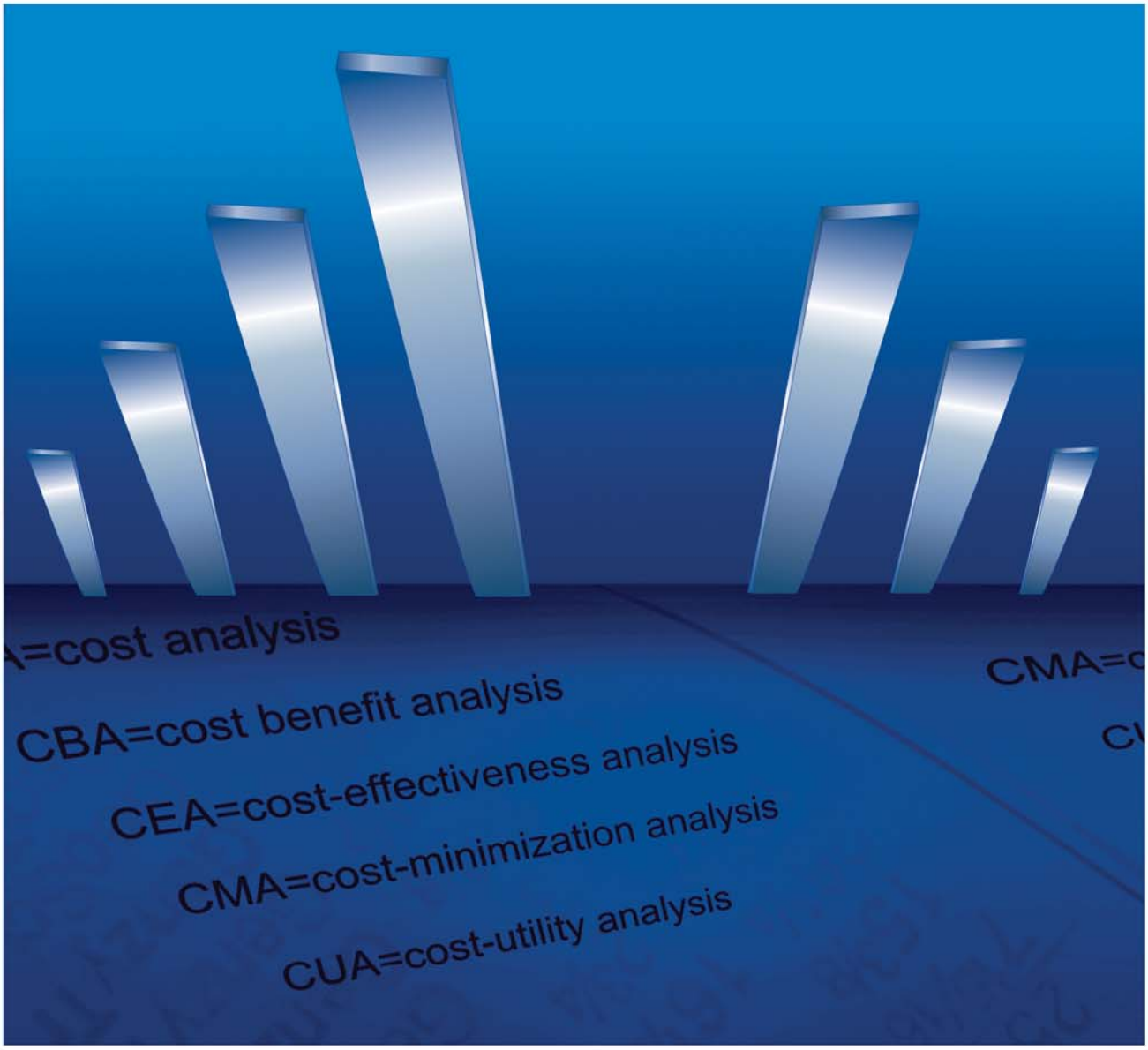
Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology
ISSN 2070-4909
2016 Vol. 9 No 1
www.pharmacoeconomics.ru

- **Модели анализа включений лекарственных средств в ограничительные перечни (на примере ЖНВЛП) 2016 г.**
- **Перспективы применения методов клинико-экономического анализа на этапе планирования и организации клинических исследований**
- **Анализ международного опыта планирования объемов и оплаты стационарной медицинской помощи**

№1 Том 9 2016

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

© Коллектив авторов, 2016
ISSN 2070-4909
DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.1.050-057

Систематический обзор эффективности Пентаглобина в предотвращении смертности от любых причин при бактериальных инфекциях и сепсисе у детей до двух лет

Федяева В.К.[1], Реброва О.Ю.[1,2]

[1] *ФГБОУ ВПО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ», Москва*
[2] *ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва*

Резюме

Цель: систематический обзор актуальной доказательной базы по сравнительной эффективности Пентаглобина и различных компараторов при бактериальных инфекциях и сепсисе у детей. Материалы и методы. Систематический поиск публикаций о рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ) Пентаглобина был выполнен в Кокрановской библиотеке систематических обзоров и библиографической базе данных Medline в декабре 2014 г., поиск был повторен в октябре 2015 г. Были выполнены мета-анализы и непрямое сравнение по критерию эффективности «смерть от любых причин в течение 28-30 суток» у детей неонатального возраста и детей 0-24 мес. Результаты. По результатам систематического поиска в рассмотрение включены три мета-анализа и семь РКИ, в т.ч. шесть РКИ, изучающих эффект Пентаглобина у новорожденных, одно – у детей более старшего возраста. Вмешательства во всех РКИ осуществлялись на фоне базовой терапии (БТ). У новорожденных Пентаглобин был эффективнее как совокупности всех компараторов (включая альбумин на фоне БТ), так и только БТ в сочетании с плацебо или без него (ОР=0,51, 95% ДИ [0,32; 0,82] и ОР=0,56, 95% ДИ [0,34; 0,91] соответственно). У детей младше 24 мес., получавших Пентаглобин, смертность также была ниже, чем в группе сравнения (совокупность компараторов): ОР=0,51, 95% ДИ [0,36; 0,72]. Непрямое сравнение Пентаглобина и стандартных поликлональных иммуноглобулинов выявило различия в возрастной группе новорожденных (ОР=0,51, 95% ДИ [0,32; 0,82]). Выводы. У новорожденных Пентаглобин на фоне БТ эффективнее БТ в сочетании с альбумином или без него, а также стандартными иммуноглобулинами. У детей 1-24 мес. Пентаглобин на фоне БТ эффективнее БТ. Для повышения надежности полученных доказательств необходимо проведение прямых сравнительных клинических исследований.

Ключевые слова

Пентаглобин, IgM-обогащенные иммуноглобулины, стандартные поликлональные иммуноглобулины, смертность, сепсис, септический шок, бактериальная инфекция, дети, новорожденные, недоношенные новорожденные, систематический обзор, мета-анализ, непрямое сравнение.

Статья поступила: 07.10.2015 г.; **в доработанном виде:** 27.11.2015 г.; **принята к печати:** 08.02.2016 г.

Для цитирования

Федяева В.К., Реброва О.Ю. Систематический обзор эффективности Пентаглобина в предотвращении смертности от любых причин при бактериальных инфекциях и сепсисе у детей до двух лет. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2016; 1: 50-57.

SYSTEMATIC REVIEW OF PENTAGLOBIN EFFICACY IN PREVENTING MORTALITY IN NEWBORNS AND OLDER CHILDREN WITH BACTERIAL INFECTIONS AND SEPSIS

Fedyaeva V.K.[1], Rebrova O.Yu.[1,2]

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

[2] The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Summary

Objectives. There is no consistent evidence of clinical efficacy of Pentaglobin for reducing mortality in newborns and older children with bacterial infections and sepsis. The aim of the study was to update evidence by considering recent clinical trials and analyzing age populations and comparators separately. Methods. We searched publications in PubMed and the Cochrane Library in December 2014 and in October 2015. All-cause mortality was analyzed, and systematic review using meta-analysis and indirect comparison was carried out. Results. Three meta-analyses and 7RCTs were considered, including 6 trials studied the effect of Pentaglobin in newborns, and one in children 1-24 months old. All interventions were applied with basic therapy (BT). In newborns mortality is lower in Pentaglobin than in all comparators groups, RR 0.51 [0.32; 0.82], and in BT with or without placebo, RR 0.56 [0.34; 0.91]. Children under 24 months receiving Pentaglobin also had lower mortality than in all comparators group, RR 0.51 [0.36; 0.72]. Indirect comparison of IgM and IgG in adults showed no differences, in newborns the difference is in favor of IgM, RR 0.51 [0.32; 0.82]. Conclusion. Pentaglobin is effective in reducing all-cause mortality in newborns with bacterial infection or sepsis in comparison with any comparators (BT with or without placebo, albumin, IgG), in children under 24 months in comparison to BT with or without albumin. Further head-to-head clinical trials are needed to enhance evidence.

Key words

Pentaglobin, IgM-enriched immunoglobulin, standard polyclonal immunoglobulin, mortality, sepsis, septic shock, bacterial infection, children, newborn, preterm newborn, systematic review, meta-analysis, indirect comparison.

Received: 07.10.2015; **in the revised form:** 27.11.2015; **accepted:** 08.02.2016.

For citation

Fedyaeva V.K., Rebrova O.Yu. Systematic review of Pentaglobin efficacy in preventing mortality in newborns and older children with bacterial infections and sepsis. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2016; 1: 50-57 (in Russian).

Corresponding author

Address: 117335, Moscow, p/o 90.

E-mail: vlada.fedyaeva@gmail.com (Fedyaeva V.K.).

Введение

Пентаглобин – препарат, относящийся к группе иммуноглобулинов, представляющий собой иммуноглобулин человеческий нормальный (IgG+IgA+IgM) для внутривенного введения. Биодоступность иммуноглобулинов при внутривенном введении составляет 100%. Препарат распределяется между плазмой и внесосудистой жидкостью достаточно быстро, причем через 3-5 дней достигается равновесное состояние во внутрисосудистом и внесосудистом пространствах. Период полувыведения содержащихся в Пентаглобине иммуноглобулинов сравним с таковым для иммуноглобулинов, имеющихся в организме. Величина его может различаться у разных пациентов, в особенности в случае первичных иммунодефицитов [1].

Одним из основных показаний, по которому назначается Пентаглобин, является тяжелая бактериальная инфекция неуточненного характера, в т.ч. в сочетании с терапией антибиотиками.

В российских стандартах оказания медицинской помощи при бактериальном сепсисе новорожденных иммуноглобулин человека нормальный (IgM+IgA+IgG) назначается внутривенно с частотой 0,8, при этом ориентировочная дневная доза составляет 15 мл, а эквивалентная курсовая доза – 60 мл [2]. Стандартов оказания медицинской помощи при сепсисе или септическом шоке для других возрастных категорий пациентов нами не обнаружено. В зарубежных клинических рекомендациях [7,14] назначение иммуноглобулинов любого класса для возрастных категорий новорожденных и детей старше 1 мес. не рассматривается.

Таким образом, рекомендации по применению Пентаглобина для лечения сепсиса или септического шока являются неоднозначными. В связи с этим нами был выполнен систематический обзор доказательств эффективности Пентаглобина на фоне базовой терапии (БТ) по сравнению с БТ и стандартными поликлональными иммуноглобулинами (ПКИГ) на фоне БТ для снижения смертности у пациентов разных возрастов (новорожденных и детей старше 1 мес.). Систематический обзор состоял из следующих этапов: систематический поиск и отбор публикаций, оценка методологического качества отобранных исследований, проведение собственных мета-анализов и непрямого сравнения.

Материалы и методы

Поиск и отбор публикаций

Систематический поиск и отбор публикаций по исследованиям Пентаглобина были выполнены в декабре 2014 г., затем обновлены в октябре 2015 г. независимо двумя исследователями в двух базах данных: Кокрановская библиотека систематических обзоров (http://www.thecochranelibrary.com) и библиографическая база данных Medline (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed). Поскольку наиболее объективные и надежные оценки сравнительной эффективности лекарственных препаратов могут быть получены в рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ) и их мета-анализах (МА), мы ограничили поиск этими дизайнами исследований. В обеих базах данных были выполнены следующие поиски:

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

– систематический поиск МА и РКИ лекарственного препарата Пентаглобин для снижения смертности у детей с сепсисом и тяжелой бактериальной инфекцией;
– систематический поиск МА применения стандартных ПКИГ по тем же показаниям.

Разногласия исследователей разрешались путем достижения консенсуса.

Оценка методологического качества публикаций

При оценке рисков систематических ошибок в отдельных исследованиях применялись:
– для мета-анализов и систематических обзоров – критерии AMSTAR;
– для РКИ – критерии Кокрановского сотрудничества [6].

Статистический анализ

Проверка статистических гипотез о различии групп по бинарным признакам выполнялась с помощью двустороннего точного критерия Фишера (ТКФ), реализованного в пакете Statistica 9.1 (StatSoft, Inc., США). Гипотеза о наличии различий принималась при вычисленном $P<0,05$. Для расчетов 95% доверительных интервалов для относительного риска (ОР) использовался онлайн-калькулятор http://statpages.org/ctab2x2.html.

Для выбора модели МА сначала оценивалась гетерогенность (статистическая неоднородность) результатов эффекта вмешательства в разных исследованиях с использованием критерия Хи-квадрат (Хи-кв.) с нулевой гипотезой о равном эффекте во всех исследованиях и с уровнем значимости 0,1 для повышения статистической мощности (чувствительности) теста, а также рассчитывался индекс гетерогенности I^2 (при его значении более 50% гетерогенность считалась высокой). В ходе МА рассчитывался относительный риск (ОР) и его 95%-й доверительный интервал (ДИ). Значение ОР = 1,0 соответствует отсутствию различий в эффективности. Для проведения МА применялся программный инструмент Кокрановского сотрудничества RevMan 5.0.

Непрямое сравнение осуществлялось по методу H.C. Bucher и соавт. [5].

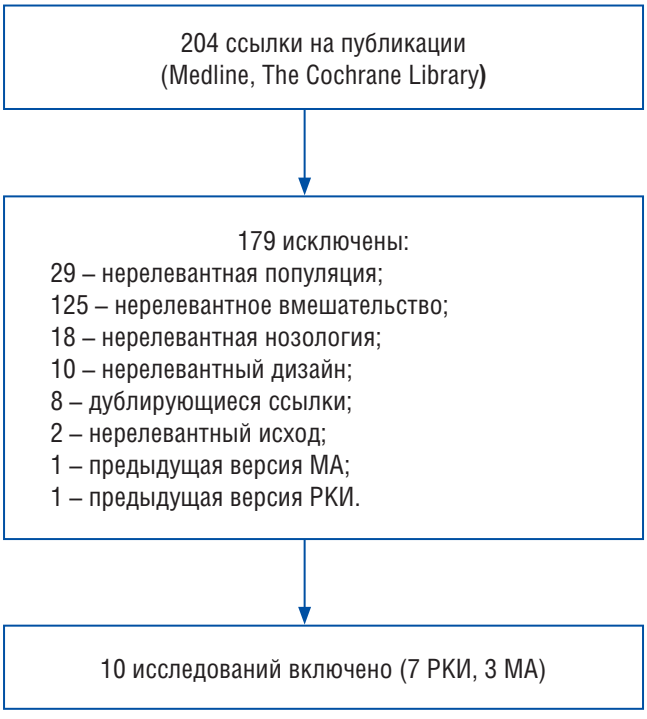


Рисунок 1. Результаты поиска и отбора публикаций.

Результаты

Поиск и отбор публикаций

Результаты систематического поиска и отбора публикаций с указанием причин исключения приведены на рисунке 1.

Нами было отобрано 10 релевантных исследований: три МА [4,12,13] и семь РКИ [3,8-11, 15,16].

Во всех трех МА анализировались различные ИГ [4,12,13]. Два МА подготовлены Кокрановским сотрудничеством [4,13]. Все три МА были оценены нами как имеющие высокое методологическое качество. Два МА [12,13] включают не только РКИ, но и исследования других дизайнов. Все МА включают различные количества и наборы исследований, а также рассматривают разные возрастные популяции:
– Ohlsson и соавт. (2013) [13] рассматривают только возрастную группу новорожденных;
– Alejandria и соавт. (2013) [4] рассматривают возрастные группы новорожденных и взрослых отдельно;
– Kreymann и соавт. (2007) [12] рассматривают отдельно взрослых и объединенную группу новорожденных и детей старше 1 мес.

В результате систематического поиска публикаций нами найдено семь релевантных РКИ. Из числа найденных нами семи РКИ одно РКИ [3] не включено ни в один из опубликованных МА. Для этого РКИ, не включенного в ранее опубликованные МА, нами проведена оценка методологического качества, согласно которой оно имеет среднее методологическое качество IIb.

В РКИ исследованы следующие популяции детей и компараторы:
– новорожденные, включая недоношенных [3,9-11,15,16];
– компаратор – БТ или плацебо+БТ [3, 9-11,15];
– компаратор – альбумин+БТ [16];
– дети 1-24 мес. [8], компаратор – БТ.

Эффективность Пентаглобина показана только в двух РКИ [8,10].

Необходимость проведения собственного МА клинической эффективности Пентаглобина была обусловлена следующими причинами:
1. При систематическом поиске нами найдено одно РКИ среднего методологического качества [3], не включенное в ранее опубликованные МА;
2. В два [4,2] из трех релевантных опубликованных МА включены исследования различных дизайнов – как РКИ, так и не РКИ;
3. Два МА [4,13] сообщают одинаковые результаты эффективности Пентаглобина (по причине включения одинакового набора исследований), поэтому МА [13] в дальнейшем нами не рассматривался;
4. В опубликованные МА включены различные наборы оригинальных исследований, причем причины включения и исключения исследований в большинстве случаев не описаны или неясны;
5. В опубликованные МА включены исследования, использующие различные компараторы для Пентаглобина (отсутствие вмешательства, плацебо или альбумин);
6. В одном МА [12] в общий анализ объединены разные возрастные популяции детей.

Таким образом, возникла необходимость провести новый МА только по РКИ, отдельно для новорожденных, включающий все релевантные исследования, – с учетом различных компараторов.

На основании найденных исследований стало возможным проведение МА по исходу «смертность от всех причин в период 28-30 суток» для следующих возрастных категорий и компараторов:
– новорожденные (доношенные и недоношенные вместе), компараторы (БТ, в т.ч. с применением плацебо (без альбумина) и БТ, в т.ч. с применением плацебо и альбумина);
– новорожденные и дети 1-24 мес., компаратор – любая БТ.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Мета-анализ исследований Пентаглобина

Мета-анализ пяти РКИ [3,9-11,15] показал, что в возрастной группе новорожденных смертность пациентов, получавших Пентаглобин на фоне БТ, меньше смертности пациентов, получавших только БТ или плацебо+БТ: ОР=0,56, 95% ДИ [0,34; 0,91] в модели фиксированного эффекта (см. рис. 2).

Мета-анализ шести РКИ [3,9-11,15,16] показал, что в возрастной группе новорожденных смертность пациентов, получавших Пентаглобин на фоне БТ, меньше смертности пациентов, получавших только БТ, плацебо+БТ или альбумин+БТ: ОР=0,51, 95% ДИ [0,32; 0,82] в модели фиксированного эффекта (см. рис. 3).

Мета-анализ семи исследований [3,8-11,15,16] показал, что в возрастной группе детей в возрасте от 0 до 24 мес. смертность пациентов, получавших Пентаглобин, меньше, чем смертность пациентов, получавших БТ, плацебо+БТ или альбумин+БТ: ОР=0,51, 95% ДИ [0,36; 0,72] в модели фиксированного эффекта (см. рис. 4).

Таким образом, по результатам МА применение Пентаглобина на фоне БТ дает преимущества в снижении смертности у детей 0-24 мес. при сравнении с совокупностью различных компараторов (БТ, плацебо+БТ, альбумин+БТ).

Исследования стандартных ПКИГ

В результате вышеописанного систематического поиска найдены два мета-анализа [4,12], обобщающие результаты исследований стандартных ПКИГ для снижения смертности пациентов с

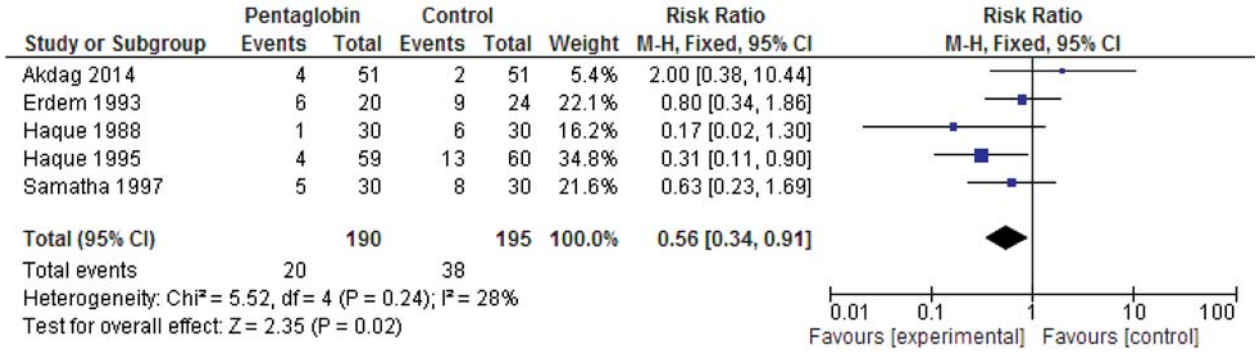


Рисунок 2. Мета-анализ смертности в возрастной группе новорожденных, компаратор – БТ или плацебо+БТ (модель фиксированного эффекта).

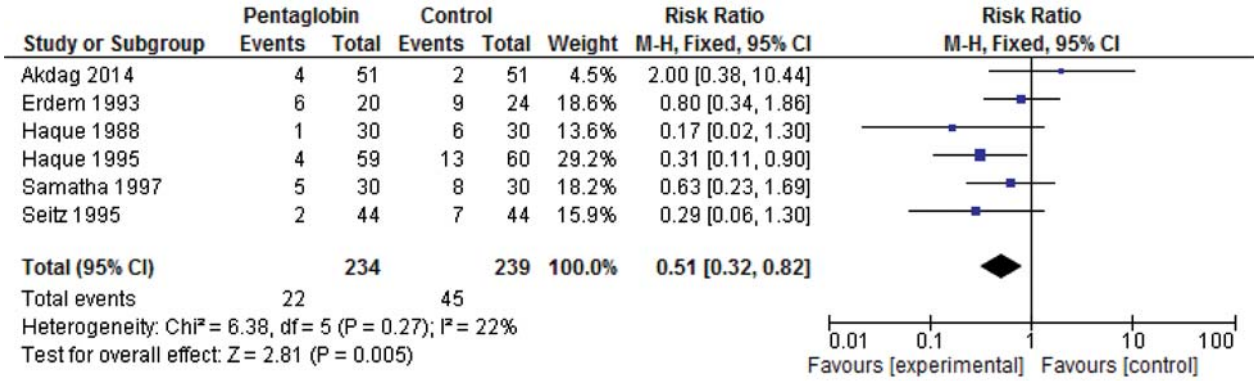


Рисунок 3. Мета-анализ смертности в возрастной группе новорожденных, компаратор – БТ, плацебо+БТ или альбумин+БТ (модель фиксированного эффекта).

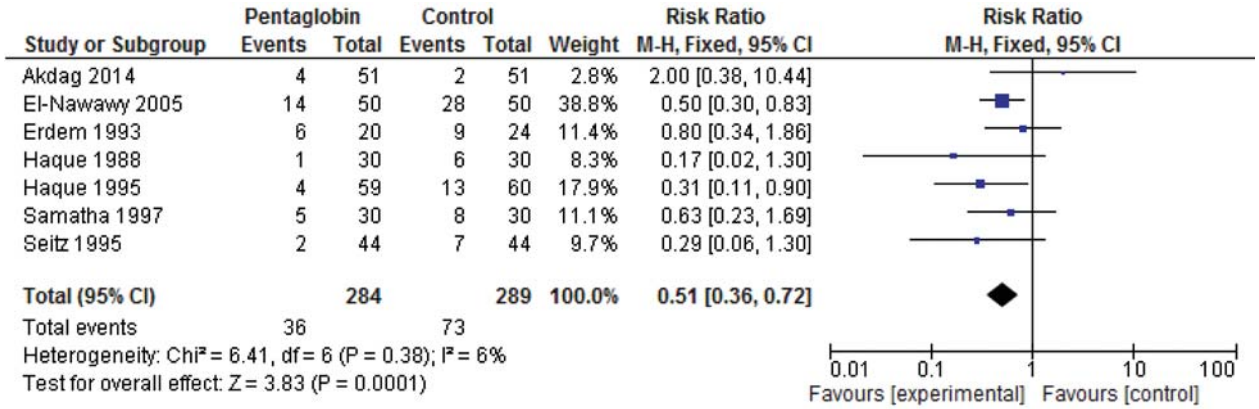


Рисунок 4. Мета-анализ смертности в возрастной группе новорожденных и детей 1-24 мес. при сравнении со всеми компараторами (модель фиксированного эффекта).

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

сепсисом или септическом шоком по сравнению с различными компараторами (отсутствие исследуемого вмешательства, альбумин, плацебо), при этом указание на использование БТ в группах сравнения приведено не для всех публикаций. Основные результаты указанных двух найденных МА в популяциях детей приведены в таблице 1.

Таким образом, результаты опубликованных МА не согласованы – в МА Kreymann и соавт. (2013) [12] эффект стандартных ПКИГ доказан, в МА Alejandria и соавт. (2013) [4] – нет. При этом МА Kreymann и соавт. (2013) [12] включает не только РКИ, но и исследования другого дизайна, а также включает менее однородную популяцию детей, что может приводить к систематическим смещениям оценок величины эффекта. В связи с вышеизложенным нам представляется, что результаты МА Alejandria и соавт. (2013) [4] более надежны.

Прямое сравнение применения Пентаглобина и стандартных ПКИГ для снижения смертности проведено только в одном РКИ [10] для новорожденных (см. табл. 2).

Результаты исследования Haque и соавт. (1995) [10] с участием 116 пациентов показывают, что применение Пентаглобина при сравнении с применением стандартных ПКИГ не оказывает статистически значимого влияния на смертность у новорожденных с сепсисом.

Непрямое сравнение эффективности Пентаглобина и стандартных ПКИГ у новорожденных

Поскольку имеются результаты только одного небольшого РКИ по сравнению эффективности Пентаглобина и стандартных ПКИГ у новорожденных, нами были проведено непрямое сравнение на той же популяции пациентов с использованием результатов ранее выполненного нами МА и ранее опубликованного МА (см. рис. 5). Для проведения непрямого сравнения были сделаны следующие допущения:

1. Популяции новорожденных, получавших Пентаглобин и стандартные ПКИГ, систематически не различались по причинам возникновения сепсиса.
2. Все изучаемые вмешательства осуществлялись на фоне БТ.
3. Компараторы во всех исследованиях, включенных как в опубликованный МА Alejandria и соавт. [4], так и в наш МА, систематически не различаются.

Alejandria и соавт. (2013) [4]	Kreymann и соавт. (2013) [12]
ОР=1,00, 95% ДИ [0,92; 1,08], модель фикс. эффекта. Гетерогенность I^2=0%; P=0,63 (Хи-кв.). Пять РКИ, только новорожденные.	ОР=0,63, 95% ДИ [0,42; 0,96], модель фикс. эффекта. Гетерогенность I^2=0%; P=0,66 (Хи-кв.). Семь исследований (РКИ и др. дизайны), дети 0-24 мес.

Таблица 1. Результаты опубликованных мета-анализов сравнения эффективности стандартных поликлональных иммуноглобулинов и контроля (на фоне базовой терапии) у детей с сепсисом или септическим шоком.

Исследование	Смертность, новорожденные, % (n/N)		ОР (95% ДИ); P, ТКФ
	Пентаглобин+БТ	Стандартные ПКИГ+БТ	
Haque и соавт. 1995 [10]	6,8% (4/59)	15,8% (9/57)	*0,43 [0,11; 1,44]* *P=0,149*

Таблица 2. Смертность новорожденных в группе Пентаглобина по сравнению с группой стандартных иммуноглобулинов.

Примечание. Курсивом выделены собственные расчеты.

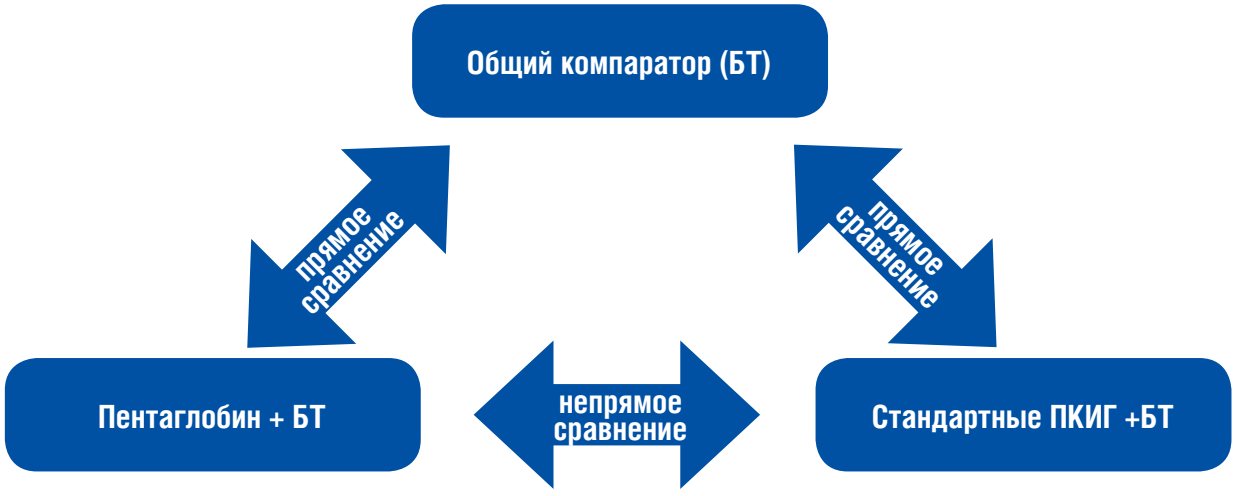


Рисунок 5. Схема непрямого сравнения эффективности Пентаглобина и стандартных поликлональных иммуноглобулинов (ПКИГ) для предотвращения смертности при сепсисе (на фоне базовой терапии, БТ). Прямое сравнение Пентаглобина+БТ и БТ – результат нашего мета-анализа (см. рис. 3), прямое сравнение стандартных ПКИГ+БТ и БТ – результат мета-анализа [4].

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Тип сравнения	Сравниваемые ЛП	Частота смерти ОР (95% ДИ)	Источник данных
Прямое сравнение	Пентаглобин – общий контроль (БТ, БТ+плацебо, БТ+альбумин)	*0,51 [0,32; 0,82]*	См. результаты МА на рисунке 3 настоящего обзора
Прямое сравнение	Стандартные ПКИГ – общий контроль	*1,00 [0,92; 1,08]*	[4]
Непрямое сравнение	Пентаглобин – стандартные ПКИГ	*0,51 [0,32; 0,82]*	Собственные расчеты

Таблица 3. Результаты прямых сравнений Пентаглобина vs. общий контроль, стандартных поликлональных иммуноглобулинов (ПКИГ) vs. общий контроль, непрямого сравнения Пентаглобина и стандартных ПКИГ у новорожденных.

Примечание. Курсивом выделены собственные расчеты.

4. Продолжительность наблюдения во всех исследованиях одинакова.

В качестве прямого сравнения Пентаглобина и общего компаратора целесообразно использовать результаты выполненного нами МА шести РКИ для возрастной категории новорожденных, в качестве прямого сравнения стандартных ПКИГ и общего компаратора – результаты МА Alejandria и соавт. (2013) [4].

Результаты прямых и непрямого сравнений Пентаглобина (общий контроль – БТ) для возрастной популяции новорожденных приведены в таблице 3. По результатам непрямого сравнения (с участием 4140 пациентов) для возрастной категории новорожденных (как доношенных, так и недоношенных) Пентаглобин эффективнее стандартных ПКИГ по критерию снижения смертности у пациентов с сепсисом и/или септическим шоком: ОР=0,51, 95% ДИ [0,32; 0,82], в отличие от результатов прямого сравнения со 116 пациентами [10], не показавшего различий.

Обсуждение

В проведенные нами МА включены только РКИ, что обеспечивает высокое качество доказательств. Во включенных РКИ наблюдается низкое выбывание пациентов (в большинстве исследований результаты представлены для набора данных «по намерению лечить»), однако низкое выбывание может быть обусловлено коротким сроком наблюдения и госпитальным характером изучаемого состояния. В большинство РКИ включено небольшое количество пациентов (не превышает 50 в большинстве исследований), что, в свою очередь, может приводить к невыявлению истинной величины эффекта за счет недостаточной статистической мощности. Данная проблема может нивелироваться в МА за счет большего количества включенных пациентов. Отобранные для анализа РКИ разнородны в плане критериев включения пациентов в исследование. Так, в различных РКИ, объединенных в МА, отсутствует указание на основное заболевание (пациенты отделения интенсивной терапии [8,10] или отсутствует информация [3,11,15,16]).

Для возрастной категории новорожденных источником гетерогенности является включение в анализ как доношенных, так и недоношенных новорожденных различных сроков гестации в большинстве исследований [3,10,11,15,16], несмотря на существенные различия в потенциальных исходах для таких пациентов ввиду недостаточной зрелости всех систем органов у недоношенных новорожденных. Данное допущение также может вносить систематическое смещение в результаты МА по соответствующему исходу.

Следует отметить также, что ни в одном из проведенных МА результаты включенных РКИ не являются согласованными. Несмотря на то, что в двух РКИ выявлены различия между группами, большинство включенных исследований не выявляют таких различий. По-видимому, выявленные по результатам МА эффекты Пентаглобина являются следствием повышения статистической мощности анализа за счет объединения результатов отдельных небольших РКИ.

Только одно исследование проведено на детях старше 1 мес. [8], также только одно РКИ в качестве компаратора исследовало альбумин на фоне БТ [16]. При включении этих исследований в МА, где большинство исследований посвящено новорожденным и другим компараторам, обобщаемость результатов этих МА неоправданно увеличивается.

Вероятные ограничения проведенных МА также могут быть связаны с невозможностью оценки методологического качества некоторых включенных исследований (по причине недоступности полных текстов части публикаций и использовании в качестве источников информации об исходах и времени наблюдения текстов опубликованных МА и рефератов).

Несмотря на все перечисленные ограничения и допущения выполненного нами анализа, следует подчеркнуть, что речь идет об истинном исходе – смертности новорожденных, что, безусловно, придает существенную значимость полученным результатам.

Таким образом, пользуясь методом непрямых сравнений, мы выявили, что у новорожденных Пентаглобин оказался эффективнее стандартных ПКИГ в снижении смертности. Хотя результаты непрямого сравнения нельзя рассматривать как надежное доказательство наличия эффекта (результаты непрямых сравнений соответствуют по уровню доказательности результатам наблюдательных исследований), последний результат следует рассматривать как серьезное основание для проведения прямого сравнительного рандомизированного исследования высокого методологического качества и достаточной статистической мощности.

Литература:

1. Пентаглобин. Инструкция по применению. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=20718&t= (дата обращения: 05.10.2015 г.)
2. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 13.03.2006 №148 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным при бактериальном сепсисе новорожденного».
3. Akdag A., Dilmen U., Haque K. et al. Role of Pentoxifylline and/or IgM-Enriched Intravenous Immunoglobulin in the Management of Neonatal Sepsis. American Journal of Perinatology. 2014; 31 (10): 905-912.
4. Alejandria M.M., Lansang M.A.D., Dans L.F., MantaringIII J.B. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013; 9. Art. No.: CD001090.
5. Bucher H.C., Guyatt G.H., Griffith L.E. et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997; 50 (6): 683-691.
6. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0. Editors: J.P.T. Higgins, S. Green. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies.URL:http://www.cochrane-handbook.org (дата обращения: 05.10.2015 г.)
7. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Med. 2013; 39: 2: 165-228.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

8. El-Nawawy A., El-Kinany H., El-Sayed M.H., Boshra N. Intravenous polyclonal immunoglobulin administration to sepsis syndrome patients: A prospective study in a pediatric intensive care unit. Journal of Tropical Pediatrics. 2005; 51 (5): 271-278.

9. Erdem G. Yurdakök M., Tekinalp G., Ersoy F. The use of IgM-enriched intravenous immunoglobulin for the treatment of neonatal sepsis in preterm infants. The Turkish Journal of Pediatrics. 1992; 35 (4): 277-281.

10. Haque K.N., Remo C., Bahakim H. Comparison of two types of intravenous immunoglobulins in the treatment of neonatal sepsis. Clinicaland Experimental Immunology. 1995; 101 (2): 328-333.

11. Haque K.N., Zaidi M.H., Bahakim H. IgM-enriched intravenous immunoglobulin therapy in neonatal sepsis.American Journal of Diseases of Children. 1988; 142 (12): 1293-1296.

12. Kreymann K.G. de Heer G., Nierhaus A., Kluge S. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. Critical Care Medicine. 2007; 35 (12): 2677-2685.

13. Ohlsson A., Lacy J.B. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates.Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013; 7. Art. No.: CD001239.

14. Reinhat K., Brunkhorst F.M., Bone H.G.et al. Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschafte.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche InterdisziplinäreVereinigungfürIntensiv – und Notfallmedizin (DIVI)).German Medical Science. 2010; 8. Doc14. ISSN 1612-3174.

15. Samatha S. et al. Role of IgM enriched intravenous immunoglobulin as an adjuvant to antibiotics in neonatal sepsis. Karnataka Pediatr J. 1997; 11: 1-6.

16. Seitz R.C., Turreson M., Grosse R. et al. Infusion of immunoglobulins for therapy of neonatal sepsis. Z Geburtshilfe Perinatol. 1995; 199:288.

References:

1. Pentaglobin. Instructions for use [Pentaglobin. Instruktsiyapoprimeneniyu (in Russian)]. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=20718&t= (accessed: 05.10.2015)

2. Order of the Health Ministry of the Russian Federation of 13.03.2006 №148 «On approval of the standard of care to patients with bacterial sepsis of newborn" [*PrikazMinzdravsotsrazvitiya RF ot 13.03.2006 №148 «Ob utverzhdeniistandartameditsinskoipomoshchibol'nympribakterial'nomsepsisenovorozhdennogo» (in Russian)*].

3. Akdag A., Dilmen U., Haque K. et al. Role of Pentoxifylline and/or IgM-Enriched Intravenous Immunoglobulin in the Management of Neonatal Sepsis. *American Journal of Perinatology*. 2014; 31 (10): 905-912.

4. Alejandria M.M., Lansang M.A.D., Dans L.F., Mantaring III J.B. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013; 9. Art. No.: CD001090.

5. Bucher H.C., Guyatt G.H., Griffith L.E. et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997; 50 (6): 683-691.

6. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0. Editors: J.P.T. Higgins, S. Green. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. URL: http://www.cochrane-handbook.org (accessed: 05.10.2015).

7. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Med. 2013; 39: 2: 165-228.

8. El-Nawawy A., El-Kinany H., El-Sayed M.H., Boshra N. Intravenous polyclonal immunoglobulin administration to sepsis syndrome patients: A prospective study in a pediatric intensive care unit. Journal of Tropical Pediatrics. 2005; 51 (5): 271-278.

9. Erdem G. Yurdakök M., Tekinalp G., Ersoy F. The use of IgM-enriched intravenous immunoglobulin for the treatment of neonatal sepsis in preterm infants. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 1992; 35 (4): 277-281.

10. Haque K.N., Remo C., Bahakim H. Comparison of two types of intravenous immunoglobulins in the treatment of neonatal sepsis. *Clinical and Experimental Immunology*. 1995; 101 (2): 328-333.

11. Haque K.N., Zaidi M.H., Bahakim H. IgM-enriched intravenous immunoglobulin therapy in neonatal sepsis. *American Journal of Diseases of Children*. 1988; 142 (12): 1293-1296.

12. Kreymann K.G. de Heer G., Nierhaus A., Kluge S. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Critical Care Medicine*. 2007; 35 (12): 2677-2685.

13. Ohlsson A.,Lacy J.B. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013; 7. Art. No.: CD001239.

14. Reinhat K.,Brunkhorst F.M., Bone H.G. et al. Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschafte.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche InterdisziplinäreVereinigungfürIntensiv – und Notfallmedizin (DIVI)). *German Medical Science*. 2010; 8. Doc14. ISSN 1612-3174.

15. Samatha S. et al. Role of IgM enriched intravenous immunoglobulin as an adjuvant to antibiotics in neonatal sepsis. *Karnataka Pediatr J*. 1997; 11: 1-6.

16. Seitz R.C., Turreson M., Grosse R. et al. Infusion of immunoglobulins for therapy of neonatal sepsis. *Z Geburtshilfe Perinatol*. 1995; 199: 288.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Сведения об авторах:

Федяева Влада Константиновна – научный сотрудник Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХиГС при Президенте РФ, младший научный сотрудник Центра финансов здравоохранения НИФИ Минфина РФ, Москва, Россия. Адрес: 117335, Москва, а/я 90. Тел.: +7(499)9569528. E-mail: vlada.fedyaeva@gmail.com.

Реброва Ольга Юрьевна – д.м.н., профессор кафедры медицинской кибернетики и информатики РНИМУ им. Н.И. Пирогова; в.н.с. Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХиГС. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. Тел.: +7(495)4345478. E-mail: o.yu.rebrova@gmail.com.

About the authors:

Fedyaeva Vlada Konstantinovna – Researcher at the Center for Health Technology Assessment of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, junior researcher at the Health Care Finance Center of the Research Financial Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation, Moscow, Russia. Adress: 117335, Moscow, POB 90. Telephone: +7(499)9569528. E-mail: vlada.fedyaeva@gmail.com.

Rebrova Olga Yur'evna – Professor at the Department of Medical Cybernetics and Informatics of the Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; Leading Researcher at the Center for Health Technology Assessment of the Institute for Applied Economic Research at the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russia; PhD, DHab (Doctor of Medical Sciences). Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. Tel: +7(495)4345478. E-mail: o.yu.rebrova@gmail.com.

Данная интернет-версия статьи скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-55; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.