – монотерапию тамоксифеном и комбинацию тамоксифена с выключением функции яичников. Однако ни в одной из этих рекомендаций не указано, каковы же должны быть критерии отбора больных, которым вместо одного препарата (тамоксифен), должны быть назначены два (тамоксифен и гозерелин) или дополнительно к тамоксифену проведена хирургическая кастрация. Более того, из трех доступных в настоящее время рандомизированных исследований, посвященных сравнению тамоксифена и комбинации тамоксифена и выключения функции яичников, ни одно не показало преимущества комбинированного подхода. [28, 29, 30]. Ответы на эти вопросы в рекомендациях и руководствах отсутствуют и посему остаются на усмотрение лечащего врача.

В итоге «индивидуализация лечения», предусмотренная современными руководствами, сводится к предоставлению равных прав компаниям-производителям и появлению групп разнородно пролеченных

пациентов, результаты лечения которых не подлежат оценке и не позволяют получить ответы на клинически важные вопросы без генерации очередного дорогостоящего исследования. Так, в РФ за год раком молочной железы заболевает около 55 тыс. женщин – вполне достаточная цифра, для того, чтобы при стандартизованном лечении провести несколько клинических исследований на популяционной основе. Однако сделать это не удастся, т.к. существующие рекомендации предусматривают возможность принятия разных решений в одинаковых ситуациях.

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ И ПОИСК НОВЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Данная категория исследований является наиболее близкой к науке и творческому поиску, характерному для ранних лет развития лекарственного лечения, однако их реализация остается все так же формальной.

Список потенциальных мишеней для противоопухолевой терапии (препараты для воздействия на многие мишени уже находятся на разных стадиях предклинических и клинических испытаний) огромен. RAF, RAS, IGFR, PDGFR, c-kit, PI3K, MEK, mTOR, HIDAC, mi-RNA, bcr-abl, EGFR, HER2, Akt, MYC, p53, Bcl, TGF, CCL5/RANTES, CDK, ALK, CD20, CD52, TS, TF, VEGF, VEGFR, NFkB, матричные металлопротеиназы, протеасомы, белки теплового шока, метиляторы ДНК – это далеко не полный перечень, и о каждом из его компонентов написаны десятки и сотни статей, сопоставимых по объему с этой. И в каждой из статей приведены предположения о том, почему воздействие на данную мишень должно привести к революционным изменениям лекарственной терапии. Часть из этих теоретических предпосылок подтверждена данными предклинических и клинических исследований разной степени зрелости. Казалось бы – вот он путь к быстрому совершенствованию лекарственного лечения больных, страдающих злокачественными опухолями. Встает вопрос: а хватит ли во всем мире таких больных для того, чтобы в клинических исследованиях, включающих сотни и тысячи пациентов для поиска малых различий, протестировать все новые и новые препараты? А ведь тестированию подлежат и комбинации с включением новых препаратов, причем в каждой из клинических ситуаций (первая, вторая, последующие линии лечения, адъювантная терапия, профилактика и т.д.).

Несмотря на то, что, с формальной точки зрения, мы все дальше отходим от эмпирического поиска противоопухолевых препаратов в сторону направленного создания молекул, воздействующих на определенные процессы жизнедеятельности опухолевой клетки, разработка препарата перестает быть эмпирической лишь на этапе

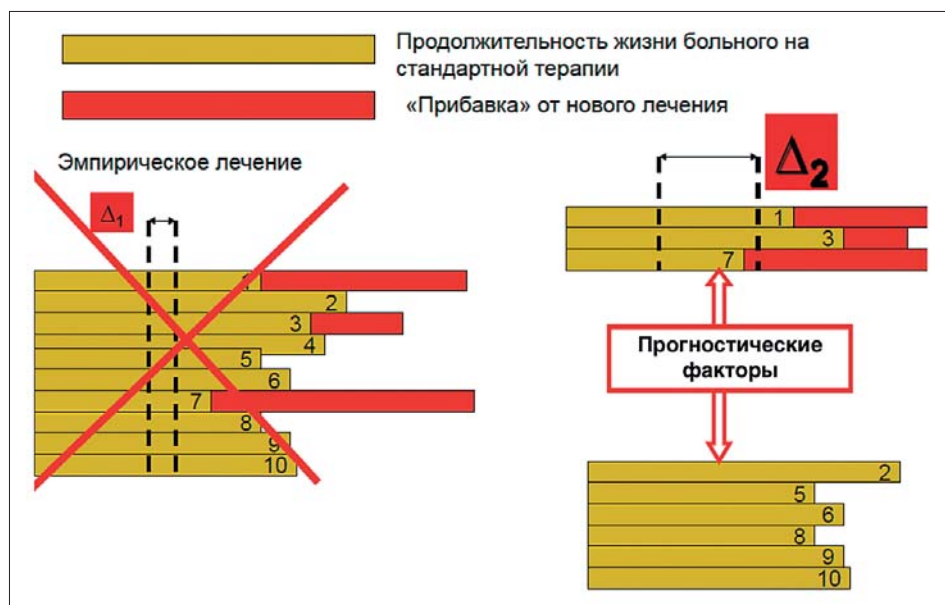


Рис. 3. Использование прогностических факторов для улучшения результатов лечения.

Примечание.

Дельта – средний выигрыш на группу больных

Дельта 1 – средний выигрыш при использовании эмпирического подхода

Дельта 2 – средний выигрыш при отборе больных с использованием предсказательных факторов

создания самой молекулы. Даже доклинические исследования в большинстве своем сводятся к доказательству возможности эффекта, но не к поиску молекулярных маркеров, предсказывающих такую возможность. В итоге большинство новых препаратов потенциально направленного действия («таргетных») продолжают испытываться исходя из диагноза или, в лучшем случае, исходя из наличия в опухолевых клетках мишени для терапии. Однако знание мишени не всегда позволяет выбрать оптимальную для применения препарата популяцию больных – хорошо известно, что мишенью для циклофосфида является ДНК опухолевой клетки, однако, несмотря на то, что ДНК содержится во всех клетках опухоли, эффекта от применения циклофосфида удастся добиться далеко не при всех онкологических заболеваниях. Предпосылки о значимости мишени для опухоли далеко не всегда реализуются в высокую клиническую эффективность. Так, например, теоретические предпосылки для создания иматиниба и антиангиогенных препаратов выглядели одинаково привлекательно (как блокада химерной тирозин-киназы bcr-abl при ХМЛ, так и прекращение кровоснабжения опухолей теоретически могли обеспечить блестящие успехи), но при дальнейших испытаниях иматиниб показал действительно революционные результаты, а эффективность большинства антиангиогенных препаратов так и остается на уровне нескольких дополнительных месяцев выживаемости без прогрессирования.

С нашей точки зрения, вне зависимости от того, каким образом (целенаправленно или эмпирически) был найден препарат, основным фактором, определяющим возможность показать не просто статистически достоверный (что достигается большим числом боль-

ных, включенных в исследование), а по-настоящему клинически значимый эффект является применение препарата в популяции больных, опухоли которых к нему чувствительны (рис. 3).

Действие противоопухолевого препарата у конкретного пациента может быть ослаблено или не проявляться вовсе в силу многих причин. Даже если мишень для препарата известна и она присутствует на опухоли, возможна резистентность к его действию, обусловленная следующими факторами (но не только ими):

1. Наличие альтернативных путей стимуляции опухолевой клетки или автономная активность внутриклеточных передатчиков сигнала, делающих блокаду рецептора бессмысленной. Подобным механизмом, скорее всего, обусловлена резистентность к эндокринотерапии при раке предстательной или молочной железы, резистентность к моноклональным антителам против EGFR (рецептора эпидермального фактора роста 1-го типа) при колоректальном раке с мутацией KRAS, резистентность к эверолимусу и многим другим препаратам.

2. Важность рецептора (сигнального пути) для опухоли имеется лишь в случае, если он обладает измененными свойствами и/или присутствует в избыточном количестве. Так, например, рецепторы HER2 присутствуют на большинстве клеток рака молочной железы, однако терапия, направленная на блокаду этих рецепторов, оказывается эффективной лишь в случае их гиперэкспрессии (увеличении числа рецепторов на клетке). Многие препараты, изначально разрабатывавшиеся для воздействия на определенные рецепторы и сигнальные молекулы, оказывают ожидаемый эффект только на те опухоли, которые содержат видоизмененный вариант соответствующей мишени. Так, несмот-

ря на то, что такие молекулы-мишени, как BRAF, c-kit, EGFR, присутствуют во многих опухолях, эффект удалось получить при наличии дефектного варианта этих рецепторов, кодируемого мутированным геном.

Лишь в тех случаях, когда препарат исходно применяется в целевой популяции, т.е. в группе больных, опухоли которых к нему чувствительны, удастся получить значимые клинические результаты. Для выявления выигрыша и регистрации препарата в таких популяциях не требуется многотысячных дорогостоящих рандомизированных исследований или же начатые рандомизированные исследования прекращаются досрочно в силу очевидности значимого выигрыша. К препаратам и комбинациям препаратов, относящимся к данному сценарию, можно отнести иматиниб при хроническом миелоидном лейкозе (мишень – химерный белок bcr-abl) и гастроинтестинальных стромальных опухолях (мишень – рецептор c-kit), полностью транс-ретиноевую кислоту при остром промиелоцитарном лейкозе (мишень – белок pml-rar), цисплатин при герминогенных опухолях, кризотиниб при немелкоклеточном раке легкого (мишень – ALK). При всех указанных заболеваниях внедрение новых средств терапии привело к кардинальному изменению прогноза и достижению эффекта у подавляющего большинства больных. К сожалению, «попадание» препарата в целевую популяцию, в большинстве перечисленных примеров было абсолютно случайным, т.к. исходя из теоретических предпосылок, ставящих знак равенства между блокадой важного для опухоли сигнального пути и реальным проявлением этой блокады, можно было бы ожидать, что любой новый препарат направленного действия будет оказывать выраженный клинический эффект.

В ряде случаев новые препараты начинали испытываться в популяции со значительной долей больных, опухоли которых несут мишень для терапии. При таком развитии событий отмечалось значимое увеличение выживаемости (однако, не кардинальная смена прогноза). В большинстве случаев препараты направленного действия изначально применялись/испытывались в более широкой группе больных (чаще всего по диагнозу или формальному наличию мишени на клетках опухоли), но по мере накопления данных группа несколько сужалась. Так, препараты для эндокринотерапии рака молочной железы изначально использовались «по диагнозу» (рак молочной железы), исходя из предположения зависимости от эстрогенной стимуляции заболевания «в целом», и лишь потом область их применения была сужена до больных, опухоли которых несут рецепторы эстрогенов. До HER2-позитивного рака молочной железы, определяемого как гиперэкспрессия рецептора HER2 и/или амплификация кодирующего его гена,

была сужена область применения трастузумаба (и, в последующем, лапатиниба). У больных, опухолевые клетки которых несут данные рецепторы, но в меньшем количестве, чем при гиперэкспрессии, препарат оказался неэффективен и в настоящее время не применяется (несмотря на формальное наличие мишени). Было сужено и само понятие гиперэкспрессии: для того, чтобы отнести опухоль к данной категории, в настоящее время необходимо присутствие рецепторов на 30 % опухолевых клеток, а ранее – лишь на 10 %. Примерно на 40 % сужены были показания и к назначению панитумумаба и цетуксимаба (моноклональные антитела к EGFR) при колоректальном раке, поскольку было показано, что вне зависимости от наличия/отсутствия на клетках опухоли рецептора-мишени, эти препараты абсолютно неэффективны при мутации гена, кодирующего внутриклеточный передатчик (медиатор) KRAS (и, соответственно, должны применяться только у больных с диким типом этого гена).

В ряде случаев удалось выделить весьма небольшие подгруппы, выигрывавшие от лечения, в то время как большинство больных (формально несущих мишень для терапии) на него не отвечали. Так произошло с ингибиторами тирозин-киназы EGFR (эрлотиниб и gefitinib), которые не показали какого-либо увеличения выживаемости при добавлении к химиотерапии в неселективной группе больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), несмотря на то, что молекула-мишень присутствует практически во всех типах НМРЛ. Однако эти препараты оказались высоко эффективны в маленькой субпопуляции больных НМРЛ, опухоли которых содержали определенные мутации гена, кодирующего рецептор. В настоящий момент показания к применению этих препаратов ограничены лишь данной субпопуляцией больных.

К сожалению, выделению узкой целевой популяции препятствует явный конфликт интересов фармацевтических компаний, с одной стороны, и пациентов, врачей и финансирующих здравоохранение структур – с другой. Выделение подгрупп пациентов с предсказуемо высоким (или, наоборот, отсутствующим) ответом на определенный вид лечения, позволяет назначать препарат с наибольшим абсолютным выигрышем, однако значительно сокращает рынок продаж. Во многом именно этим, скорее всего, объясняется то, что многократно возросшие познания в области биологии опухолей, до настоящего времени не транслировались в столь же значимое увеличение числа факторов, предсказывающих эффективность или неэффективность лечения и позволяющих вести целенаправленный отбор больных на специфическую терапию.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ТЕРАПИИ

С одной стороны, наличие фармакоэкономических барьеров (например, отсечение препаратов, требующих более трехкратного валового внутреннего продукта за год качественной жизни (QALY) сдерживает аппетиты фармацевтических компаний и позволяет выработать формализованные критерии для перераспределения затрат в сторону наиболее эффективных медицинских технологий. Отбор происходит по принципам военной медицины: сначала спасение легкораненых ценой малых затрат, затем тяжелораненых ценой относительно малых затрат, затем – тяжелораненых, требующих высокотехнологичного и трудоемкого лечения. «Агонирующим» же раненым (пациентам, требующим терапии с превышением приемлемой стоимости QALY) в предоставлении лечения отказывают. С точки зрения усредненного пациента и государства, выигрыш очевиден: ограниченный бюджет здравоохранения расходуется с максимальной отдачей, что позволяет «вернуть в строй» максимальное число граждан. И при всей видимой жесткости подобного подхода с него, пожалуй, и стоило бы начать преобразование системы онкологической помощи в нашей стране, т.е. прежде всего признать, что при текущем уровне финансирования мы не в состоянии обеспечить 100 % больных максимально эффективным лечением. Средние расходы на медицинскую помощь в США составляют около 7 тысяч долларов в год на одного гражданина, в странах ЕС – от 1,5 до 3 тысяч, в России – около 500 долларов на человека в год. При этом даже эти 500 долларов являются «усредненными»: на самом деле расходы сильно варьируют от территории к территории (от 100 до 1000 долларов).

В такой ситуации перераспределение средств даст значимый эффект, т.к. использование «урезанного» варианта лечения для всех (100 %) больных, более целесообразно, чем проведение всего объема мероприятий, но лишь ограниченному кругу пациентов, в то время как остальным может не хватать ресурсов даже на минимальную терапию. Подобный подход возможно реализовать через создание жестких, предусматривающих мало степеней свободы, фармакоэкономически обоснованных стандартов.

Однако данный подход в текущей ситуации является явно паллиативным, т.к. критерии «фармакоэкономической сортировки раненых» применяются к результатам, полученным в исследованиях, проводившихся вышеописанным путем. Фармакоэкономическому анализу подвергаются результаты исследований, дающие информацию об «усредненном» выигрыше на всю когорту больных, т.е. о тех самых 1–2 месяцах прибавки в выживаемости. Однако что же потеряют больные, оказавшиеся в группе, которой требуется лечение, признанное экономически нецелесообраз-

ным? Казалось бы, всего 1–2 месяца выживаемости. Однако это верно лишь в весьма редкой ситуации, когда выигрыш равномерно распределен между всеми больными (см. рис. 2). Как уже было показано выше, в большинстве случаев новое лечение позволяет существенно продлить жизнь части больных, несмотря на то, что средний выигрыш измеряется несколькими месяцами или даже днями. Поэтому решение об отказе в предоставлении нового лечения приведет к тому, что потери некоторых больных будут значительно большими.

ЧТО ДЕЛАТЬ?

Как ни странно, Россия в отношении решения этого вопроса потенциально находится в более выгодном положении, чем высокоразвитые страны, – у нас нет ни устоявшейся системы клинических испытаний, ни стандартов лечения, т.е. начинать можно практически с нуля.

В сложившейся ситуации, при которой обеспечение потребностей онкологических больных в РФ на уровне, предусмотренном зарубежными стандартами, не представляется возможным, а кроме того, клинические исследования далеки от совершенства, – даже простая аналитическая работа в состоянии привести к существенному и эффективному перераспределению средств. Однако такой анализ требует привлечения специалистов в разных областях – не только медиков, но и фармакоэкономистов, юристов и организаторов здравоохранения. Конечным результатом подобной работы могли бы быть «настоящие», жесткие медицинские отечественные стандарты, предусматривающие максимально эффективное расходование средств.

Адекватный анализ уже доступных в настоящее время данных мог бы при минимальных затратах (без проведения дорогостоящих исследований) позволить в разы сократить расходы на лечение (при исходно 100 % доступности терапии) или значимо увеличить доступность препаратов (при исходно недостаточном обеспечении). Так, например, практически все новые и крайне дорогостоящие препараты для лечения рака почки (обеспеченность которыми в РФ далека от 100 %) в регистрационных исследованиях показали лишь увеличение выживаемости без прогрессирования заболевания, но не общей выживаемости. Регистрация препаратов на основании увеличения лишь выживаемости без прогрессирования (примерно вдвое) является абсолютно оправданной в данной группе больных, ранее практически не имевшей терапевтических перспектив. Отсутствие увеличения общей выживаемости тоже вполне объяснимо – во всех регистрационных исследованиях подавляющая часть больных (до 80 %), получавшая контрольное лечение, после прогрессирования переводилась на новый препарат. Однако из этих же данных можно сделать и

другой вывод, а именно: лечение, начатое с терапии сравнения (гораздо более дешевым интерфероном) и включающее переход на новые препараты лишь после прогрессирования болезни, не сказывалось отрицательно на продолжительности жизни больных. Принятие такого подхода (начало терапии с интерферонов и лишь затем переход на новые препараты) позволило бы высвободить значительные ресурсы, которые могут быть направлены на увеличение доступности новых препаратов; подчеркнем еще раз, что этот подход не приводит к потере эффективности терапии. Еще одним примером может служить использование другого крайне дорогостоящего препарата – цетуксимаба. Для лечения колоректального рака препарат зарегистрирован как в первой, так и в последующих линиях. Однако даже при использовании его только у больных с диким типом гена KRAS увеличение медианы выживаемости составляет лишь 4,5 месяца. Но при использовании в третьей линии лечения – это прибавка в 4,5 месяца к 4,8 месяцам на терапии сравнения, а при использовании в первой – к 23 месяцам на терапии сравнения. Чтобы получить один и тот же абсолютный выигрыш от лечения, в первой линии необходимо применять препарат в среднем на протяжении 10 месяцев, а в третьей – на протяжении 3,5 месяцев. Аналогичные ситуации существуют при очень многих злокачественных заболеваниях.

Создание единых стандартов лечения, основанных не на соблюдении равных прав фармацевтических компаний на доступ к рынку, а на величине реального выигрыша от применения производимых ими препаратов, могло бы значимо изменить ситуацию к лучшему. Одновременно, единые стандарты, предусматривающие минимум степеней свободы при принятии решения о выборе тактики лечения, могли бы создать популяцию однотипно пролеченных больных, которая стала бы контролем для последующих национальных исследований, не требующих столь значительных вложений, как «классические» исследования III фазы. При этом вероятность того, что предлагаемый подход значимо проиграет существующему в отношении точности поиска различий, не слишком велика. Как ни странно, подобный вид исследований достаточно широко распространен в области лечения таких заболеваний, как гемобластозы и опухоли у детей, а также герминогенные опухоли, где цена ошибки может быть намного выше, чем при лечении метастатического рака молочной железы. В Германии почти 90 % пациентов с указанными, потенциально высококурабельными опухолями становятся участниками национальных исследовательских проектов, генерируемых ведущими научными центрами. Рассматриваемый подход позволяет быстро, относительно дешево и весьма эффективно (судя по результатам) получать ответы на клинически значимые вопросы – кому, когда и с какой

целью должна назначаться та или иная терапия. Стоит, по нашему мнению, перенять и другую особенность исследований, проводимых онкологами-педиатрами и, частично, онкогематологами. Очень многие исследования, проводимые в рамках этих специальностей, посвящены поиску прогностических факторов ответа на определенные виды терапии. И в педиатрии, и в онкогематологии очень редко лечение назначается «по диагнозу и стадии», поскольку существует большое число молекулярных, клинических, морфологических и других показателей, на основании которых лечение действительно «индивидуализируется». И это при весьма ограниченном количестве противоопухолевых препаратов, зарегистрированных для лечения гемобластозов и детских опухолей. Солидная же онкология пока не в состоянии «переварить» даже уже созданные препараты, и выбор между десятками доступных режимов определяется на основании 2–3 весьма неточных предсказательных факторов и «клинического мышления». Возможно, во всяком случае на данном этапе, «взрослым» онкологам неплохо было бы принять к сведению «педиатрический» подход, который в статье С.А. Schiffer [31] был охарактеризован следующим образом: «...следование протоколу с военной точностью, основанной на практически религиозной вере в необходимость поддержания запланированного ... режима лечения что бы ни случилось – наводнение, день рождения, день взятия Бастилии или Рождество...». И, безусловно, настает пора пересмотреть приоритеты при разработке, исследовании и внедрении новых препаратов и подходов к лечению злокачественных заболеваний. Регуляторные нормы, конечно, представляют значительную часть этих процессов, однако они должны занять строго отведенное место и не оттеснять на второй план процесс научного поиска, направленного на совершенствование противоопухолевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Burris H. A. R., Moore M. J., Andersen J., et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: A randomized trial. *J Clin Oncol.* 1997; 15: 2403-2413.
2. Moore M. J., Goldstein D., Hamm J., et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 1960-1966.
3. Saltz L., Clarke S., Diaz-Rubio E., et al. Bevacizumab (bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: updated efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2007; 25: 170s. Abstr. 4028.
4. Van Cutsem E., Nowacki M., Lang I., et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): the CRYSTAL trial. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2007; 25: 164s. Abstr. 4000.
5. Miles, D., Chan, A., Romieu G, et al. Final overall survival (OS) results from the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III AVADO study of bevacizumab (BV) plus docetaxel (D)

- compared with placebo (PL) plus D for the firstline treatment of locally recurrent (LR) or metastatic breast cancer (MBC). Cancer Research. Suppl 2009; 69(24): Abstr. 41.
6. Cortes J., O'Shaughnessy J., Loesch D., et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet 2011; 377: 914-923.
 7. Cameron D., Casey M., Oliva C., Newstat B., Imwalle B., Geyer C. E. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. Oncologist 2010; 15: 924-934.
 8. Smith I., Procter M., Gelber R. D., et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. Lancet. 2007; 369: 29-36.
 9. Meropol N. J., Schulman K. A. Cost of cancer care: Issues and implications. J Clin Oncol. 2007; 25: 180-186.
 10. Silverman E. Clinical trial costs are rising rapidly. PharmaBlog 2011. URL: <http://www.pharmalot.com/2011/07/clinical-trial-costs-for-each-patient-rose-rapidly/>
 11. Hortobagyi G. N. Optimal therapy for primary and metastatic breast cancer: emerging standards and new approaches. San Antonio, Texas, December 13, 2001. URL: <http://www.medscape.org/viewprogram/1021>
 12. Cuzick J., Sestak I., Baum M., et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. Lancet Oncology. 2010; 11(12): 1135-1141.
 13. Joerger M., Thürlimann B. Update of the BIG 1-98 Trial: where do we stand? Breast. 2009; 18, Suppl. 3: S78-82.
 14. Buzdar A., Hunt K., Buchholz T. A., et al. Improving survival of patients with breast cancer over the past 6 decades: The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience. Breast Cancer Symposium 2010: Abstr.176. URL: http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abstr_detail_view&confID=100&abstractID=60172
 15. Vasella D., Slater R. Magic cancer bullet: How a tiny orange pill is rewriting medical history. New York: Harper Business; 2003.
 16. Gambacorti-Passerini C., Antolini L., et al. Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. J Natl Cancer Inst. 2011; 103(7): 553-561.
 17. Heng D. Y., Xie W., Regan M., et al. A multicentered population-based analysis of outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) who do not meet eligibility criteria for clinical trials. GUCCS 2012; abstr. 353.
 18. Stewart D. J., Kurzrock R. Cancer: The road to Amiens. J Clin Oncol. 2009; 27(3): 328-333.
 19. Humphreys K., Trafton J., Wagner T. H. The cost of institutional review board procedures in multicenter observational research. Ann Intern Med. 2003; 139: 77.
 20. Koski G. Research ethics and oversight: Revolution, or just going around in circles? The Monitor. 2007; 21: 55-57.
 21. Schutz F. A., Je Y., Richards C. J., et al. Meta-analysis of randomized controlled trials for the incidence and risk of treatment-related mortality in patients with cancer treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors. J Clin Oncol. 2012; 30(8): 871-877.
 22. Ranpura V., Hapani S., Wu S. Treatment-related mortality with Bevacizumab in cancer patients. JAMA. 2011; 305: 487-494.
 23. Amir E., Seruga B., Niraula S., et al. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2011; 103(17): 1299-1309.
 24. URL: <http://www.medicines.org.uk/EMC/Default.aspx>
 25. URL: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/health-professional>
 26. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
 27. Aebi S., Davidson T., Gruber G., et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2011; 22(suppl 6): vi12-vi24.
 28. The Adjuvant Breast Cancer Trials Collaborative Group. Ovarian ablation or suppression in premenopausal early breast cancer: Results from the international adjuvant breast cancer ovarian ablation or suppression randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2007; 99: 516-525.
 29. Hackshaw A., Baum M., Fornander T., et al. Long-term effectiveness of adjuvant Goserelin in premenopausal women with early breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2009; 101: 341-349.
 30. Robert N. J., Wang M., Cella D., et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen with ovarian ablation in premenopausal women with axillary node-negative receptor-positive breast cancer ≤ 3 cm. Proc Am Soc Clin Oncol. 2003; 22: 5(abstr 16).
 31. Schiffer C.A. Differences in outcome in adolescents with acute lymphoblastic leukemia: a consequence of better regimens? Better doctors? Both? J Clin Oncol. 2003; 21: 760-761.

Сведения об авторе:

Жуков Николай Владимирович

заведующий отделом оптимизации лечения онкологических заболеваний у подростков и взрослых ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» Минздрава России, доцент кафедры онкологии и гематологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, канд. мед. наук

Адрес для переписки:

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Телефон: +7 (926) 417-7766

E-mail: zhukov.nikolay@rambler.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Expert Evaluation

Development of modern cancer therapy. Growing conflict between form and content

N. V. Zhukov

The emergence of anticancer drugs has revolutionized the treatment of malignant tumors, making it possible to cure patients with a number of previously fatal diseases and prolonging the life of patients with incurable tumors. Currently there are already about 90 registered anticancer drugs, many of which have been developed in recent years using the latest advances in molecular biology of tumors. However, the absolute benefit of most modern drugs is unacceptably small and often represented by additional weeks or a few months of median survival. At the same time the price of new anticancer drugs is growing dramatically and undoubtedly faster than the effectiveness of anticancer therapy. In many respects this situation is due to the fact that the current system of testing and introducing new anticancer drugs more often acts as a brake on development of oncology than a system for improving its safety and efficacy.

KEY WORDS: cancer, anticancer therapy, clinical trial, treatment guidelines, pharmacoeconomics.

Содержание через форму

В. В. Власов^{1, 2}

¹ ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет» им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Москва, Россия.

² Межрегиональная общественная организация «Общества специалистов доказательной медицины» (ОСДМ), президент, Москва, Россия

Время человеку видится странно: прошлое как бы известно, а будущее – в темноте. Какие-нибудь средние века или почти сто лет химиотерапии пролетают в прошлом быстро, а нынче от появления одного эффективного препарата до появления другого проходят долгие 5 лет. С этим трудно что-нибудь поделать – таково свойство человеческой психики. Но даже когда это понятно, все равно хочется, чтобы было быстрее, взрослые, как дети дергают маму за юбку, чтобы быстрее дожарила котлеты. Иногда хочется найти врагов, мешающих котлетам быстрее дожариться, а всеобщему счастью, наконец, прийти на родную землю.

Научный подход при всей его простоте с трудом воспринимается потребителями, как на улице, так и в больнице. Казалось бы, если договорились, что лечебные вмешательства должны быть полезны и безопасны, то надо измерять их полезность и безопасность. Делать надо это по возможности надежными методами – в испытаниях, которые заслуживают доверия. Какими должны быть эти испытания – тоже договорились. Остается только практиковать медицину с использованием таких вмешательств, полезность и безопасность которых доказаны в доброкачественных исследованиях. Вроде – никаких чудес. Всего лишь – медицинская практика, соответствующая требованиям научности, объективности. Чтоб понятно было, ей даже дали особое имя – evidence-based medicine. По-русски – доказательная медицина.

Оказалось, однако, что простая, как три рубля концепция все равно не всем понятна. Более того, оказывается, что среди врачей довольно таких, которые хотят лечить не так, как научно обосновано, а так, как им захочется – творчески. Еще есть врачи, которые хотят лечить на основе идей, которые кажутся им убедительными, а не на основании доказательств полезности лечения. В конце концов, пришли к тому, что доказательная медицина требует внедрения, выра-

жаясь советским языком. На международном научном наречии нарекли исследования, нацеленные на преодоление препятствий к научной практике, трансляционными – имеется в виду, что научные доказательства надо как-то перевести в форму, убедительную для врачей и больных.

Тут доказательная медицина сделал, кажется, все возможное. Для обучения врачей интерпретации результатов научных исследований были предложены простые индексы, вроде доверительного интервала и числа пациентов, подвергаемых лечению на один предотвращенный исход (ЧПЛИ, NNT). Однако, из упрощений могут возникать заблуждения. Так, если мы рассматриваем исходы как качественные, то получается, что если на одном лечении дольше 10 лет выживают 60 %, а на втором – 70 %, то пользу получают только 10 %. В действительности в таких ситуациях пользу получают все пациенты на втором лечении. Просто у одних выживание увеличивается с 6 до 8 лет, у других – с 4 до 9, а у 10 % – до 10 лет. Предполагать, что остальные пациенты (90 %!) на лечении вторым препаратом пользы не получают будет большим упрощением. Препараты с избирательным действием, т.е. помогающие одним пациентам, и не помогающие другим, конечно, есть, в том числе и среди онкологических. Однако, такие препараты – не правило, а исключение. И постепенно врачи, применяющие такие препараты, в результате исследований устанавливают признаки пациентов, которым данный препарат помогает, и применяют его только у таких пациентов. Конечно, хотелось бы изначально знать, у кого из вроде бы одинаковых больных препарат будет действовать, а у кого – нет. Однако, это обычно не удавалось применительно ко всем уже известным препаратам. Например, антиэстрогены стали применять при раке молочной железы задолго до того, как узнали о том, что среди опухолей есть независимые от эстрогенов и до выявления рецептора HER2.

Возможно, вскоре разрабатываемые препараты еще до клинических испытаний будут точно позиционироваться к определенной группе больных. Однако нас тут поджидает другая опасность. Уже сегодня многие испытания лекарств проводятся на группах пациентов, подвергнутых тщательному отбору для того, чтобы показать максимально большой эффект и быстрее получить одобрение на маркетинг. В итоге таких испытаний получаются результаты, которые неприложимы к большинству больных (обобщаемость или внешняя валидность мала). Эта проблема очень беспокоит всех за пределами онкологии, где гонка за «золотыми пулями», кажется, подменила все остальные заботы.

Автор статьи «Развитие лекарственного лечения злокачественных опухолей. Нарастающий конфликт формы и содержания» Н. В. Жуков, не удовлетворен тем, что последнее время противораковые препараты появляются реже, приносят относительно малую пользу, а стоят дорого. Иные критики этой ситуации обвиняют «большую фарму» в том, что она не инвестирует в разработки новых средств. Н. В. Жуков обвиняет систему клинических испытаний. Система эта, якобы, задерживает появление в медицинской практике хороших противораковых препаратов. Мне такая гипотеза кажется нонсенсом, поскольку то, насколько хорош препарат, измеряется в испытаниях и никак иначе. Фармкомпаниям можно обвинять во многом, но не в том, что они тормозят искусственно испытания и вывод препаратов на рынок. Они, может быть, и начали бы продавать без испытаний, но им это не разрешат, и правильно сделают.

Является ли система допуска к маркетингу лекарств на основании результатов доброкачественных испытаний идеальной? Нет, конечно. В особенности неприглядна она, если рассматривать картину более широко, как это делает Н. В. Жуков, включая в эту картину не только постмаркетинговые проблемы, но и коррумпированность авторов клинических рекомендаций, и использование вне зарегистрированных показаний и многое другое.

Полемика, развернувшаяся на страницах нашего журнала, заинтересовала автора статьи господина Жукова Н. В. и мы надеемся опубликовать его ответ в следующем номере.

Н. В. Жуков богато иллюстрирует высказанные положения ссылками на зарубежные исследования и проблемы, распознанные в зарубежной практике. Не без язвительности автор указывает на то, что в Electronic Medicines Compendium (UK) показания к применению доксорубина гидрохлорида выглядят расплывчатыми. Я не поленился посмотреть, какие показания описаны в Регистре лекарственных средств, и обнаружил – вообще никаких. Означает ли это, что это хорошо? Нет, конечно. Это означает, что описанные проблемы с определением показаний для регистрации препарата объективно сложны. Но с этим надо что-то делать, и не только в США, но и в России. Например, в США бевацизумабу в 2011 г. было снято показание «рак молочной железы». В России этого до сих пор не сделано. По действующим стандартам, утвержденным Минздравсоцразвития России, 50 и 80 % больных должны лечиться бевацизумабом в условиях высокотехнологичной и специализированной помощи соответственно [1, 2].

После многолетнего периода разработки начали обнародоваться проекты новых российских стандартов. Не только Н. В. Жуков, но и многие другие врачи предполагали, что, поскольку «мы начинаем практически с нуля», постольку у нас возможно создание хороших обязательных стандартов. Увы, то, что мы пока увидели, не оправдывает надежд. Однако, позитивная программа, кратко изложенная Н. В. Жуковым, объективно правильна. Только на основе трезвого экономического анализа в совокупности с рациональным установлением целей терапии можно улучшить качество онкологической помощи в рамках доступного в ближайшие годы финансирования здравоохранения. Хотелось бы поскорее эту работу начать. На основе твердого соблюдения принципов научности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стандарт медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием молочной железы. Утвержден приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 1 декабря 2005 г. 2005 г. № 744.
2. Стандарт медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием молочной железы. Утвержден приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 09 октября 2006 г. № 700.

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Expert Evaluation

From Editorial Board
Content via the form

V. V. Vlassov

Применение эверолимуса и сорафениба при метастатическом раке почки: анализ «затраты-эффективность» и анализ влияния на бюджет

А. С. Колбин, А. А. Курылев, М. А. Проскурин, Ю. Е. Балыкина
ФГБОУ ВПО «Санкт–Петербургский государственный университет», Россия

Впервые в российских экономических условиях была проведена оценка применения эверолимуса по сравнению с сорафенибом при прогрессировании метастатического рака почки после первой линии терапии с позиции затрат системы здравоохранения. **Методы.** Расчеты проводились в марковской модели, определяли затраты на 1 год сохраненной жизни больного. В заключение проводили анализ влияния на бюджет применения эверолимуса и сорафениба. **Результаты.** Показатель «затраты/эффективность» (суммарные затраты на один год жизни пациента) составил 1451 719 руб. при применении сорафениба и 1 377 209 руб. при применении эверолимуса. При оценке влияния на бюджет с учетом заболеваемости выяснилось, что стратегия терапии эверолимусом позволяет экономить бюджетное финансирование в размере от 22 992 151 руб. до 76 640 502 руб. в год в зависимости от доли пациентов, получающих таргетную терапию, среди всех пациентов с метастатическим раком почки. На высвободившиеся средства можно дополнительно пролечить эверолимусом от 17 до 56 пациентов в год, соответственно.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эверолимус, сорафениб, метастатический рак почки, фармакоэкономика, анализ влияния на бюджет.

Опухоли почки у взрослых составляют от 2 до 3 % среди всех раковых заболеваний, а среди всех злокачественных новообразований органов мочеполовой системы занимают третье место, уступая по частоте раку предстательной железы и раку мочевого пузыря. Средний возраст больных, страдающих раком почки, – 60 лет. Мужчины болеют раком почки почти в 2 раза чаще, чем женщины [1; 2]. Метаста-

тический почечно-клеточный рак (мПКР) – стадия заболевания, при которой развивается отдаленное метастазирование [3]. Лечение мПКР основано на применении таргетной терапии. К используемым таргетным лекарствам относятся следующие антиангиогенные средства:

1) ингибиторы тирозинкиназы VEGF (vascular endothelial growth factor– сосудисто-эндотелиального

Таблица 1. Рекомендации по системной терапии мПКР

Предшествующая терапия	Анамнез	ESMO [5]	EAU [4]	EORTC [6]	NCCN [2]
Не проводили	Светло–клеточный тип	Благоприятный или промежуточный прогноз			Сунитиниб (категория 1), бевацизумаб + интерферон альфа (категория 1), темсиролимус (категория 1 при плохом прогнозе), пазопаниб (категория 1), сорафениб (в отдельных случаях)
		Сунитиниб, бевацизумаб + интерферон альфа, цитокины (дополнительно)	Сунитиниб (уровень А), бевацизумаб + интерферон альфа (уровень А)	Бевацизумаб + интерферон альфа (уровень 1a), сунитиниб (уровень 1b)	
		Неблагоприятный прогноз			
		Темсиролимус, сунитиниб (дополнительно)	Темсиролимус (уровень А)	Темсиролимус (уровень 1b)	
Проводили	Применение цитокинов	Сорафениб, сунитиниб (дополнительно)	Сорафениб (уровень А), пазопаниб (уровень А)	Сорафениб (уровень 1b)	Сорафениб (категория 1), сунитиниб (категория 1), пазопаниб (категория 1), темсиролимус, бевацизумаб
	Применение ингибиторов тирозинкиназы (ИТК)	Эверолимус	Эверолимус (уровень А)	Эверолимус (уровень 1b)	Эверолимус (категория 1), сорафениб, сунитиниб, пазопаниб (другой ИТК), темсиролимус, бевацизумаб
	Применение ингибиторов mTOR	Не указано	Только в клинических испытаниях	Не указано	Не указано

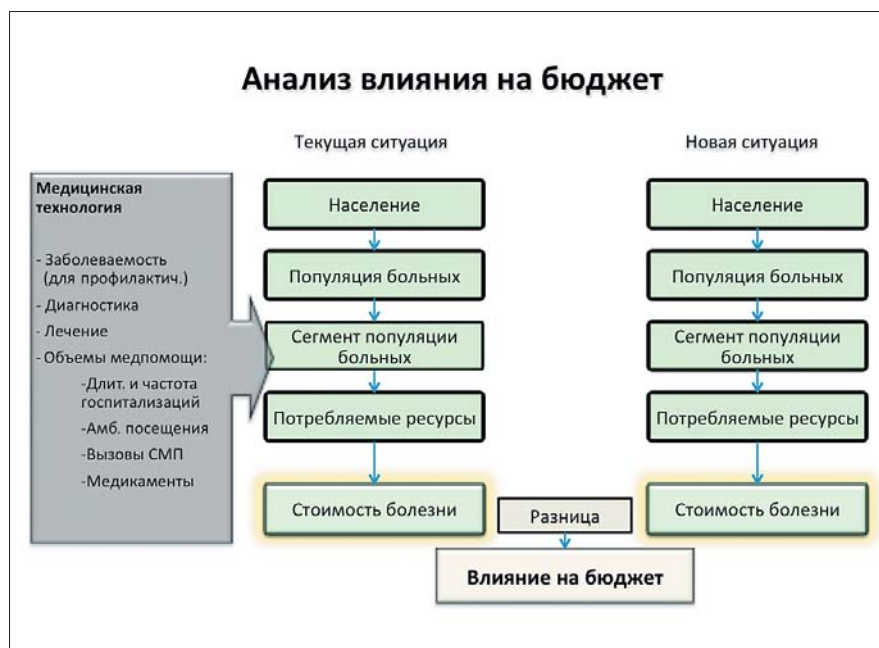


Рис. 1. Схематическое представление факторов, оцениваемых при выполнении анализа влияния на бюджет (из статьи M. Brosa, et al. [13]).

фактора роста) – сунитиниб, сорафениб, акситиниб, пазопаниб;

2) моноклональные антитела к рецепторам VEGF–бевацизумаб;

3) ингибиторы киназы mTOR (mammalian target of rapamycin– мишень рапамицина у млекопитающих) –эверолимус, темсиролимус.

В табл. 1 приведены обобщенные рекомендации по системной терапии мПМК Американской национальной противораковой сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) [2], Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU) [4], Европейского общества медицинских онкологов (European Society for Medical Oncology, ESMO) [5], Европейской организации по изучению и лечению рака мочеполовых органов (European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group, EORTC-GU) [6].

Согласно современным рекомендациям, любая медицинская технология должна быть оценена с позиций клинко-экономической экспертизы [7-10]. Одним из возможных методов является **анализ влияния на бюджет** (BIA, budget impact analysis) [11], основная цель которого – оценить применение новой терапевтической методики (метода лечения, лекарственного средства и т.д.) с точки зрения затрат системы здравоохранения в целом в случае внедрении этой методики в практику [12]. При оценке затрат учитывают в первую очередь затраты системы здравоохранения; в Российской Федерации возмещение стоимости лечения производится в значительной степени (более 30 %) из фонда обязательного медицинского страхования (ОМС). Далее оценивают экономический эффект от внедрения новой методики, для чего используют такие статистические показатели, как доля пациентов с той или иной формой заболевания, вариантом

течения, степенью выраженности в общей популяции пациентов с этой нозологией. Таким образом, при оценке влияния на бюджет в целом по нозологии учитывается частота встречаемости той или иной формы заболевания (рис. 1) [13].

Указанный подход использовался в настоящем исследовании. **Целью исследования** была оценка затрат на применение эверолимуса (Афинитор) при метастатическом раке почки с позиции системы здравоохранения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

По методологии анализ влияния на бюджет можно расценивать как метод, дополнительный к анализу «затраты-эффективность» (CEA) [12]. Оценка клинко-экономической эффективности применения эверолимуса (Афинитор) при метастатическом раке почки с применением таких показателей эффективности, как число лет жизни с поправкой на качество (QALY), беспрогрессивной выживаемости и общей выживаемости будут подробно представлены в других работах¹.

Обобщенно формулу расчета влияния на бюджет можно представить следующим образом [11]:

$$BIA = Efec(1) - Efec(2),$$

где *BIA* – результат анализа влияния на бюджет;
Efec(1) – суммарный экономический эффект от применения медицинской технологии сравнения;

Efec(2) – суммарный экономический эффект от применения исследуемой медицинской технологии.

Суммарный экономический эффект от применения медицинской технологии (*Efec*) рассчитывается по формуле:

¹ Готовятся к публикации.

$$Efec = \Sigma Cost - \Sigma CS,$$

где $Cost$ – затраты, связанные с медицинской технологией;

CS (*cost saving*) – экономия средств, возникающая благодаря использованию данной технологии.

Предпочтительной с позиции влияния на бюджет считается технология, при которой суммарные предполагаемые расходы оказываются наименьшими. На основе результатов анализа влияния на бюджет появляется возможность провести ассоциированный с ним анализ упущенных возможностей, т.е. определить число пациентов, которых можно пролечить, используя предпочтительную (с позиции влияния на бюджет) медицинскую технологию, на сэкономленную в результате внедрения этой технологии сумму – другими словами, на сумму равную результату анализа влияния на бюджет [11]:

$$MFA = |BIA| / Cost(T),$$

где MFA – результат анализа упущенных возможностей;

$|BIA|$ – модуль значения результата анализа влияния на бюджет;

$Cost(T)$ – затраты на предпочтительную с позиции влияния на бюджет медицинскую технологию.

Стоимость лечения

Был составлен перечень прямых затрат (ПЗ): стоимость лечения основного заболевания (мПКР) – затраты на лекарственные средства (ЛС) второй линии терапии; стоимость курса лекарственной терапии, направленной на коррекцию нежелательных побочных реакций (НПР), вызванных применением ЛС для лечения основного заболевания; стоимость поддерживающей терапии, в том числе паллиативного лечения. Затраты на ЛС и медицинские услуги были оценены на основании данных «Фарминдекс» [14] и других источников [15-16].

Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки применения эверолимуса при метастатическом раке почки в условиях неэффективности предшествующей терапии препаратами группы ингибиторов тирозинкиназы (антиангиогенной терапии).

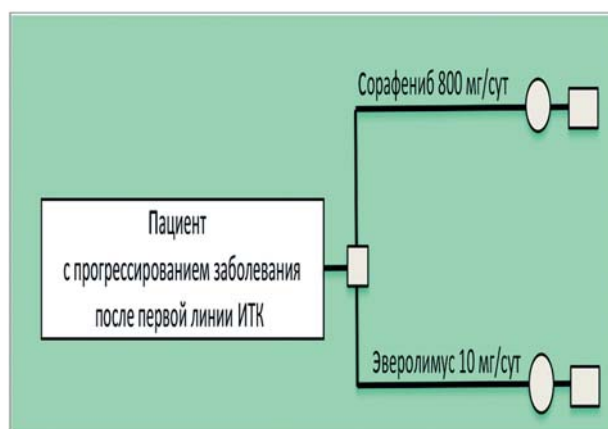


Рис. 2. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки применения эверолимуса при метастатическом раке почки в условиях неэффективности предшествующей терапии препаратами группы ингибиторов тирозинкиназы (антиангиогенной терапии).

ческого раке почки в условиях неэффективности предшествующей терапии средствами группы ингибиторов тирозинкиназы (антиангиогенной терапии)

Модель начинается с выбора ЛС второй линии терапии. Исследуемые стратегии терапии: эверолимус в дозе 10 мг/сут [17] или сорафениб в дозе 800 мг/сут [18-21]. Терапию продолжали до момента наступления прогрессирования заболевания или летального исхода. Далее пациенты входили в цикл Маркова, при прогрессировании заболевания терапию эверолимусом и сорафенибом прекращали. Таким пациентам проводили поддерживающую терапию и паллиативное лечение. Конечным состоянием цикла Маркова считали летальный исход. Длительность цикла – 2 месяца, горизонт моделирования – 5 лет (стандартный для онкологии и онкогематологии).

Критериями эффективности в анализе «затраты-эффективность» были: длительность беспрогрессивной выживаемости (БПВ, месяцы) и количество лет сохраненной жизни (общая выживаемость – ОВ). Ввиду отсутствия данных, исходя из которых можно было бы сделать вывод о частоте развития летальных исходов у больных в состоянии стабилизации либо

Таблица 2. Вероятности переходов из одного марковского цикла в другой*

Группа	Переход*	Цикл моделирования								
		1 (2 мес)	2 (4 мес)	3 (6 мес)	4 (8 мес)	5 (10 мес)	6 (12 мес)	7 (14 мес)	8 (16 мес)	Все последующие
Эверолимус	1	0,76	0,71	0,51	0,43	0,33	0,18	1	0	0
	2	0,04	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0,10	0,15	0,20	0,05	0,15	0,23	0,40	0,8
Сорафениб	1	0,67	0,38	0,68	0,59	0,81	0,59	0,69	0	0
	2	0,11	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0,38	0,12	0,12	0,03	0,10	0,2	0,36	0,8

* Согласно рис. 3.

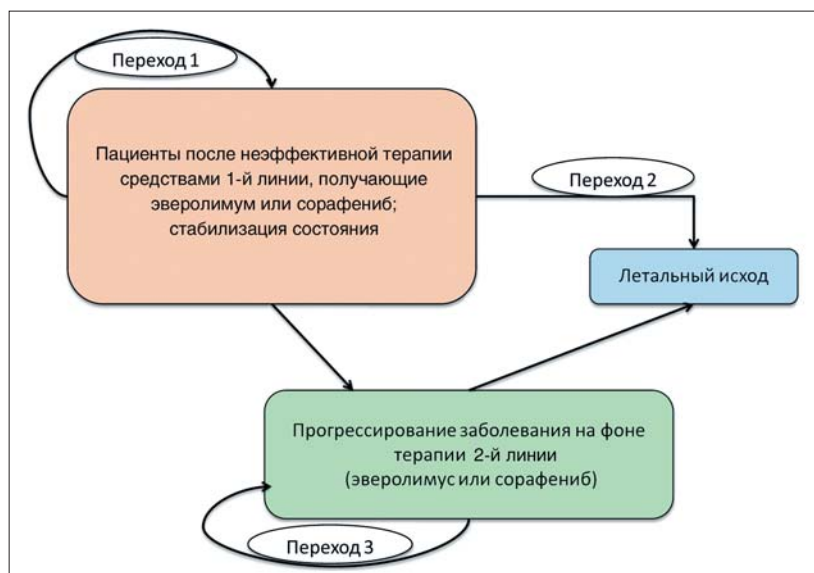


Рис. 3. Схематическое представление последовательностей переходов в Марковской модели.

прогрессирования заболевания, расчеты проводили, основываясь на предположении о том, что летальный исход наступает лишь вследствие прогрессирования заболевания, за исключением первого циклов. Схематическое представление модели и циклов Маркова приведено на рисунках 2 и 3. Вероятности переходов из одного марковского состояния в другое приведены в таблице 2.

Источники данных

Были рассчитаны прямые медицинские затраты на лечение, которые включали в себя: стоимость лечения основного заболевания; стоимость курса лекарственной терапии, направленного на коррекцию НПР, вызванных применением ЛС для лечения основного заболевания; стоимость поддерживающей терапии, в том числе паллиативного лечения.

Прямые затраты на лечение основного заболевания - ЛС второй линии терапии - приведены в таблице 3.

Были рассчитаны количество случаев развития НПР в группах эверолимуса и сорафениба по результатам исследований [17; 18], а также выделены указанные в стандарте оказания медицинской помощи [22] средства терапии НПР, частота их назначения и курсовая доза с учетом длительности лечения. При расчетах стоимости коррекции НПР учитывали степень их выраженности по следующей шкале:

Таблица 3. Стоимость лечения эверолимусом и сорафенибом

Лекарственное средство	Суточная доза	Суточная стоимость*
Эверолимус	10 мг	5300 руб.
Сорафениб	800 мг	5939 руб.

* По данным Государственного реестра предельных отпускных цен. 2011 г. (<http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>)

- степень выраженности 4 – при 100 % длительности терапии (50 дней);
- степень выраженности 3 – при 70 % длительности терапии (35 дней);
- степень выраженности 1-2 – при 40 % длительности терапии (20 дней).

Для расчета стоимости паллиативной и поддерживающей терапии использовался стандарт медицинской помощи больных злокачественным новообразованием почки [22]. Было принято допущение, что 30 % стоимости стандарта относят к процедурам и манипуляциям, составляющим поддерживающую и паллиативную терапию (не удалось обнаружить стандарта оказания медицинской помощи в РФ пациентам с терминальной стадией онкологического заболевания). По данным Генерального тарифного соглашения, в Санкт-Петербурге в 2011 г. [23] стоимость возмещения системой ОМС лечения одного случая рака почки составила 27 008,61 руб. из расчета длительности терапии 40 дней. Таким образом, стоимость одного дня поддерживающей и паллиативной терапии составила 202,56 руб.

Анализ «затраты-эффективность»

Рассчитывали показатель «затраты/эффективность» (cost-effectiveness ratio, CER - затраты на год сохраненной жизни), и инкрементный показатель «затраты/эффективность» (incremental CER, ICER) - затраты на одного пациента, которые необходимы дополнительно, чтобы увеличить общую выживаемость на один год.

Оценка влияния на бюджет

Оценка влияния на бюджет выполнялась, исходя из данных государственной статистической отчетности о числе впервые выявленных случаев рака почки в 2010 г. в РФ [24] – 10 286. По данным [25], 10 %

впервые выявленных случаев составляет метастазирующий рак; соответственно, число больных, которые могли бы получать лечение эверолимусом или сорафенибом, составляет 1029.

Влияние на бюджет оценивали при трех вариантах охвата пациентов таргетной терапией – 100 %, 60 % и 30 % пациентов. Расчет влияния на бюджет проводили на основе CER как показателя, отражающего затраты на единицу эффективности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Были рассчитаны общие прямые затраты.

Общие прямые затраты и результаты моделирования эффективности при применении сравниваемых стратегий приведены на рисунке 4.

Как видно из представленных на рисунке 4 данных, эффективность эверолимуса была выше по обоим показателям (ОВ, БПВ). Однако прямые затраты при применении эверолимуса также оказались выше. С целью сравнения стратегий терапии был выполнен анализ «затраты-эффективность» с использованием общей выживаемости (ОВ) в качестве критерия эффективности (табл. 4). Результаты этого анализа использовались в дальнейшем при оценке влияния на бюджет.

Применение эверолимуса характеризовалась большей стоимостью и большей эффективностью. Однако CER для эверолимуса составляет 1 377 209 руб. на год сохраненной жизни, а для сорафениба – 1 451 719. Таким образом, стоимость одного года жизни пациента при приеме эверолимуса ниже, чем при приеме сорафениба, поэтому стратегия лечения эверолимусом является более предпочтительной.

При переходе со стратегии лечения сорафенибом на стратегию лечения эверолимусом для получения одного дополнительного года жизни пациента необходимо дополнительно потратить 497 002 руб. Для ответа на вопрос много это или мало, обычно проводят сравнение показателя ICER с порогом готовности общества

платить, т.е. величиной затрат, которые экономика государства готова потратить на получение дополнительной эффективности, в нашем случае – дополнительных лет жизни. Если предположить, что в России порог готовности платить составляет 1 062 510 руб. [26], то показатель ICER для эверолимуса составляет 46,7 % от его величины, соответственно применение эверолимуса является с экономической точки зрения оправданными в условиях экономики РФ.

Результаты анализа влияния на бюджет при разном охвате пациентов таргетной терапией приведены в таблице 5. Затраты на терапию эверолимусом оказались меньше по сравнению с сорафенибом, что позволяет направить сэкономленные средства на лечение дополнительного числа пациентов.

Таким образом, нами впервые в российских экономических условиях была проведена оценка затрат на применение эверолимуса при метастатическом раке почки с позиции системы здравоохранения в целом при внедрении этого метода в практику.

В результате анализа «затраты-эффективность» было выявлено, что применение эверолимуса является экономически более эффективной стратегией, т.к. CER эверолимуса меньше по сравнению с сорафенибом на 74 510 руб./год сохраненной жизни.

При оценке влияния на бюджет выяснилось, что стратегия терапии эверолимусом является более предпочтительной. Переход от стратегии терапии сорафенибом к стратегии терапии эверолимусом обеспечивает экономию средств бюджета здравоохранения от 22 992 151 руб. до 76 640 502 руб./год в зависимости от доли пациентов, получающих таргетную терапию, среди всех пациентов с впервые выявленным метастатическим раком почки. При этом на высвободившиеся средства возможно дополнительное лечение эверолимусом от 17 до 56 пациентов в год, соответственно. Экономия средств бюджета зависит от доли пациентов, получающих терапию препаратами таргетной

Таблица 4. Анализ «затраты-эффективность» сравниваемых стратегий 2-й линии терапии мПКР

Медицинская технология	Затраты, руб. на 1 пациента	Средняя ОВ, лет	CER, руб. на год сохраненной жизни	Приращение затрат, руб.	Приращение эффективности, лет	ICER
Эверолимус	896 537	0,65	1 377 209	22 250	0,05	497 002
Сорафениб	871 287	0,60	1 451 719	–	–	–

Таблица 5. Анализ влияния на бюджет: общие затраты и издержки упущенных возможностей при разном охвате пациентов таргетной терапией

Показатель	Доля пациентов, получающих таргетную терапию		
	100 %	60 %	30 %
Затраты на применение сорафениба, руб.	1 493 237 843	895 942 706	447 971 353
Затраты на применение эверолимуса, руб.	1 416 597 341	849 958 404	424 979 202
Экономия затрат при применении эверолимуса в сравнении с сорафенибом, руб.	76 640 502	45 984 301	22 992 151
Число дополнительно пролеченных пациентов эверолимусом на сэкономленные средства	56	33	17

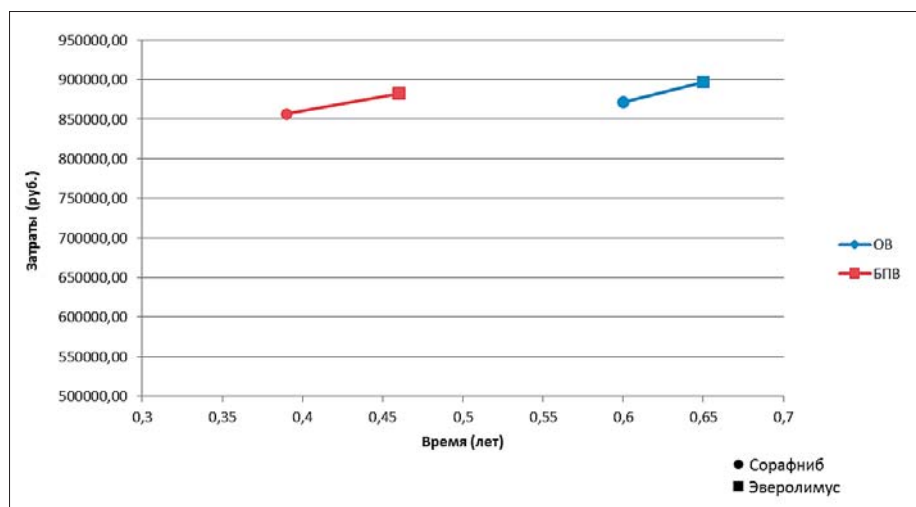


Рис. 4. Суммарные затраты и эффективность в целевой группе.

группы, из всего числа пациентов с метастатическим раком почки.

Наше исследование имеет ряд ограничений. Так, при моделировании по Маркову отдельно не оценивалось состояние, при котором развивались НПР проводимой терапии. Было сделано допущение о том, что развитие таких реакций равновероятно в группах с прогрессированием заболевания и стабилизацией заболевания, а их частота возникновения не изменяется с течением времени. Кроме того, ввиду неравномерности бюджетного финансирования в различных регионах РФ, а также отсутствия полноценных данных при оценке влияния на бюджет были сделаны предположения относительно доли пациентов, получающих терапию препаратами таргетной группы, из всего числа пациентов с метастатическим раком почки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно полученным данным, применение эверолимуса у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком при неэффективности первой линии терапии средствами группы ингибиторов тирозинкиназы (антиангиогенной терапии) является с клинико-экономических позиций вполне целесообразным. Переход от терапии сорафенибом на терапию эверолимусом обеспечивает большую эффективность (общую выживаемость), и экономии средств бюджета системы здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

- Jean-Jacques P. Treatment algorithms in metastatic renal cell carcinoma, including the potential role of the novel oral mammalian target of Rapamycin inhibitor Everolimus. *European Urology Supplements*. 2009; 8 (10): 809-814.
- Motzer R. J., Agarwal N., Beard C., et al. Kidney cancer. *J. Nat Compr. Canc. Netw*. 2011; 9 (9): 960-977.
- Алексеев Б. Я., Калпинский А. С. Эверолимус в лечении метастатического рака почки. *Онкоурология*. 2010; 1 (3): 2-7.
- Ljungberg B., Cowan N. C., Hanbury D. C., et al. EAU Guidelines on renal cell carcinoma: The 2010 update. *European Urology*. 2010; 58 (3): 398-406.
- Escudier B., Kataja V. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010; 21:137-139.
- de Reijke T. M., Bellmunt J., van Poppel H., et al. EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer. *Eur J Cancer*. 2009; 45 (5): 765-773.
- Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи). Под ред. П. А. Воробьева. М.: Ньюдиамед. 2004. 404 с.
- Белоусов Ю. Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. М: Общество клинических исследователей. 2000. 579 с.
- Walley T., Haycox A., Boland A. *Pharmacoeconomics*. Elsevier Health Sciences, 2004; 216 с.
- Gold M. R., Siegel J. E., Russell L. B., Weinstein M. C. *Cost-effectiveness in health and medicine*. New York: Oxford University Press, 1996; 425 p.
- Ягудина Р. И., Куликов А. Ю. Теоретические основы фармако-экономического метода: анализ «влияния на бюджет». *Фармако-экономика*. 2011. № 4(2). С. 9-12.
- Mauskopf J. A., Sullivan S. D., Annemans L. et al. Principles of good practice for budget impact analysis: Report of the ISPOR task force on good research practices. *Budget Impact Analysis, Value in Health*, 2007; 10(5): 336-347.
- Brosa M., Gisbert R., Rodríguez Barrios J. M., Soto J. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en sanidad. *Pharmacoeconomics Spanish Research Articles*. 2005; 2: 65-79.
- Бюллетень для оптовых покупателей и поставщиков медикаментов «Фарминдекс». 2012. URL: www.pharindex.ru
- Информация компании «Новартис Фарма». 2011 [неопубл., личное общение].
- Официальный сайт Российской Федерации для размещения информации о размещении заказов. 2011. URL: www.zakupki.gov.ru
- Motzer R. J., Escudier B., Oudard S., et al. Phase 3 trial of Everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*. 2010; 116 (18): 4256-4265.
- Di Lorenzo G., Carten G., Autorino R., et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27 (27): 4469-4474.
- Porta C., Procopio G., Carten., et al. Sequential use of Sorafenib and Sunitinib in advanced renal-cell carcinoma (RCC): An Italian multicentre retrospective analysis of 189 patient cases. *BJU Int*. 2011; 108 (8 Pt 2): E250-257.
- Busch J., Seidel C., Kempkensteffen C., et al. Sequence therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: Comparison of common targeted treatment options following failure of receptor tyrosine kinase inhibitors. *Eur Urol*. 2011; 60 (6): 1163-1170.
- Calvani N., Morelli F., Leo S., et al. Sequential use of Sorafenib and Sunitinib in advanced renal cell carcinoma: does the order of sequencing matter? *Medical Oncology*. Aug 20. [Epub ahead of print].

22. Стандарт медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием почки. Утв. Приказом Минздравсоцразвития России №746 от 01.12.2005.
23. Закон Санкт-Петербурга № 766-9 от 09.01.2011 г. «О Территориальной программе оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи в Санкт-Петербурге на 2011 год». Приложение № 6 (1, 2) март-май к Генеральному тарифному соглашению ОМС на 2011г.
24. Злокачественные новообразования в России в 2010 г. Под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. ФГБУ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена Минздравсоцразвития России. Российский Центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии, 2010.
25. Грибанова Р. П., Шлегель А. П. Рак почки в Бийской медико-географической зоне. ГУЗ «Онкологический диспансер», г. Бийск. Материалы Всероссийской научно-практической конференции 14 мая 2010 г. Современные проблемы клинической медицины. Онкоурология. 2010. С. 48.
26. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2011. № 4(1). С. 7-13.

Сведения об авторах:

Колбин Алексей Сергеевич

руководитель лабораторией клинической фармакологии СПбГУ, д-р мед. наук, профессор

Курылев Алексей Александрович

медицинский факультет, кафедра фармакологии, лаборатория клинической фармакологии СПбГУ

Проскурин Максим Александрович

факультет прикладной математики - процессов управления СПбГУ

Балыкина Юлия Ефимовна

факультет прикладной математики - процессов управления СПбГУ

Адрес для переписки:

199106, Санкт-Петербург, Васильевский остров, 21 линия, д. 8А

Телефон: +7 (812) 326-03-26, доб. 5242

E-mail: Alex.kolbin@mail.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Expert Evaluation

Everolimus and sorafenib in the treatment of metastatic kidney cancer: cost-effectiveness and budget impact analysis

S. Kolbin, A. A. Kurylev, M. A. Proskurin, U. E. Balykina

For the first time in Russian economic context, the use of everolimus (afinitor) was evaluated in patients with metastatic kidney cancer from the perspective of the cost of introducing this method into clinical practice for health care system as a whole. We discovered that the overall cost of a year of life was 1 451 719 rubles with sorafenib and 1 377 209 rubles with everolimus. Budget impact analysis revealed that, taking morbidity into account, a strategic choice of everolimus saves between 22 992 151 and 76 640 502 rubles of budgetary funding per year, depending on what proportion of all patients with metastatic kidney cancer are given targeted therapy. The sum saved this way is sufficient for providing an additional 17 to 56 patients with everolimus every year.

KEYWORDS: everolimus, sorafenib, metastatic kidney cancer, pharmacoeconomics, budget impact analysis.

Методические проблемы оценки экономического бремени злокачественных новообразований в Российской Федерации

В. И. Игнатьева¹, Е. В. Деркач², В. В. Омеляновский², М. В. Авксентьева²

¹ Фонд развития социальной политики и здравоохранения «Гелиос», Москва, Россия

² НИИ клинко-экономической экспертизы и фармакоэкономики (НИИ КЭЭФ) Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Москва, Россия

За последние годы на рынке появилось большое количество новых лекарственных препаратов и технологий, предназначенных для оказания помощи больным со злокачественными новообразованиями. Для принятия объективного решения о необходимости расходования ограниченных финансовых ресурсов на эти новые, зачастую чрезвычайно дорогостоящие продукты необходима целостная социально-экономическая оценка сложившейся ситуации по данному заболеванию и прогноз ее изменения при внедрении новых технологий. Подобная информация может быть получена при проведении исследования стоимости болезни для злокачественных новообразований.

В статье проводится анализ потенциальных источников информации и рассматриваются методические проблемы, с которыми приходится сталкиваться при выполнении данного вида исследований для оценки бремени злокачественных новообразований в Российской Федерации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: экономическое бремя злокачественных новообразований в Российской Федерации, методика анализа стоимости болезни, прямые медицинские затраты, косвенные затраты.

Проблема онкологических заболеваний после эпидемиологического перехода¹ уже много лет является одной из ведущих для развитых стран. Злокачественные новообразования занимают второе место в мире среди причин смертности и инвалидности, уступая только заболеваниям сердечно-сосудистой системы, при этом первичная заболеваемость злокачественными опухолями многих локализаций растет. До сих пор зачастую злокачественные опухоли выявляются в поздних стадиях, в результате в РФ 28,6 % больных умирает в течение первого года после постановки диагноза (данные 2010 года) [1].

В ответ на растущую озабоченность государства и населения этой проблемой фармацевтические компании выводят на рынок все больше новых лекарственных препаратов и технологий для использования на разных стадиях оказания помощи онкологическим больным – от скрининговых систем, призванных обеспечить выявление рака на самых ранних стадиях, до препаратов, продлевающих жизнь и облегчающих состояние больных в терминальных стадиях. Однако практически все эти продукты характеризует одна общая черта – высокая стоимость, а в некоторых случаях – экстремально высокая стоимость при относительно

небольшом приросте эффективности по сравнению с текущей практикой.

В таких условиях лицам, принимающим решения в здравоохранении, необходимо целостное представление о социальных и экономических последствиях, определяемых конкретной нозологией, их оценка в настоящий момент и в перспективе, с прогнозированием возможных изменений, которые повлечет за собой внедрение той или иной новой медицинской технологии. Именно такие результаты могут быть получены методом анализа стоимости болезни.

Анализ стоимости болезни – это дескриптивное исследование, оценивающее экономическое бремя заболевания для населения в целом [8]. Хотя данный метод не относится к классическим методам клинко-экономического анализа, так как его результаты дают представление только о размере затрат, но не об их эффективности, его практическую значимость нельзя недооценивать. Он обеспечивает необходимую базовую информацию для формирования клинко-экономического обоснования принимаемых решений о внедрении новых технологий, давая срез существующей практики независимо от применяемых технологий диагностики, лечения и профилактики. Без представления о текущих расходах на ведение больных с конкретными заболеваниями невозможно прогнозировать изменение объема и перераспределение расходов при внедрении новых технологий.

¹ Изменение структуры заболеваемости и смертности, характеризующиеся сокращением вклада инфекционных заболеваний и выходом на первые места хронических неинфекционных болезней.

Также данный вид исследований позволяет получить представление о социальной значимости нозологии, что необходимо для рациональной расстановки приоритетов и принятия решений при формировании политики и бюджета здравоохранения.

Кроме того, анализ стоимости болезни позволяет изучить структуру расходов на заболевание для разработки предложений по их перераспределению в ходе заболевания, а также делает возможным сравнение стоимости данного заболевания с другими нозологиями [2].

Неудивительно, что в последние годы в зарубежной литературе стало появляться все больше публикаций об исследованиях, посвященных оценке стоимости различных онкологических заболеваний. К сожалению, результаты клинико-экономических исследований не могут быть напрямую перенесены в другую страну из-за различий между практиками ведения данных больных, особенностей функционирования систем здравоохранения и т.д. Следовательно, возникает необходимость в проведении собственных исследований по оценке стоимости онкологических заболеваний в Российской Федерации, результаты которых могут быть использованы для обоснования внедрения новых технологий в практику ведения больных.

Однако исследователь, планирующий проведение анализа стоимости какого-либо онкологического заболевания в Российской Федерации, неизбежно сталкивается с рядом методических проблем. Часть этих проблем возникнет при исследовании стоимости любого заболевания, а часть специфична для злокачественных новообразований.

ОЦЕНКА ПРЯМЫХ МЕДИЦИНСКИХ ЗАТРАТ

Одной из ключевых методических проблем анализа стоимости болезни является выбор подхода к учету прямых медицинских затрат.

В силу особенностей ведения статистической отчетности в Российской Федерации использование нисходящего подхода, предполагающего распределение известных расходов системы здравоохранения по группам болезней или отдельным заболеваниям, в принципе невозможно [2]. Таким образом, единственным возможным вариантом остается использование восходящего подхода, заключающегося в определении числа получающих помощь больных, оценке объема оказываемой им помощи и расчете ее стоимости в денежном выражении. Кажущаяся простой методика сопряжена с необходимостью решения целого ряда вопросов.

В целом, оказание медицинской помощи онкологическим больным можно разделить на 4 этапа в соответствии с принятым делением больных на клинические группы: диагностика, специальное противоопухолевое лечение, симптоматическое лечение и диспансерное наблюдение (рис. 1).

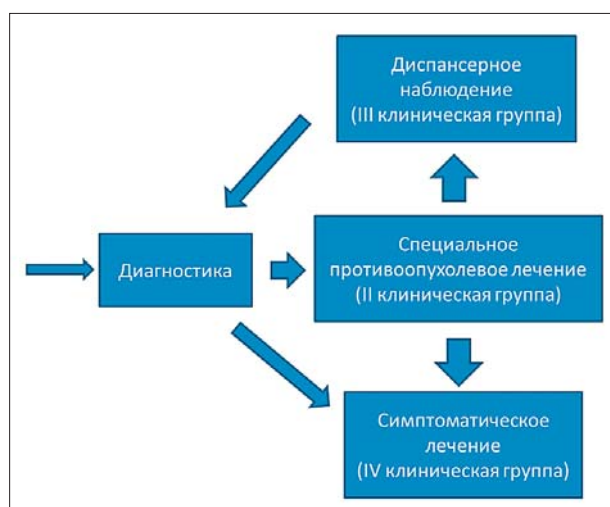


Рис. 1. Этапы оказания медицинской помощи онкологическим больным.

С позиций проведения анализа стоимости болезни, важной особенностью оказания медицинской помощи онкологическим больным является то, что основной объем диагностических и лечебных мероприятий приходится на впервые выявленных больных, так как специальное противоопухолевое лечение (СПЛ) должно начинаться максимально рано после подтверждения диагноза. Больные в течение года последовательно или параллельно получают различные виды лечения, которые необходимо учесть в расчетах затрат, при этом объемы лечения различаются в зависимости от стадии опухолевого процесса. Кроме того, различаются и исходы СПЛ: в течение года у части больных наблюдается ремиссия, у других болезнь может прогрессировать, а часть больных умирает; при каждом варианте развития событий – своя тактика ведения. Таким образом, в отличие от пациентов с другими хроническими неинфекционными заболеваниями, онкологические больные в абсолютном большинстве за относительно короткий промежуток времени проходят несколько этапов оказания медицинской помощи. Кроме того (это характерно для медицинской практики в целом), тактика ведения больных в разных медицинских организациях существенно варьирует. Чтобы полноценно учесть ассоциированные с этими этапами расходы, необходимо собрать большой объем данных, включая вероятность переходов больных с одного этапа на другой, вероятность назначения различных видов лечения в различной последовательности и т.п.

В идеале для расчета прямых медицинских затрат при восходящем подходе необходимо наличие единой информационной системы или двух взаимосвязанных информационных систем, позволяющих идентифицировать, какой объем помощи оказывался конкретному больному. Так, например, при проведении оценки бремени гепатоцеллюлярной карциномы в США для определения потребления медицинских

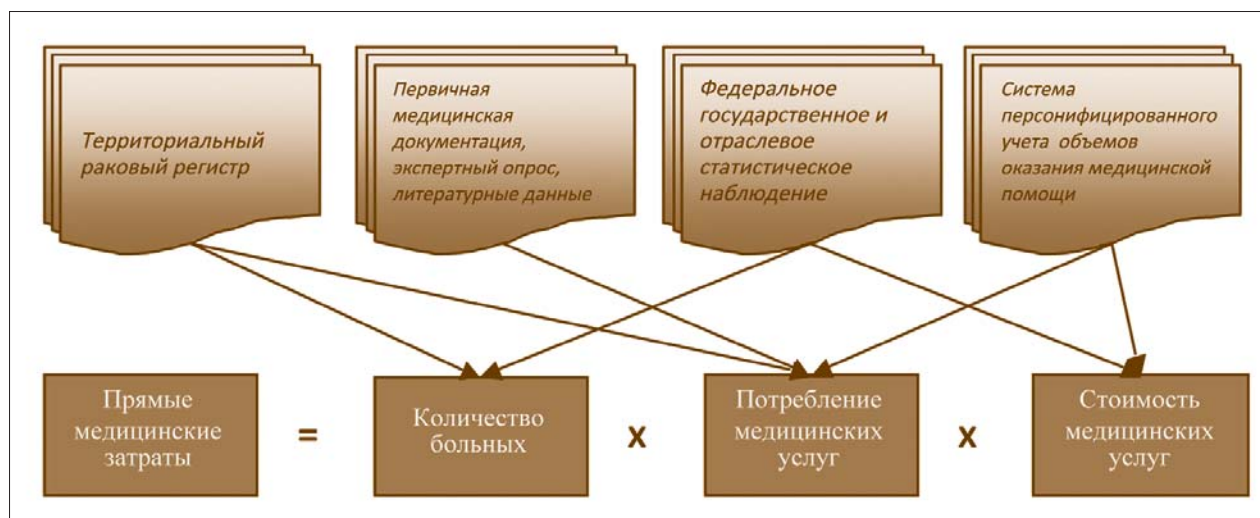


Рис. 2. Источники информации для расчета прямых медицинских затрат.

услуг и их стоимости использовалась объединенная база данных популяционного ракового регистра SEER и национальной программы социального страхования Medicare [8].

К сожалению, в Российской Федерации подобных баз данных не существует, вследствие чего исследователь вынужден собирать и соотносить информацию из различных источников, каждый из которых имеет свои ограничения (рис. 2).

Традиционно наиболее точными и достоверными считаются сведения, собранные в рамках федерального государственного и отраслевого статистического наблюдения. Но для анализа стоимости онкологического заболевания этих данных явно недостаточно. Так, хотя и существует отчетная форма о деятельности амбулаторно-поликлинических учреждений (форма № 30, раздел II), информация о количестве посещений в зависимости от заболевания, ставшего поводом для посещения, в принципе не собирается. В форме № 14 «Сведения о деятельности стационара» можно выделить только данные о количестве койко-дней, проведенных в стационаре выписанными больными со злокачественными новообразованиями (ЗНО) лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, а по остальным локализациям сведения собираются единой строкой.

Также в рамках федерального государственного статистического наблюдения собираются отдельно сведения о ЗНО: по формам № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями» и № 35 «Сведения о больных злокачественными новообразованиями за ... год». Целям анализа стоимости заболеваний более соответствуют данные, собираемые по форме № 35, так как в ней представлены сведения об оказании помощи онкологическим больным. Однако использование этих сведений при проведении исследования тоже весьма ограничено в силу целого ряда причин.

Во-первых, несмотря на то, что по инструкции сведения о больных злокачественными новообразованиями должны предоставлять учреждения всех ведомств, в ряде регионов, по-видимому, существуют проблемы с получением информации о больных, состоявших на учете и получавших помощь в ведомственных медицинских учреждениях. Косвенно о наличии и количестве таких больных можно судить по доле посмертно зарегистрированных больных, состоявших на учете в ведомственных медицинских учреждениях; в 2010 году в Российской Федерации этот показатель составил 2,7 %, но для многих регионов, в том числе для Москвы и Санкт-Петербурга, такие данные отсутствуют, из чего можно сделать вывод, что информация о больных, состоящих на учете в ведомственных ЛПУ, в территориальный регистр не поступает и в отчетных формах не отражается [1].

Во-вторых, в форму № 35 включены вопросы только о проведении специального лечения (II клиническая группа), т.е. нет сведений о симптоматическом лечении, диагностике и диспансерном наблюдении. Собираются отчетные данные о числе больных с некоторыми локализациями ЗНО, взятых в отчетном году на учет и закончивших специальное лечение, но при этом не учитывается адъювантное лечение. Следовательно, отсутствуют сведения о специальном лечении больных с другими локализациями ЗНО или о проходивших лечение по поводу прогрессирования ранее выявленного злокачественного новообразования. Так, например, не собирается информация о лечении больных ЗНО предстательной железы, хотя по уровню первичной заболеваемости среди мужчин эта локализация является одной из самых распространенных – в 2010 г. чаще встречались только ЗНО трахеи, бронхов, легких [3]. Кроме того, сведения о проводившемся лечении носят агрегированный характер, т.е. в случае, если использовался комбинированный или

комплексный метод лечения, не указывается, какие именно виды лечения проводились, что не позволяет судить об оказанных медицинских услугах. Также нет данных по лечению больных с разными стадиями опухолевого процесса.

Другим источником информации могут стать территориальные раковые регистры, созданные и функционирующие в соответствии с приказами МЗ РФ № 420 от 23.12.1996 г. “О создании Государственного регистра” и № 135 от 19.04.1999 г. “О совершенствовании системы Государственного ракового регистра”. Если проанализировать регистрационную карту, на основании которой формируется регистр, с точки зрения получения сведений, необходимых для оценки прямых медицинских затрат, то становится очевидным, что регистр может стать потенциальным источником информации о случаях оказания и видах медицинской помощи, но в нем отсутствуют сведения о связанных с данным видом лечения конкретных объемах или видах медицинских услуг. На практике ситуация может оказаться еще сложнее. Так, В.В. Старинский и др. в статье, посвященной развитию системы раковых регистров в России, отмечали, что информация, поступающая из территориальных регистров, особенно из разработанных территориями самостоятельно, не всегда представлена в полном объеме, и чаще всего это касается данных о проведенном лечении [4].

Возможны и другие проблемы при использовании данных регистра о проведенном специальном противоопухолевом лечении. Так, выполненный авторами этой статьи анализ данных территориальных раковых регистров за определенный временной период (результаты этого исследования еще не опубликованы) показал, что в некоторых регионах число случаев использования хирургического лечения злокачественных новообразований предстательной железы значительно превышает средние показатели. После проведения консультаций с экспертами выяснилось, что это было связано с регистрацией как хирургического лечения билатеральной орхэктомии, которая, хотя и подразумевает хирургическое вмешательство, по сути является частью гормональной терапии.

Данных о проведении диагностики в территориальном раковом регистре не собирается. О проведении диспансерного наблюдения можно было бы судить по информации, внесенной в раздел «Контроль состояния», так как там должны фиксироваться даты явки на очередной осмотр. Однако, по мнению экспертов, высока вероятность того, что этот раздел ведется не в полном объеме. В частности, в инструкции по заполнению «Регистрационной карты больного злокачественным новообразованием» он не включен в перечень пунктов, подлежащих заполнению в обязательном порядке при любых обстоятельствах получения информации [5].

Также следует учитывать, что до настоящего момента не существует стандарта и процедур проверки качества информации, содержащейся в территориальном раковом регистре.

Остается открытым вопрос об учете медицинских услуг, оказываемых онкологическим больным скорой медицинской помощью. Затраты на этот вид помощи могут быть довольно высоки, так как, по мнению экспертов, из-за недостаточного развития системы хосписов и паллиативной помощи именно на скорую помощь ложится значительная нагрузка по оказанию помощи больным в терминальной стадии. В рамках отчетной формы отраслевого статистического наблюдения № 40, утвержденной приказом Минздравсоцразвития РФ № 942 от 02.12.2009 г., «Об утверждении статистического инструментария станции (отделения), больницы скорой медицинской помощи» данных о количестве выездов в зависимости от диагноза не собирается, за исключением острых сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, наиболее достоверным источником информации остается первичная учетная медицинская документация – «Карта вызова скорой медицинской помощи» форма № 110/у, но при условии, что в ней будет указан онкологический диагноз.

Как отмечалось выше, при использовании данных территориальных раковых регистров в анализе стоимости заболевания необходимы дополнительные сведения об объемах оказываемых медицинских услуг. Такая информация может быть получена путем анализа первичной медицинской документации, что, несомненно, потребует значительных трудозатрат, или же посредством экспертного опроса, что, к сожалению, влечет за собой риск снижения точности исследования.

Еще одним потенциально достоверным источником информации об оказанной медицинской помощи может стать система персонифицированного учета в сфере обязательного медицинского страхования (ОМС), порядок ведения которого утвержден приказом Минздравсоцразвития России № 29н от 25 января 2011 г. “Об утверждении порядка ведения персонифицированного учета в сфере обязательного медицинского страхования”. Но и здесь возникает ряд ограничений. Во-первых, учитываются только медицинские услуги, оказанные в рамках системы ОМС. Во-вторых, возможность использования этих сведений зависит от того, каким образом будет организована данная информационная система, в частности от того, насколько подробно будет регистрироваться диагноз, в связи с которым оказывалась медицинская помощь. В этой ситуации идеальным для исследования было бы наличие связи между популяционным раковым регистром и данной информационной системой.

С другой стороны, преимуществом использования информации из системы ОМС является возможность

Таблица 1. Фактическая стоимость единицы объема медицинской помощи в рамках ПГГ в 2010 году

Федеральный округ	Стоимость единицы объема оказанной медицинской помощи (рубли)			
	вызов скорой мед. помощи	посещение АПУ	койко-день в больнице	пациенто-день в дневном стационаре
Российская Федерация	1 354,6	221,5	1 368,1	346,6
Центральный ФО	1 949,5	264,6	1 642,2	323,2
Северо-Западный ФО	1 497,9	284,7	1 455,5	435,8
Южный ФО	877,5	155,1	1 068,5	242,7
Северо-Кавказский ФО	888,9	139,3	1 009,7	361,1
Приволжский ФО	892,4	165,9	1 062,0	320,7
Уральский ФО	1 553,9	270,7	1 669,9	420,2
Сибирский ФО	1 096,3	195,3	1 210,4	329,1
Дальневосточный ФО	1 849,8	300,4	1 960,3	493,1

непосредственной оценки затрат на медицинскую помощь на основании тарифов.

Здесь мы сталкиваемся со следующей, не менее значимой проблемой: если удалось определить объемы медицинской помощи, то каким образом оценить затраты на ее оказание? Существует множество подходов, от выбора которых будут сильно зависеть результаты исследования. Также следует учесть, что отсутствие единого подхода к оценке затрат на медицинскую помощь делает невозможным сравнение результатов исследований, а следовательно, и их использование для принятия решений.

Очевидно, что поскольку медицинская помощь онкологическим больным оплачивается в основном из государственных источников, использовать расценки на платные медицинские услуги в данном случае нельзя – иначе изменится позиция исследования, перейдя с позиции государства на позицию пациента. Следовательно, необходимо использовать либо тарифы ОМС, либо фактические показатели финансирования Программы государственных гарантий, так как именно они отражают возмещение государством затрат на оказание медицинской помощи. К сожалению, оба этих подхода обладают существенными недостатками, но главное – нормативы финансирования существенно занижены по сравнению с реальными потребностями. Так, в 2010 году расчетный норматив стоимости 1 койко-дня в больнице составил 1380,6 руб., 1 вызова скорой медицинской помощи – 1710,1 руб., 1 пациенто-дня – 478,0 руб., а 1 посещения – 218,1 руб. Фактические показатели оказались даже ниже нормативных, за исключением стоимости амбулаторного посещения, которая оказалась почти на 3 рубля выше (табл. 1) [6].

Тарифы ОМС, за исключением регионов, внедряющих одноканальное финансирование, на настоящий момент покрывают затраты только на некоторые статьи, что вынуждает исследователей вводить например, поправочные коэффициенты [6], т.е. принимать и использовать дополнительные допущения. Кроме

того, в ряде регионов онкологическая помощь в ОМС пока не входит. В ближайшем будущем в связи с полным переходом к одноканальному финансированию эта проблема будет решена, но ряд направлений расходов, например высокотехнологичная медицинская помощь, все равно остается за пределами ОМС.

Фактические показатели финансирования Программы государственных гарантий включают данные о реальных затратах по всем статьям из нескольких источников, но дают усредненное значение для всех патологий в привязке к единице объема медицинской помощи, не позволяя выделить затраты на лекарственные препараты или отдельные виды исследования. Таким образом, при данном подходе к оценке затрат анализ экономической эффективности новой технологии будет показателем лишь в том случае, если эта технология приводит к изменению условий или объемов оказания медицинской помощи, однако учесть стоимость препарата, если он назначается в стационарных условиях, не удастся, что в отношении онкологических заболеваний является существенным минусом. Несомненное достоинство данного подхода состоит в том, что он позволяет получать сравнимые результаты исследований, например, для одного и того же заболевания в разных регионах или для разных заболеваний в одном и том же регионе.

Также для оценки затрат можно использовать метод микрокалькуляции затрат, при котором тщательно собираются все данные о расходовании ресурсов в процессе оказания медицинской помощи. Несомненно, такой подход позволит получить наиболее достоверную оценку реальных расходов, но потребует значительных трудозатрат, а его результаты будут абсолютно достоверны только для учреждений, где проводилось исследование.

К прямым медицинским затратам государства относятся также расходы на льготное лекарственное обеспечение. В соответствии с Постановлением Правительства РФ № 890 от 30 июля 1994 г. онкологические больные имеют право на бесплатный

отпуск лекарственных средств по рецепту врача при проведении лечения в амбулаторных условиях. В регионах, где ведется централизованный сбор и обработка информации о назначении и отпуске лекарственных средств гражданам по региональной и федеральной льготе, получение таких сведений, относящихся к популяции больных в целом, не составит проблем. Однако маловероятно, что появится возможность получить отдельно данные для разных сегментов больных, например для групп с разными стадиями опухолевого процесса, поскольку обычно настолько подробный учет по диагнозам не ведется. Так же, как и в случае с медицинской помощью, наиболее информативные данные могли бы быть получены, если бы существовала связь между указанной информационной системой и популяционным раковым регистром.

ПРЯМЫЕ НЕМЕДИЦИНСКИЕ ЗАТРАТЫ

Логично предположить, что значительную долю в структуре общего экономического бремени, создаваемого онкологическими заболеваниями, занимают немедицинские расходы, т.е. обусловленные данным заболеванием затраты иных, помимо здравоохранения, отраслей хозяйствования. В случае злокачественных новообразований большая часть этих затрат приходится на систему социального обеспечения: выплату пособий по временной утрате трудоспособности и уходу за больными, реабилитацию, социальное обслуживание, выплаты и льготы инвалидам и проч. К сожалению, оценка этого вида затрат сталкивается с еще большими сложностями, чем учет прямых расходов.

Для учета прямых немедицинских расходов при анализе стоимости болезни необходимо, прежде всего, знать число лиц, страдающих конкретным заболеванием и имеющих право на пособия в связи с временной или стойкой нетрудоспособностью. При анализе стоимости болезни на основе данных о распространенности заболевания нужно получить значения этих показателей за определенный период времени, обычно год. При анализе стоимости болезни на основе данных о первичной заболеваемости необходимо знать число лиц, оформляющих листки трудоспособности и инвалидность, в динамике, в привязке ко времени, прошедшем с момента постановки диагноза. Однако государственное статистическое наблюдение практически не собирает данных, которые можно было бы использовать для расчета прямых немедицинских затрат. Так, в форме 16-вн «Сведения о причинах временной нетрудоспособности» информация о временной утрате трудоспособности по причине новообразований представлена одной строкой, без выделения злокачественных новообразований или отдельных ло-

кализаций. В форме № 7-собес «Сведения о медико-социальной экспертизе лиц в возрасте 18 лет и старше» тоже дается информация только об общем числе лиц, получивших инвалидность по причине злокачественных новообразований. При этом важно учесть, что в рамках этой формы собираются сведения об инвалидах, проходивших освидетельствование **в отчетном году**. Таким образом, признанные инвалидами бессрочно в прошедшие годы в статистическое наблюдение не попадают, а инвалиды I группы, проходящие переосвидетельствование раз в 2 года, учитываются не в полном объеме.

В регистрационной карте больного злокачественным новообразованием (форма № 030/ГРР) предусмотрено внесение сведений об инвалидности по основному заболеванию, поэтому потенциально эта информация может быть получена из территориального ракового регистра [5]. Однако при этом нужно учитывать, что никаких механизмов, предусматривающих обновление этой информации, например в случае снятия или изменения группы инвалидности, не предусмотрено.

Как правило, учет затрат в системе социальной защиты ведется вне зависимости от того, какое заболевание стало причиной утраты трудоспособности или возникновения потребности в социальном обеспечении, поэтому отнесение этих затрат к той или иной локализации злокачественного новообразования станет для исследователя также нетривиальной задачей.

ОЦЕНКА КОСВЕННЫХ ЗАТРАТ

Косвенные затраты при оценке стоимости заболевания – это потери, обусловленные снижением производительности труда из-за временной или стойкой нетрудоспособности либо преждевременной смерти по причине данного заболевания. Именно на этот вид затрат традиционно ссылались еще советские организаторы здравоохранения, когда говорили о том, что здравоохранение напрямую выгодно государству и обществу за счет возвращения людей к общественно полезному труду. Это и сегодня является одним из часто воспроизводимых утверждений, хотя, как известно, в нашей стране оно до сих пор не убедило ни политиков, ни экономистов, и здравоохранение продолжает финансироваться по остаточному принципу. Видимо, выгода кажется не столь очевидной.

Учет косвенных затрат является во всех странах мира одним из наиболее проблемных фрагментов анализа стоимости болезни вне зависимости от изучаемой патологии. В зарубежных работах обсуждаются два основных метода оценки косвенных затрат: человеческого капитала и фрикционных затрат [8, 10, 11, 12]; оба не лишены серьезных недостатков. В последнее время исследователи все чаще используют метод фрикционных затрат, так как считается, что он

не приводит к серьезной переоценке экономического ущерба, которая возникает при использовании метода человеческого капитала. Однако единства мнений о том, какова должна быть длительность фрикционного периода, в течение которого происходит замещение выбывшего работника, до сих пор не достигнуто.

С другой стороны, для оценки косвенных затрат необходимы, как минимум, сведения о количестве работающих или занятых в экономике среди больных с данным злокачественным новообразованием, о числе умерших или вышедших на инвалидность и т.п. К сожалению, практически все эти сведения могут быть получены только на основании моделирования, опирающегося на данные территориальных раковых регистров, или путем проведения экспертных опросов. Как уже отмечалось выше, информация о временной и стойкой утрате трудоспособности весьма ограничена, а учет смертности по причине онкологических заболеваний является одной из серьезных проблем в ведении статистического наблюдения за данным контингентом больных, что подтверждается анализом качества учета умерших, проведенным сотрудниками МНИОИ им. П.А. Герцена [1].

НЕОСЯЗАЕМЫЕ ЗАТРАТЫ

Неосязаемые затраты – это потери пациента в связи со страданиями, вызванными болезнью (например, боль или ограничение способности передвигаться в пространстве); они несомненно имеют место, но плохо оцениваются в денежном выражении. Данный вид затрат на практике пока очень редко включается в анализ стоимости болезни в силу отсутствия общепринятой методологии их оценки. Однако в случае злокачественных новообразований эти затраты могут быть существенными, поскольку многие новые дорогостоящие препараты, предназначенные для больных на поздних стадиях, позиционируются именно как улучшающие качество жизни пациента. В перспективе разработка методов учета неосязаемых затрат тоже важна, хотя сегодня, следует признать, необходимо разрешить более актуальные методические проблемы.

ВЫВОДЫ

1. Сложившаяся ситуация, обусловленная, с одной стороны, ростом заболеваемости злокачественными новообразованиями, а с другой – активным выведением на рынок и продвижением новых лекарственных препаратов и нелекарственных технологий, требует наличия информации, которая позволила бы ответственным лицам принимать обоснованные решения при распределении ограниченных ресурсов. Источником подобной информации являются исследования стоимости болезни для злокачественных новообразований.

2. Необходима разработка и принятие единой методики проведения анализа стоимости болезни для злокачественных новообразований. Такая методика должна обеспечить получение достоверных и сравнимых результатов вне зависимости от организации, проводившей исследование, что позволит избежать дублирования трудоемких исследований и предоставить достаточный объем информации для лиц, принимающих решение.

3. Существующие на настоящий момент источники информации предоставляют весьма ограниченные возможности для проведения оценки стоимости онкологических заболеваний. Однако создание взаимосвязей между уже имеющимися информационными системами позволит значительно снизить трудозатраты и повысить достоверность получаемых данных. Подобный подход обеспечит возможность быстрой и достоверной оценки клинической и экономической эффективности реализуемых и планируемых программ, направленных на решение проблем, обусловленных злокачественными новообразованиями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. Сборник под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздравсоцразвития России. 2011. 188 с.
2. Омеляновский В. В., Авксентьева М. В., Деркач Е. В., Свешникова Н. Д. Методические проблемы анализа стоимости болезни. Медицинские Технологии. Оценка и выбор. 2011. № 1. С. 42-50.
3. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). Сборник под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздравсоцразвития России. 2012. 260 с.
4. Старинский В. В., Грецова О. П., Петрова Г. В., Простов Ю. И., Привезенцева Л. Б. Перспективы развития системы раковых регистров в России. Oncology.ru (2008). URL: http://www.oncology.ru/specialist/journal_oncology/archive/0408/046.pdf, 28.02.2012.
5. Приказ Минздрава РФ от 19.04.1999 № 135 «О совершенствовании системы Государственного Ракового Регистра» (вместе с «Инструкцией по регистрации и ведению учета больных злокачественными новообразованиями в Российской Федерации», образцами форм, инструкциями по их заполнению, «Комплексным классификатором данных о больных злокачественными новообразованиями в системе Государственного Ракового Регистра»).
6. Доклад о реализации Программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи в 2010 году. URL: <http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/otchety/4>, 20.03.2012.
7. Клинико-экономический анализ. Под ред. П. А. Воробьева. М.: Ньюдиамед. 2008. 792 с.
8. Health care cost, quality and outcomes. ISPOR book of terms. Ed. by M.L. Berger, K. Bingle, E.C. Hedblom, C.L. Pashos, G.W. Torrance. ISPOR. 2003. 264 с.
9. Lang K. et al. The burden of illness associated with hepatocellular carcinoma in the United States. J. of Hepatology. 2009, 50, 89-99.
10. Larg A., Moss J. R. Cost of illness studies: A guide to critical evaluation. Pharmacoeconomics. 2011, 29, 8, 653-671
11. Tarricone R. Cost-of-illness analysis. What room in health economics? Health Policy. 2006., 77, 51-63.
12. Segel J.E. Cost-of-Illness Studies. A Primer. January 2006. URL: http://www.rti.org/pubs/coi_primer.pdf, 20.03.2012.

Сведения об авторах:**Игнатьева Виктория Игоревна**

научный сотрудник отдела стандартизации и экспертизы НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва, Россия

Деркач Елена Владимировна

старший научный сотрудник НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия, канд. мед. наук

Омельяновский Виталий Владимирович

директор НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия, д-р мед. наук, профессор

Авксентьева Мария Владимировна

зам. директора НИИ КЭЭФ РНИМУ им Н. И. Пирогова, профессор кафедры общественного здравоохранения и профилактической медицины Факультета управления здравоохранением Первого МГМУ им И. М. Сеченова, Москва, Россия, д-р мед. наук

Адрес для переписки:

Москва, 119435; ул. Россолимо, д. 14.

Телефон: +7 (499) 245-3807

E-mail: niikeef@yandex.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE**Methodology****Methodological problems of evaluating the economic burden of malignant tumors in Russia**

V. I. Ignatyeva, E. B. Derkach, V. V. Omelyanovskiy, M. V. Avxentyeva

A lot of new drugs and technologies intended for patients with malignant tumors have recently entered the market. Rational decision-making in the context of allocating limited resources to cover these new and often extremely expensive products requires an integrated social and economic analysis of the current management of this disease and a forecast of how it will change with the introduction of the new technologies. A cost-of-illness analysis of malignant tumors may provide detailed data.

The article analyses potential sources of information and discusses methodological problems faced by researchers who perform this type of studies to evaluate the burden of malignant tumors in Russia.

KEYWORDS: economic burden of malignant tumors in Russia, methodology of cost-of-illness analysis, direct medical costs, indirect costs.

Научный анализ исходов в онкологии. Особенности фармакоэкономической экспертизы

А. С. Колбин¹, А. А. Курылев¹, А. В. Павлыш², М. А. Проскурин¹, Ю. Е. Балыкина¹

¹ ФГБОУ ВПО «Санкт–Петербургский государственный университет», Россия

² ГБОУ ВПО «Санкт–Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Россия

Вопрос о том, соответствует ли стоимость медицинского вмешательства его ценности в условиях реальных экономических возможностей государства, становится особенно важным при определении приоритетов в распределении ограниченных ресурсов системы здравоохранения. Безусловно, этот вопрос актуален и для онкологии. Получить ответ на него можно с помощью различных методов научного анализа исходов, или фармакоэкономической экспертизы. В настоящей статье рассмотрены основные методики, применяемые исследователями. Обсуждены трудности получения данных для проведения экспертизы и пути их преодоления. Приведены как положительные, так и отрицательные характеристики показателей эффективности медицинских технологий, применяемых в онкологии. Показаны также различные аспекты моделирования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: научный анализ исходов, фармакоэкономика, онкология.

АКТУАЛЬНОСТЬ АНАЛИЗА ИСХОДОВ В ОНКОЛОГИИ

Внедрение в онкологию новых медицинских технологий требует доказательства не только их эффективности и безопасности с клинических позиций, но также обоснования их применения с экономической точки зрения. Такая необходимость становится особенно актуальной в условиях ограниченных ресурсов здравоохранения и роста онкологической заболеваемости в Российской Федерации. Так, в 2010 году в РФ зарегистрировано 516 874 впервые выявленных случаев онкологических заболеваний, что на 2,4 % больше, чем в 2009 г. [1]. Обсуждая внедрение в онкологию новых лекарственных средств (ЛС), нужно учитывать их клинико-фармакологические особенности, а именно: все противоопухолевые препараты обладают узким терапевтическим диапазоном; при их применении крайне важны дозирование и режимы введения с учетом особенностей биологии опухоли; любое изменение фармакокинетики препарата тут же может приводить к повышению концентрации как его свободной фракции, так и средств, применяемых совместно с ним; при использовании противоопухолевых ЛС наблюдается высокая частота нежелательных побочных реакций (НПР), зависящих прежде всего от фармакодинамики препарата; изменение дозы или кратности введения создает высокий риск развития токсических НПР. Нельзя не отметить и такие трудности, стоящие на пути внедрения новых противоопухолевых препаратов, как, их высокая утилитарная стоимость, с одной стороны, и известная ограниченность данных, касающихся их

клинической эффективности, с другой. Последнее обуславливается короткими сроками наблюдения за пациентами в ходе проведения клинических исследований, вследствие чего не всегда ясны критерии эффективности (исследователи часто опираются только лишь на суррогатные точки), не удастся получить надежные данные по добавленному терапевтическому эффекту; остаются неизвестными долгосрочные прогнозы, а часто и профиль безопасности.

Научный анализ исходов (в отечественной литературе его принято называть фармакоэкономикой или клинико-экономическим анализом) обеспечивает как качественную, так и количественную оценку различных медицинских технологий, позволяя тем самым осуществить выбор в пользу наиболее эффективных и наименее затратных способов лечения [2-5]. Анализ эффективности затрат рассматривает возможные расходы, связанные с применением нового метода терапии с точки зрения преимуществ, которых можно достичь, если средства будут перенаправлены на использование нового метода лечения взамен применяющегося сегодня. Экономическую эффективность, как правило, интерпретируют по отношению к некоторой заранее определенной пороговой величине приемлемости: технологии, у которых соотношение «затраты/эффективность» ниже этого порога, расцениваются как имеющие хороший баланс цены и качества и могут быть рекомендованы к внедрению, тогда как медицинские технологии с меньшей экономической эффективностью расцениваются как неприемлемые [6]. Основой анализа эффективнос-

ти затрат служит определение суммарных расходов на использование любой стратегии терапии, а также эффективности ее применения по сравнению с другими используемыми стратегиями [7]. Методологические основы математического моделирования при проведении научного анализа исходов описаны достаточно подробно и максимально стандартизированы [8–11], однако результаты и выводы таких исследований в большой степени зависят от дизайна исследования, правильности определения перечня затрат и показателей эффективности, полноценности проведения анализа чувствительности, т.е. от данных и показателей, положенных в основу модели. Оценка в двух разных моделях одной и той же технологии с использованием сходных источников данных может привести к совершенно разным выводам об ее экономической эффективности, которые зависят от принятых допущений. Ошибочность выводов бывает обусловлена неправильной экстраполяцией данных за пределы продолжительности клинических испытаний, неполнотой перечня затрат и последствий для здоровья, использованием смещенных оценок эффективности и др. В настоящей работе будут рассмотрены особенности научного анализа исходов, или фармакоэкономической (ФЭ) экспертизы в онкологии именно с позиции выбора и подготовки данных для последующего включения в ФЭ модель, а также особенности анализа чувствительности как метода контроля неопределенности.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МАСШТАБА ИССЛЕДОВАНИЯ И ЦЕЛЕЙ

Несоответствие между масштабами проблемы и экономической моделью сильно ограничивает интерпретацию результатов оценки экономической эффективности. В экономическом моделировании это один из самых распространенных недостатков, который может заключаться в построении модели, не соответствующей реальной популяции пациентов, либо в использовании ненадлежащих показателей эффективности и/или упущении важных составляющих затрат и эффектов лечения.

Обычно для экономической оценки новой технологии лечения проводят сравнение необходимых дополнительных расходов, связанных с ее внедрением вместо имеющегося стандарта, и получаемой дополнительной эффективности. На практике же прямое сравнение может быть проблематичным, особенно в тех случаях, когда в клинических исследованиях оцениваются преимущества новой терапии по сравнению с нестандартным подходом. Таким образом, результаты исследования могут быть в значительной мере привязаны к конкретным клиническим испытаниям, не отражающим повседневную клиническую практику. Например, данные исследований, указывающие на различие в эффективности двух технологий, могут отражать не только истинные различия этих техноло-

гий, но и являться следствием различий клинических испытаний, неоднородности сравниваемых групп пациентов, несимметричных протоколов исследований и других случайных или неслучайных факторов. Одним из примеров может служить сравнительная оценка эффективности применения сорафениба и эверолимуса в качестве терапии второй линии при метастатическом раке почки. В нескольких клинических исследованиях, использовавших такой критерий эффективности, как общая выживаемость (ОВ), были получены существенно различающиеся результаты [12–16], что в итоге повлияло на результаты непрямого сравнения [17].

Таким образом, важно обращать особое внимание на такие источники ошибочных выводов, как включение в анализ потенциально неоднородных популяций пациентов, различия в используемых стандартах лечения, а также другие возможные различия. Крайне важно, чтобы информация о такого рода различиях находила свое отражение в работе, а обсуждение результатов исследования должно в этих случаях включать обсуждение влияния всех потенциальных неоднородностей на итоговые результаты и выводы.

ВЫБОР ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

В онкологических исследованиях, как правило, используются следующие критерии эффективности: ОВ, количество лет жизни с поправкой на качество (QALY), беспрогрессивная выживаемость (БПВ), количество лет беспрогрессивной выживаемости с поправкой на качество, ответ опухоли и количество неразвившихся (предотвращенных) НПР.

Общая выживаемость. ОВ, считающаяся адекватной мерой клинической эффективности, имеет непосредственное отношение к экономической оценке лечения рака. В рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ) ОВ рассчитывают как время от рандомизации до смерти пациента, а ее значения обычно приводят в виде медианы выживаемости, т.е. средней по группам сравнения. Медиана обладает тем преимуществом, что не учитывает время после окончания периода клинического испытания, но все же может не отражать истинных различий между группами. Кривые выживаемости в клинических исследованиях, как правило, неполны, правая часть их базируется на цензурированных данных, а длительность клинических испытаний редко бывает достаточной, чтобы проследить за всеми пациентами до самой смерти. В таком случае правая часть кривой выживаемости может быть экстраполирована с использованием параметрических моделей или же распределения Вейбулла или Гомпертца [26]. Однако и эти методы способны вносить определенную погрешность.

При планировании дизайна клинических исследований в онкологии нужно учитывать и этические

аспекты. Прежде всего это касается исследований большинства поздних стадий онкологического процесса, когда в соответствии с требованиями этики пациенту нельзя не предложить дальнейшего лечения с использованием альтернативной терапии следующей линии после начала прогрессирования заболевания. Трудность интерпретации данных ОВ в этой ситуации обусловлена тем, что определенному числу пациентов предоставляется альтернативная терапия уже после прогрессирования заболевания или в случае неэффективности лечения. При этом влияние последующих линий терапии на ОВ остается неизвестным, а ОВ этих пациентов невозможно однозначно связать с терапией первой линии. Оценка ОВ при этом оказывается смещенной, поскольку неизвестно, какой эффективностью обладают терапия первой линии и последующие режимы в отдельности. Такая особенность дизайна клинических испытаний приводит к завышению эффективности той технологии, с которой сравнивали исследуемое лечение, что в свою очередь снижает значение ICER (incremental cost-effectiveness ratio – инкрементное соотношение эффективности затрат). Именно поэтому при построении ФЭ моделей необходимо учитывать эти особенности дизайна клинических испытаний.

Выживаемость с поправкой на качество жизни.

Роль многих методов терапии метастатического рака заключается в паллиативном симптоматическом лечении с относительно скромным увеличением ОВ. Известно, что при лечении метастатического рака наибольшее влияние на качество жизни оказывают НПР, обусловленные проводимой химиотерапией. Однако интерпретация полученных данных, касающихся качества жизни, весьма затруднительна. Чаще всего влияние новой медицинской технологии на качество жизни оценивают в рамках клинических испытаний с использованием анкет, таких как опросники Европейской организации по исследованиям и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) EORTC QLQ C-30 или FACT. Однако сегодня не существует универсального метода оценки качества жизни, который можно было бы повсеместно применять в ФЭ исследованиях.

Время проведения анкетирования и временной диапазон, оцениваемый при анкетировании, обуславливают дополнительные трудности при интерпретации этих данных для экономического моделирования. Опросник EORTC QLQ-C30 предлагает пациентам оценить свое состояние в течение последней недели, а EQ-5D – только в день проведения опроса. На результаты исследования качества жизни оказывает влияние и время проведения исследования по отношению ко времени применения лекарственного средства, поскольку профиль токсических реакций может быть самым разным. Результаты исследований качества

жизни, так же, как и оценка ОВ, как правило, цензурированы справа, поскольку получить достоверную информацию от пациентов, находящихся в тяжелом состоянии, зачастую не представляется возможным. Существенное влияние на качество жизни оказывает и перекрестный дизайн клинического испытания.

Беспрогрессивная выживаемость. БПВ определяют как время от рандомизации до документально подтвержденного прогрессирования болезни. Критериями прогрессирования онкологического заболевания по ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения) [19] являются увеличение размеров первичной опухоли более чем на 25 % и/или появление новых очагов, в то время как согласно критериям RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – критерии оценки ответа на лечение по состоянию солидных опухолей) [20] для установления факта прогрессирования достаточно не менее чем 20 % увеличение наибольшего диаметра опухоли или появление новых очагов. Среднюю длительность БПВ указывают в большинстве клинических испытаний, охватывающих пациентов с метастатическими опухолями.

Хотя использование БПВ позволяет избежать проблем, связанных с перекрестным дизайном исследования, этот показатель все же не лишен недостатков. Во-первых, длительность БПВ зависит от частоты проведения осмотров пациента и выполнения диагностических процедур. Во-вторых, истинную разницу в БПВ оценивают как площадь между двумя кривыми и, как в случае с общей выживаемостью, использование медианы может не отражать реальной пользы от применения медицинской технологии. Кроме того, с точки зрения бюджета здравоохранения крайне сложно определить адекватный диапазон затрат, измеряемых в единицах стоимости количества лет БПВ.

Ответ опухоли. Ответ опухоли может быть полным или частичным. Полный ответ, согласно критериям ВОЗ и RECIST, – это исчезновение опухоли и всех обнаруживаемых метастазов. Частичный ответ, согласно критериям ВОЗ, определяют как сокращение площади поверхности опухоли на не менее чем 50 % без появления новых очагов. Критерии RECIST определяют частичный ответ как уменьшение площади поверхности опухоли на 30 % и более [19]. Опухолевый ответ с точки зрения экономической оценки является не самым удачным критерием, поскольку, будучи суррогатным показателем, он обладает весьма низкой предсказательной силой в отношении ОВ и БПВ. Именно поэтому этот критерий редко применяют в ФЭ исследованиях в онкологии.

Количество неразвившихся нежелательных побочных реакций на терапию. Число неразвившихся НПР может служить оценкой эффективности при сравнении альтернативных методов лечения. В случаях, когда разница в выживаемости при сравниваемых стра-

тегиях оказывается не очень значительной, профиль токсичности отдельных режимов терапии может стать важным фактором, способным повлиять на выбор стратегии терапии. Однако число неразвившихся НПР не считают идеальным показателем эффективности для использования в ФЭ анализе. Он отражает главным образом влияние лечения на качество жизни пациента, но весьма маловероятно, что весь спектр эффектов лечения на качество жизни объясняется лишь снижением числа НПР. По аналогии с ОВ и БПВ число НПР оценивают в клинических исследованиях в соответствии с принципом анализа всех включенных пациентов (intention to treat analysis - ITT). В результате остается неясным, какие и сколько НПР связаны с оцениваемой терапией, а какие из них - с незапланированными альтернативными методами лечения, примененными после прогрессирования заболевания.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ НА ОСНОВЕ ДАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

Моделирование эффективности при лечении метастатического рака. Об эффективности метода терапии онкологи, проводящие РКИ, обычно судят по медиане выживаемости, рассчитанной по методу Каплана-Мейера для каждой из сравниваемых групп, тогда как величину разницы между группами оценивают по соотношению рисков. При оценке рисков определяют, во-первых, снижение абсолютного риска (absolute risk reduction – ARR), т.е. арифметическую разницу в частоте неблагоприятных исходов между сравниваемыми группами, и во-вторых, снижение относительного риска (relative risk reduction – RRR), вычисляемое как отношение разности между относительными частотами событий в контрольной и экспериментальной группах к относительной частоте событий в контроле [18]. Однако время наблюдения в большинстве РКИ редко бывает достаточным, чтобы отследить всех пациентов в течение всего оставшегося периода их жизни. Следовательно, правая часть кривой выживаемости не содержит полной информации, поскольку у части пациентов конечные результаты лечения неизвестны. Средняя и медиана выживаемости в таких случаях могут быть более точно оценены путем описания эмпирической кривой Каплана-Мейера посредством математической функции.

Существует несколько параметрических функций, которые могут быть использованы с целью экстраполяции экспериментальных данных на будущие периоды времени. Все они отличаются друг от друга набором допущений относительно характера распределения рисков событий, т.е. его зависимости (Вейбулл, Гомперц) или независимости (экспоненциальный закон) от времени [26]. Параметрические методы при-

меняются для моделирования эмпирических кривых выживаемости путем подбора значений коэффициентов с помощью регрессионного анализа. Наряду с параметрическими могут быть использованы и непараметрические методы оценки.

Моделирование на основании данных РКИ с перекрестным дизайном. Часто в клинических испытаниях различных режимов химиотерапии дизайном исследования предусмотрено, что пациенты после прогрессирования заболевания продолжают получать лечение другим препаратом, что приводит к смещению оценки эффективности лечения. В таких случаях необходимо, чтобы эффект от лечения после прогрессирования болезни был полностью учтен, иначе достоверность всей модели может оказаться спорной. Однако сложность в использовании этих данных заключается и в том, что в условиях РКИ редко осуществляют сбор информации о затратах после прогрессирования, а ее неполнота приводит к смещению результатов всего анализа. В любом случае независимо от того, включены эти данные в модель или нет, абсолютно необходимо учитывать все возможные затраты, равно как и всю эффективность нескольких режимов терапии, чтобы в результате получить надежную оценку дополнительных затрат и эффективности, связанных с исследуемым методом терапии.

Моделирование эффективности радикального лечения. Моделирование экономической эффективности радикального лечения опухолей отличается от оценки паллиативных режимов терапии тем, что ОВ в долгосрочном периоде не может быть реально измерена за недолгий период клинического испытания. В таких исследованиях первичными конечными точками служат безрецидивная выживаемость (БРВ) и выживаемость без признаков заболевания (disease-free survival - DFS). Важно отметить также, что рецидив после резекции первичной опухоли может и не наступить вовсе. Таким образом, основные допущения здесь относятся к характеру риска рецидива и ожидаемой продолжительности жизни пациентов, как с рецидивом, так и без него. Например, для некоторых видов рака можно предположить, что все рецидивы происходят в течение лишь определенного периода времени после резекции первичной опухоли; так, вероятность рецидива рака прямой кишки в течение первых 5 лет остается низкой, тогда как для других видов рака, например, рака молочной железы, - высокой. Следовательно, указанные допущения всегда должны опираться на мнение онкологов-клиницистов относительно вероятности рецидива опухоли.

Моделирование использования ресурсов и затрат на медицинскую помощь. Виды затрат и ресурсов, которые будут включены в модель, определяются целью анализа, соответствующим «углом зрения» экономической оценки и характером медицинского вмеша-



Рис.1. Сопоставление прироста эффективности и увеличения затрат [21].

тельства. Следует отметить, что сбор полных и точных данных о затратах в течение клинических испытаний зачастую сильно ограничен вследствие короткого периода наблюдения за пациентами. Для получения сбалансированной оценки реальной стоимости лечения и учета затрат, связанных с ресурсами, потребляемыми вне рамок рассматриваемых клинических испытаний, как правило, требуется моделирование.

Оценка затрат, включенных в модель, в идеале должна учитывать частоту введения и дозирование лекарственных средств, продолжительность лечения, а также число пациентов, лечение которых было прекращено. В затраты должны также входить административные расходы, непосредственно связанные с лечением НПР, и средства, косвенно связанные с лечением, например оплата клинических консультаций и др. Многие из этих данных зачастую не фиксируются во время проведения клинических испытаний, и их приходится получать из литературы или путем консультаций с клиницистами.

Неопределенность значений и параметров модели. Абсолютно точные значения эффективности и затрат, связанных с использованием медицинских технологий в конкретной выборке пациентов, установить невозможно. Из-за этого возникает неопределенность значений параметров модели, приводящая к неопределенности в оценке экономической эффективности результатов. Существует несколько способов борьбы с неопределенностью, включая простые методы, например односторонний и многосторонний анализы чувствительности (разновидности детерминированного анализа чувствительности), а также более сложные подходы, такие как вероятностный анализ чувствительности на основе имитационного моделирования методом Монте-Карло (Monte-Carlo simulation). Несмотря на широкое распространение одностороннего анализа чувствительности, его применение является минимальным требованием для проведения квалифицированной экономической оценки новых медицинс-

ких технологий. Для оценки неопределенности сразу нескольких параметров проводят многосторонний анализ чувствительности, т.е. отклоняют значения выбранных параметров при сохранении исходных значений оставшихся параметров. Для получения данных о распределении затрат и эффективности каждой из сравниваемых стратегий лечения применяют вероятностный анализ чувствительности методом Монте-Карло. При данном подходе каждый параметр модели описывают не одним средним значением, а распределением вероятностей (например, нормальным, бета, гамма, Дирихле, Пуассона и т.д.). Значения каждого из параметров модели берутся случайно из реального распределения вероятностей с повторением данной процедуры большое количество раз (от 1000 до 10 000) и с последующим статистическим анализом накопленных величин. Результаты такого вероятностного анализа можно представлять графически, используя плоскость затрат и эффективности, кривые распределения чистой прибыли или кривые экономической приемлемости эффективности затрат (cost-effectiveness acceptability curves - CEAC) [21].

На рисунке 1 представлена плоскость затрат и эффективности, где скопление точек на графике описывает дополнительные затраты и прирост эффективности нового метода лечения относительно стратегии сравнения. Такое представление результатов анализа на плоскости затрат и эффективности позволяет говорить, что новая стратегия лечения является более дорогой по сравнению с текущим лечением, что новая технология дает дополнительные преимущества по сравнению с текущим методом лечения и что соотношение «затраты/эффективность» для новой стратегии лучше, чем заранее определенный допустимый порог. При сравнении более двух вариантов лечения правильное толкование данных посредством плоскости затрат и эффективности становится невозможным. В этом случае применяют кривую экономической приемлемости эффективности затрат – график, на ко-

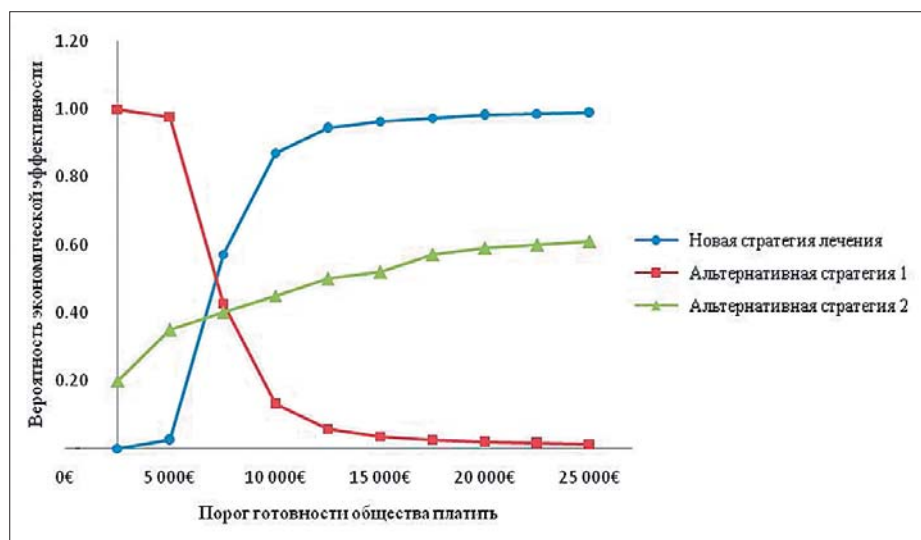


Рис. 2. Кривая экономической приемлемости эффективности затрат.

тором вероятность того, что один вид лечения более эффективен, чем другой, представлена как функция пороговой величины готовности общества платить за дополнительную единицу эффективности [21-25]. Данная кривая дает графическое описание соотношений «затраты/эффективность» сравниваемых стратегий лечения (рис. 2).

Как видно из анализа кривой на рисунке 2, вероятность того, что одна из стратегий будет более эффективна, чем другая, зависит от порога готовности общества платить. Выбрав заранее определенное значение этого порога, можно оценить, насколько вероятность экономической эффективности одной стратегии больше или меньше альтернативной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Научный анализ исходов в онкологии имеет ряд особенностей, способных существенным образом влиять на получаемые результаты и их интерпретацию. Обобщая приведенные выше сведения, можно заключить, что при выполнении ФЭ анализа в онкологии необходимо выполнение следующих положений:

- 1) модель исследования должна соответствовать масштабам изучаемой проблемы;
- 2) при выборе показателей эффективности более предпочтительно использовать ОВ и БПВ, а также качество жизни;
- 3) при использовании в качестве источника данных РКИ с перекрестным дизайном необходимо учитывать затраты, возникающие после прогрессирования болезни или при неэффективности лечения;
- 4) в случае неоднородности сравниваемых групп необходимо оценить влияние этого фактора на результаты ФЭ анализа в целом;
- 5) кривые выживаемости Каплана-Мейера могут быть описаны с помощью математических функций, с последующим расчетом средней и медианы выживаемости;

6) многосторонний анализ чувствительности, вероятностный анализ чувствительности с применением имитационного моделирования методом Монте-Карло и построение кривой экономической приемлемости эффективности затрат являются необходимыми инструментами при оценке устойчивости выявленных закономерностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. Под ред. Чиссова В. И., Старинского В. В., Петровой Г. В. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздравсоцразвития России. 2011. 188 с.
2. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Арина Е. Е. Фармакоэкономика в онкологии. М.: Издательство Шико. 2011. 424 с.
3. Чурилин Ю. Ю. Типы и методы проведения научного анализа исходов. Качественная клиническая практика. 2001 г. № 1. С. 65-71.
4. Walley T., Haycox A., Boland A. Pharmacoeconomics. Elsevier Health Sciences. 2004. 216 pp.
5. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи). Под ред. П. А. Воробьева. М.: Ньюдиамед. 2004. 404 с.
6. Белоусов Ю. Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. М: Общество клинических исследователей. 2000. 579 с.
7. Gold M. R., Siegel J. E., Russell L. B., et al. Cost-effectiveness in health and medicine. New York: Oxford University Press. 1996. 425 pp.
8. Куликов А. Ю., Нгуен Т. Т., Тихомирова А. В. Методология моделирования в фармакоэкономике. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2011. № 4 (4). С. 8-16.
9. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Комаров И. А. Методология проведения анализа «затрат» при проведении фармакоэкономических исследований. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2011. № 4 (3). С. 3-6.
10. Walley T., Haycox A., Boland A. Pharmacoeconomics. Elsevier Health Sciences. 2004. 216 pp.
11. Drummond M. F., Sculpher M. J., Torrance G. W. Methods for the economic evaluation of health care programmes. New York: Oxford University Press, 2005. 385 pp.
12. Busch J., Seidel C., Kempkensteffen C. Sequence therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: comparison of common targeted treatment options following failure of receptor tyrosine kinase inhibitors. European Urology. 2011; 60 (6) :1163-1170.
13. Calvani N., Morelli F., Leo S., et al. Sequential use of sorafenib and sunitinib in advanced renal cell carcinoma: does the order of sequencing matter? Med Oncol. 2011; [Epub ahead of print].

14. Di Lorenzo G., Carten G., Autorino R., et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27: 4469-4474.
15. Motzer R. J., Escudier B., Oudard S., et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*. 2010; 116(18): 4256-4265.
16. Porta C., Procopio G., Carteni G., et al. Sequential use of sorafenib and sunitinib in advanced renal-cell carcinoma (RCC): an Italian multicentre retrospective analysis of 189 patient cases. *BJU Int*. 2011; 108 (8 Pt 2): E250-257.
17. Di Lorenzo G., Casciano R., Malangone E., et al. An adjusted indirect comparison of everolimus and sorafenib therapy in sunitinib-refractory metastatic renal cell carcinoma patients using repeated matched samples. *Expert Opin Pharmacother*. 2011; 12: 1491-1497.
18. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002. 312 с.
19. Julka P. K., Doval D. C., Gupta S., et al. Response assessment in solid tumours: a comparison of WHO, SWOG and RECIST guidelines. *Br J Radiol*. 2008; 966: 444-449.
20. Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009; 45(2): 228-247.
21. Аннеманс Л. Экономика здравоохранения для неэкономистов. Введение в концепции, методы и трудности экономической оценки в здравоохранении. М.: Ньюдиамед. 2010.
22. Fenwick E., Byford S. A guide to cost-effectiveness acceptability curves. *Br J Psychiatry*. 2005; 187: 106-108.
23. Fenwick E., Marshall D. A., Levy A. R., et al. Using and interpreting cost-effectiveness acceptability curves: an example using data from a trial of management strategies for atrial fibrillation. *BMC Health Serv Res*. 2006; 6: 52.
24. Fenwick E., O'Brien B. J., Briggs A. Cost-effectiveness acceptability curves – facts, fallacies and frequently asked questions. *Health Econ*. 2004; 13 (5): 405-415.
25. Бергер М. Л. Затраты, качество и результаты в здравоохранении: книга терминов ISPOR. Под ред. Смит М. Д. М.: НЬЮДИА-МЕД. 2009. 468 с.
- 26 Юнкеров В. И., Григорьев С. Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: В-Мед Акад. 2002. 266 с.

Сведения об авторах:

Колбин Алексей Сергеевич

руководитель лаборатории клинической фармакологии, ФГБОУ ВПО СПбГУ, д-р мед. наук, профессор

Курылев Алексей Александрович

медицинский факультет, кафедра фармакологии, лаборатория клинической фармакологии, ФГБОУ ВПО СПбГУ

Павлыш Андрей Владиславович

очный докторант кафедры общественного здоровья и здравоохранения СПбГМУ им. И.П.Павлова, канд. мед. наук

Проскурин Максим Александрович

факультет прикладной математики - процессов управления, ФГБОУ ВПО СПбГУ

Балыкина Юлия Ефимовна

факультет прикладной математики - процессов управления, ФГБОУ ВПО СПбГУ

Адрес для переписки:

199106, Санкт-Петербург, Васильевский остров, 21 линия, д.8А

Телефон: +7 (812) 326-03-26, доб.5242

E-mail: alex.kolbin@mail.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Methodology

Scientific analysis of outcomes in oncology. Particular features of pharmacoeconomic evaluation

A. S. Kolbin, A. A. Kurylev, A. V. Pavlysh, M. A. Proskurin, U. E. Balykina

The question whether the cost of an intervention corresponds to its value given the financial resources available to the state becomes particularly important when prioritising the distribution of limited resources of the health care system. This question is undoubtedly also relevant to oncology. It can be resolved with the help of various methods of scientific analysis of outcomes, or pharmacoeconomic evaluation. We describe the main methods used by investigators, discuss challenges of collecting evidence for the analysis and ways of overcoming such difficulties. Both pros and cons of various criteria used to assess the efficacy of medical technologies in the field of oncology are given. We also discuss various aspects of modelling.

KEYWORDS: scientific analysis of outcomes, pharmacoeconomics, oncology.

Дженерики и их место в лекарственном обеспечении

М. Н. Денисова¹, Д. В. Пархоменко²

¹ Компания Ай Эм Эс Хелс, Москва, Россия (IMS Health Russia)

² ГБОУ ВПО «Первый Московский медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Москва, Россия

В статье рассматривается вопрос сегментации фармацевтического рынка по критерию патентного статуса. Приведены данные по структуре и объему российского фармацевтического рынка в сопоставлении с мировым, описаны основные тенденции и перспективы развития дженерик-ового сегмента и выявлены особенности российского дженерикового сегмента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фармацевтический рынок, дженерик.

В представленной статье использованы данные компании IMS Health по рынку лекарственных препаратов

В последнее время интерес к теме оригинальных препаратов и их воспроизведенных копий (дженериков) возрос и находит все большее отражение в различных публикациях. Для начала необходимо определиться с терминологией. В Федеральном законе № 61 «Об обращении лекарственных средств» оригинальное лекарственное средство определено как «лекарственное средство, содержащее впервые полученную фармацевтическую субстанцию или новую комбинацию фармацевтических субстанций, эффективность и безопасность которого подтверждены результатами доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов».

Понятие «дженерик» российским законодательством не определено. В законе (Федеральный закон № 61 «Об обращении лекарственных средств») фигурирует другое аналогичное понятие – «воспроизведенное лекарственное средство», определяемое как лекарственное средство, содержащее такую же фармацевтическую субстанцию или комбинацию таких же фармацевтических субстанций в такой же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство, и поступившее в обращение после поступления в обращение оригинального лекарственного средства. Определение понятия «дженерик» впервые было дано лишь в 2004 г. (Директива 2004/27/ЕС о внесении изменений в Директиву 2001/83/ЕС). Дженерик является антитезой патентованному препарату и на фармацевтическом рынке рассматривается как его альтернатива.

МАРКЕТИНГОВАЯ СЕГМЕНТАЦИЯ КОМПАНИИ IMS HEALTH

Информационно-аналитическая компания IMS Health в контексте фармрынка оперирует такими понятиями, как патентованный препарат и дженерик.

Маркетинговая сегментация IMS (рис. 1) предполагает разделение фармацевтического рынка (непосредственно лекарственные препараты) на три основные категории лекарственных препаратов (ЛП):

1. Оригинальные защищенные ЛП (Original protected) – это лекарственные препараты, имеющие на территории анализируемой страны действующий патент (на активное вещество, способ получения или состав), а также те препараты, которые имели патент, но в настоящее время срок его действия истек.

2. Непатентованные ЛП (Never protected) – лекарственные препараты, не имеющие и никогда не имевшие патент. Данная категория включает:

- собственно дженерики (Generic Products);
- квази-оригинальные ЛП (Quasy Original Products), к которым относятся оригинальные ЛП, которые по каким-то причинам не были выведены на рынок во время действия патента, либо ЛП, имеющие в своем составе компоненты, которые не могут быть предметом патентной защиты, либо оригинальные ЛП, которые не получили применения в терапевтической области, указанной в патенте, но затем были выведены на рынок по другому показанию после истечения срока патента;
- другие копии (Other Copy Products) – другие незаконные копии ЛП (в России эта категория отсутствует);
- во всем мире доля этой группы незначительна и составляет около 0,2 % от общего объема рынка;
- некатегоризированные препараты – это ЛП, на которые нельзя получить патент ввиду неохраноспособности объекта изобретения.



Рис.1 Маркетинговая сегментация компании IMS.

Следующий уровень сегментации IMS – это разделение ЛП по типу названия, независимо от их патентного статуса:

- брендированные ЛП (Branded) – препараты, имеющие уникальное, ставшее брендом название (например, Зокор, Симвакор);
- брендированные по названию фирмы-производителя (Company Branded) – средства, в наименовании которых сочетаются название активного вещества и полное либо сокращенное название фирмы-производителя (например, Симвастатин – Ратио, Симвастатин Штада);
- небрендированные – препараты, названия – МНН (международное непатентованное наименование) которых соответствуют названию активного вещества или его признанному синониму (например, Симвастатин).

Структура фармацевтического рынка

Анализ структуры мирового фармрынка по критерию патентной защиты свидетельствует о том, что основную его долю (более 70 % в денежном выражении) в настоящее время составляют оригинальные защищенные лекарственные препараты, из которых 57 % приходится на препараты с действующей патентной защитой.

Незащищенные патентом ЛП составляют около 21 % глобального фармрынка, из них на долю собственно дженериков приходится более 80 %.

В России структура рынка диаметрально противоположна: доля оригинальных патентованных ЛП значительно меньше, чем на мировом фармрынке, и составляет примерно 22 %. При этом только 13 % – это защищенные действующим патентом препараты. Сегмент незащищенных патентом ЛП на российском

фармацевтическом рынке оценивается в 52 %, причем собственно дженерики и квази-оригинальные продукты представлены практически в равных долях – в отличие от мирового рынка, где преобладают собственно дженерики.

Сегмент некатегоризированных ЛП российского фармрынка объединяет витамины, микроэлементы, лекарственное растительное сырье и активные вещества животного происхождения. Лидеры сегмента (по итогам 2011 г.) – Эссенциале, Актовегин, Натрия хлорид, Линекс, Мезим форте, Оциллококцинум, Гептрал, Алфлутоп, Панангин, Простамол Уно. Доля этого сегмента в нашей стране составляет почти 25 %, в то время как на мировом рынке – примерно 7 %.

Таким образом, по объему сегментов отечественный фармрынок существенно отличается от мирового рынка лекарственных средств. Наиболее явно эти отличия проявляются в размерах долей оригинальных ЛП с действующей патентной защитой, а также некатегоризированных и квази-оригинальных препаратов.

ОСОБЕННОСТИ РОССИЙСКОГО СЕГМЕНТА ДЖЕНЕРИКОВ

Сегмент дженериков в России сегодня – это 5843 торговых наименования (без учета производителя, лекарственной формы и формы выпуска, дозировки) и более чем 2800 МНН/комбинаций. Среди дженериков более 60 % препаратов входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП).

Наибольшая доля дженериков отмечается в сегментах розничных (аптечных) продаж и госпитальных закупок: 35 и 33 % соответственно. Среди препаратов, включенных в программу семи высо-

козатратных нозологий, доля дженериков ожидаемо не превышает 15 %; основная масса назначаемых препаратов в данном сегменте – оригинальные ЛП. Среди рецептурных препаратов доля оригинальных ЛП составляет около 55 %, дженериков – 33 % (в денежном выражении).

В настоящее время профессиональное сообщество (врачи, фармакологи, фармацевты), а также органы государственной власти, осуществляющие контроль за проведением закупок для государственных нужд, все чаще поднимают вопрос о взаимозаменяемости препаратов [1, 2] и неразрывно связанные с этим вопросы о качестве и стоимости ЛП.

Истинные дженерики обладают теми же характеристиками качества, эффективности и безопасности, что и оригинальные средства. Большинство производителей оригинальных препаратов занимаются производством дженериков. Они делают копии своих собственных оригинальных ЛП и, стремясь удержать и увеличить свою долю на рынке, продают их не только под собственным (брендированным) торговым/фирменным названием, но и под международным непатентованным, которое соответствует названию активного химического компонента в составе препарата. Например, в портфеле компании АстраЗенека около 15 % (доля по объему продаж на российском фармрынке) приходится на собственные брендированные дженерики (лидеры продаж – Беталок, ЗОК, Пульмикорт, Диприван, Лосек, Маркаин, Спинал).

Дженерики содержат в своем составе те же активные компоненты и имеют ту же лекарственную форму и дозировку, что и оригинальные средства. Отличия могут быть в технологии производства и дополнительных (вспомогательных) ингредиентах. По опыту мировой практики, дженерики оказывают такое же воздействие на организм и сопряжены с теми же рисками и преимуществами, что и оригинальные препараты. Воспроизведенные копии одного и того же лекарства не должны отличаться по степени безопасности и клиническому воздействию как друг от друга, так и от оригинального препарата.

Нужно отметить, что различными авторами [2, 3] поднимался вопрос о качестве дженериков в России, и для удовлетворения требований к их качеству предлагалось следующее:

- дженерик можно считать достойного качества, если компания–производитель доказала его терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату в пострегистрационных рандомизированных контролируемых исследованиях;
- должна быть уверенность, что при производстве дженерика соблюдаются правила GMP–надлежащая производственная практика;

Данный вопрос до сих пор остается нерешенным и, следовательно, актуальным для нашего рынка.

Другой вопрос, который нередко связывают с качеством дженериков, – это их цена. Низкая цена дженерика по сравнению с оригинальным препаратом увеличивает его доступность для широких слоев населения, но в то же время порождает мысли о более низком качестве (меньшей эффективности и/или недостаточной безопасности). Интересно отметить, что рассуждения о более низкой эффективности дженерика можно услышать не только от пациентов, но и от специалистов (врачей и фармацевтов). Однако высокая цена оригинального препарата обусловлена тем, что основную часть затрат производителя оригинальной продукции составляют исследования и разработка нового ЛП. На производителей дженериков эти затраты не распространяются, отсюда значительная доля экономии. Кроме того, более низкая цена дженериков обуславливается рыночной конкуренцией.

Подтверждением сказанному может служить рейтинг так называемых Топ-10 ЛП (т.е. 10 лидеров продаж), защищенных патентом (табл. 1). Средняя стоимость упаковки оригинального препарата, относящегося к Топ-10, в России по итогам 2011 г. составила около 23 000 руб. в оптовых ценах. Эти препараты закупались в основном по программе высоkozатратных нозологий (за счет федерального бюджета).

Таблица 1. Топ-10 оригинальных лекарственных препаратов на российском фармацевтическом рынке по итогам 2011 г.

Рейтинг	Торговое наименование
1	Гливек
2	Мабтера
3	Копаксон Тева
4	Анаферон
5	Лантус
6	Герцептин
7	Ребиф–44
8	Ремикейд
9	Коагил VII
10	Эпрекс

Для сравнения ниже приведен рейтинг наиболее продаваемых (за деньги населения,купаемых ЛПУ и по программам льготного обеспечения) дженериков (табл. 2)

Средняя стоимость упаковки препаратов этой группы (табл. 2) составляет около 150 руб. в оптовых ценах.

Таким образом, российский сегмент дженериков характеризуется:

- невысокой долей дженериков в сегменте бюджетных закупок;
- отсутствием четких процедур, гармонизированных с международными требованиями по взаимозаменяемости.

Таблица 2. Топ-10 дженериков на российском фармацевтическом рынке по итогам 2011 г. (объем в руб. опт.)

Рейтинг	Торговое наименование	Производитель	МНН/комбинация
1	Найз	Д-р Редди'с	Нимесулид
2	Но шпа	Санофи	Дротаверин
3	Гемофил М	Бакстер	Фактор VIII
4	Предуктал MV	Сервье	Триметазидин
5	Диротон	Гедеон Рихтер	Лизиноприл
6	Кардиомагнил	Никомед	Ацетилсалициловая кислота + магний
7	Нурофен Плюс	Рекитт Бенкизер	Ибупрофен + кодеин
8	АЦЦ	Гексал	Ацетилцистеин
9	Тропикамид	Ромфарм	Тропикамид
10	Бетасерк	Эббот	Бетагистин

ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ ФАРМРЫНКА

Данные о продажах рецептурных препаратов, за последние 5 лет свидетельствуют о том, что темпы роста сегмента оригинальных препаратов на основных рынках¹ ниже темпов роста дженериков (рис.2). Страны BRICT² показывают более высокую динамику: рост в среднем за последние 5 лет составил:

- дженериков – около 10 %;
- оригинальных – на уровне 6 %.

Рост мирового рынка дженериков составил более 10 %, что выше роста рынка в целом (4 %).

Таким образом, быстроразвивающиеся рынки играют ключевую роль в росте глобальной доли дженериков.

В то же время на российском рынке значимой разницы в трендах объемов продаж дженериков и оригинальных препаратов не отмечается. Рост рынка дженериков составил в 2011 году чуть более 10 %, что соответствует общему росту российского фармрынка. Как видно из рисунка 2, на протяжении наблюдаемого периода тренды развития сегмента дженериков и общего фармрынка совпадают.

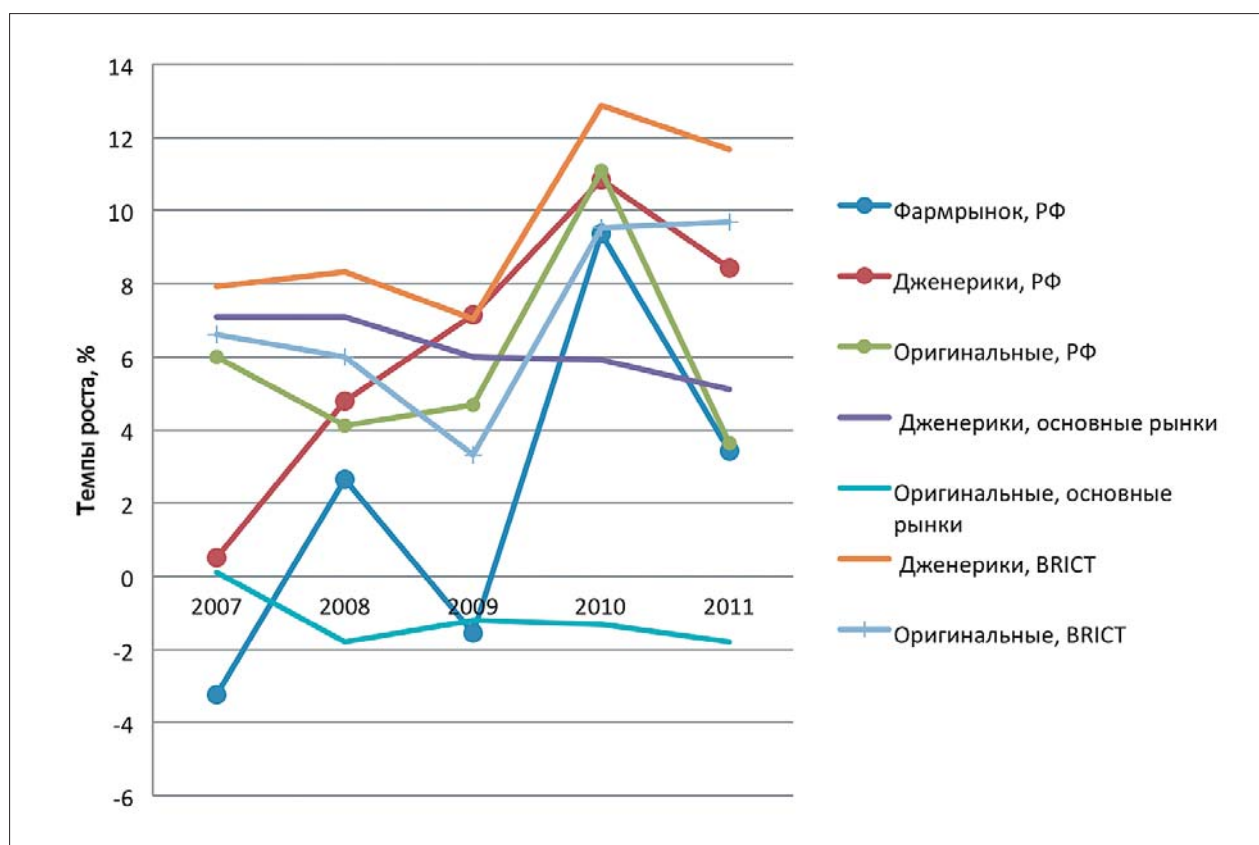


Рис. 2. Динамика рынка дженериков и оригинальных брендируемых препаратов в РФ, в высокоразвитых странах (Топ-8) и в странах BRICT.

¹ Рынок 8 ведущих стран – США, Великобритании, Германии, Канады, Японии, Франции, Италии, Испании.

² BRICT – Бразилия, Россия, Индия, Китай, Турция.

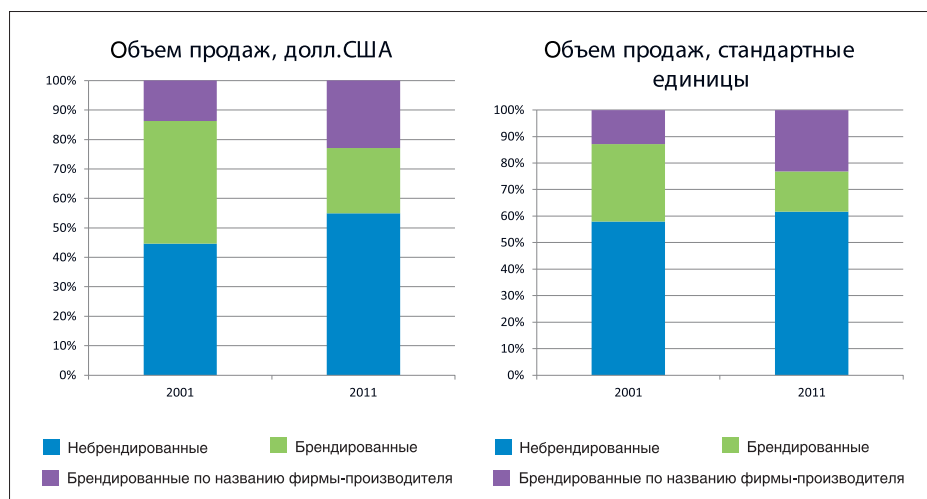


Рис. 3а. Структура рынка дженериков в развитых странах (долл. США при постоянном курсе).

Смещение потребления в сторону дженериков на современном этапе является общемировой тенденцией, связанной, в первую очередь, со стремлением государств оптимизировать свои расходы в сфере здравоохранения. Это подтверждается распределением между брендированными и небрендированными препаратами и изменением структуры рынка дженериков развитых стран.

Доля небрендированных ЛП (рис. 3а) за последние 10 лет на рынках развитых стран увеличилась на 20 % в денежном выражении и на 10 % в натуральном. Более 50 % сегмента дженериков составляют небрендированные препараты (по потреблению).

В России рынок имеет прямо противоположную тенденцию (рис. 3б). За последние 7 лет доля небрендированных препаратов уменьшилась с 23 до 19 % в денежном выражении и с 57 % до 46 % в натуральном выражении.

Итак, согласно приведенным данным, оригинальные брендированные препараты доминируют на развитых рынках, где занимают более 50 %. Истечение срока патентов в ближайшие 5 лет придаст дополнительный импульс росту сегмента дженериков. В США

рост доли дженериков вплоть до 2020 г. будет обусловлен демографической ситуацией, а также высокой стоимостью оригинальных препаратов. В пяти странах ЕС ситуация с дженерикозамещением менее ярко выражена, что позволяет сегменту оригинальных продуктов расти теми же темпами, что и сегмент дженериков.

Российский фармрынок по-прежнему остается привлекательным для бизнеса. За последние 5 лет он вырос на 20 %, в том числе за счет повышения доступности ЛП для населения в рамках государственных программ по обеспечению отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными препаратами. Это нашло отражение в увеличении доли оригинальных брендированных препаратов (в частности, в сегменте ДЛО/ОНЛС (государственные программы по обеспечению отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными препаратами и высокотратные нозологии). Дальнейший рост ожидается в результате проводимых в сфере здравоохранения реформ (внедрение новых принципов обязательного медицинского страхования, реализация программ модернизации здравоохранения в субъектах Российской Федерации и др.), а также за счет роста доходов населения.

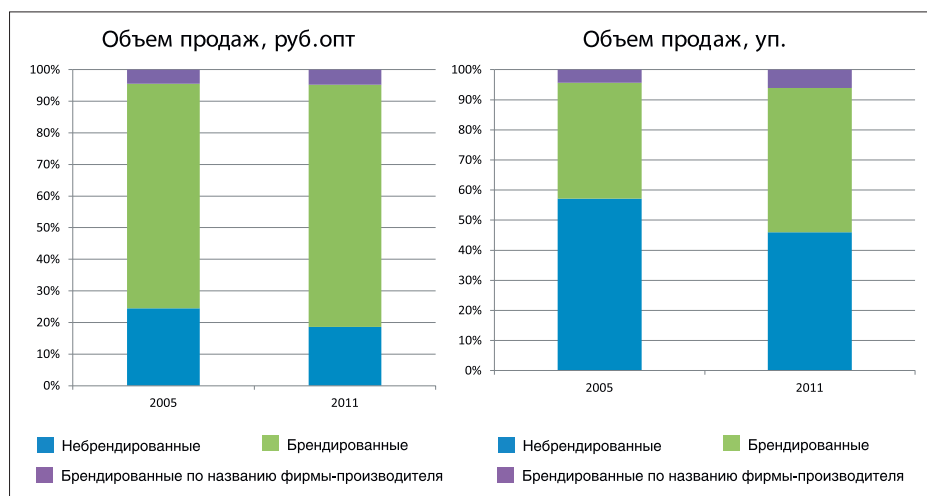


Рис. 3б. Структура рынка дженериков в РФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С точки зрения экономики здравоохранения, дженерики представляются весьма перспективными: их применение позволяет более рационально расходовать государственный бюджет и создавать финансовый резерв для разработки инновационных лекарственных препаратов и медицинских технологий.

В то же время ценовая конкуренция со стороны производителей дженериков подталкивает инновационные компании к созданию принципиально новых, более современных препаратов и методов лечения.

Можно предполагать, что в долгосрочной перспективе произойдет смещение акцентов в сторону потребления небрендированных дженериков в сегменте, который финансируется за счет средств государства, и как следствие усилится конкуренция в этом сегменте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дорофеев В. Л. Подходы к оценке взаимозаменяемости лекарственных средств. Ремедиум. № 12. 2011. С. 51-57.
2. Вольская Е., Коковин Л. Сила и слабость дженериков: российский рынок воспроизведенных препаратов. Ремедиум. № 7-8. 2003. С. 10-13.
3. Талибов О. Б. Дженерики и эквивалентность лекарственных препаратов. URL: <http://www.rusmg.ru/php/content.php?id=919>
4. Федеральный закон Российской Федерации № 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств».

Сведения об авторах:

Денисова Мария Николаевна

ведущий менеджер по оперативным вопросам IMS Health Russia, д-р фарм. наук

Пархоменко Дмитрий Всеволодович

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, временно исполняющий обязанности заместителя руководителя Росздравнадзора, д-р фарм. наук, профессор

Адрес для переписки:

115230, Москва. Варшавское ш, д.47, стр.4

Телефон: +7 (499) 272-0500

E-mail: mdenisova@ru.imshealth.com

POLICY AND MANAGEMENT IN HEALTHCARE

Drug Supply

Generics and their place in drug supply

M. N. Denisova, D. V. Parhomenko

Segmentation of the market of pharmaceuticals based on patent status is discussed. We provide data on the structure and size of Russian pharmaceutical market in comparison with the global market, describe the main trends and prospects for the generic segment and highlight the particular features of the generic segment in Russia.

KEYWORDS: pharmaceutical market, generics.

Физические методы в лечении больных раком кожи

Е. В. Филоненко

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Москва, Россия

Рак кожи занимает одно из лидирующих мест в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения России, что определяет высокую актуальность разработки методов направленных на борьбу с этой нозологией. В настоящее время накоплен большой опыт применения различных вариантов лечения, в том числе физических методов, с помощью которых удается достигать высокой эффективности в борьбе с данным заболеванием. Особого внимания заслуживает метод фотодинамической терапии, основанный на селективном разрушении злокачественных опухолей в результате взаимодействия фотосенсибилизатора, способного селективно накапливаться в опухолевой ткани и лазерного излучения определенной длины волны. В МНИОИ им. П.А. Герцена проведен анализ лечения 538 больных с локализованным первичным и поверхностным рецидивным раком кожи методом фотодинамической терапии, при котором полная регрессия опухолевых очагов при стадии T1N0M0 составила 100 %, при T2N0M0 – 91 %, при поверхностных рецидивных опухолях – 96 %. У 33 больных с диагнозом рак кожи стадии T3-4N0M0 и 61 больной с внутрикожными метастазами рака молочной железы полная регрессия опухолей зарегистрирована в 61 % и 41 % соответственно. В качестве паллиативного лечения у 38 инкурабельных больных с рецидивами рака кожи метод ФДТ показал эффективность для достижения гемостатического, противовоспалительного эффекта и уменьшения экзофитной части опухоли. У 8 пациенток с узловыми подкожными метастазами рака молочной железы метод ФДТ применялся в сочетании с лазерной гипертермией, в результате лечения полная регрессия опухолевых узлов достигнута у 25 % больных, частичная регрессия - у 75 %.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак кожи, внутрикожные метастазы, фотодинамическая терапия.

Ведущей локализацией в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения России является кожа. В последние десятилетия в мире наблюдается значительный рост заболеваемости раком кожи. В России злокачественные опухоли кожи по распространенности занимают у женщин 2-е место (13,7 %, с меланомой –15,6 %) после рака молочной железы (20,1 %), а у мужчин – 3-е место (9,8 %, с меланомой –11,1 %) после опухолей легких (19,9 %) и желудка (9,8 %). Прирост заболеваемости с 1999 по 2009 г. составил 19,17 % у мужчин и 19,99 % у женщин [9]. Большая частота рецидивов, увеличение числа первично-множественных форм ставят это заболевание в ряд важнейших проблем современной медицины.

Выбор тактики лечения больных определяется особенностью клинического течения, локализацией, формой, размерами и количеством злокачественных опухолей кожи, а также наличием осложнений после ранее проведенного лечения. Традиционные методы лечения (хирургическое удаление, лучевая терапия, химио-гормонотерапия) наряду с положительными сторонами, имеют существенные недостатки: могут быть неудовлетворительными результаты лечения, нередко встречаются рецидивы, а в ряде случаев обширных первичных и метастатических поражений кожи не представляется возможным провести адекватное лечение. Все это делает актуальным поиск новых методов терапии опухолей кожи.

В последнее время в связи с развитием медицинской техники всё чаще в лечении злокачественных опухолей кожи применяются физические методы, такие как электрокоагуляция, радиоволновая хирургия, криотерапия, лазеротерапия, фотодинамическая терапия и др.

Электрокоагуляция основана на местном 1,5-2-секундном воздействии тока высокой (1000-1500 КГц) частоты, источником которого служат искровые и электронно-ламповые генераторы. Данный метод может быть использован для удаления эпидермальных опухолей кожи [3].

Радиоволновая хирургия основывается на испарении воды, содержащейся в клетках, под действием высокочастотных радиоволн (3,8МГц). В результате происходит «выпаривание» клеток, непосредственно соприкасающихся с электродом, чем достигается малотравматичное расщепление тканей с минимальным латеральным повреждением [2].

Криотерапия получила распространение в 70-80-е годы XX века как метод удаления эпителиальных опухолей кожи и в настоящее время применяется в отдельных онкологических учреждениях. Чаще всего криодеструкцию жидким азотом используют для лечения базальноклеточного рака кожи в стадии T1N0M0. К недостаткам метода можно отнести сложность контроля за глубиной воздействия и, как следствие, трудно прогнозируемую глубину некроза опухоли [1, 5].

Лазерную терапию используют в целях фототермического разрушения опухолей (коагуляция, испарение или иссечение). Чаще применяют лазерную коагуляцию. Из различных типов лазеров широкое применение в онкодерматологии получили CO_2 -лазеры. При воздействии лазером происходит мгновенный нагрев внутриклеточной жидкости, приводящий к микровзрывам (разрыву клеток). Посредством лазерной коагуляции удаляют небольшие опухоли (размером до 1-2 см), первично-множественные очаги поражения, а также новообразования, локализующиеся в местах, труднодоступных для других методов лечения. Однако частота местного рецидива опухоли при лечении этим методом довольно высока и, по данным разных авторов, составляет от 7 % до 19 % при радикальности выполненной операции не превышающей 85,6 % [1, 8, 10].

Общий недостаток описанных методик – это отсутствие достоверных критериев, позволяющих контролировать полноту удаления опухолевого очага при проведении вмешательства. Врач, определяя полноту удаления опухоли, ориентируется либо на косвенные критерии, либо на субъективные ощущения. В связи с этим эффективность лечения не только в большой степени зависит от опыта специалиста, но и часто трудно прогнозируема.

В онкологии за последние десятилетия с успехом разрабатывается и внедряется **метод фотодинамической терапии (ФДТ)**, основанный на лекарственной фотосенсибилизации опухолей с последующим световым (в том числе лазерным) воздействием, в результате чего достигается селективный некроз новообразования.

ФДТ основана на способности ряда химических веществ-фотосенсибилизаторов селективно накапливаться и удерживаться в ткани злокачественных опухолей. Под действием энергии лазерного излучения в сенсибилизированных клетках и тканях развиваются фотохимические реакции с выделением синглетного кислорода и свободных радикалов, что приводит к гибели и разрушению опухолевых клеток [12, 13]. В результате злокачественная опухоль резорбируется и замещается соединительной тканью с образованием негрубого рубца. Многие фотосенсибилизаторы обладают свойством флуоресцировать при облучении светом определенной длины волны, что в сочетании с их преимущественным накоплением в опухолевой ткани составляет основу флуоресцентной диагностики, которая может с успехом применяться для определения границ опухолевого поражения перед проведением специфического противоопухолевого лечения, а также для выявления скрытых очагов раннего рака на поверхности кожи и слизистой оболочки.

Широкое клиническое применение метода в мире насчитывает около 35 лет, в России – 20 лет. Однако

основы метода были заложены в далеком прошлом. Лечебные свойства солнечного света были описаны еще в античные времена. Геродот по праву считается отцом гелиотерапии, которая применялась для лечения широкого круга заболеваний. Однако фототоксический эффект на живые клетки ряда природных красителей был открыт лишь в 1900 г., когда О. Raab, работая под руководством проф. Н. Tarreiner в Мюнхенском университете, установил, что акридин, инертный в темноте, при облучении его в растворе солнечным светом способен убивать такой одноклеточный организм, как парameция. Метод был апробирован для лечения ряда заболеваний кожи, о чем имелись сообщения в 1903-1905 гг. Тогда же появился термин «фотодинамическое воздействие», а используемые природные красители получили название фотосенсибилизаторов [14, 16].

ФДТ эффективно разрушает опухоль, максимально сохраняя окружающие здоровые ткани. Морфологические исследования изменений в тканях под влиянием ФДТ показали, что при разрушении клеточных элементов сохраняются коллагеновые волокна, т.е. происходит так наз. «коллагенсохраняющий некроз». Механизм действия ФДТ базируется также на том, что в результате фотохимических реакций запускается запрограммированный процесс гибели клеток (апоптоз); кроме того, существенное значение имеют и развивающиеся вторичные эффекты ФДТ, а именно нарушение кровоснабжения опухолевого узла за счет повреждения эндотелия сосудов, и стимуляция иммунного ответа [6, 11]. ФДТ используется при лечении базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи, актинического кератоза, болезни Боуэна, саркомы Капоши, внутрикожных метастазов меланомы и рака молочной железы и др. [15].

В настоящее время ФДТ опухолей кожи широко используется во всем мире в связи с доступностью метода, удобством подведения светового излучения и контроля за результатами лечения. Показаниями к применению ФДТ при злокачественных опухолях кожи являются:

- первичные, рецидивные, остаточные и метастатические опухоли;
- опухоли устойчивые к традиционным методам лечения;
- множественные опухоли;
- опухоли большой площади;
- опухоли, расположенные в сложных анатомических зонах (наружный слуховой проход, веки, крылья носа и т.д.).

Как свидетельствуют данные литературы, ФДТ является оптимальным вариантом лечения, когда важен хороший косметический эффект при высокой онкологической эффективности, например при локализации опухолей в области головы и шеи [7].

Таблица. Экономическая эффективность использования отечественных фотосенсибилизаторов при ФДТ

Наименование препарата	Цена (руб./доза) отечественных препаратов	Оценочная стоимость импортного аналога в эквивалентной дозе (руб./доза)	Оценка годовой потребности в количестве доз препарата в РФ	Общая стоимость отечественных препаратов в год (млн руб.)	Экономия (млн руб./год) за счет использования отечественных препаратов
Фотосенс	3 000*	30 000***	2 000	6,0	54,0
Аласенс	5 000**	44 000****	4 000	20,0	56,0
Итого:	–	–	–	26,0	210,0

*Доза содержит 20 мл препарата фотосенс;

**Доза содержит 1,5 г препарата аласенс;

*** Различные аналоги препарата фотосенс: Photofrin® и Photobarr®, Axcan Pharma, Inc., США;

**** Препарат Gliolan, Medac GmbH, Германия.

Кроме того, к преимуществам ФДТ в сравнении с другими методами консервативного лечения опухолей (лучевая и химиотерапия) относятся:

- Селективное разрушение опухоли.
- Стимуляция неспецифического иммунного ответа.
- Совмещение в одном сеансе диагностической и лечебной процедур.
- Отсутствие резистентности опухоли при многократном воздействии.
- Возможность многократного применения метода без отрицательного влияния на здоровые органы и ткани.
- Экономическая эффективность при использовании отечественных фотосенсибилизаторов и лазерной аппаратуры.

В таблице приведены данные по экономической эффективности метода с учетом стоимости двух отечественных фотосенсибилизаторов, но без учета разницы в стоимости отечественной и зарубежной лазерной аппаратуры и расходного материала к ней [4].

В настоящее время в мире и в России накоплен большой опыт применения ФДТ с использованием различных классов фотосенсибилизаторов. Поскольку производные гематопорфирина стали первыми фотосенсибилизаторами для ФДТ, большинство литературных данных, касающихся данного метода, получено с применением препаратов этой группы (фотофрин I и фотофрин II в США; фотосан в Германии; фотогем в России). В мире накоплен богатый опыт использования производных гематопорфирина для флуоресцентной диагностики и ФДТ рака кожи. Препараты других групп, как правило, по своим характеристикам и фотодинамической активности сравниваются с производными гематопорфирина.

Другим распространенным в настоящее время препаратом для диагностики и лечения рака кожи является 5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК). Это вещество под разными торговыми названиями производят ряд фирм (левулан в США, аласенс в России, и др.). В экспериментальных работах высокие уровни флуоресценции 5-АЛК-индуцированного протопорфирина IX (ППИХ) наблюдались как при использовании свободной 5-АЛК, так и ее эфиров. Были получены хорошие клинические результаты при проведении ФДТ с

данными препаратами. В последних клинических испытаниях, оценивающих применение ФДТ с местной аппликацией Р-1202 (метилового эфира 5-АЛК) – препарата, разработанного фирмой PhotoCure (Норвегия), – была показана эффективность этого метода при лечении поверхностных опухолей кожи. Высокий процент полной регрессии опухолей может быть связан с возрастанием в очаге поражения продукции ППИХ под действием Р-1202. Более того, в нормальной коже при применении Р-1202 накапливается значительно меньшее количество ППИХ, что свидетельствует о высокой селективности накопления фотосенсибилизатора в опухоли [17].

В последние годы ведутся активные исследования по использованию производных фталоцианина в качестве фотосенсибилизаторов для ФДТ. Главными преимуществами этих соединений являются их химическая однородность, растворимость, поглощение света в длинноволновой части спектра (675–680 нм), высокий коэффициент экстинкции и высокий квантовый выход синглетного кислорода. Российский препарат фотосенс, относящийся к данному классу, тоже имеет ряд преимуществ перед фотосенсибилизаторами первого поколения, созданных на основе производных гематопорфирина: препарат обладает высокой фотодинамической активностью в красной области спектра и имеет пик поглощения на длине волны, для которой ткани являются более «прозрачными» для лазерного излучения, что дает возможность лечить более глубоко расположенные опухоли.

Большой интерес в качестве фотосенсибилизаторов вызывают производные хлорина. В России проведены исследования соединений хлоринового ряда с целью создания на их основе лекарственных форм. Была разработана технология извлечения из растительного сырья комплекса биологически активных хлоринов, которые содержат в качестве основного компонента хлорин е6. В результате были созданы фотосенсибилизаторы второго поколения – радахлорин и фотодитазин, которые способны разрушать опухоль при возбуждении светом с длиной волны 662 нм. Препараты имеют высокий квантовый выход синглетного кислорода, высокую флуоресцентную контрастность опухоль/норма, а также быструю

фармакокинетику, позволяющую сократить время соблюдения светового режима после введения фотосенсибилизатора до 3-4 дней.

В МНИОИ им. П.А.Герцена методики ФДТ с использованием отечественных фотосенсибилизаторов (фотогем, фотосенс, радахлорин, фотодитазин и аласенс-индуцированный ППХ) разрабатываются и применяются для лечения больных со злокачественными первичными, рецидивными и метастатическими опухолями кожи с 1992 г. В настоящее время определены оптимальные параметры ФДТ в зависимости от стадии заболевания, а также от формы роста и локализации опухоли, отработаны показания и противопоказания к назначению ФДТ, сроки проведения диагностических и лечебных мероприятий и т.д. Разработанные методики были с успехом применены для лечения более десяти тысяч пациентов.

Лечение первичного рака кожи стадии T1-T2N0M0 и поверхностного рецидивного рака проводится по методике однокурсовой ФДТ с внутривенным введением фотосенсибилизаторов короткого действия (в основном хлоринового ряда) или, при поверхностных опухолях, методика многокурсовой ФДТ с местной аппликацией мази аласенс. Для лечения больных с множественными очагами опухолевого роста нами разработана методика ФДТ с использованием одновременно двух препаратов разных классов (фотогем или препараты на основе хлорина и аласенс), позволяющая достичь наибольшего селективного некроза опухоли за счет преимущественного накопления одного из препаратов в сосудах опухоли, а другого – в опухолевых клетках. При любой из перечисленных методик сеанс лазерного облучения при поверхностных первичных и рецидивных опухолях проводят путем дистанционного облучения, тогда как при узловых формах возможно применение инвазивной или неинвазивной методики интратканевого облучения.

Проведенный нами анализ эффективности ФДТ у 538 больных базальноклеточным раком кожи стадии T1-T2N0M0 и поверхностным рецидивным раком показал следующее: полная регрессия опухоли у больных раком стадии T1N0M0 зарегистрирована в 100 % наблюдений, стадии T2N0M0 – в 91 %, у больных с поверхностным рецидивом – в 96 %. Период наблюдения за больными составил от 1 до 12 лет. Рецидив в сроки от 1 года до 3 лет диагностирован у 4 % больных, для лечения рецидива всем больным были выполнены повторные курсы ФДТ с полным эффектом.

При лечении больных раком кожи стадии T3-T4N0M0, а также внутрикожных метастазов рака молочной железы с множественной мелкоузловой формой роста или ракового лимфангита большой площади применяют методику пролонгированной ФДТ с фракционированием дозы лазерного облучения. Необходимость разработки данной методики объясняется

тем, что при этих заболеваниях проведение ФДТ с использованием стандартных доз лазерного облучения приводит к обширному и глубокому некрозу опухоли и окружающих тканей, вызванному одномоментным применением терапевтической дозы лазерного излучения по всей поверхности опухоли; как следствие возможно резкое ухудшение общего состояния пациента с развитием у него болевых реакций, а также интоксикации, обусловленной всасыванием продуктов некроза опухоли большой площади. Применение пролонгированной ФДТ повышает эффективность лечения инфильтративных злокачественных опухолей кожи, имеющих площадь поражения 100 см² и более, за счет снижения риска непосредственных и отдаленных осложнений. Оптимизация режима ФДТ достигается путем фракционирования терапевтической дозы лазерного облучения. Суть метода в том, что снижают разовую дозу облучения (плотность энергии в расчете на один сеанс), чтобы исключить развитие местных осложнений и одномоментного обширного некроза в зоне ФДТ, но при этом общую курсовую дозу делают больше стандартной за счет удлинения курса лечения до 7-10 сеансов. Фотодинамический эффект при многократном ежедневном лазерном облучении развивается постепенно, с медленной резорбцией опухоли и минимальным повреждением окружающих тканей. Развитию противоопухолевого эффекта при пролонгированном световом воздействии способствует свойство фотосенса длительно (до 7-10 дней) удерживаться в терапевтической концентрации в опухолевой ткани, что подтверждается данными флуоресцентной диагностики.

Пролонгированная ФДТ с препаратом фотосенс и фракционированием дозы лазерного облучения была проведена у 94 больных: с базально - клеточным раком кожи T3-T4N0M0 (33 больных) и с внутрикожными метастазами рака молочной железы (61). Площадь очагов рака кожи составляла от 9 до 60 см², площадь внутрикожных метастазов рака молочной железы – от 40 до 500 см². У 21 из 33 больных раком кожи опухоль локализовалась в области головы и шеи. У всех пациентов с внутрикожными метастазами рака молочной железы раковый лимфангит выявлялся в области послеоперационного рубца передней грудной стенки. В группе больных раком кожи полная регрессия опухоли наблюдалась в 61 % случаев, частичная регрессия – в 22 %, ограниченная регрессия – в 17 %; в группе больных с внутрикожными метастазами рака молочной железы – в 41 %, в 36 % и в 23 % соответственно. Срок безрецидивного наблюдения составлял до 6 лет. Больным с частичной регрессией опухоли проводились повторные курсы ФДТ.

Пролонгированная ФДТ с фотосенсом эффективна также в качестве паллиативного лечения у инкурабельных больных с местно-распространенными реци-

дивными опухолями. В данной клинической ситуации ФДТ выполняется для достижения гемостатического и противовоспалительного эффекта и уменьшения экзофитной части опухоли. В группе из 38 больных с рецидивами рака кожи головы после ранее выполненного хирургического лечения (моноблочные резекции опухоли, мягких тканей и костных структур черепа с пластикой) у всех пациентов отмечался гемостатический эффект после первых сеансов облучения, а также ослабление болевого синдрома и уменьшение опухолевой массы после окончания ФДТ. Стабилизация опухолевого процесса произошла у 28 % больных. Максимальный срок наблюдения – 3,5 года.

При узловых формах злокачественных опухолей кожи и подкожно расположенных опухолях должны применяться комбинированные методики лечения. Один из вариантов такого лечения – сочетанное применение ФДТ и лазерной гипертермии с низкотемпературной протекцией здоровых тканей. Использование гипертермии в онкологии основывается на большей термоповреждаемости опухолей по сравнению со здоровыми тканями. Это можно объяснить тем, что опухолевые ткани хуже снабжаются кровью, и потому у них снижена способность к теплоотдаче. Недостаточное кровоснабжение ведет также к гипоксии клеток. Гипоксические клетки обладают наибольшей термочувствительностью из-за характерных для них низких величин рН и недостатка питательных веществ. Таким образом, при гипертермии повреждаются в первую очередь гипоксические участки опухоли. В то же время участки опухоли с развитой сетью кровеносных сосудов и, соответственно, хорошо оксигенированные более чувствительны к ФДТ, что и является предпосылкой и обоснованием для сочетанного применения гипертермии и ФДТ.

В МНИОИ им. П.А.Герцена была разработана методика неинвазивной контактной внутритканевой сочетанной ФДТ и лазерной гипертермии с низкотемпературной протекцией здоровых тканей для лечения больных с узловыми формами метастазов рака молочной железы, локализованных в коже и подкожно-жировой клетчатке.

Суть методики заключается в использовании оригинального устройства с низкотемпературной протекцией здоровых тканей. На его проксимальном конце фиксируется световод, идущий от двух источников света (675 нм для ФДТ и 808 нм для лазерной гипертермии). Дистальный конец устройства представлен сапфировой линзой, которая пропускает свет и предназначена для охлаждения кожных покровов в зоне контакта с устройством; охлаждение, в свою очередь, уменьшает или полностью исключает болевые реакции и препятствует разрушению неизменной кожи над опухолевым узлом. Линза охлаждается благодаря потоку ледяной жидкости внутри применяемого устройства во время проведения сеанса лечения.

Охлаждение кожи не только делает процедуру безболезненной, но и позволяет подводить глубоко в ткани в месте расположения опухолевого очага более высокие дозы лазерного излучения, чем при традиционных вариантах лазерного облучения.

При увеличении глубины происходит нарастание температуры тканей в результате лазерной гипертермии; максимум (44°C) достигается на глубине 2-5 мм, далее температура падает вследствие поглощения тканями лазерного излучения и снижения его интенсивности при увеличении глубины.

По данной методике было пролечено 8 пациенток с подкожными метастазами рака молочной железы. Ранее этим больным проводились неоднократные курсы полихимиотерапии (от 2 до 12; в среднем 6), на фоне которых происходило прогрессирование опухолевого процесса в виде увеличения имеющихся метастатических узлов и появления новых. Всего было диагностировано и пролечено 29 опухолевых очагов (от 1 до 8 у разных пациенток). Максимальный размер опухолей по плоскости был от 0,5 до 5,0 см, при этом толщина опухолевого узла или инфильтрата не превышала 0,7 см. Определение размеров очагов и разметку перед проведением лечения осуществляли под контролем УЗИ.

В результате лечения у двух больных (25 %) произошла полная регрессия очагов опухоли, у шести (75 %) наблюдалось уменьшение опухолевых очагов: частичная регрессия имела место у двух больных, ограниченная регрессия – у четырех, что было подтверждено данными УЗИ.

Также ФДТ с успехом применяется для повышения абластики во время хирургического лечения с использованием моноблочных резекций у больных раком кожи, инфильтрирующим мягкие ткани и костные структуры черепа. Хирургический резекционный этап дополняется облучением всего операционного поля с целью предупреждения рецидива заболевания.

Таким образом, накопленный в мире и в России опыт применения ФДТ свидетельствует о высокой эффективности этого метода лечения больных со злокачественными опухолями кожи. При локализации опухолей в области кожи головы и шеи при равных онкологических результатах с другими видами противоопухолевого лечения, он обладает наилучшим косметическим эффектом, что ставит его на первый план при выборе метода лечения локализованных опухолей данной локализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галил-Оглы Г. А., Молочков В. А., Сергеев Ю. В. Дерматоонкология. М.: Медицина для всех. 2005. 872 с.
2. Дубенский В. В., Редько Р. В., Гармонов А. А. Новообразования кожи в практике дерматовенеролога. Под ред. В. В. Дубенского. Тверь: ООО Изд-во «Триада». 2002. 148 с.
3. Ламоткин И. А. Опухоли и опухолеподобные поражения кожи: атлас. М.: Изд-во «Бином», «Лаборатория знаний». 2006. 166 с.

4. Ворожцов Г. Н., Кузьмин С. Н., Лукьянец Е. А. Отчет ФГУП «ГНЦ «НИОПИК» по итогам 2010 г. на ежегодном семинаре по выполнению научно-технической программы «Освоение в клинике и дальнейшее развитие методов флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии заболеваний различного генеза с использованием препаратов фотосенс и аласенс и их модификаций». М. 29.11.2010 г.
5. Пискалова Т. П. Сравнительная характеристика некоторых методов лечения базально-клеточного рака кожи. Альманах клин. мед., т. IX: Проллиферативные заболевания кожи. Под ред. В.И. Шумского. М.: МОНИКИ. 2006. С.105-109.
6. Странадко Е. Ф., Астраханкина Т. А. Фотодинамическая терапия рака кожи. М.: 1996. 11 с.
7. Странадко Е. Ф., Скобелкин О. К., Ворожцов Г. Н. и др. Пятилетний опыт клинического применения фотодинамической терапии. Рос. онкол. журн. 1998. №4. С.13-18.
8. Федорова В. Н., Горбатова Н. Е., Потапенко А. Я. и др. Физические основы использования лазерного излучения в медицине: Краткий курс лекций. Задачи. Учеб. пособие. М.: УНПЦ «Энергомаш». 2002. 64 с.
9. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В., Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). М.: 2011. 260 с. С. 4-44
10. Шлеве М. Криохирургия. Секреты дерматологии. Под ред. Д. Е. Фитцпатрика, Д. Л. Элинга. Пер. с англ. М.-СПб: Изд-во «Бином», «Невский Диалект». 1999. С.394-397.
11. Agarwal R., Korman N. J., Mohan R. R. et al. Apoptosis is an early event during phthalocyanine therapy-induced ablation of chemically induced squamous papillomas in mouse skin. Photochem Photobiol. 1996, 63, 4, 547-552.
12. Kalka K., Merk H., Mukhtar H. Photodynamic therapy in dermatology. J. Am. Acad. Derm., 2000, 42, 3, 389-413.
13. Luksiene Z. Photodynamic therapy: mechanism of action and ways to improve the efficiency of treatment. Medicina (Kaunas) 2003, 39, 12, 1137-1150.
14. Raab O. Ueber die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusorien. Z. Biol. 1900, 39, 524-529.
15. Rhodes L.E., de Rie M., Enstrom Y. et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinic acid vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. Arch. Dermatol. 2004, 140, 1, 17-23.
16. Tappeiner H., Jesionek A., Therapeutische Versuche mit fluoreszierenden Stoffen. Munch. Med. Wochenschr. 1903, 50, 2042-4.
17. Yousef A., Boccara O., Moyal-Barracco M. et al. Incomplete efficacy of 5-aminolevulinic acid (5 ALA) photodynamic therapy in the treatment of widespread extramammary Paget's disease Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 2012, 28, 1, 53-55.

Сведения об авторе:

Филоненко Елена Вячеславовна

руководитель отделения ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, д-р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д.3

Телефон: +7 (495) 945-8660

E-mail: elena.filonenko@list.ru

POLICY AND MANAGEMENT IN HEALTHCARE

Medical Care

Physical methods in the treatment of skin cancer patients

E. V. Filonenko

Skin cancer holds one of the leading positions in the general structure of the prevalence of malignant tumors in Russia, and therefore the development of new methods for its management remains a high priority. There is now a large body of evidence pertaining to various treatment options, including physical methods, which are highly effective for the treatment of this disease. In particular, photodynamic therapy is a method based on selective destruction of malignant tumors due to interaction between a photosensitizing agent capable of selective accumulation in the tumor and a laser beam of particular wave length. 538 patients underwent treatment for localized primary and recurring surface skin cancer using photodynamic therapy at Gertsen Research Institute of Oncology. Complete regression of the tumor was achieved in 100% of patients at stage T1N0M0, 91% at T2N0M0 and 96% of patients with recurring surface growth. Among 33 patients with skin cancer at stage T3-4N0M0 and 61 patients with intracutaneous metastases of breast cancer, complete regression was achieved in 61% and 41% of patients, respectively. As a palliative treatment in 38 patients with incurable recurring skin cancer, PDT proved effective in achieving a hemostatic and anti-inflammatory effect and reducing exophytic growth. PDT was used in conjunction with laser hyperthermia in 8 patients with subcutaneous metastatic nodules of breast cancer, with complete regression of cancerous nodules in 25% and partial regression in 75% of patients.

KEYWORDS: skin cancer, intracutaneous metastases, photodynamic therapy.

Разработка и внедрение автоматизированной технологии оценки качества жизни онкологических больных

Ю. И. Штевнина¹, С. Л. Швырёв¹, Т. В. Зарубина¹, В. И. Широкоград², Д. В. Долгих²

¹ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Москва, Россия

² Московская городская онкологическая больница № 62, Москва.

В статье описаны международные разработки в области информационных технологий для оценки качества жизни. Также представлена новая автоматизированная технология исследования качества жизни онкологических больных на основе анкетирования, разработанная авторами и внедренная на клинической базе МГОб № 62. Инструментом оценки качества жизни был выбран общий опросник EORTC QLQ-C30 и его дополнительные модули. Для автоматизации передачи данных из заполненных пациентами анкет была использована база данных госпитальной информационной системы и специальное программное обеспечение для потокового распознавания изображений. Результаты обработки опросников поступают на автоматизированное рабочее место врача в виде отчетных форм однократного и динамического исследований, а данные по групповой оценке – в форме интерактивных информационных панелей или в виде отдельного модуля по формированию запросов к базе данных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: качество жизни; автоматизированная оценка; EORTC QLQ-C30, онкологические больные.

Вопросы, связанные с качеством жизни онкологических больных, являются одними из основных в современной клинической практике. Следовательно, комплексная субъективная оценка самочувствия пациента требует тщательного изучения. Традиционные методы диагностики зачастую оказываются недостаточными для оценки полного спектра связанных с заболеванием проблем у онкологических пациентов. Наряду с диагностическими показателями, качество жизни (КЖ), как «интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования здорового или больного человека, основанная на его субъективном восприятии» [1], является одним из надежных критериев оценки результатов лечения, дополняет характеристику патологического процесса у онкологических больных, его динамики и дает ценную информацию о реакции пациента на болезнь и проводимую терапию. Вовремя полученные результаты исследования качества жизни могут способствовать индивидуализации лечебного подхода и уточнению прогноза.

Первоначально исследования качества жизни проводились в рамках клинических испытаний, но в последнее время различные медицинские специалисты все больше стремятся включать оценку качества жизни в повседневную клиническую практику. Существует целый ряд возможностей для использования метода исследования КЖ в онкологии. Так, результаты индивидуального мониторинга состояния больного имеют большое значение при выборе тактики лечения

и оценке его эффективности, прогнозировании показателей выживаемости, экспертизе эффективности реабилитационных программ и новых лекарственных препаратов, а также при проведении фармакоэкономических расчетов [1].

Достаточно трудоемкий процесс сбора и обработки данных может быть упрощен благодаря современным информационным технологиям, которые находят все большее применение в различных отраслях медицины и здравоохранения. Онкологическая служба не является исключением. Врач получает возможность на различных этапах работы визуализировать и объективизировать качественную информацию, создавать и поддерживать банк данных, сопряженный с различными информационными медицинскими системами, иметь доступ к экспертным системам постановки диагноза.

Внедрение новых информационных технологий дает возможность специалистам-медикам не только своевременно получить информацию о психоэмоциональном состоянии и качестве жизни больного, но и обеспечить информационную поддержку принятия отдельных врачебных и управленческих решений.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ В МЕЖДУНАРОДНОЙ ПРАКТИКЕ

Научные разработки удобного и надежного программного обеспечения для автоматизированной

оценки КЖ активно начали проводиться только последнее десятилетие. На сегодняшний день широкое распространение в Европе получила система «Computer-based Health Evaluation System» (CHES), разработанная в Медицинском университете Инсбурга (Австрия) членами Европейской организации по исследованию и лечению рака, входящими в Группу по исследованию качества жизни (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Group – EORTC QLQ), в частности Й. Гизингером (Johannes Giesinger) Г. Румпольдом (Gerhard Rumpold) и Б. Хольцнером (Bernhard Holzner), а также, компанией «Evaluation Software Development» (ESD) [2, 3]. Одним из элементов этой системы является специальное программное обеспечение для планшета с сенсорным экраном, с помощью которого пациент заполняет анкету. Кроме того, система имеет базу данных (MySQL или Oracle) для хранения психосоциологических и медицинских результатов, а также программный модуль, который позволяет визуализировать результаты оценки в легко доступной графической форме. Первая английская версия была выпущена в ноябре 2010 г. и уже внедрена в поликлинические и стационарные отделения нескольких больниц Австрии, Германии и Италии. Система послужила удобным инструментом для проведения целого ряда клинических исследований [4, 5, 6, 7]. В части из них разработанное приложение было использовано для мониторинга параметров качества жизни пациентов, находящихся в домашних условиях [8, 9]. Система осуществляла «оповещение» врача о состоянии здоровья пациента, чтобы в случае появления жалоб могла быть оказана своевременная помощь.

Второй похожий проект был разработан голландскими учеными (Irma Verdonck-de Leeuw, Remco de Bree, Pim Cuijpers, René Leemans), также являющимися членами EORTC QLQ [10]. Созданная ими компьютерная система по сбору и анализу данных «OncoQuest» внедрена в настоящее время в повседневную клиническую практику медицинского центра в Амстердаме. Пациенты самостоятельно заполняют необходимые опросники с помощью сенсорного экрана (по оценкам авторов, это занимает в среднем 9 минут), после чего результаты обрабатываются в режиме реального времени и становятся доступными для анализа на рабочем месте врача в консультативном кабинете в виде графических профилей.

Сообщалось также об успешном использовании компьютерных технологий при индивидуальной оценке КЖ онкологических больных в специализированных клиниках Великобритании [11, 12]. Пациенты отмечали, что с внедрением данной методики врачи во время консультативного приема стали уделять больше внимания вопросам, связанным с пов-

седневной деятельностью и эмоциональным состоянием больного.

Еще один вариант проведения автоматизированной оценки КЖ, учитывающий различия в уровне грамотности пациентов и их опыте работы на компьютере, предложили исследователи из США [13]. В трех онкологических медицинских центрах Чикаго для заполнения пациентами опросников были установлены мониторы со специальной мультимедийной программой – «The Talking Touchscreen». Для людей с низким уровнем грамотности было создано максимально удобное аудио и видео сопровождение каждого вопроса анкеты и ответов к нему.

Все большее распространение получают веб-технологии для автоматизации процесса исследования КЖ пациентов, находящихся в домашних условиях. С помощью разработок в этой области врач или другой медицинский специалист имеет возможность контролировать основные параметры самочувствия пациента в ключевые моменты времени и в случае необходимости своевременно связаться с ним для оказания помощи. К данным разработкам относятся приложения «Patient Viewpoint» [14], а в педиатрии – «KLIK PROfile» [15].

В России заинтересованность в оценке качества жизни как в повседневной клинической практике, так и в научных исследованиях выражена не меньше. Но, к сожалению, аналогичных внедрений в лечебно-профилактических учреждениях пока нет. Нужно отметить, что, несмотря на активные разработки программного обеспечения за рубежом, системный подход к информатизации оценки КЖ больных, в том числе онкологических, до сих пор отсутствует. Это является одной из причин недостаточно широкого использования оценки КЖ в повседневной клинической практике и за рубежом и в России. Таким образом, изложенные сведения в целом свидетельствуют об актуальности описываемой в настоящей статье работы по созданию автоматизированной технологии на базе специализированного онкологического стационара.

РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ ТЕХНОЛОГИИ В МОСКОВСКОЙ ГОРОДСКОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЕ №62

Процесс разработки и внедрения включает следующие основные этапы:

- 1) выбор инструмента исследования;
- 2) составление и согласование регламента проведения оценки КЖ;
- 3) техническая реализация автоматизированной технологии (написание технического задания, программирование, настройка приложений и оборудования);
- 4) анализ полученных данных и интерпретация результатов.

Выбор инструмента исследования

Для получения надежных и сопоставимых данных и их дальнейшего применения в клинической практике следует использовать стандартные инструменты оценки КЖ [1]. Они должны быть простыми, надежными, краткими, чувствительными, понятными и объективными. Среди инструментов исследования КЖ общеприняты и распространены в международной практике опросники, заполняемые больными. С 1995 г. во Франции функционирует международная некоммерческая организация, изучающая КЖ – MAPI Research Institute, основной координатор всех исследований в области КЖ; также в обязанности этой организации входит всесторонний анализ предложенных опросников, их регистрация и внесений предложений по усовершенствованию.

В зависимости от области применения опросники делятся на группы: 1) общие опросники (для детей и взрослых); 2) специальные опросники (специфичные для отдельных областей медицины; для отдельных нозологий; для определенного состояния) [1].

Общие опросники оценивают КЖ, охватывая физическое, психологическое здоровье и социальное функционирование, но без учета специфических для заболевания симптомов, что позволяет использовать их для оценки КЖ как здоровых, так и больных.

К наиболее распространенным общим опросникам, имеющим валидизированную русскую версию, относятся: EuroQol EQ-5D [16]; MOS SF-36 [17]; NJQoL-29 [18]; Sickness Impact Profile (SIP) [19]; Quality of Life Index [20].

В большинстве онкологических исследований применяют специальные опросники, причем чаще всего следующие: 1) опросник Европейской организации по исследованию и лечению рака – EORTC QLQ-C30 [21, 22]; 2) опросник для функциональной оценки результатов лечения рака – Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) [23]. Оба опросника являются модульными, т.е. имеется базовый опросник, а к нему может быть добавлен модуль – несколько дополнительных специфичных вопросов, составленных с учетом того или иного типа рака или программы лечения.

Для автоматизированной оценки КЖ в специализированном стационаре нами был выбран опросник EORTC QLQ-C30 и его модули благодаря наличию следующих преимуществ:

- 1) разработан крупной и известной организацией; широко используется в международных исследованиях в Европе, Канаде и США [24];
- 2) апробирован во многих международных клинических исследованиях [21, 25, 26],

3) является специальным опросником для онкологических больных;

4) существует валидизированная русская версия опросника;

5) структура опросника имеет не только функциональную шкалу, но и симптоматическую (в отличие от FACT-G);

Современная 3-я версия содержит 30 вопросов и включает:

- пять функциональных шкал – физическая функция (ФФ), ролевая функция (РФ), когнитивная функция (КФ), эмоциональная функция (ЭФ) и социальная функция (СФ);
- шкалы симптоматики – усталость (У), тошнота/рвота (Т/Р) и боль (Б);
- шкалы общего статуса здоровья (ОСЗ);
- шесть одиночных пунктов – бессонница (БС), потеря аппетита (ПА), запор (З), понос (П), диспноэ (Д), финансовые трудности (ФТ).

Современная версия FACT-G включает 27 вопросов и оценивает КЖ по 4 шкалам: физического, социального (включая семейное), эмоционального функционирования и благополучия в повседневной жизни [23, 27].

6) процесс получения опросника у разработчиков достаточно прост и бесплатен;

7) содержит оптимальное количество вопросов, что удобно для заполнения пациентами.

На сегодняшний день разработаны и внедрены в госпитальную информационную систему модули для опухолей головы и шеи, рака предстательной железы

Модули опросника EORTC QLQ-C30

Наименование модуля	Заболевание
EORTC QLQ-BR23	Рак молочной железы
EORTC QLQ-BLS24/BLM30	Рак мочевого пузыря (незаверш., 3-й этап)
EORTC QLQ-BN20	Опухоли головного мозга
EORTC QLQ-CR29	Колоректальный рак
EORTC QLQ-OES18	Рак пищевода
EORTC QLQ-H&N35	Опухоли головы и шеи
EORTC QLQ-BM22	Метастазы в костной ткани
EORTC QLQ-OV28	Рак яичника
EORTC QLQ-PR25	Рак предстательной железы
EORTC QLQ-EN24	Эндометриальный рак
EORTC QLQ-LC13	Рак легкого
EORTC QLQ-OG25	Пищеводно-желудочный рак
EORTC QLQ-HCC18	Гепатоцеллюлярная карцинома
EORTC QLQ-MY20	Множественная миелома
EORTC QLQ-CX24	Рак шейки матки
EORTC QLQ-C15-PAL	Паллиативная терапия
EORTC QLQ-STO22	Рак желудка
EORTC QLQ-INFO25	Информационный модуль

и инвазивного рака мочевого пузыря. На следующем этапе планируется внедрение модулей для рака легкого и молочной железы. В таблице приведен перечень доступных дополнительных модулей EORTC QLQ-C30 для различных заболеваний.

Организация внедрения автоматизированной технологии

Внедрение технологии оценки КЖ и сбор данных производился на базе Московской городской онкологической больницы № 62 (МГОб № 62), приоритетным направлением которой является оказание медицинской помощи больным с онкологической и пограничной патологией различных органов и систем. В настоящее время технология используется в отделении опухолей головы и шеи, урологическом и двух хирургических отделениях.

Для организации внедрения был подготовлен регламент, который после согласования с главным врачом был принят к исполнению. В нем описан следующий порядок проведения анкетирования (рис. 1). При поступлении пациента в отделение постовая (или старшая) медсестра распечатывает (из приложения, включенного в состав автоматизированного рабочего места (АРМ) постовой медсестры) и передает пациенту для заполнения экземпляр общего опросника EORTC QLQ-C30 и при необходимости дополнительного модуля. При выписке пациента, который был ранее анкетирован при поступлении, постовая медсестра вновь распечатывает и передает пациенту для повторного заполнения по одному экземпляру общего опросника и при необходимости дополнительного. В случае амбулаторного приема врач распечатывает бланки анкеты в АРМе врача. Согласно требованиям разработчиков, при повторном анкетировании интервал между опросами должен составлять не менее 7 дней. Правила заполнения приведены на каждом распечатанном бланке анкеты.

Пациент самостоятельно отвечает на поставленные вопросы, чем достигается большая объективность информации. От врача требуется в некоторых случаях пояснение вопроса, оказавшегося непонятным больному.

На следующем этапе медсестра собирает заполненные анкеты и передает в отдел медицинской статистики, где проводится их сканирование, распознавание и экспорт результатов в базу данных госпитальной автоматизированной информационной системы (ГАИС). Для наиболее эффективной реализации данного этапа в отделе установлен поточный сканер и на рабочем месте сотрудников установлена программа ABBYY FormReader (описание программы см. ниже). Сразу после экспорта результаты исследования становятся доступными для просмотра и распечатки в виде отчетных форм, запросов к базе данных и интерактивных панелей.

Использованные технические средства

Распечатка анкет, ввод, хранение и обработка информации, просмотр и распечатка отчетных форм с результатами анкетирования обеспечивались техническими и программными средствами госпитальной информационной системы «АСКЛЕПИУС», которая была установлена на 350 рабочих местах во всех подразделениях МГОб № 62.

АРМ постовой медицинской сестры клинического отделения обеспечивает регистрацию перемещений пациента из одного подразделения стационара в другое и на основе этих данных позволяет формировать ежедневную отчетно-статистическую документацию. Параллельно, описываемое АРМ обеспечивает возможность ведения персональных (на каждого пациента) форм текущего состояния пациента, а также реализует возможность распечатки бланков, в том числе общего и дополнительных опросников КЖ.



Рис.1. Основные этапы автоматизированной технологии оценки КЖ.

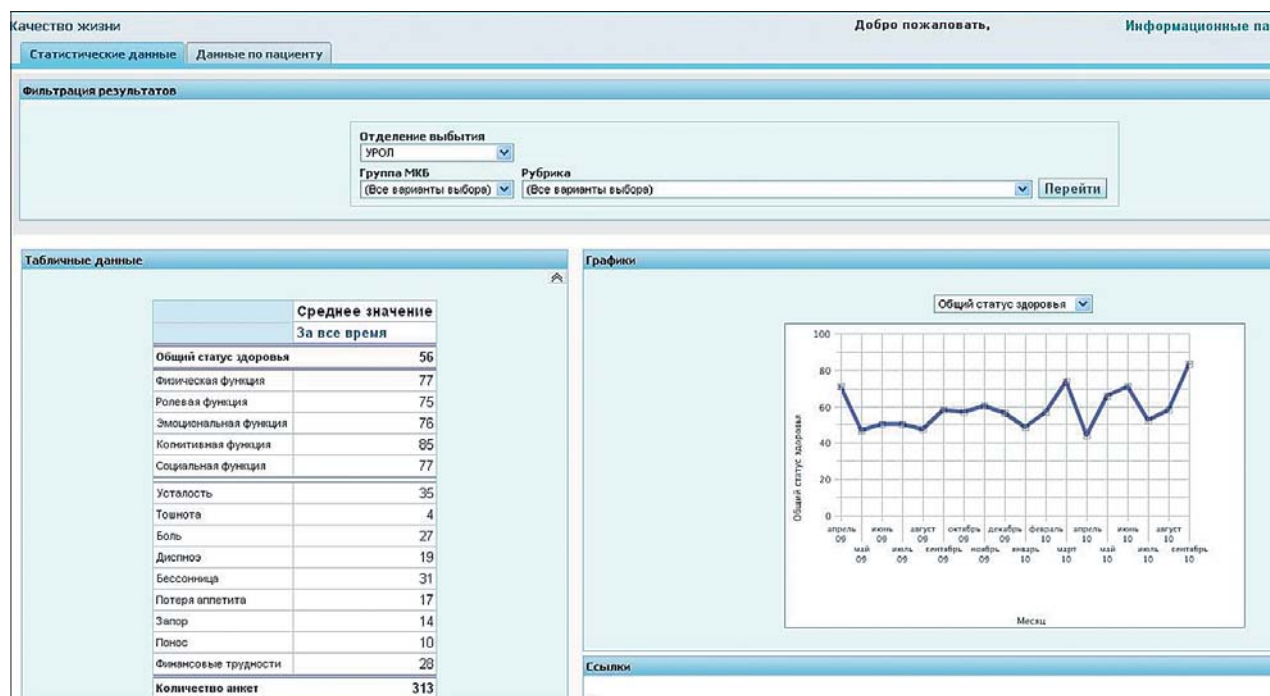


Рис. 2. Интерактивные панели «Качество жизни» (платформа Oracle Business Intelligence).

Визуализация и анализ результатов оценки параметров КЖ осуществляются с помощью разработанного модуля в АРМе врача, где имеются стандартизованные отчетные формы однократного и динамического исследования для последующего документирования результатов оценки КЖ в истории болезни пациента. АРМ врача обеспечивает обслуживание лечебно-диагностического процесса в коечном отделении стационара. Наряду с формированием общепринятого перечня медицинской документации, оформляемой лечащим врачом, система предоставляет также возможность просмотра результатов лабораторных и инструментальных исследований, а также консультативных заключений, выполненных диагностическими подразделениями и специалистами других клинических отделений.

Разработка отчетных форм однократного и динамического исследований потребовалась для оценки КЖ на индивидуальном уровне, т.е. применительно к конкретному пациенту. В отчете однократного исследования приводится информация о пациенте: номер истории болезни, отделение, проведенное количество койко-дней, – но основную его часть составляет результирующая гистограмма оценки КЖ пациента по общему опроснику и по дополнительному модулю, если последний использовался. Алгоритм шкалирования результатов заполненных анкет был предоставлен разработчиками. Ответы на вопросы каждой шкалы подвергались процедуре линейной трансформации, в результате чего значения шкал имели диапазон от 0 до 100 баллов [22]. Для функциональных шкал и шкалы общего статуса здоровья

наилучшее состояние пациента соответствует 100, а наихудшее состояние – 0 баллов. Для всех симптоматических шкал наилучшее состояние соответствует 0, а наихудшее – 100 баллам.

На отчете динамического исследования представляются результаты оценки КЖ в случае проведения повторного опроса пациента. В нем также имеется общая информация о пациенте, а основная часть представлена в виде результирующей динамической диаграммы, построенной по данным как общего опросника, так и дополнительного модуля. При этом по каждой шкале может наблюдаться отрицательная или положительная динамика, оцениваемая в виде трех степеней: минимальная, умеренная, выраженная. Значения градаций клинически значимых различий были получены ранее специалистами EORTC при обследовании больных раком молочной железы и мелкоклеточным раком легкого при помощи опросника EORTC QLQ-C30 [28]. На основе этих данных нами был разработан алгоритм построения заключения по каждой шкале опросника.

Оценка КЖ на групповом уровне также реализована с помощью технических средств госпитальной информационной системы. Для комплексного анализа данных по отделению, лечащим врачам, видам лечения и диагнозам были разработаны специальные приложения, в последующем установленные на рабочих местах главного врача и заведующих отделениями. Приложение «Генератор запросов» позволяет составлять произвольные запросы напрямую к базе данных и получать табличный результат, который при необходимости можно экспортировать в MS Excel.

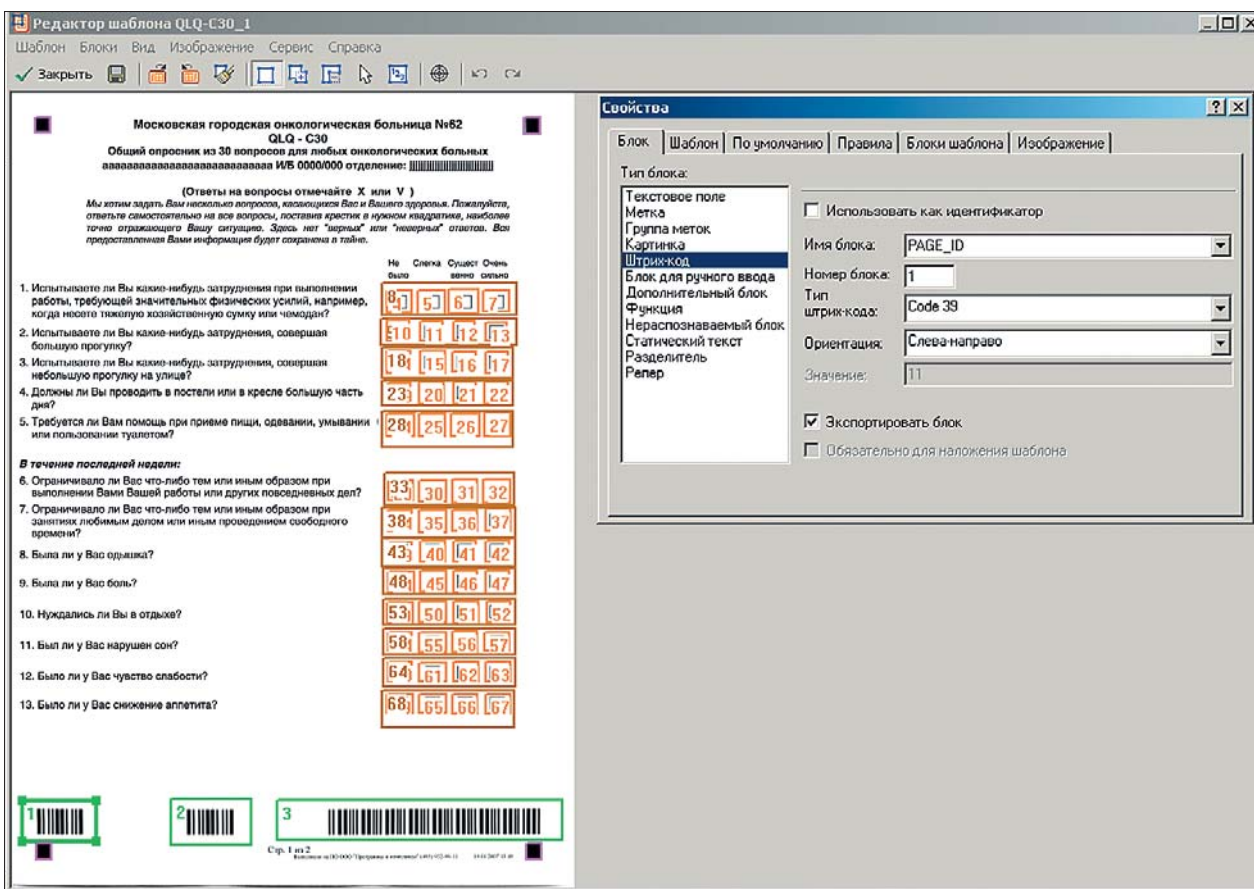


Рис.3. Редактор шаблонов программы FormReader с образцом макета бумажной формы анкеты.

Для своевременного и наглядного анализа данных разработаны интерактивные панели «Качество жизни» на базе платформы Oracle Business Intelligence (рис. 2).

Как уже было описано, для распознавания и передачи данных, содержащихся в заполненных анкетах, использовалась программа ABBYY FormReader, которая является мощным инструментом для автоматизированного ввода данных с бумажных форм в информационные системы и базы данных; программа основана на технологиях распознавания типографских и рукопечатных текстов и обработки изображений.

Процесс ввода данных в компьютер можно подразделить на два основных этапа:

1) подготовительный: создание макета бумажной формы анкеты; их распространение и последующий сбор заполненных анкет;

2) обработка заполненных анкет. Программа ABBYY FormReader позволяет автоматизировать и эту наиболее трудоемкую часть процесса, включающую сканирование, распознавание, процесс визуальной проверки и экспорт данных, тем самым избавляя пользователя от монотонной работы по перепечатыванию информации с бумажного носителя.

При создании макета бумажной формы опросника EORTC QLQ-C30 и модулей нами были исполь-

зованы следующие графические элементы: репер (черные квадраты по углам изображения), штрих-коды (закодированы номер анкеты, идентификатор истории болезни пациента и дата распечатки бланка), метка и группа меток (квадратики для выбора ответа) (рис. 3).

После разработки макета выполняется один из основных элементов подготовительного этапа – создание и настройка шаблона каждой страницы анкеты, с помощью которого происходит распознавание изображений отсканированных анкет. Шаблон состоит из набора блоков, внутри каждого из которых производится распознавание изображения, информации об их расположении, свойствах, подключаемых к ним правил, а также инструкций по распознаванию, верификации, экспорту.

В результате описанных этапов работы была разработана технология автоматизированной оценки качества жизни онкологических больных. Также был составлен регламент сбора, хранения и обработки собранных в стационаре анкет, а для визуализации полученных результатов разработаны отчетные формы однократного и динамического исследований. Процесс передачи данных из заполненных пациентами анкет осуществлялся с использованием базы данных госпитальной информационной системы и программы ABBYY FormReader.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение автоматизированных технологий в исследования качества жизни обеспечивает полноценную информационную поддержку, необходимую для принятия грамотных и эффективных врачебных и управленческих решений на всех уровнях. Современное программное обеспечение позволяет сократить расходы человеческих ресурсов, в огромной степени облегчает сбор анкетных данных и делает возможным представление результатов исследований в реальном времени.

Описанная автоматизированная технология оценки качества жизни не имеет аналогов в России, а за рубежом похожие проекты только начинают внедряться в клиническую практику. Несмотря на наличие организационных и технических трудностей (таких, как обеспечение своевременной раздачи и сбора опросников медперсоналом, максимально полное их заполнение пациентами, качественная печать и распознавание отсканированных анкет, создание удобных для анализа форм представления результатов исследования, как на индивидуальном, так и на групповом уровнях), внедрение такой технологии в клиническую практику позволяет специалистам оценивать эффективность лечения, как на госпитальном, так и на постгоспитальных этапах. Уже в ближайшем будущем разработанная автоматизированная оценка качества жизни сможет стать методологической основой при организации клинических исследований и проведения анализа данных по оценке эффективности лекарственных средств и новых методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е издание. Под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп». 2007. 320 с.
- Holzner B., Giesinger J., Rumpold G., Weber B., Kemmler G. Computerized assessment of quality of life in daily clinical routine. EORTC Quality of Life Group Newsletter 2008; 7: 8-10
- Giesinger J., Rumpold G., Holzner B. Further development and dissemination of CHES-EORTC for electronic PRO data collection and presentation. EORTC Quality of Life Group Newsletter 2011; 10: 10-11.
- Erharter, A., J. Giesinger, G. Kemmler, et al., Implementation of computer-based quality-of-life monitoring in brain tumor outpatients in routine clinical practice. J. Pain Symptom Manage 2010; 39 (2): 219-229.
- Giesinger, J., M. Golser, A. Erharter, et al. Do neurooncological patients and their significant others agree on quality of life ratings? Health and Quality of Life Outcomes. 2009; 7:87.
- Giesinger, J., G. Kemmler, V. Meraner, et al. Towards the implementation of quality of life monitoring in daily clinical routine: Methodological issues and clinical implication. Breast Care. 2009; 4: 148-154.
- Meraner, V., J. Giesinger, G. Kemmler, et al. Development of a screening tool for the identification of psychooncological treatment need in breast cancer patients. Psychooncology 2009; 18 (9): 974-983.
- Basch, E., D. Artz, D. Dulko, et al. Patient online self-reporting of toxicity symptoms during chemotherapy. J. Clin. Oncol 2005. 23 (15):3552-3561.
- Bush N., G. Donaldson, C. Moinpour, et al. Development, feasibility and compliance of a web-based system for very frequent QoL and symptom home self-assessment after hematopoietic stem cell transplantation. Qual. Life Res. 2005. 14 (7): 77-93.
- Verdonck-de Leeuw I., Remco de Bree, P. Cuijpers, R. Leemans. Disease management and e-health to facilitate and innovate supportive care in cancer patients. EORTC Quality of Life Group Newsletter 2010; 9: 10.
- Velikova G., J. M. Brown, A. B. Smith, P. J. Selby. Computer-based quality of life questionnaires may contribute to doctor-patient interactions in oncology. Br. J. Cancer 2002; 86(1): 51-59.
- Velikova G., E. P. Wright, A. B. Smith, A. Cull, et al. Automated collection of quality-of-life data: a comparison of paper and computer touchscreen questionnaires. J. Clin. Oncol 1999; 17 (3): 998-1007.
- Hahn E. A., D. Cella, D. Dobrez, G. Shiimoto, et al. The Talking Touchscreen: A new approach to outcomes assessment in low literacy. Psycho-Oncology 2004; 13: 86-95.
- Snyder C. F., R. Jensen, O. Courtin, A. W. Wu. Patient Viewpoint: a website for patient-reported outcomes assessment. Quality of Life Research 2009; 18 (7):793-800.
- L. Haverman, V. Engelen, M. A. J. van Rossum, et al. Monitoring health-related quality of life in paediatric practice: development of an innovative web-based BMC. Pediatrics 2011; 11 (1): 3-7.
- EuroQoL Group. EuroQoL: a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy 1990;16: 199-208
- Ware J. E. Measuring patients' views: the optimum outcome measure. SF 36: a valid, reliable assessment of health from the patient's point of view. BMJ 1993; 306:1429-1430.
- Киштович А. В., Иванова Т. И., Новик А. А. Вестник Межнационального центра исследования качества жизни. 2008. № 11-12. С. 3-4.
- Bergner M., R.A.Bobbytt, W.B.Carter. The Sickness Impact Profile; development and final revision of a health status measure. Med. Care 1981;19: 787-805.
- Ferrans C. Development of a quality of life index for patients with cancer. Oncology Nursing Forum 1990; 17 (3): 15-19.
- Aaronson N. K., Ahmedzai S., B.Bergman. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. J. Nat. Cancer Inst. 1993; 85: 365-375.
- Fayers P., Aaronson N., Bjordal K., Sullivan M. EORTC QLQ-C30 scoring manual. EORTC Study Group on Quality of Life. Brussels, 1995.
- Cella D. F., Tulskey D. S., Gray G. et al: The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol. 1993; 11: 570-579
- The European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Modular approach to quality of life assessment in oncology/ Aaronson N. K., Cull A., Kaasa S., Sprangers M. Int. J. Ment. Health. 1994; 23; 75-96.
- Aaronson N. K., B. E.Meyerowitz, M. Bard. Quality of life research in oncology. Cancer (Philad.).1991; 67: 839-843.
- Sprangers M. A. G., A. Cull., K. Bjordal, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer approach to quality of life assessment guidelines for developing questionnaire modules. Quality Life Res.1993; 2: 287-295.
- Cella D. F., D. Tuskey, G. Gray, et al. The functional assessment of cancer therapy scale. Development and validation of the general measure. J. Clin. Oncol. 1993; 11: 570-579.
- A practical guide to EORTC studies. Brussels; 1996.

Сведения об авторах:

Штевнина Юлия Ивановна

старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории информационных технологий в здравоохранении ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Швырёв Сергей Леонидович

заведующий научно-исследовательской лабораторией информационных технологий в здравоохранении ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, канд. мед.наук

Зарубина Татьяна Васильевна

заведующая кафедрой медицинской кибернетики и информатики ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, д-р мед. наук, профессор

Ширококорд Валерий Иванович

заведующий отделением урологии МГОб № 62, д-р мед. наук

Долгих Дмитрий Владимирович

врач-ординатор отделения урологии МГОб № 62, канд. мед. наук

Адрес для переписки:

177997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Телефон: +7 (495) 981-5541, доб.271

E-mail: julsht@yandex.ru

POLICY AND MANAGEMENT IN HEALTHCARE

Medical Care

Development and implementation of a system for automated assessment of the quality of life of cancer patients

U. I. Shtevnina, S. L. Shvyrev, T. V. Zarubina, V. I. Shirokorad, D. V. Dolgih

The article describes international research on information technologies for the assessment of the quality of life (QoL). It also presents a new automated, survey-type system for the assessment of QoL in cancer patients, which has been developed by the authors and introduced into clinical practice at Moscow City Oncological Hospital № 62. The instrument chosen for the assessment of QoL was the main body of questionnaire EORTC QLQ-C30 and its supplementary modules. Automated data transmission from questionnaires filled out by the patients was achieved by using the database of hospital information system and specialized software for batch image recognition. The results of questionnaire analysis are automatically sent to the physician's workplace as reports for single and multiple time-points, while group-level data is presented as interactive information panels or as a separate module for submitting queries to the database.

KEYWORDS: quality of life; automated assessment; EORTC QLQ-C30, cancer patients.

Роль профилактических операций у больных с BRCA-ассоциированным раком молочной железы и раком яичников

С. М. Портной¹, К. И. Жордания¹, Ю. Г. Паяниди¹, Л. Н. Любченко¹, С. Н. Блохин¹, Б. О. Толокнов¹, К. П. Лактионов¹, А. Н. Грицай¹, Ю. А. Будик¹, А. И. Василенко², В. А. Соболевский¹, И. К. Воротников¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Российской академии медицинских наук Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Москва, Россия

² ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», Москва, Россия

Данная работа посвящена изучению особенностей тактики лечения больных раком молочной железы (РМЖ) и яичников (РЯ) и вопросам профилактики РМЖ у женщин-носителей мутаций генов BRCA1 и BRCA2. В работе показаны морфологические особенности опухолей у носителей мутаций, отличия в клиническом течении, чувствительности к химиотерапии, а также показатели безрецидивной и общей выживаемости больных BRCA-ассоциированным РМЖ и спорадическим РМЖ. В результате проведенного исследования показана целесообразность проведения профилактических операций, таких как удаление придатков матки и профилактическая мастэктомия, как здоровым женщинам-носителям мутаций генов BRCA1 и BRCA2, так и больным РМЖ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: BRCA-ассоциированный рак молочной железы, профилактика рака молочной железы и рака яичников, профилактические операции.

Частота наследственного рака молочной железы (РМЖ) составляет, по различным оценкам, от 5 до 15 % от общего числа больных этой патологией. Вклад мутаций генов BRCA1 и BRCA2 в общую заболеваемость РМЖ – менее 2 % [1].

Мутации этих генов обуславливают чрезвычайно высокий риск развития РМЖ и рака яичников (РЯ), нарастающий с возрастом (табл. 1 и рис. 1 и 2).

Морфологические особенности. Значительно чаще, чем при спорадическом раке, у носителей мутаций

Таблица 1. Частота развития РМЖ и РЯ по данным Breast Cancer Linkage Consortium, % [4]

Патология	У носителей мутаций		В общей популяции
	BRCA1	BRCA2	
РМЖ	80–85	80–95	2
РЯ	60	27	1
Контралатеральный РМЖ	64	56	4,8
Второй первичный РЯ	18	8	1,8

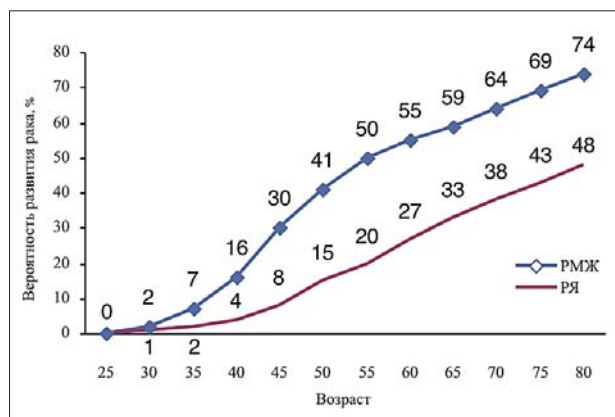


Рис. 1. Частота развития РМЖ и РЯ у носителей мутаций BRCA1 [3].

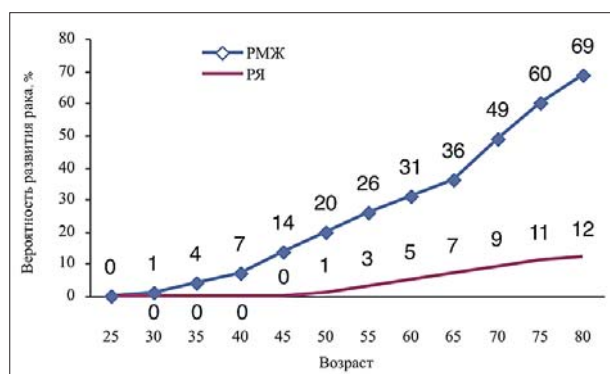


Рис. 2. Частота развития РМЖ и РЯ у носителей мутаций BRCA2 [4].

Таблица 2. Частота различных морфологических форм РМЖ у носителей мутаций BRCA1 и BRCA2, % [17]

Морфологические формы	У носителей мутаций		В общей популяции больных РМЖ
	BRCA1	BRCA2	
Протоковый инфильтративный рак	74	71	69
Дольковый инфильтративный рак	7	13	12
Медуллярный	18	3	3
III ст. злокачественности	71	39	36
Высокая митотическая активность	74	45	33
Спонтанные некрозы	71	21	23

Таблица 3. Частота экспрессии молекулярных маркеров у носителей мутаций BRCA1 и BRCA2, % [17]

Молекулярные маркеры	У носителей мутаций		В общей популяции больных РМЖ
	BRCA1	BRCA2	
РЭ+	21	65	66
РП+	20	49	56
HER 2 neu+	7	6	18
Ki-67+	56	21	22
p53+	45	27	27
Cyclin D1+	30	56	79
Ck5/6+	65	7	8

BRCA1/2 наблюдаются III степень злокачественности и РЭ-негативные опухоли [2]. Данные, представленные Е. Nonrado и соавт. [17], являются обобщением результатов исследований, полученных в 9 работах (табл. 2 и 3). Можно отметить, что у носителей мутаций BRCA1 большинство опухолей имеют высокую степень злокачественности, высокую пролиферативную активность клеток, спонтанные некрозы, отсутствие рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП), отсутствие маркера HER2neu. Опухоли носителей мутаций BRCA2 имеют в основном те же характеристики, что и спорадические опухоли, за исключением меньшей частоты гиперэкспрессии HER2neu.

Клинические особенности. Результаты органосохраняющих операций у носителей мутаций BRCA1/2 являются подтверждением первичной множественности опухолей у этих больных. По данным B.G. Haffty и соавт., при средней длительности наблюдения 12 лет частота рецидива (или второго РМЖ) составила: ипсилатерального – 49 %, контралатерального – 42 % [14]. C.A. Garcia-Etienne и соавт. за 10-летний период наблюдения зарегистрировали ипсилатеральный рак у 27 % носителей мутаций и лишь у 4 % больных без мутаций этих генов. Частота развития контралатерального рака составила 25 % и 1 % соответственно [13]. L.J. Pierce и соавт. сообщают, что частота местного рецидива, по данным 15-летнего наблюдения, составила 23,5 %, причём адъювантная химиотерапия (ХТ) снижала этот показатель вдвое (11,9 %); частота контралатерального рака превышала 40 % вне зависимости от проведения адъювантной терапии [24].

По данным Л.Н. Любченко и соавт. [2], предоперационная ХТ у носителей мутаций BRCA1/2, значительно эффективнее (у 75 –100 % больных (75 человек) получена III–IV степень патоморфоза), чем при спорадическом раке (только в 8 % наблюдений наблюдалась III–IV степень патоморфоза). Эти данные получили подтверждение в работе Р.О. Chappuis и соавт.[9]: после 3-4 курсов антрациклин-содержащей ХТ полный клинический эффект наблюдался у 93 % больных РМЖ I-III стадий с указанными мутациями BRCA 1/2 и всего у 30 % больных без мутаций ($p = 0,0009$); полный морфологический эффект был достигнут в 44 % и в 4 % случаев соответственно ($p = 0,009$). При назначении антрациклин-содержащей ХТ пациентам только III стадии эффект был не столь выраженным: полный морфологический регресс наблюдался у 13 % больных с мутациями BRCA1 и ни у одной больной с мутацией BRCA2 [19]. Совершенно исключительную чувствительность опухоли к препаратам платины у носителей мутаций BRCA1 описывают T. Byrski и соавт. [7, 8]: в группе из 102 больных, получавших предоперационную ХТ, полный морфологический регресс был зарегистрирован в 24 % случаев, в том числе при лечении по схеме CMF(циклофосфан, метотрексат, фторурацил) – в 7 %, FAC(фторурацил, адриамицин, цисплатин) – в 22 %, цисплатином – в 83 % (у 10 из 12 больных).

При ХТ диссеминированного РМЖ, проведенной с использованием антрациклина ($n = 147$) либо по схеме CMF ($n = 68$) у больных BRCA2-ассоциированным раком, по сравнению с больными споради-

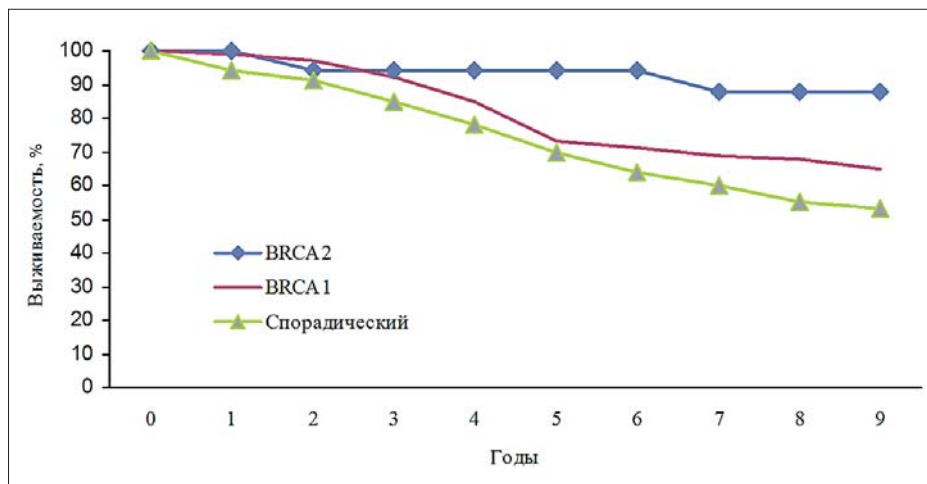


Рис. 3. Выживаемость больных BRCA-ассоциированным и спорадическим РМЖ [1].

ческим РМЖ, чаще наблюдался клинический эффект (89 % против 50 %; $p = 0,001$), большими были время до прогрессирования заболевания и общая выживаемость. В то же время у больных BRCA1-ассоциированным раком отмечалась лишь тенденция к более частому проявлению клинического эффекта (66 % против 50 %) [22].

Безрецидивная и общая выживаемость. BRCA1-ассоциированный РМЖ и спорадический РМЖ имеют сходные показатели безрецидивной и общей выживаемости [5]. По данным Л.Н. Любченко (рис. 3), при BRCA2-ассоциированном РМЖ показатели выживаемости достоверно выше, чем при BRCA1-ассоциированном РМЖ и спорадическом РМЖ [1].

Профилактические операции. Для оценки сальпинго-офорэктомии как средства профилактики РМЖ и РЯ сошлёмся на результаты метаанализа, проведённого недавно T.R. Rebbeck и соавт. [26]. Исследование охватывает несколько тысяч женщин с мутациями генов BRCA1 и BRCA2; Части из них производилось удаление придатков матки, а части — нет, что позволило оценить значение операции. Обнаружено, что сальпинго-офорэктомия снижает риск развития РМЖ на 53 % как у носителей мутаций гена BRCA1, так и у носителей мутаций гена BRCA2. Указанная операция приводит также к снижению риска РЯ у носителей мутаций этих генов на 79 %!

Эффективность профилактических мастэктомий по предотвращению РМЖ прежде всего была оценена в работах, выполненных в клинике Мэйо, где профилактические мастэктомии производятся с 1960 г. (преимущественно — в виде подкожной мастэктомии). Эффективность двусторонней профилактической мастэктомии изучалась в двух группах: в группе с высоким риском и в группе с умеренным риском развития РМЖ. Результаты в группе с умеренным риском: ожидалось 37,4 случая РМЖ (расчёт с использованием модели Гейла), наблюдалось 4 случая, снижение риска развития болезни — 89,5 %. В группе с высоким риском развития РМЖ: 3 случая рака развились у 214 оперированных женщин; из 403 сестёр, не подвергшихся профилактической мастэктомии, рак развился у 156; снижение риска развития болезни — 96 %. Кроме того, профилактическая мастэктомия сопровождалась снижением смертности от РМЖ не менее чем на 90 % [15].

Была проанализирована эффективность контралатеральной профилактической мастэктомии у больных односторонним РМЖ, в семьях которых имелись случаи РМЖ и/или РЯ [23]. В группе из 388 больных репродуктивного периода (< 50 лет) ожидалось 106,2 случая РМЖ, наблюдалось 6; снижение риска развития болезни — 94,4 %. В группе из 357 больных в менопаузе (> 50 лет) ожидалось 50,3 случая РМЖ, наблюдалось 2; снижение риска развития болезни — 96,0 %.

Таблица 4. Снижение риска развития РМЖ при различных мерах профилактики

Меры профилактики	У носителей мутаций		В общей популяции
	BRCA1	BRCA2	
Роды до 20 лет	Риск развития рака в возрасте до 40 лет повышается в 1,71 раза по сравнению с нерожавшими [20]		Риск развития рака в 2–3 раза ниже, чем у рожавших после 30 лет [6]
Тамоксифен	Тенденция к повышению риска [21]	Выраженное [62%], но статистически не значимое снижение риска [21]	Снижение риска на 43 % [12]
	ASCO Guideline: нет достаточных доказательств, чтобы рекомендовать тамоксифен с целью профилактики у носителей мутаций [27]		
Ралоксифен	ASCO Guideline: нет данных, позволяющих рекомендовать ралоксифен с целью профилактики РМЖ у носителей мутаций [27]		Снижение риска на ~33 % [28]

Позже у женщин, вошедших в первое сравнение (двусторонняя профилактическая мастэктомия), дополнительно было оценено влияние операции на риск развития РМЖ у носителей мутаций генов BRCA1 и BRCA2. Снижение риска составило 89,5 и 100 %, соответственно [16]. Об эффективности двусторонней профилактической мастэктомии равной 90-100 % сообщают также T.R Rebbeck и соавт. [25] и S.M Domchek и соавт. [10].

Профилактическая мастэктомия была выполнена нами 18 женщинам – носителям мутаций BRCA1 (n = 17) и BRCA2 (n = 1). В одном случае это была двусторонняя профилактическая мастэктомия у здоровой женщины, в 17 – удаление контралатеральной молочной железы у больных РМЖ; 13 пациенткам была произведена одномоментная двусторонняя реконструкция. В сроки от 2 месяцев до 8 лет ни в одном случае не наблюдалось развития нового РМЖ. Одна больная умерла через 6 лет от прогрессирования заболевания, остальные прослежены и живы без рецидива по настоящее время.

У женщин с наследственной предрасположенностью к РМЖ в «здоровой» молочной железе, удалённой профилактически, с высокой частотой находят предопухолевые изменения и преинвазивный рак. Так, сообщалось, что протоковая атипическая гиперплазия обнаруживается в 39 % случаев, дольковая атипическая гиперплазия – в 37 %, протоковый рак *in situ* – в 15 %, дольковый рак *in situ* – в 25 %, инвазивный рак – в 1 % [18]. По нашим данным, в удалённой профилактически молочной железе протоковый рак *in situ* встречается с частотой 6 %, дольковый рак *in situ* – 6 %, протоковая или дольковая атипическая гиперплазия – 11 %, пролиферативные формы мастопатии без атипии – 33 % случаев.

Нами была выполнена профилактическая аднексэктомия 8 женщинам с мутациями BRCA1, в том числе 7 больным РМЖ. За 8-летний период наблюдения ни в одном случае не отмечалось развития РЯ. Одна больная умерла вследствие диссеминации РМЖ, остальные были живы без рецидива болезни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление мутаций генов BRCA1 и BRCA2 позволяет проводить целенаправленные варианты лечения и профилактики РМЖ в зависимости от индивидуального генотипа.

Хирургическое лечение РМЖ может быть направлено на достижение одной или двух целей. Цель первая – лечение имеющейся болезни. Цель вторая – профилактика развития последующих опухолей. В зависимости от физической и психологической готовности больной объём операций может варьировать от радикальной резекции до одномоментного выполнения следующих вмешательств:

модифицированной радикальной мастэктомии (на стороне болезни), профилактической мастэктомии (контралатеральной), профилактического удаления придатков матки, двусторонней реконструкции молочных желёз.

Больным РМЖ с мутацией BRCA1 показано проведение химиотерапии, наиболее эффективный режим химиотерапии пока не определён.

Как здоровым женщинам-носителям мутаций генов BRCA1 и BRCA2, так и больным РМЖ с мутациями этих генов целесообразно предлагать профилактическое удаление придатков матки и профилактическую мастэктомию. Эти профилактические операции эффективно защищают женщин от развития РМЖ и РЯ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Любченко Л. Н. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика. Автореферат диссертации д.м.н. М.: 2009.
2. Любченко Л. Н., Поспехова Н. И., Шабанов М. И. и др. Влияние герминальных мутаций гена BRCA1 на фенотипическое проявление рака молочной железы. Тезисы IV Российской Онкологической Конференции. Москва, 21-23 ноября 2000. С.84-85.
3. Antoniou A., Pharoah P., Narod S., et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: A combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003; 72(5): 1117–1130.
4. Breast Cancer Linkage Consortium. Carrier risks in BRCA2 mutation carriers. *J Nat Cancer Inst.* 1999; 91: 1310-1316.
5. Brekelmans C. T., Seynaeve C., Menke-Pluymers M., et al. Survival and prognostic factors in BRCA1-associated breast cancer. *Ann Oncol.* 2006; 17(3): 391-400.
6. Brinton L. A., Devesa S. S. Incidence, demographics, and environmental factors. In: Harris J. R., Morrow M., Lippman M. E., et al., eds.: *Diseases of the Breast.* Lippincott-Raven Publishers: Philadelphia, Pa, 1996. Pp.159-168.
7. Byrski T., Gronwald J., Huzarski T., et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010; 28(3): 375-379.
8. Byrski T., Huzarski T., Dent R., et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat.* 2009; 115(2): 359-363.
9. Chappuis P. O., Goffin J., Wong N., et al. A significant response to neoadjuvant chemotherapy in BRCA1/2 related breast cancer. *J Med Genet.* 2002; 39(8): 608-610.
10. Domchek S. M., Friebel T. M., Singer C. F. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA.* 2010; 304(9): 967-975.
11. Easton D., Pharoah P., Eccles D. BRCA1 and BRCA2. In: *Oxford desk reference. clinical genetics.* Oxford University Press. 2009. P. 426-429.
12. Fisher B., Costantino J. P., Wickerham D. L., et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: Current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 97 (22), 1652-1662.
13. Garcia-Etienne C. A., Barile M., Gentilini O. D., et al. Breastconserving surgery in BRCA1/2 mutation carriers: are we approaching an answer? *Ann Surg Oncol.* 2009; 16(12): 3380-3387.
14. Haffty B. G., Harrold E., Khan A. J., et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *Lancet.* 2002; 359 (9316): 1471-1477.
15. Hartmann L. C., Schaid D. J., Woods J. E., et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med.* 1999; 340(2): 77-84.

16. Hartmann L. C., Sellers T. A., Schaid D. J., et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Nat Cancer Inst.* 2001;93(21):1633-1637.
17. Honrado E., Benítez J., Palacios J. The molecular pathology of hereditary breast cancer: genetic testing and therapeutic implications. *Modern Pathology.* 2005; 18: 1305-1320.
18. Hoogerbrugge N., Bult P., de Widt-Levert L. M., et al. High prevalence of premalignant lesions in prophylactically removed breasts from women at hereditary risk for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21(1): 41-45.
19. Hubert A., Mali B., Hamburger T., et al. Response to neo-adjuvant chemotherapy in BRCA1 and BRCA2 related stage III breast cancer. *Fam Cancer.* 2009; 8(3): 173-177.
20. Jernstrom H., Lerman C., Ghadirian P., et al. Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2. *Lancet* 1999, 354 (9193), 1846-1850.
21. King M.-C., Wieand S., Hale K., et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA.* 2001; 286: 2251-2256.
22. Kriege M., Seynaeve C., Meijers-Heijboer H., et al. Sensitivity to first-line chemotherapy for metastatic breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2009; 27(23): 3764-3771.
23. McDonnell S. K., Schaid D. J., Myers J. L., et al. Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001; 19(19):3938-3943.
24. Pierce L. J., Phillips K. A., Griffith K. A., et al. Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 121(2): 389-398.
25. Rebbeck T. R., Friebel T., Lynch H. T. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: The PROSE Study Group. *J Clin Oncol.* 2004; 22 (6): 1055-1062.
26. Rebbeck T. R., Kauff N. D., Domchek S. M. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Nat Cancer Inst.* 2009; 101(2): 80-87.
27. Visvanathan K., Chlebowski R. T., Hurley P., et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on the use of pharmacologic interventions including Tamoxifen, Raloxifene, and aromatase inhibition for breast cancer risk reduction. *J Clin Oncol.* 2009; 27 (19): 3235-3258.
28. Vogel V. G., Costantino J. P., Wickerham D. L., et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. *Cancer Prev Res.* 2010; 3(6): 696-706.

Сведения об авторах:

Портной Сергей Михайлович

ведущий научный сотрудник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» РАМН, д-р мед. наук

Жордания Кирилл Иосифович

ведущий научный сотрудник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» РАМН, д-р мед. наук, профессор

Паяниди Юлия Геннадиевна

врач ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» РАМН, д-р мед. наук

Любченко Людмила Николаевна

ведущий научный сотрудник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» РАМН, д-р мед. наук

Блохин Сергей Николаевич

профессор ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им И.М. Сеченова», д-р мед. наук

Толокнов Борис Олегович

ведущий научный сотрудник отделения амбулаторной диагностики и терапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» РАМН, д-р мед. наук, профессор

Лактионов Константин Павлович

заведующий хирургическим отделением опухолей женской репродуктивной ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» РАМН, д-р мед. наук, профессор

Грицай Анатолий Николаевич

ведущий научный сотрудник хирургического отделения опухолей женской репродуктивной системы ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» РАМН, д-р мед. наук, профессор

Будик Юлия Александровна

аспирант отделения сосудистой и реконструктивной хирургии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» РАМН

Василенко Алёна Игоревна

аспирант ГБОУ ВПО «Первого МГМУ им. И.М. Сеченова»

Соболевский Владимир Анатольевич

заведующий отделением сосудистой и реконструктивной хирургии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» РАМН, д-р мед. наук, профессор

Воротников Игорь Константинович

заведующий хирургическим отделением опухолей молочных желез ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» РАМН, д-р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

115201, Москва, Каширское шоссе, д. 23

Телефон: +7-926-111-11-17

E-mail: sportnoj@yahoo.com

POLICY AND MANAGEMENT IN HEALTHCARE

Medical Care

The role of preventive surgery in patients with BRCA-associated breast cancer and ovarian cancer

S. M. Portnoi, K. I. Zhordania, U. G. Payanidi, L. N. Lyubchenko, S. N. Blokhin, B. O. Toloknov, K. P. Laktionov, A. N. Gricay, Yu. A. Budik, A. I. Vasilenko, V. A. Sobolevskiy, I. K. Vorotnikov

The article discusses specific treatment options available to patients with breast cancer and ovarian cancer, as well as the prevention of breast cancer in women who carry mutations in genes BRCA1 and BRCA2. We highlight the morphological characteristics of tumors in patients with these mutations, differences in disease progression, sensitivity to chemotherapy, total and relapse-free survival rate of patients with BRCA-associated breast cancer and sporadic ovarian cancer. The study demonstrated the value of preventive surgery, such as adnexectomy or preventive mastectomy, in both healthy women carrying mutations in genes BRCA1 and BRCA2 and in patients with breast cancer.

KEYWORDS: BRCA-associated breast cancer, prevention of breast and ovarian cancer, preventive surgery.

Оценка стоимости лечения лимфопролиферативных заболеваний в Украине: данные пилотного анализа

Е. А. Мендрык^{1,2}, О. Н. Залиская¹, Й. Л. Северенс²

¹ Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого, г. Львов, Украина

² Университет Эразмус, г. Роттердам, Нидерланды

Хроническая лимфоцитарная лейкемия (ХЛЛ) и множественная миелома (ММ) являются одними из наиболее распространенных лимфопролиферативных заболеваний среди взрослого населения Украины и многих странах Центральной и Западной Европы. Учитывая, что на медикаментозную терапию уходит основная часть общих медицинских затрат при лечении данных заболеваний, целью нашего исследования являлась оценка затрат на лекарственную терапию ММ и ХЛЛ. Оценку затрат провели ретроспективным методом по данным собственного пилотного исследования медицинских карт пациентов специализированного медицинского учреждения г. Киева. Среднегодовые затраты на лечение лекарственными препаратами пациентов с ХЛЛ в пересчете на всю популяцию пациентов в Украине составили 340 750 162 руб., а с ММ - 89 184 759 руб. Установлена обратная зависимость между возрастом пациента и затратами на медикаментозное лечение.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: стоимость лечения, фармакоэкономическое исследование, лимфопролиферативные заболевания..

Злокачественные новообразования остаются одной из основных причин смертности в мире среди хронических неинфекционных заболеваний, приводя к более чем 7,6 млн смертельных случаев в год (13 % всех смертей). Прогнозируется, что к 2030 г. количество смертельных случаев, связанных с раком, возрастет до 11 млн в год [1, 2]. Высокая заболеваемость злокачественными новообразованиями в Украине (348 человек на 100 тыс. населения) определяет их социально-экономическое значение и приоритет в распределении ресурсов в здравоохранении [3]. Показатель «выживаемость больных онкологического профиля на протяжении года с момента определения диагноза» в Украине равен 65,9 % и несущественно отличается от средневропейского (67,3 %), тем не менее, он значительно ниже, чем в таких европейских странах, как Исландия, Финляндия, Швейцария, Швеция [4].

Злокачественные новообразования лимфоидной и кроветворной тканей (МКБ-10 C81-C96) являются достаточно распространенными среди взрослого насе-

ления в развитых странах Европы [2, 4]. Показатели заболеваемости и смертности в Украине от лимфопролиферативных заболеваний, по данным 11-го выпуска Национального регистра рака (2010), тоже имеют высокий уровень (рис. 1). Так, смертность в течение первого года с момента постановки диагноза у больных лейкемией составляет 39,3 %, множественной миеломой (ММ) – 36,1 %, неходжкинскими лимфомами (НХЛ) – 36,5 %, с болезнью Ходжкина (БХ) – 12 %. Пятилетняя выживаемость больных лейкемией в Украине составляет 26,3 %, НХЛ – 28,5 %, БХ – 48,7 %. Социальное значение лимфом и лейкозов определяется также их высокой распространенностью в трудоспособном возрасте: у мужчин 18-29 лет БХ, лейкемии и НХЛ входят в число пяти основных форм злокачественных заболеваний (16, 10,5 и 6,5 % соответственно). Среди женщин этого возраста БХ занимает первое место по распространенности (15,1 %) [3]. Несмотря на высокий уровень смертности от этих заболеваний, при наличии своевременной диа-

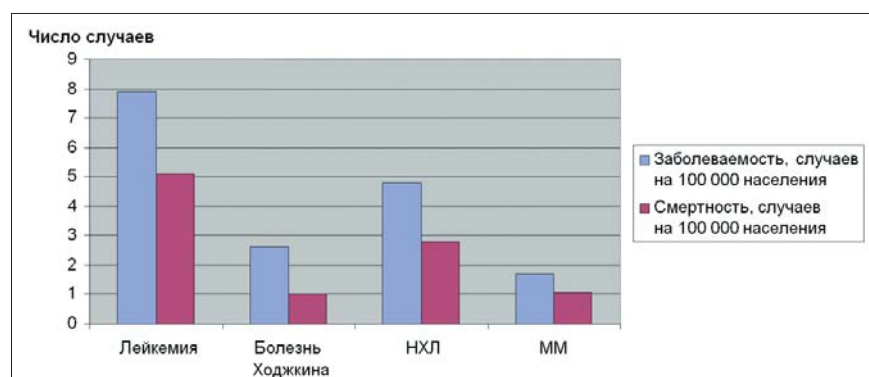


Рис. 1. Лимфопролиферативные заболевания в Украине, заболеваемость и смертность.

гностики и лечения возможно выздоровление пациента или улучшение его качества жизни. Изучение фармацевтического рынка, а также существующих и рекомендованных методов лечения злокачественных новообразований лимфоидной и кроветворной тканей необходимы для улучшения качества фармацевтического обеспечения и содействия использованию доказательной терапии в клинической практике.

Несмотря на то, что новообразования лимфоидной и кроветворной тканей не входят в число пяти наиболее распространенных злокачественных заболеваний в Украине, они могут иметь потенциально большее экономическое значение в сравнении с другими онкологическими заболеваниями. Систематический обзор исследований, выполненных на группах пациентов с разными онкологическими заболеваниями, показал, что нелокализованные онкопатологии, к которым относятся лимфопролиферативные заболевания, требуют более высоких затрат на лечение [5]. Учитывая, что ХЛЛ и ММ являются одними из наиболее распространенных лимфопролиферативных заболеваний [3], целью данного исследования был пилотный анализ затрат на лечение этих злокачественных новообразований в Украине. Данные литературных источников свидетельствуют, что затраты на лекарства составляют самый весомый компонент общих медицинских затрат на оказание помощи больному с лимфопролиферативными заболеваниями [6-10]. В связи с этим только затраты на фармацевтическое лечение были включены в анализ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пилотную оценку стоимости лечения ХЛЛ и ММ проводили на основе данных медицинских карт Национального института гематологии (г. Киев). Электронная база данных этого института (в программе Access) содержала сведения из больничных карт пациентов с ХЛЛ и ММ и была проанализирована ретроспективно. Данные были перенесены из больничных карт в базу данных квалифицированным персоналом (ассистентом больницы). Выборка пациентов для анализа состояла из всех пациентов с только что установленным диагнозом и пациентов с рецидивами, госпитализированных хотя бы один раз в течение 2006-2010 гг. с диагнозом ХЛЛ или ММ. В целом, выборка пациентов с ММ состояла из 98 человек в возрасте 29-81 год (средний возраст 62,5), из них 35,6 % мужского пола. Выборка пациентов с ХЛЛ состояла из 113 человек в возрасте от 39 до 85 лет (средний возраст 61,3 года), из них 61,9 % мужского пола. Информация, полученная из медицинских карт, содержала следующие данные: возраст и пол пациента, стадия онкологического заболевания, терапия, прописанная пациенту, и длительность лечения.

Анализ затрат на медикаментозное лечение (связанное с основным диагнозом и ассоциированными забо-

леваниями, такими как анемия, поражение костей) был проведен с учетом вероятности закупки препаратов не только за счет государства, но и пациентов. Чтобы оценить затраты, состав государственных закупок за 2010 год был проанализирован по данным восьми приказов Министерства здравоохранения Украины (№ 360, 365, 526, 608, 686, 687, 980, 987). Затраты на лекарственные средства, закупаемые по государственной программе 2010 г., были приравнены к данным тарифам. Затраты на лекарства, которые закупались за счет пациентов, были вычислены исходя из цен дистрибьюторов и аптечной наценки 35 %. Пересчет валют проводился по курсу Центрального банка России по состоянию на 24.03.12 (1 грн = 3,66 руб.). Статистический анализ для определения зависимости затрат от возраста пациента при установлении диагноза выполнялся в программе SPSS 12.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ данных медицинских карт пациентов показал, что больным с ХЛЛ чаще всего назначали такие препараты, как циклофосфамид, флударабин, винкристин. Пациенты с диагнозом ММ чаще всего получали комбинации мелфалана с преднизолоном или дексаметазоном и/или талидомидом. Среди выписываемых препаратов кортикостероиды имеют наименьшую цену за медиану дневной дозы, а бортезомиб (ММ) и ритуксимаб (ХЛЛ) наивысшую (табл. 1).

Среднегодовые затраты на фармакотерапию одного больного с ММ составили 20 114 руб. (разброс данных от 0 до 62 527 руб.). Учитывая распространенность ММ в Украине (4 434 случая), общие затраты на медикаментозное лечение ММ в Украине можно оценить в 89 184 759 руб. в год. Значительная часть затрат приходится на лечение костных патологий, ассоциированных с ММ; стоимость этого лечения в среднем составляет 2 746 руб. в год на одного пациента (разброс данных от 0 до 5 208 руб.). Из основной терапии наиболее экономически значимой является терапия бортезомибом. В случае, когда пациенты, прошедшие лечение бортезомибом, исключались из анализа, суммарные затраты на фармацевтическое лечение составляли 4 179 руб. (разброс данных от 0 до 6 819 руб.). Из них 2 487 руб. (разброс данных от 0 до 5 208 руб.) расходовалось на лечение заболеваний костей бифосфонатами (ибандроновой, памидроновой, клодроновой, золедроновой кислотами) (рис.2).

Среднегодовые затраты на медикаментозное лечение одного пациента с ХЛЛ составили 39 892 руб. (разброс данных от 0 до 771 272 руб.). С учетом распространения ХЛЛ в Украине (8 542 больных), общие годовые затраты на лекарственное обеспечение пациентов с ХЛЛ составят 340 750 162 руб. Определяющим в затратах на лечение ХЛЛ было назначение терапии, включающей флударабин и ритуксимаб. Средние затраты на 1 цикл монотерапии инъекционной формой флудараби-

Таблица 1. Стоимость основных лекарственных средств, применяемых в лечении ММ и ХЛЛ

Препарат	Стоимость медианы дневной дозы, руб.	Разброс, руб.
Алемтузумаб	1571,81	–
Бортезомиб	66 049,57	–
Винкристин	130,79	130,79–261,19
Дексаметазон	4,66	1,55–6,98
Золедроновая кислота	11069,39	–
Ибадроновая кислота	9677,66	–
Интерферон альфа–2b	7606,37	–
Клодроновая кислота	44,24	–
Ломустин	10,48	5,05–15,52
Мелфалан	123,03	123,03–368,67
Метилпреднизолон	0,78	0,39–1,55
Памидроновая кислота	3620,59	–
Преднизолон	0,39	0,16–1,64
Ритуксимаб	55 149,01	36 675,45–80 414,32
Талидомид	11,25	5,43–22,13
Флударабин	21 772,41	18745,23 – 21 772,41
Хлорамбуцил	1,86	1,86–51,32
Циклофосфамид	31,44	15,52–62,10

на (50 мг на протяжении 3 дней) составляют 21 080 руб. Затраты на медиану дозы 1 цикла терапии ритуксимабом (700 мг/сут) – 36 505 руб.

Статистический анализ собранных данных выявил наличие обратной связи между возрастом пациентов на момент установления диагноза и затратами на терапию как при ХЛЛ ($t = -2,108$, $p < 0,05$), так и при ММ ($t = -2,118$, $p < 0,05$). Эти данные отличаются от результатов аналогичных исследований в других странах, где было показано увеличение затрат на лечение пациентов старшего возраста с этими заболеваниями [6, 7, 10, 11]. Возможным объяснением может быть ограниченность регистра, который не позволил полностью оценить затраты на лечение осложнений основного заболевания или сопутствующих заболеваний. Примером подобных клинических состояний, часто встречающихся у больных с лимфопролиферативными заболеваниями, являются инфекционные заболевания, почечная недостаточность и анемия, данные о терапии которых, вероятно,

были недостаточно представлены в регистре. Еще одной возможной причиной отсутствия увеличения затрат на лечение больных преклонного возраста с лимфолифферативными заболеваниями является низкий доход данной группы населения, который, с одной стороны, может ограничивать их способность платить за лечение, а с другой стороны, стимулирует лечащего врача назначать более дешевые лекарственные средства.

С 01.04.2012 минимальный прожиточный уровень для лиц, потерявших трудоспособность, составляет в Украине 3067 руб. Затраты на лечение ХЛЛ и ММ являются существенным экономическим грузом для пациентов, в особенности относящихся к таким уязвимым группам, как малообеспеченное население преклонного возраста. Это указывает на необходимость дополнительной поддержки пожилых больных, для которых онкологические заболевания создают большие финансовые и эмоциональные трудности, чем для пациентов молодого возраста [12].

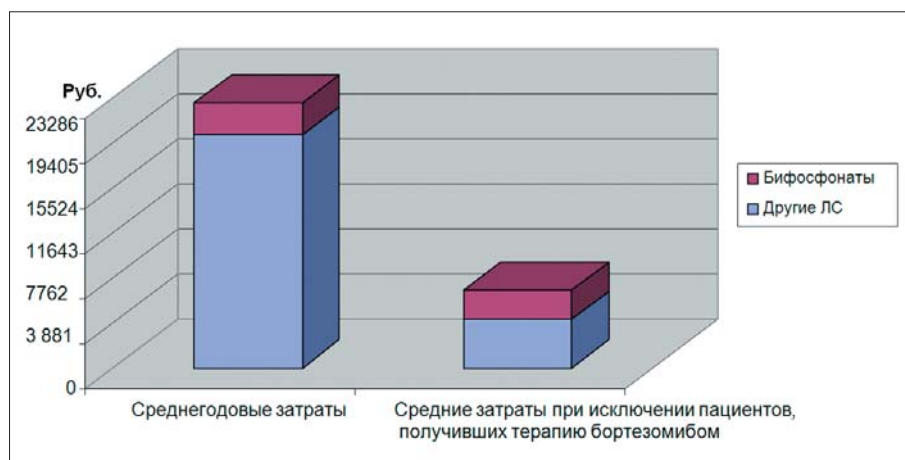


Рис 2. Среднегодовые затраты на фармацевтическое лечение пациентов с ММ (в расчете на 1 пациента).

ОГРАНИЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ

Ретроспективный анализ медицинских карт пациентов по данным одной клиники – это лишь пилотное исследование, позволяющее приблизительно оценить затраты на лечение лимфопролиферативных заболеваний в Украине. Посредством такого анализа невозможно получить оценку не прямых затрат на лечение. Для экстраполяции данных исследуемой группы на общую популяцию пациентов необходимо сопоставить полученные результаты с данными других медицинских учреждений, создав таким образом репрезентативную выборку пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Пилотный анализ затрат на фармакотерапию показал, что среднегодовые затраты на фармпрепараты на одного пациента с ХЛЛ составили 39 892 руб., а с ММ – 20 114 руб. Несмотря на то, что меньше 10 % пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями получали наиболее затратные лекарственные средства, такие как ритуксимаб (терапия ХЛЛ) и бортезомиб (терапия ММ), применение этих препаратов являлось определяющим в структуре затрат. Рациональность их применения в клинической практике должна быть аргументирована с привлечением данных фармакоэкономического анализа.

2. Полученные результаты указывают на вероятность более низких затрат на лечение пациентов преклонного возраста, что может связано с высокой стоимостью терапии рассматриваемых заболеваний при проведении ее согласно разработанным протоколам, базирующимся на данных доказательной медицины. Более детальный анализ необходим для проверки этой гипотезы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Health Observatory. Cancer mortality and morbidity. WHO. URL: http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/cancer/en/
2. World Health Organization Media Center. Cancer fact sheet № 297. World Health Organization. 2011. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>

3. Рак в Украине, 2009–2010. Заболеваемость, смертность, показатели деятельности онкологической службы. Бюллетень национального канцер-регистра Украины №12; под ред. И.Б. Щепотина. Киев: Национальный Институт Рака. 2010. 111 с.
4. The EUROcare-4 database on cancer survival in Europe. Eurocare. Available by link on 21.09.2011 URL: <http://www.eurocare.it/Results/tabid/79/Default.aspx>
5. Мендрик О. А. Аналіз факторів, що мають вплив на витрати на лікування онкологічних захворювань: результати систематичного огляду. Фармацевтичний часопис. 2012. №2.
6. Cook R. Economic and clinical impact of multiple myeloma to managed care. J Manag Care Pharm. 2008; 14(7 Suppl):19-25.
7. Danese M., Gleeson M., Reyes C., Pao M, Knopf KB. Cost of chronic lymphocytic leukemia (CLL) in Medicare patients. J Clin Oncol. 2008; 26, abstr 17531.
8. Ghatnekar O., Alvegård T., Conradi N., Lenhoff S. Direct hospital resource utilization and costs of treating patients with multiple myeloma in Southwest Sweden: a 5-year retrospective analysis. Clin Ther. 2008; 30(9): 1704-13.
9. Goor K. M., Schaafsma M. R., Huijgens P. C., van Agthoven M. Economic assessment on the management of chronic lymphocytic leukaemia. Expert Opin Pharmacother. 2005; 6(7):1179-89.
10. Kleva D, Cortelazzo S, Toldo C, Garattini L. Healthcare costs of multiple myeloma: an Italian study. Eur J Cancer Care (Engl). 2011; 20(3): 330-336.
11. Rozman C., Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 1995; 333: 1052-1057.
12. Levin T. T., Li Y., Riskind J., Rai K. Depression, anxiety and quality of life in a chronic lymphocytic leukemia cohort. Gen Hosp Psychiatry. 2007; 29(3): 251-6.

Сведения об авторах:

Мэндрик Елена Анатольевна

соискатель Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого, г. Львов, Украина и Университета Эразмус, г. Роттердам, Нидерланды, магистр

Залиская Ольга Николаевна

преподаватель Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого, г. Львов, Украина, д-р фарм.наук, профессор

Йохан Л. Северенс

преподаватель Университета Эразмус, г. Роттердам, Нидерланды, д-р наук, профессор

Адрес для переписки

79010, Украина, г. Львов, ул. Пекарская, д.69
Тел: +38032-276-8618, +38050-444-5424
E-mail: Olena.dem@gmail.com

POLICY AND MANAGEMENT IN HEALTHCARE Region of Russia and CIS

Cost of treatment analysis for lymphoproliferative diseases in Ukraine: pilot assessment of data

O. Mandrik, O. Zalis'ka, J. Severens

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) and multiple myeloma (MM) are two of the most widespread lymphoproliferative diseases among adult population in Ukraine and other central and western European countries. Considering that pharmaceutical treatment accounts for the greatest part of medical expenses in the management of these conditions, the aim of this study was to assess the costs of pharmacotherapy in CLL and MM. The pilot analysis was conducted retrospectively on the basis of patients' hospital cards from specialized medical establishment in Kiev. The average annual cost of pharmaceutical treatment of patients with CLL in Ukraine was 340 750 162 RUB, and for patients with MM - 89 184 759 RUB. Negative correlation was found between the age of the patients and cost of pharmaceutical treatment.

KEYWORDS: cost of treatment, lymphoproliferative diseases.

Использование фармакоэкономических методов для совершенствования медицинской помощи в детской онкогематологии в Челябинской области

И. И. Спичак^{1,2}, Е. В. Жуковская³, Е. В. Башарова¹, Е. В. Теплых¹, Н. С. Предеина¹, Н. В. Зуб¹, С. Г. Коваленко¹, А. В. Сабирова²

¹ Областной онкогематологический центр для детей и подростков им. проф. В.И. Герайна Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Челябинская областная детская клиническая больница» (ГБУЗ ЧОДКБ), г. Челябинск, Россия

² ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Челябинск, Россия

³ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской онкологии и гематологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Москва, Россия

В статье показано влияние проведенных в региональном детском онкогематологическом центре фармакоэкономических исследований на лечебный процесс и результаты лечения, обоснована важность использования фармакоэкономических исследований в рутинной практике детской онкологии и гематологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: детская онкология, гематология, фармакоэкономика, качество жизни.

Отечественное здравоохранение, работающее в условиях дефицита, нуждается в максимально эффективном использовании передовых технологий. Однако часто эффективность новой технологии оказывается неопределенной в силу малой изученности вопроса или разнообразия методов оценки. Одновременно ощущается недостаток информации о реальной стоимости той или иной технологии и экономических результатах, достигаемых при ее применении [3].

Доказательная медицина получила бурное развитие в 90-е годы XX столетия и уже стала методологической основой для эффективных действий администраторов в здравоохранении во многих странах мира. Фармакоэкономический анализ (ФЭА) тоже является относительно новым направлением экономики здравоохранения: Его история насчитывает не более 30 лет¹ [1]. Одна из главных предпосылок появления фармакоэкономического анализа – высокие затраты на здравоохранение в экономически развитых странах. Внедрение новых меди-

цинских технологий, улучшение качества диагностики заболеваний, повышение уровня жизни – все это определяет увеличение затрат на здравоохранение.

ФЭА медицинских технологий подразумевает изучение трех видов эффективности: медицинской (клинической), экономической и социальной. Применение результатов ФЭА в клинической медицине – основа оптимального выбора схемы терапии для конкретного пациента. В литературе широко обсуждается применимость различных методов ФЭА и для совершенствования управления в системе здравоохранения. Речь идет об опыте применения систем оценки технологий в здравоохранении. Овладение этими методами, адаптация их применительно к конкретным особенностям отрасли – задача сложная, требующая высокой квалификации специалистов [4].

Выбор технологий и принятие решений в условиях ограниченных финансовых ресурсов – вопрос очень сложный, нуждающийся в строгом научном подходе. Участники этого процесса с одной стороны – вся система здравоохранения и государственная политика, определяющие параметры финансирования, а с другой – пациент и его семья с особенностями их здоровья и качества жизни. Обе стороны принимают участие в принятии решений, но мера ответственности у каждой – своя [20].

В связи с этим целесообразной с точки зрения доказательной медицины является разработка комплексных

¹ Российскими авторами был предложен термин «клинико-экономический анализ», подчеркивающий взаимосвязь между оценками клинической и экономической эффективности всех медицинских вмешательств, включающих лекарственные и нелекарственные технологии. Этот термин положен в основу названия утвержденного МЗ РФ в 2003 г. отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие требования» [5]. Однако в международных публикациях закрепился термин ФЭА [6].

подходов для оценки медицинских технологий с учетом клинической, социальной и экономической составляющих. Комплексный анализ клинической, социальной и экономической эффективности может и должен способствовать повышению качества медицинской помощи [21].

В настоящей статье описан опыт фармакоэкономических исследований, проведенных в Областном онкогематологическом центре для детей и подростков им. проф. В.И. Герайна при Челябинской областной детской клинической больнице (ЧОДОГЦ).

Целью всех фармакоэкономических исследований было улучшение качества оказания специализированной медицинской помощи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Начиная с 2003 г. в ЧОДОГЦ в ретроспективном и проспективном режимах было проведено несколько исследований с использованием различных методов ФЭА в качестве доказательной базы для комплексной оценки эффективности внедрения новых медицинских технологий.

Использовались такие виды ФЭА, как анализ «стоимости болезни», анализы «минимизации затрат», «затраты-полезность» и «затраты-эффективность» и др..

Медицинская эффективность различных терапевтических программ оценивалась по методике расчета актуарияльной выживаемости (с использованием таблиц дожития).

Оценка качества жизни и расчет показателя сохраненных лет качественной жизни (QALY) проводились с использованием анкетных методов по опросникам EuroQol-5D² и PedsQL³, подробное описание которых дается в целом ряде работ [9, 10, 14, 15, 16, 17]. Отдельные элементы применявшихся методик изложены в разделе «Результаты исследований».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализ медицинской и экономической эффективности препаратов фактора свертывания крови VIII по сравнению с криопреципитатом

Проведенный в 2003 г. комплексный анализ затрат и результатов применения фактора свертывания крови (ФСК) VIII и криопреципитата (КП) показал, что по терапевтической активности (оцениваемой по клиническим и лабораторным данным) 1 доза ФСК VIII (500 ЕД) оказалась эквивалентной 10 дозам КП (700 ЕД). Прямые затраты на эквивалентные по терапевтической эффективности дозы

ФСК и криопреципитата были неравными: последний был дешевле на 19 %.

Однако нам удалось продемонстрировать, что при лечении КП очень трудно учесть сопутствующие затраты, обусловленные многочисленными недостатками этого метода заместительной терапии. Речь идет о значительных донорских затратах и полидонорской нагрузке на пациента, гемотрансфузионных реакциях/осложнениях и их лечении, повышенной частоте развития ингибиторных форм гемофилии и инвалидизации, более низком качестве жизни и др. Открытым оставался вопрос биобезопасности КП, так как технологией его производства не предусмотрены вирусинаяктивация и карантинизация.

Проведенное исследование стало отправным моментом для создания региональной программы оказания помощи больным гемофилией; в 2005 г. всех детей с гемофилией А и В в Челябинской области уже лечили препаратами ФСК VIII и IX по обращению, с 2006 г. – в профилактическом режиме.

Нововведение привело к существенным изменениям в физическом состоянии и социальной жизни маленьких пациентов. Дети с гемофилией перестали жить в больнице, т.е. получили возможность вести обычный образ жизни. У них существенно уменьшились частота и тяжесть геморрагических эпизодов, вследствие чего сократился средний срок пребывания на больничной койке с 10,2 до 3,2 дней, а общее количество госпитализаций снизилось в 4 раза. Соответственно, уменьшилась доля пациентов всей этой диспансерной группы, нуждающихся в госпитализации: если раньше ежегодное стационарное лечение требовалось для 75 % больных гемофилией А детей из Челябинска и области, то в 2007 г. всего для 17 %.

Со времени перехода на профилактический режим заместительной терапии с применением ФСК VIII и IX эти показатели остаются стабильными. Таким образом, в ЧОДОГЦ высвободились под другую нозологию высокотехнологичные койки, а Челябинская областная станция переливания крови (ЧОСПК) прекратила затратное производство КП, перераспределив и без того дефицитные донорские ресурсы.

Анализ минимизации затрат при заготовке тромбоконцентрата

Проведенный в 2004 г. анализ «минимизации затрат» на производство тромбоконцентрата (ТК) для пациентов ЧОДОГЦ позволил экономически обосновать и внедрить его заготовку на сепараторе клеток крови.

При практически одинаковой стоимости сопоставимых доз ТК преимущества сепараторной методики в таких аспектах, как качественные характеристики, сопутствующие затраты, потребность в донорских ресурсах, сроки хранения (особенно при использовании в перспективе возможности криоконсервации), лечение гемотрансфузионных реакций и осложнений, биологическая безопасность – очевидны (табл. 1).

² EuroQol-5D – стандартизированный инструмент оценки качества жизни в виде опросника, разработанный и валидизированный группой EuroQol [23]

³ PedsQL – стандартизированная модель оценки качества жизни детей в виде опросника, разработанная James W. Varni (<http://www.pedsql.org>)

Таблица 1. Сравнительная характеристика двух разновидностей тромбоконцентрата (ЧОДОГЦ, 2004)

Характерные свойства	Тромбоконцентрат «из дозы крови»	«Сепараторный» тромбоконцентрат
Срок жизни тромбоцитов, ч	До 72	До 120
Число доноров для получения эквивалентных доз	8	1
Затраты на эквивалентные дозы, долл. США)	236	240
Клинический посттрансфузионный эффект	+	+++
Посттрансфузионный прирост тромбоцитов	+	+++
Посттрансфузионные реакции и осложнения	+++	±
Биологическая безопасность	±	+++
Контаминация лейкоцитами	++++	+
Бактериальная загрязненность (по литературным источникам)	1:200	1:2 000

В результате приобретения сепараторов клеток крови к окончанию 2006 г. в ЧОДОГЦ и ЧОСПК были проведены основные организационные мероприятия по переходу на заготовку ТК современным гравитационным методом. Темпы заготовки ТК на сепараторах клеток крови постепенно наращивались, и уже в 2009 г. весь ТК, перелитый детям с онко- и гематологическими заболеваниями, был высокотехнологичным. Это позволило не только в значительно большей степени удовлетворить потребности больных в лечении геморрагических тромбоцитопенических состояний, но и снизило частоту посттрансфузионных реакций на ТК с 3,5 до 0,8 %. Кроме того, эта технология дополнительно обеспечила значительную экономию бесценных донорских ресурсов.

Анализ клинической, экономической и социальной эффективности вакцинации от гепатита В пациентов с онкогематологическими заболеваниями

Для оценки экономической эффективности внедренной с 1996 года сплошной вакцинации детей со злокачественными новообразованиями против гепатита В мы провели в 2004 г. анализ «затраты-выгода». Средства, затраченные на программу иммунизации 92 детей, в ценах

2003 г. составили 264,8 тыс. руб. (по 2,878 тыс. руб. на каждого). Анализ «стоимости болезни» (расчет прямых медицинских затрат) показал, что на один случай острого гепатита В у невакцинированного пациента расходуется 22,48 тыс. руб. Сопоставлением этих цифр продемонстрирована прямая выгода от внедрения вакцинации.

Анализ клинической, экономической и социальной эффективности программного лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей

В исследование группы больных с ОЛЛ, пролеченных по Протоколу BFM ALL–90(М)⁴ за 5-летний период (1.01.1995 – 31.12.1999), с катамнезом не менее пяти лет после окончания лечения, было включено 77 детей. Всего за этот период в стационар ЧОДОГЦ с впервые выявленным ОЛЛ было госпитализировано 84 пациента. Из этой группы родители троих детей отказались от лечения по религиозным и другим причинам, а 4 пациента были потеряны для наблюдения уже после окончания лечения.

Медицинская эффективность лечения ОЛЛ с применением Протокола BFM ALL–90(М) констатирована по конечному результату – длительной безрецидивной общей выживаемости более чем 70 % пациентов (рис. 1).

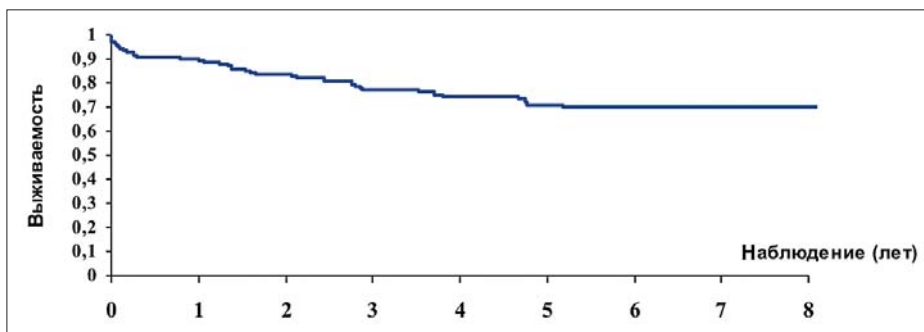


Рис. 1. Общая выживаемость больных с острым лимфобластным лейкозом в ЧОДОГЦ (1993-2003 гг., ОВ – 70,95 %, SE* 4,07 % по методике Каплана-Майера).

* SE – стандартная ошибка.

⁴ Протокол BFM ALL–90(М) – схема программной полихимиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей, разработанная Немецким обществом детских онкологов и гематологов, с модификациями для применения в условиях региональных детских онкогематологических центров на территории Российской Федерации в 1990-2000-е годы.

Таблица 2. Средние показатели качества жизни пациентов с острым лимфобластным лейкозом на разных этапах лечения по Протоколу BFM ALL(90)M и последующего наблюдения

Группа пациентов на различных этапах лечения и диспансерного наблюдения	Средний показатель качества жизни
Контрольная группа (практически здоровые сверстники)	0,95
Пациенты с ОЛЛ на 1–м году лечения по протоколу BFM ALL(90)M: на протоколах индукции и консолидации ремиссии, лучевой терапии и в первые месяцы поддерживающей терапии	0,5
Пациенты с ОЛЛ на 2–м и 3–м годах от начала лечения по Протоколу BFM ALL(90)M: на поддерживающей терапии и в первые месяцы после нее	0,6
Пациенты на 4–м и 5–м годах от начала лечения: период активного диспансерного наблюдения	0,7
Пациенты с ремиссией 5 лет и более	0,8

В группу для расчета сохраненных лет качественной жизни вошли указанные 77 пациентов (43 мальчика и 34 девочки). На каждом этапе лечения и наблюдения было исследовано качество жизни пациентов этой группы (табл. 2).

«Стоимость болезни» одного пациента с ОЛЛ при лечении по Протоколу BFM ALL–90(M) в 2004 г. составила $20\,000 \pm 3\,000$ долл. США. Для сравнения экономической эффективности разных программ лечения детей с ОЛЛ были вычислены уровни затрат на сохраненный в результате лечения 1 год качественной жизни излеченного пациента (табл. 3).

Анализ сохраненных лет качественной жизни 77 пациентов с ОЛЛ показал, что проведенное лечение сохранило 2497,7 лет качественной жизни, а в расчете на 1 пациента – 32, 44 лет.

Важно отметить следующее: на 1 год сохраненной качественной жизни больного с ОЛЛ было затрачено 606 долл. США. В то же время ВВП за 2004 г. в РФ составлял 4000 долл. США на душу населения. Таким образом, затраты на год сохраненной качественной жизни оказались в 6,6 раза меньше показателя ВВП, что с позиций ФЭА подтверждает целесообразность для общества и государства лечения детей с ОЛЛ по Протоколу BFM ALL–90(M).

Для доказательства социальной эффективности технологии лечения ОЛЛ по указанному протоколу была проанализирована эффективность затрат общества на данную медицинскую технологию с расчетом

сохраненных лет трудоспособности и производимого за это время ВВП.

Теоретически до трудоспособного, а затем и пенсионного возраста должны дожить 58 из 77 пациентов с ОЛЛ (по 29 лиц каждого пола). По данным статистики, за трудоспособные 2436 лет они произведут ВВП на 9744 тыс. долл. США. Лечение же всех 77 пациентов с ОЛЛ государству стоило около 1 848 тыс. долл. Таким образом, дожившие до пенсионного возраста 58 человек, пролеченных по поводу ОЛЛ, произведут в трудоспособном возрасте ВВП на сумму, которая в 5,3 раза превысит затраты на лечение всей группы по Протоколу BFM-ALL-90(M).

Анализ клинической, экономической и социальной эффективности программного лечения неходжкинских В-клеточных лимфом (В-НХЛ) у детей

Всего за 12 лет (1992–2003) в ЧОДОГЦ с диагнозом В-НХЛ было госпитализировано 24 пациента. В 2008 г. после лечения по Протоколу В-NHL-BFM-90-(M)⁵ в ремиссии более 5 лет из них находился 21 пациент (87,5 %), 3 ребенка (12,5 %) погибли. Таким образом, медицинская эффективность (общая пятилетняя выживаемость, ОВ) была равной 0,87.

«Стоимость болезни» на 2003 г. составила 349 862 доллара США на 24 пациента, что соответственно означает - 14 577 долл. на 1 пациента.

Таблица 3. Результаты анализа «затраты-эффективность» трех программ лечения детей с острым лимфобластным лейкозом (ЧОДОГЦ, 2004)

Программа полихимиотерапии	Необходимые затраты, долл. США	Число сохраненных лет качественной жизни	Соотношение «затраты/эффективность» (долл. США/год сохраненной качественной жизни)
BFM ALL(90)M	20 000	33	606
BFM ALL(90)M–Rez	40 000	5	8 000
Непротокольное лечение	10 000	1	10 000

⁵ Протокол В-NHL-BFM-90(M) - схемы программной полихимиотерапии неходжкинских лимфом у детей, разработанные Немецким обществом детских онкологов и гематологов и применяемые с модификациями в региональных детских онкогематологических центрах на территории Российской Федерации с 1990-х годов.

Расчет QALY был проведен для каждого из 24 пациентов: для всей группы пациентов проведенное лечение в сумме сохраняет 862 года качественной жизни. Соответственно, результаты лечения можно выразить как 32,2 сохраненных года качественной жизни на пациента.

Социальная эффективность лечения пациентов с В-НХЛ по Протоколу В-NHL-BFM-90(М) подтверждена следующими расчетами. Соотношение «затраты/эффективность» для одного пациента составило 452,7 долл. на 1 год сохраненной качественной жизни. Согласно рекомендациям ВОЗ, затраты на 1 год сохраненной качественной жизни должны быть меньше ВВП на душу населения (для стран с развивающейся экономикой – трех ВВП). В этом нашем исследовании затраты на один сохраненный год качественной жизни оказались в 8,8 раза меньше российского показателя ВВП (4 тыс. долл. на душу населения в 2004 г.).

Фармакоэкономический анализ медицинской технологии лечения детей с рабдомиосаркомами по Протоколам CWS⁶ (2008)

Общая выживаемость более 5 лет в группе пациентов с мягкотканными саркомами, леченными в ЧОДОГЦ по Протоколам CWS составила 0,52, это 52 % от общего числа больных (n = 21), что можно считать удовлетворительным для онкологических заболеваний показателем медицинской эффективности при такой небольшой выборке.

Анализ «стоимости болезни» показал, что прямые медицинские затраты на лечение одного пациента составили 16 904 долл., на лечение 21 пациента, соответственно, 354 984 долл.. На каждого из 21 пациента с учетом пола и исхода заболевания был произведен расчет количества сохраненных лет жизни: для всей группы он составил 694,4 сохраненных года жизни, на одного пациента – 33 сохраненных года.

Экономическую эффективность данной технологии лечения рабдомиосарком у детей продемонстрировало полученное соотношение «затраты/эффективность», которое для 1 пациента составило 512 долл. на 1 год сохраненной жизни, что в 18,5 раз меньше российского показателя ВВП на душу населения, который в 2008 г. составлял уже 9,5 тыс. долл. США.

Была подтверждена также социальная эффективность лечения: за 422 трудоспособных года оставшиеся в живых пациенты до пенсионного возраста смогут

произвести ВВП на сумму 4 009 000 долл. (расчет по ВВП 2008 г.), что в 11,2 раза превысит затраты общества на лечение всех 100 % пациентов из этой группы.

ФЭА технологий лечения пациентов с болезнью Гоше I типа в Челябинской области (2008 г., n = 11, возраст от 13 до 48 лет, медиана 24,09 лет)

«Стоимость болезни» в этой группе больных до применения ферментозаместительной терапии (ФЗТ) составляла в среднем 126 000 руб. в год. Стоимость ФЗТ препаратом церезим в среднем составила 8 487 000 руб. в год, что, на первый взгляд, несравнимо. Но очевидно разными оказались и показатели качества жизни, полученные с использованием опросника EuroQol-5D: 0,486 до применения ФЗТ и 0,858 через 1 год от начала ФЗТ.

Две последние группы показателей позволили провести ФЭА «полезности затрат» (стоимость лечения в год/приращение QALY в год). Несмотря на высокую стоимость, польза от ФЗТ, повысившей QALY за 1 год на 0,373 выражается числом, в 2,68 раза превышающим затраты: 8 487 000 рублей / 0,373 = 22 753 351 руб.

Положительный эффект от проведения ФЗТ подтвердил и анализ «сохраненных лет качественной жизни», показавший, что в результате ФЗТ женщины в среднем приобретают по 7,09 лет качественной жизни, а мужчины – по 8,41 лет.

Анализ прямых материальных затрат на трансфузионное обеспечение пациентов ЧОДОГЦ (1998-2007)

В следующем проведенном исследовании изучались объемы, стоимость и структура затрат на гемокомпонентную терапию у пациентов ЧОДОГЦ за 1998–2007 гг.

Общие прямые затраты на трансфузионные среды, потребовавшиеся пациентам ЧОДОГЦ за исследуемый период, в ценах на 31.12.2007 составили 51 085 424 руб. Рост цен на гемокомпоненты значительно превысил инфляцию, а стоимость препаратов ФСК почти не изменилась (инфляция была нивелирована как падением курса доллара, так и снижением цены в связи с увеличением объемов сбыта).

Полученные данные были использованы для прогнозирования предстоящих потребностей в гемокомпонентах, а также для планирования затрат на их приобретение. В 2008 г. был произведен расчет предполагаемых потребностей и затрат на 2009 г. с учетом расширения стационара ЧОДОГЦ: коечный фонд должен был увеличиться с 35 до 56 коек при сохранении их клинического профиля. Имеющиеся показатели среднегодовой потребности позволили составить государственный заказ 2009 г., реально отражающий предполагаемую потребность ЧОДОГЦ в компонентах и препаратах крови. При существующих неравномерных темпах роста цен на компоненты и препараты крови и расширении коечного фонда на 60 % общие

⁶ Протоколы CWS – схемы комплексного лечения мягкотканых опухолей, включающие программную полихимиотерапию, этапы хирургического и лучевого лечения, в том числе с аутотрансплантацией гемопоэтических периферических стволовых клеток, разработанные Немецким обществом детских онкологов и гематологов, и применяемые в большинстве детских онкологических региональных центров Российской Федерации.

материальные затраты на трансфузионное обеспечение ЧОДОГЦ в 2009 г. должны были возрасти на 42 % (с 8 999 370 до 12 793 287 руб.).

Фармакоэкономический анализ сравнительной биобезопасности гемотрансфузионных сред, различающихся по степени контаминации лейкоцитами

Полученные данные подтверждают мнение, что лейкодеплеция эффективно повышает биологическую безопасность гемокомпонентов, хотя и не является достаточной мерой для предотвращения всех возможных нежелательных воздействий трансфузионных средств (ТС) на организм реципиента. В частности, подчеркивается значение лейкодеплеции для предупреждения гемотрансмиссивной передачи биологических агентов, обыкновенно содержащихся в лейкоцитах. Обсуждается вопрос и о рентабельности лейкофильтрации как для эндемичных по некоторым гемотрансмиссивным агентам районов, так и в плане глобальных последствий для всей человеческой популяции [22].

Анализ эритроцитсодержащих ТС, доступных для использования в ЧОДОГЦ, показал значительные различия в содержании лейкоцитов и их субпопуляций (гранулоцитов и лимфоцитов). Соответственно этим различиям, очевидно, имеет место разный уровень биологических рисков (развития пирогенных и иммунологических реакций, гемотрансмиссивного инфицирования, посттрансфузионной реакции «трансплантат-против-хозяина» и т. д.).

Сравнение средних показателей абсолютного содержания лейкоцитов и их субпопуляций в эритроцитсодержащих ТС позволило получить достаточно наглядные показатели степени риска. При этом наибольшее значение, равное 1, было присвоено ТС с наибольшим количеством лейкоцитов – эритроцитарной массе, не подвергшейся лейкодеплеции, а 0 – гипотетической «идеальной эритроцитсодержащей среде», вовсе не содержащей лейкоцитов (или искусственно созданному переносчику кислорода).

Уменьшение контаминации лейкоцитами повышает биологическую безопасность ТС, но любая лейкодеплеция требует дополнительных затрат [1, 7]. Чтобы обосновать выбор между наиболее дешевой, но биологически более опасной простой эритроцитарной массой и наиболее дорогими, но более безопасными фильтрованными эритроцитами, был проведен расчет соотношений стоимости и рисков. Выяснилось, что экономические затраты на единицу риска значительно ниже при использовании ЭМОЛТ и эритроцитарной массы фильтрованной, чем эритроцитарной массы нефилтрованной – в 2,3 и в 6 раз соответственно.

Методы доказательной медицины позволили продемонстрировать и экономическую целесообразность выбора более дорогого, но биологически безопасного

вида ТК. В ЧОДОГЦ применяли две разновидности тромбоконцентрата: ТК из дозы заготовленной крови и ТК сепараторный. Степень риска, оцениваемая только с учетом контаминации лейкоцитами, у ТК из дозы заготовленной крови в 250 раз выше, чем у ТК сепараторного, а показатель «стоимость с поправкой на риск» при изготовлении ТК с помощью сепараторов клеток крови в 230 раз ниже, чем у ТК из дозы заготовленной крови. Далее расчеты показали, что эффективность экономических вложений в повышение биологической безопасности ТК в 275 раз больше, если его производят гравитационным способом на сепараторе клеток крови.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В период реформирования здравоохранения одним из вопросов, привлекающим к себе особое внимание становится качество оказания медицинской помощи [3]. Важнейшим условием повышения качества медицинской помощи является внедрение более совершенных медицинских технологий [1]. Анализ эффективности медицинских технологий позволяет убедиться в правильности выбранной стратегии [12].

Комплексный фармакоэкономический анализ, основанный на изучении технологии лечения пациентов с ОЛЛ и НХЛ, госпитализированных в ЧОДОГЦ в 1991-2003 гг., подтвердил высокую рентабельность протокола BFM для рассматриваемых терапевтических групп. Проведенный анализ доказал медицинскую, экономическую и социальную эффективность лечения детей с ОЛЛ по протоколу BFM-ALL-90(M) и BFM-B-NHL-90(M), освоенному большинством детских онкогематологических стационаров нашей страны. Результаты исследования при условии соблюдения этой технологии могут быть экстраполированы на деятельность других клиник России. Аналогичному анализу может быть подвергнута любая технология программного лечения других онко- и гематологических заболеваний у детей и взрослых.

Подробное рассмотрение возврата средств, затраченных обществом на медицинские технологии, не сводится только к произведенному бывшими больными за сохраненные трудоспособные годы ВВП, продемонстрированному нашими исследованиями. Схематично возвращение затрат из бюджета можно подразделить на 2 части. Первая часть – средства, быстро возвращающиеся в бюджет, так как затраты частично используются на финансирование обслуживающих медицину отраслей (выплата налогов, создание рабочих мест, производство и реализация материальных ценностей и услуг и т.п.). Другая часть средств, затраченных обществом, возвращается в бюджет по отсроченному, длительному пути, но зато значительно пре-

вышает затраты. Она будет возвращаться в бюджет в виде ВВП, который произведут выжившие пациенты и их родившиеся потомки. Но быстрый возврат денег в бюджет возможен далеко не всегда, прежде всего в случаях крайне дорогостоящего лечения и/или низкого качества жизни пациентов [11].

В ходе выполнения данной работы обнаружилось трудности объективного характера, связанные с невозможностью точного расчета косвенных и немедицинских затрат. Поэтому, опираясь на опыт других исследовательских групп, мы анализировали только прямые медицинские затраты. Региональные особенности клиник затрудняют сравнительный анализ эффективности применяемых методик лечения. В связи с этим очень важны кооперативные мультицентровые исследования, прекрасно зарекомендовавшие себя при освоении отечественными клиниками западной технологии лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Они могут проводиться не только на региональном или национальном, но и на международном уровне. Яркая тому иллюстрация – успехи внедрения Протоколов группы BFM при лечении гемобластозов в созданных за 1991-1992 гг. при гуманитарной поддержке германских благотворительных организаций детских онкогематологических центрах России и Казахстана. Выживаемость детей с ОЛЛ выросла с 32 % на первой стадии мультицентрового исследования до 63 % и выше к моменту его завершения. Современное лечение гемобластозов у детей демонстрирует успешность комплексного междисциплинарного подхода к выполнению протоколов полихимиотерапии силами команды специалистов-единомышленников.

С точки зрения общества, помимо увеличения продолжительности жизни пациентов, можно рассматривать и другие стороны социальной эффективности, например воспроизводство народонаселения, личный вклад в развитие и жизнь общества и т. д. Это трудно определить количественно и тем более выразить в денежных единицах, так что здесь требуется разработка особых подходов. Анализ литературы, касающейся экономических аспектов лечения онкологических больных, обозначил возможные значительные не прямые медицинские, «человеческие» затраты, которые еще не нашли своего отражения в соответствующих исследованиях [21]. Существует значительная неопределенность в исходах, таких, как достигаемый уровень качества жизни пациентов с тяжелой генетической патологией, развитие вторых опухолей у излеченных уже однажды от рака больных, формирование популяционных эффектов генетического груза и т. п. В период реформирования здравоохранения одним из вопросов, привлекающим к себе особое внимание, стало качество медицинской

помощи. Важнейшим условием его повышения является внедрение более совершенных медицинских технологий, однако приходится учитывать высокую стоимость инноваций.

Покупка дорогостоящего оборудования, переход на новые лекарственные средства, с ценами, многократно превышающими исходные, требует серьезного обоснования. Сделать это на этапах планирования сложно, поэтому полезен ретроспективный анализ (использование группы исторического контроля) для оценки правильности выбранной стратегии. Таким путем удалось показать, что при гемофилии заместительная терапия препаратами факторов свертывания крови в сравнении с терапией криопреципитатом значительно сокращает не прямые экономические и трудозатраты, «контакты больных с кровью большого числа доноров», повышает качество жизни и снижает инвалидизацию пациентов, что особенно актуально в условиях ограниченных материальных и донорских ресурсов.

Гибкий подход к выбору методики ФЭА позволяет убедиться в рентабельности новой технологии. Так, при сравнении двух способов заготовки тромбоконцентрата было продемонстрировано, что, несмотря на отсутствие ценовых преимуществ, 87 %-ная экономия донорских кадров и лучшие потребительские свойства продукта, полученного с использованием сепараторов клеток крови, доказывают экономический приоритет последнего метода.

Отметим также, что при проведении ФЭА удается не только зафиксировать имеющиеся показатели, но и определить их динамику во времени [6].

На сегодняшний день не существует общепринятого числового значения коэффициента дисконтирования. В разных странах его оценивают в пределах 2,5–10 %. С точки зрения законов развития экономики он зависит от уровня инфляции в стране и должен определяться показателем рефинансирования. В Российской Федерации, согласно отраслевому стандарту клинко-экономических исследований от 27.05.2002 г., коэффициент дисконтирования без учета инфляции составляет 5 % в год. Однако, как показали отечественные исследования, выполненные в 2000-2009 гг., реальный рост стоимости закупаемых медикаментов и расходных материалов значительно превышает 30 %, что свидетельствует о необходимости учета этого фактора [16].

Применение ФЭА позволяет также выяснить, насколько целесообразны дорогостоящие диагностические и терапевтические технологии с точки зрения общества [1, 6]. Методология ФЭА находится в стадии развития. Имеются определенные сложности при выборе того или иного варианта анализа для оценки конкретных лечебных мероприятий. С развитием демократии в обществе формируются группы лиц, за-

интересованных в продвижении новых технологий, обеспечивающих больший прогресс в лечении тяжелых, подчас смертельных заболеваний. Инициативные группы из числа пациентов, их родственников или просто энтузиастов создают общественные организации, фонды, движения, которые, объединившись с профессионалами, становятся в современных условиях активными участниками технологического прогресса.

По мере роста потребности в оценке клиничко-экономической эффективности используемых медицинских технологий для всех заинтересованных сторон будут совершенствоваться методики ФЭА, разработаны стандарты его применения и определены исполнители в соответствии с их функциональными обязанностями. Результаты ФЭА призваны формировать предпосылки для обоснованного внедрения инноваций в широкую практику [20].

ЛИТЕРАТУРА

1. Авксентьева М. В. Международный опыт применения фармако-экономических исследований в управлении здравоохранением. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2000. № 1. С. 25-31.
2. Авксентьева М. В., Воробьев П. А., Юрьев А. С., Сура М. В. Анализ эффективности и безопасности медицинских технологий. «Клиничко-экономический анализ» М. «Ньюдиамед», 2004. С. 137-167.
3. Авксентьева М. В., Воробьев П. А., Герасимов В. Б. и соавт. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии. М.: «Ньюдиамед». 2000. 80 с.
4. Аркадьева Т. В., Поддубная И. В. Фармакоэкономический анализ «стоимость-полезность» как критерий экономического обоснования бюджетных средств в онкологии. Материалы V Российской онкологической конференции. М., 2001. URL: <http://www.rosoncweb.ru>
5. Барретт Д. Можно ли улучшить результаты лечения онкологических больных без увеличения затрат? VI Российская онкологическая конференция. М., 2002. – Российский Онкологический сервер. С. 1-7.
6. Васькова Л. Б., Мусина Н. З. Методы и методики фармакоэкономических исследований. М.: Изд. «Геотар-Медиа». 2007. 111 с.
7. Гракович А. А., Малахова И. В., Хейфец Н. Е., Москвичева Т. Н. Принципы клиничко-экономического анализа и перспективы использования его результатов в здравоохранении Республики Беларусь Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2007. № 2. С. 14-23.
8. Жибурт, Е. Б. О риске гемотрансфузий и пользе лейкофилтрации. Медицинская газета. 2005. № 92 URL: http://medgazeta.rusmedserv.com/2005/92/article_1471.html
9. Жуковская Е. В. Клиническое, эпидемиологическое, экономическое обоснование региональных программ лечения социально-значимых болезней крови у детей. Автореферат дис. ... доктора мед. наук. Москва, 2005.
10. Зуб Н. В. Болезнь Гоше: распространенность, семиотика, качество жизни и клиничко-экономическое обоснование ферментозаместительной терапии. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2010.
11. Мигаль Н. В., Шмаргун А. С., Алейникова О. В. Фармако-экономический анализ лечения детей с острым лимфобластным лейкозом на Протоколе ALL-MB-2002. Онкогем. 2009. № 3. С. 28-34.
12. Новик А. А., Ионова Т. И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. СПб.: «ЭЛБИ». 1998. 139 с.
13. Омельяновский В. В. Проблемы фармакоэкономики в современной практической медицине. Детская больница. 2001. № 4(6). С. 28-37.
14. Предеина Н. С. Иммунопрофилактика гепатита В у детей со злокачественными новообразованиями на фоне полихимиотерапии. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2004, - 24 с.
15. Сабирова А. В. Оценка показателей здоровья и качества жизни детей с острым лимфобластным лейкозом в длительной клиничко-гематологической ремиссии. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2004. 28 с.
16. Спичак И. И. Оптимизация инновационных технологий трансфузионного пособия пациентам регионального детского онкогематологического центра. Автореферат дис. ... доктора мед. наук. Москва, 2009. – 50 с.
17. Теплых Е. В. Клиничко-экономическая эффективность программного лечения пациентов с рабдомиосаркомами. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2010. 28 с.
18. Шаханина И. Л., Радута О. И. Вирусные гепатиты в России: официальная статистика и экономические потери. - Вакцинация. Вирусные гепатиты. 2001. № 18 (6). С. 21-27.
19. Anell A., Svarvat P. Pharmacoeconomics and clinical practice guidelines. A survey of attitudes in Swedish formulary committees. Pharm. Econ. 2000; 17 (2): 175–185.
20. Calaminus G., Barr R. Economic evaluation and health-related quality of life. Pediatr Blood Cancer. 2008; 50: 1112-1115.
21. Castelnovo E., Thompson-Coon J., Pitt M. et al. The cost-effectiveness of testing for hepatitis C in former injecting drug users. Health Technology Assessment. 2006; 10: 32.
22. Console G., Calabro C., Nardulli P. et al. Clinical and economic effects of central venous catheters on oncology patient care. J. Chemother. 2007; 19(3): 309-314.
23. EuroQol Group. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy. 1990;16:199-208.

Сведения об авторах:

Спичак Ирина Ильинична

заместитель главного врача ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница» по детской онкологии и гематологии, руководитель Областного онкогематологического центра для детей и подростков им. проф. В.И. Герайна, профессор кафедры госпитальной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, главный специалист детский гематолог Министерства здравоохранения Челябинской области, Челябинск, Россия, д-р мед. наук,

Жуковская Елена Вячеславовна

заместитель главного врача по клиничко-экспертной работе ФГБУ «ФНКЦ НИИ детской онкологии и гематологии им. Дм. Рогачева» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Москва, Россия, д-р мед. наук, профессор

Башарова Елена Валерьевна

заведующая отделением онкогематологии Областного детского онкогематологического центра для детей и подростков им. проф. В.И. Герайна ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница», главный специалист детский онколог Министерства здравоохранения Челябинской области, Челябинск, Россия, канд. мед. наук

Теплых Елена Владимировна

врач — детский онколог Областного детского онкогематологического центра для детей и подростков им. проф. В.И. Герайна ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница», Челябинск, Россия, канд. мед. наук

Предеина Наталья Сергеевна

заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии № 3 Областного детского онкогематологического центра для детей и подростков им. проф. В.И. Герайна ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница», Челябинск, Россия, канд. мед. наук

Зуб Наталья Викторовна

врач – гематолог Областного детского онкогематологического центра для детей и подростков им. проф. В.И. Герайна ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница», Челябинск, Россия, канд. мед. наук

Коваленко Сергей Геннадьевич

врач – детский онколог Областного детского онкогематологического центра для детей и подростков им. проф. В.И. Герайна ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница», Челябинск, Россия, канд. мед. наук

Сабирова Александра Владиславовна

старший преподаватель кафедры госпитальной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Челябинск, Россия, канд. мед. наук

Адрес для переписки:

454076, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42А

Телефон/факс: +7 (351) 261-1371

E-mail: irina_spichak@mail.ru

POLICY AND MANAGEMENT IN HEALTHCARE

Region of Russia

Application of pharmacoeconomic analysis as a basis for medical care improvement in pediatric oncology and hematology

I. I. Spichak, E. V. Zhukovskaya, E. V. Basharova, E. V. Teplykh, N. S. Predeina, A. V. Sabirova, N. V. Zub, S. G. Kovalenko

This article demonstrates the influence of pharmacoeconomic investigations on the health care and treatment outcomes in a regional center of pediatric oncology and hematology. The importance of pharmacoeconomic evaluation in the practice of pediatric oncology and hematology is confirmed.

KEYWORDS: pediatric oncology, hematology, pharmacoeconomic, quality of life.

Онкология глазами пациентов

Д. В. Мелик-Гусейнов^{1,2}

¹ ГБОУ «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Москва, Россия

² Аналитическая компания «Cegedim Strategic Data»

Представлены результаты опроса более 1000 респондентов в восьми федеральных округах РФ об отношении к практике и перспективам лечения онкологических заболеваний. Выявлено, что пациенты считают необходимым финансировать медицинскую помощь онкологическим больным из федерального бюджета, но при этом готовы приобретать полис добровольного медицинского страхования. По их мнению, основным заслуживающим доверия источником информации о методах лечения рака является врач. Крайне мало пациентов знают о существовании общественных объединений онкологических больных. Основным видом помощи от подобных объединений большинство респондентов считает спонсорство лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: опрос, онкологические заболевания, доступность медицинской помощи, финансирование здравоохранения.

Онкологические заболевания перешли из проблем XX века в одну из самых острых проблем XXI века. Улучшение диагностики, а, следовательно, выявляемости этих болезней привело к резкому увеличению количества людей, страдающих ими. Фармацевтическая индустрия ведет поиск ответов на многие пока еще нерешенные вопросы в этой области. И в то время как у врачей, фармакологов и даже футурологов не возникает сомнения, что лекарство от рака будет найдено, такое сомнение весьма объективно возникает у самих пациентов, их родственников и близких. Но оно в большей мере касается не появления самих лекарств, а их доступности.

Сегодня в мире уже созданы технологии и препараты, способные существенно улучшить качество жизни больного онкологическим заболеванием, продлить ремиссию или полностью излечить от болезни. В основном, это стало возможно за счет инновационных лекарственных препаратов, активно используемых в последние несколько лет. Но на одной чаше весов – дополнительный год жизни больного раком, а на другой – баснословная цена, которую надо заплатить за инновационный препарат.

Читатель меня может упрекнуть за такую постановку вопроса. О какой цене вообще можно говорить, если речь идет о жизни и смерти человека?! Отвечу, что говорить об этом можно и нужно. Не подумайте, что я сверхчеловек в этом плане. Просто все в нынешнем мире стоит определенных денег. Мы, жители большой и великой страны, привыкли к тому, что здравоохранение у нас бесплатное. Позволю себе озвучить тезис, что если что-то есть бесплатное – значит это ничье, никому ненужное.

Ни для кого не является секретом, что, попав, например, в стационар, в тот же самый онкодиспансер, больной человек часто вынужден платить из собствен-

ного кошелька за какие-то дополнительные услуги, которые являются важными в лечении болезни. Часто идет персональная оплата за важнейшие и необходимые лекарства. Больной сталкивается с проблемой рака лицом к лицу. В лучшем случае, рядом с ним есть близкие люди, способные помочь ему в решении этой проблемы, в т.ч. финансово. Но в подавляющем большинстве ситуаций больной человек остается один на один со своим недугом, что усложняет и затрудняет течение болезни.

Лечение инновационными препаратами стоит дорого не только в России, поэтому в большинстве развитых западных стран современные лекарства для онкологических больных финансируются в рамках целевых государственных программ. Например, бюджет подобной программы в Дании составляет около 200 млн евро в год. В Австралии отдельно финансируется приобретение инновационных лекарств для лечения высокоагрессивной формы рака молочной железы. Во Франции и Германии расходы на приобретение таких препаратов выделены в отдельную строку бюджета. В России государство тоже финансирует закупку подобных препаратов, однако выделяемых средств явно недостаточно, чтобы обеспечить полноценное лечение большинству (не говоря уже обо всех) онкобольных в соответствии с мировыми стандартами.

В связи с ростом внимания к здравоохранению в целом, увеличением финансовых вложений государства за счет бюджетов различных уровней в модернизацию системы, у различных стейкхолдеров отрасли есть потребность в отслеживании эффективного использования ресурсов. Именно поэтому в конце 2011 г. общественными ассоциациями, деловым сообществом Российской Федерации был инициирован проект, направленный на изучение мнения различных категорий граждан об организации лечения онкологических



Рис. 1. Ответы респондентов на вопрос, кем должно оплачиваться лечение онкологического заболевания.

заболеваний. В ходе проекта в восьми федеральных округах РФ было опрошено более 1000 человек, страдающих или сталкивающихся на практике с диагнозом «рак». Выдержки из исследования стали доступны медицинскому и экономическому профессиональному сообществу, пациентам, объединяющим их ассоциациям и всем заинтересованным лицам. Выступая, возможно, с несвойственной для себя темой, хотел бы поделиться с уважаемыми читателями результатами этого исследования.

Исследование, посвященное отношению больных раком к форме и стандартам их лечения, было условно разделено нами на три основных раздела.

1. Удовлетворенность населения объемом финансирования лечения онкологических заболеваний. В этот раздел вошел пул вопросов, связанных с бюджетным планированием различных уровней (от федерального до муниципального). Конечно же, мы осознавали, что пациенту неважно, из какого источника финансирования будут оплачены лекарства и лечение в целом. Но для нас было существенно оценить доверие пациентов и их родственников к уровням исполнительной власти и другим стейкхолдерам, которые наделены полномочиями в вопросе финансирования лечения онкологических заболеваний.

2. Инфраструктурные особенности в лечении рака также стали одной из важных тем, которую нам пришлось обсудить с пациентами и их родственниками. В течение 2011-2012 гг. в отрасль направляется большой объем финансирования (460 млрд руб.) на программы региональной модернизации здравоохранения. Насколько эффективно тратятся эти средства, что может быть существенно улучшено, по мнению пользователей услугами, – на такие вопросы мы также постарались найти ответы.

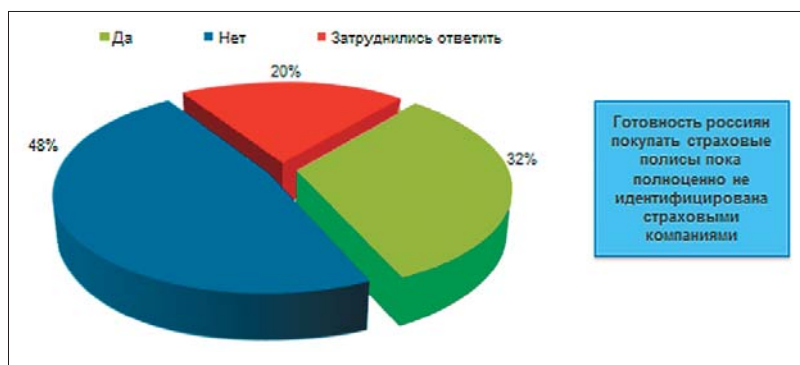
3. Эффективность или неэффективность лечения – еще один пул вопросов и ответов, позволяющих понять, насколько мы прогрессируем в терапии рака. Вера пациента в исцеление, знание его об эффективных препаратах, взаимодействие пациентов с ассоциациями больных – эти и другие важнейшие вопросы, как выясняется, характеризуются информационным вакуумом для нашего населения. А если какая-то информа-

ция становится доступной, то канал ее получения не является полноценным и заслуживающим доверия.

Как выяснилось, среднестатистический россиянин не владеет достоверной информацией о том, кто является плательщиком за лечение и лекарственное обеспечение, какой уровень бюджета ответствен за финансирование, где принимается решение о закупке тех или иных препаратов. Но в подавляющем большинстве случаев (88 %) люди, страдающие онкологическими заболеваниями, отметили, что именно федеральный бюджет должен быть основным источником финансирования их лечения. Полагаем, что такой результат является свидетельством того, что у людей, столкнувшихся с проблемой тяжелого заболевания лицом к лицу, нет большой надежды на губернатора и региональные минздравы. И тем более нет надежды на то, что финансирование на уровне региона будет являться полноценным и удовлетворять все потребности.

Значительно меньше людей (14 %), – но это второе по популярности мнение, – отнесли к проблеме финансирования лечения онкозаболевания довольно неожиданно. По их мнению, лечение должен оплачивать сам больной (рис. 1). Скорее всего, многие респонденты, отвечая таким образом, имели в виду схемы сооплаты или страховые механизмы, которые могут быть реализованы по образу технологий защиты от риска.

Весьма интересно, что почти половина людей, страдающих онкологическими заболеваниями (48 %), не видят смысла в приобретении полиса добровольного медицинского страхования (ДМС). Но уже каждый третий готов приобрести подобный медицинский полис, который будет гарантировать бесплатное лечение, в том числе, онкологического заболевания (рис. 2). Мы проводили аналогичный опрос несколько лет назад, и тогда количество ответивших положительно на вопрос, готовы ли вы приобретать полис ДМС, было гораздо меньшим (5 %). Скорее всего, происходит постепенное осознание того, что за все надо платить. Оплаченные государством услуги, лекарства могут служить неким базовым минимумом для обеспечения онкобольного всем необходимым. Однако у пациента должна быть возможность получить в том числе платную комплементарную



Примечание. Из тех, кто сталкивается с онкозаболеваниями, но не болеет ими.

Рис. 2. Ответы респондентов на вопрос о готовности приобретать ежегодно полис ДМС, который будет гарантировать бесплатное лечение, в том числе онкологического заболевания.

услугу (или услугу по принципу ДМС) на территории России. Сегодня некоторые хорошо обеспеченные больные получают такие услуги за рубежом, развивается целая индустрия медицинского туризма. Что мешает России иметь подобные центры, оказывая в них услуги повышенной комфортности и профессионализма? В нашем понимании, основным тормозом развития таких форматов является закосненность отечественной системы обязательного медицинского страхования (ОМС).

Также мы поинтересовались, насколько готов сам пациент оплачивать дополнительно за полис ДМС, покрывающего лечение онкологического заболевания с условием того, что полис приобретается здоровым человеком. Из тех россиян, которые хотят ежегодно приобретать полис ДМС, 37 % готовы заплатить за него более 5 тыс. руб. Не более 10 тыс. руб. готовы отдать 47 % респондентов (рис. 3).

Пользуясь статистикой о численности населения в стране и локальном потреблении лекарств (закупки, продажи), мы приходим к цифре 4 тыс руб. – вариант оплаты за страховой полис, включающий в себя все лекарственные препараты, обращающиеся на рынке. Но вполне очевидно, что не все лекарства должны находиться в системе возмещения. В программе должны быть самые необходимые медикаменты (читай, важнейшие рецептурные лекарства). В этом случае, оставляя в системе возмещения самые необходимые препараты, мы

получаем стоимость страхового полиса не более 2500 руб. на человека в год. Однако и эта цифра требует оптимизации, т.к. у рецептурных препаратов тоже много синонимов и аналогов. Проведя третий тур оптимизации стоимости страхового полиса, оставляя в программе самые дешевые (+самые качественные) препараты, мы вышли на стоимость полиса в размере 1800 руб. на одного человека в год. При страховании отдельных нозологий, например онкологии, страховой полис стоил бы 500 руб. Согласитесь, это не такие большие затраты, в том числе для населения, живущего за пределами развитых регионов. Другой вопрос, что к страховым механизмам у нас в стране пока доверия очень мало.

Переходя к инфраструктурным вопросам, отметим, что основным и самым достоверным (4,3 балла) источником, к которому обращаются люди с диагнозом «рак» для получения информации о заболевании и методах его лечения, является врач – так ответили 87 %. На втором и третьем местах (по 28 %) находятся «друзья и знакомые» и Интернет (рис. 4).

Высокое доверие как источнику информации онкобольные оказывают пациентским ассоциациям, которые прочно занимают вторую строчку условного рейтинга достоверности. В то же время уровень знаний о существовании пациентских ассоциаций крайне низкий. Лишь 16 % россиян знают о существовании таких организаций, оказывающих помощь людям с

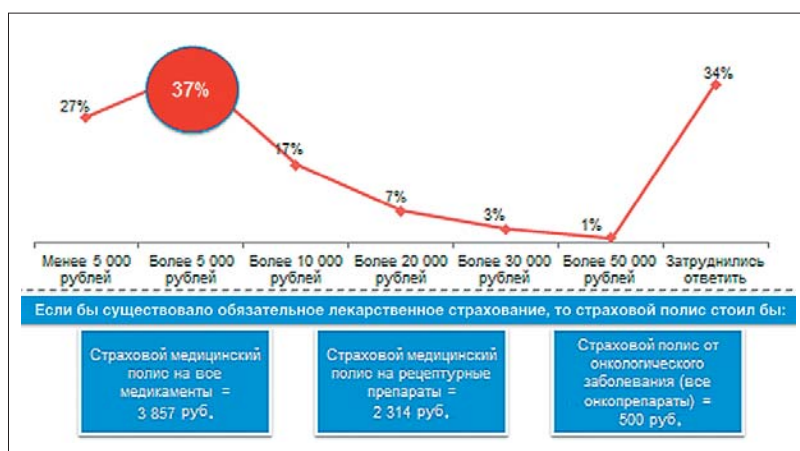


Рис. 3. Готовность населения платить за полис добровольного медицинского страхования.



Рис. 4. Ответы респондентов на вопросы об источниках информации о заболевании и методах его лечения и о достоверности этих источников.

онкологическим заболеванием. Остальные 84 % респондентов никогда не слышали о них (рис. 5).

Парадокс российской действительности в том, что больные онкозаболеваниями видят в качестве основной помощи, которая должна исходить от пациентских организаций, поиск спонсоров (67 %). Странно, что такие немаловажные аспекты, как психологическая помощь (49 %) и медицинские консультации (36 %) не являются доминирующими среди ожиданий больных, связанных с общественными объединениями. Такое положение дел свидетельствует о явном дефиците финансирования лечения (рис. 6).

Больным вопросом сегодня является само приобретение дорогостоящей лекарственной терапии (ее доступность для пациента). Онкобольной испытывает определенные сложности в получении дорогостоящего препарата и видит в качестве омбудсменов его интересов следующих стейкхолдеров:

- каждый третий россиянин, в случае необходимости приобретения дорогостоящего онкопрепарата, в первую очередь, обратится к лечащему врачу;
- в министерство здравоохранения обратятся 29 % людей,
- в благотворительную организацию – 19 % (рис. 7).

Резюмируя результаты проекта, необходимо отметить, что большинство заболевших раком – все же люди, исполненные оптимизма. Большинство ресси-

ян – участников опроса (84 %) считают, что онкологическое заболевание – это болезнь, которую можно вылечить при правильном и своевременном лечении, и только 16 % считают данное заболевание своего рода приговором, неизлечимым недугом (рис. 8).

Такая уверенность не должна восприниматься как просто статистический результат. Она должна стать

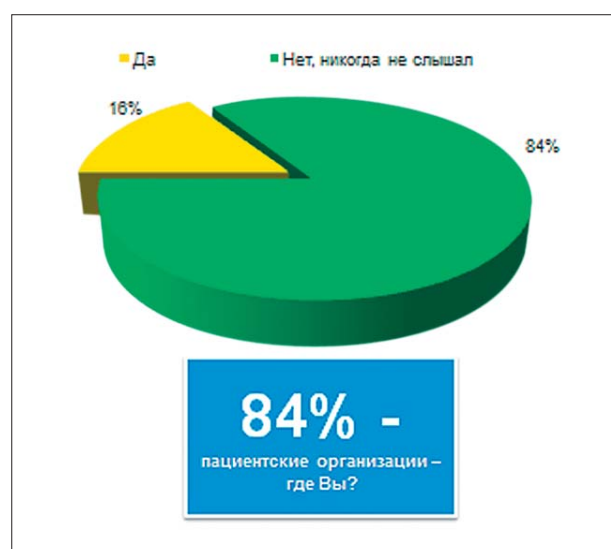


Рис. 5. Осведомленность респондентов о существовании пациентских ассоциаций, оказывающих помощь людям с онкологическими заболеваниями.

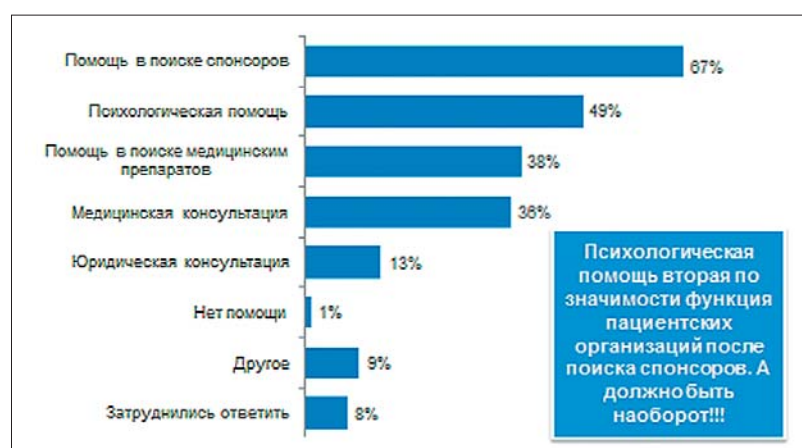


Рис. 6. Ответы респондентов о видах помощи пациентских организаций больным с диагнозом «рак».

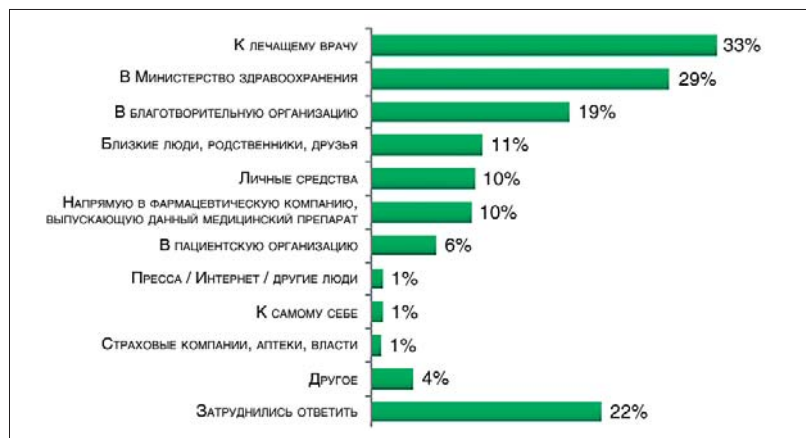


Рис. 7. Ответы респондентов на вопрос, куда они обратились бы в случае необходимости приобретения дорогостоящего онкологического препарата, не входящего в перечень бесплатных лекарственных средств.



Рис. 8. Ответы респондентов на вопрос о возможностях лечения рака.

стимулом для всех ответственных в этом вопросе стейкхолдеров к действиям, направленным на качественное улучшение процесса лечения онкологических заболеваний. Крайне необходима финансовая поддержка со стороны федерального правительства. Россияне готовы платить за лечение, готовы приобретать полис ДМС, но в то же время со стороны государства жители России, в первую очередь, ждут проведения обязательной и бесплатной диспансеризации.

Стоит призадуматься и общественным организациям о своей роли и миссии в РФ. Большинство россиян не знают о существовании и деятельности пациентских ассоциаций, не имеют представления об эффективных лекарственных препаратах, и основным пунктом обращения в случае необходимости приобретения онкопрепарата для них является лечащий врач. Напрашивается печальный вывод, что граждане не знают своих прав.

В качестве заключения следует подчеркнуть, что при лечении онкологического заболевания главное – победить болезнь, побочные эффекты терапии отходят на второй план. Люди верят в то, что данную болезнь можно победить, если будет проведена полноценная ранняя диагностика и назначено своевременное и правильное лечение.

Сведения об авторе:

Мелик-Гусейнов Давид Валерьевич

доцент Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, канд.фарм.наук, директор аналитической компании «Cegedim Strategic Data»

Адрес для переписки:

113114, Москва, ул. Летниковская д.10, стр.4

Телефон: +7-903-755-54-66

E-mail: info@davidm-g.ru

DEBATE CLUB

Oncology from patients' perspective

D. V. Melik-Guseinov

We present the results of a survey of more than 1000 respondents in eight federal districts of Russia that were asked about their attitude to current clinical practice and future prospects in the treatment of cancer. It reveals that patients consider it necessary to finance cancer treatment from the budget but are willing to buy voluntary medical insurance. Physicians are regarded as the main trustworthy source of information about cancer treatment options. Very few patients are aware of the existence of social networks for cancer patients. The majority of respondents consider treatment sponsorship to be the main form of assistance to be provided by such networks.

KEYWORDS: survey, cancer, availability of medical care, health care financing.

Научно-практическая конференция «Международный опыт организации проведения оценки медицинских технологий: современное состояние и перспективы в России». Пост-релиз

Москва, 21 мая 2012 г.

21 мая 2012 г. прошла первая в России научно-практическая конференция «Международный опыт организации проведения оценки медицинских технологий: современное состояние и перспективы в России». Организаторами мероприятия выступили Минздравсоцразвития России, Комитет Государственной Думы по охране здоровья, Комитет Совета Федерации по социальной политике, Федеральный фонд обязательного медицинского страхования, Деловой центр экономического развития СНГ, Российское отделение общества по фармакоэкономическим исследованиям и оценке исходов (ISPOR). Проведение конференции было поддержано Офисом Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в Российской Федерации и Международным обществом оценки технологий в здравоохранении (HTAi). Столь единодушная поддержка большого числа влиятельных организаций стала ярким свидетельством высокой заинтересованности законодательной и исполнительной власти, экспертного сообщества в РФ к проблемам развития национальной системы оценки технологий в здравоохранении (ОТЗ) и путей гармонизации ее методологических принципов и инструментов с лучшими мировыми практиками.

С приветственным словом к участникам конференции обратились специальный представитель ВОЗ в Российской Федерации Луиджи Мильорини, председатель Федерального фонда обязательного медицинского страхования Андрей Владимирович Юрин, генеральный директор Делового центра экономического развития СНГ Владимир Сергеевич Савченко, руководитель отдела нормативного регулирования Министерства здравоохранения и социального развития Андрей Александрович Гайдеров. На конференции выступили ведущие в мире эксперты в области ОТЗ: Ханс Северенс, профессор экономики здравоохранения Института оценки медицинских технологий Роттердамского университета Эразмус (Нидерланды), Джером Бём, руководитель направ-

ления систем здравоохранения Директората по вопросам здоровья и прав потребителей Европейской комиссии, Мира Павлович, заместитель директора Отдела по технологиям здравоохранения (DEMESP) Верховной комиссии по делам здравоохранения Франции (HAS), Вим Хуч, заместитель руководителя Комитета по возмещению стоимости лекарств Совета по медицинскому страхованию Нидерландов, глава проекта рабочей группы № 5 по оценке сравнительной эффективности лекарств EUnetHTA, Лаура Сампьетро-Колом, заместитель директора по инновациям, оценке инноваций и новым технологиям клинической больницы Барселоны, экс-президент HTAi, Лиза Осипенко, старший научный советник Программы научного консультирования в NICE и другие специалисты.

В конференции приняло участие около 300 человек, больше половины которых являлись представителями региональных органов управления здравоохранением и руководителями различных медицинских организаций. Среди участников конференции были и руководители и эксперты здравоохранения из стран ближнего зарубежья: Украины, Белоруссии, Казахстана.

Конференция явилась первым для нашей страны мероприятием, на котором подробно обсуждалось важнейшее направление повышения эффективности расходования ограниченных ресурсов отечественного здравоохранения – становление системы ОТЗ. Выступавшие эксперты представили характеристику современного этапа развития ОТЗ в мире, ее новейших методологических подходов и инструментов, организационных принципов, проанализировали различные модели построения систем ОТЗ на примерах ведущих стран, рассказали о международной кооперации в данной сфере. Обсуждалось, каким образом ОТЗ влияет на принятие управленческих решений в здравоохранении, как она может способствовать повышению эффективности использования ресурсов в целях обеспечения доступности инновационных тех-

нологий для пациентов. Особое внимание было уделено различным моделям организации экспертизы технологий в здравоохранении на уровне страны в целом и в регионах, а также ОТЗ в отдельных ЛПУ. Свидетельством большого интереса к проблематике конференции стала развернувшаяся на ней конструктивная дискуссия относительно путей институционализации системы ОТЗ в России.

Организаторы и участники мероприятия с удовлетворением отметили, что его главная цель была успешно достигнута. С учетом международного опыта определена роль ОТЗ как эффективного инструмента принятия ключевых решений при формировании нормативных документов, регулирующих оказание медицинской помощи - стандарты, перечни лекарственных

препаратов, региональные и федеральные целевые программы, программы лекарственного обеспечения и др. Без использования ОТЗ зачастую невозможно определить, действительно ли применение того или иного лекарственного препарата или медицинского изделия является клинически более эффективным и экономически более целесообразным по сравнению с другими существующими технологиями. Только применение ОТЗ позволит преодолеть узкие места в практике принятия управленческих решений, когда главной информацией для лиц, принимающих решения, являются субъективные мнения экспертов, построить прозрачный и понятный всему медицинскому сообществу процесс экспертизы, основанной на фактах - научных доказательствах.

International scientific and Practical conference «International Experience in health technology assessment and prospects of its implementation in Russia». Post-release of the conference

С правилами оформления статей можно ознакомиться на сайте нашего журнала: www.hta-rus.ru

Статьи следует направлять по адресу:

Редакция журнала «МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ. ОЦЕНКА И ВЫБОР»

Адрес для корреспонденции: Россия, 117335, г. Москва, а/я 90

Телефон: +7 (495) 921-10-89

E-mail: journal@hta-rus.ru