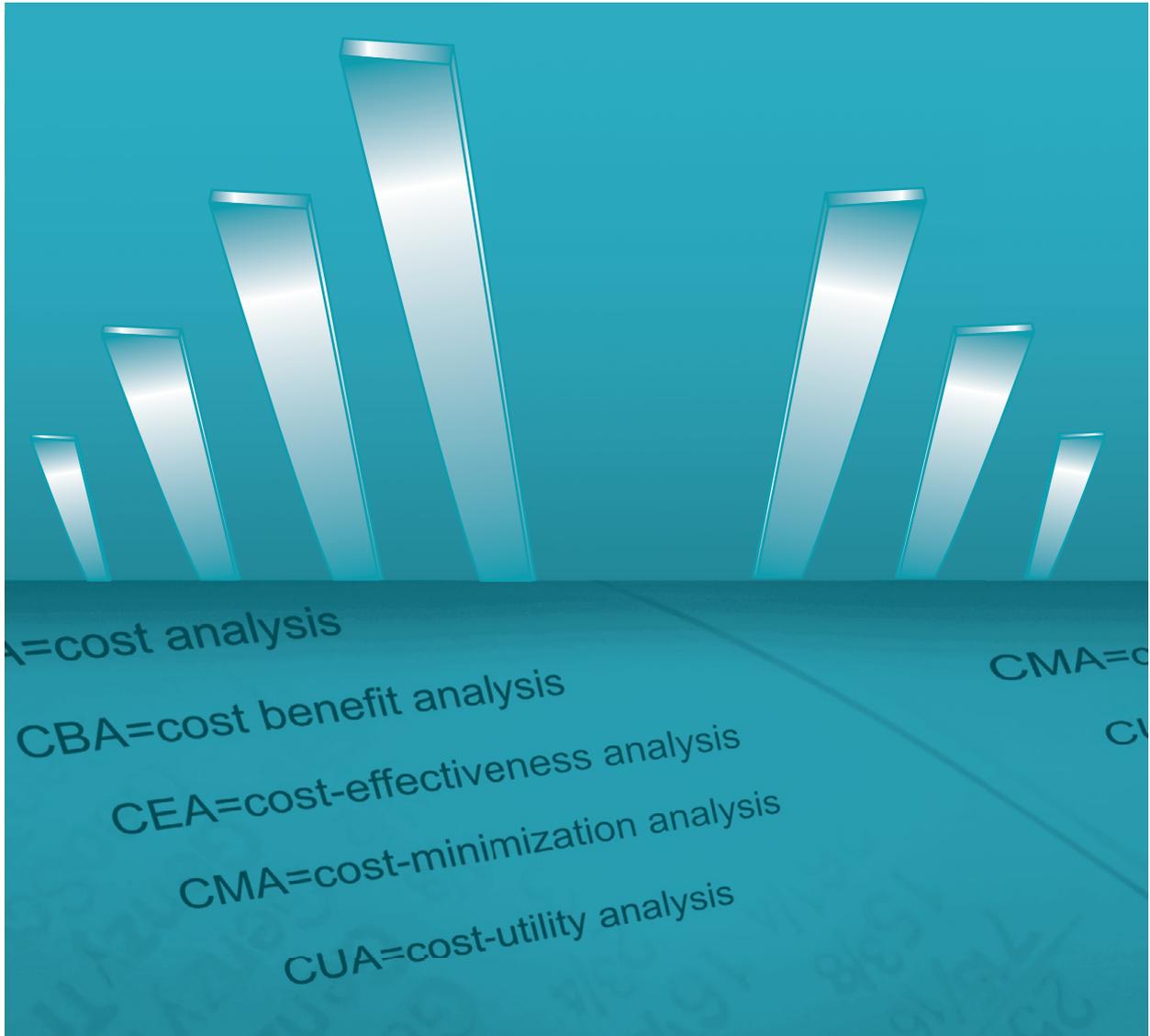


# Фармакоэкономика

Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология



**FARMAKOEKONOMIKA**  
**Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology**  
2020 Vol. 13 No4

[www.pharmacoeconomics.ru](http://www.pharmacoeconomics.ru)

- Фармакоэкономический анализ назначения antimicrobных препаратов первого выбора для амбулаторного лечения нетяжелой внебольничной пневмонии
- Анализ социально-экономического бремени спинальной мышечной атрофии в Российской Федерации
- Фармакоэкономическая целесообразность применения лекарственного препарата Гемангиол (пропранолол, раствор для приема внутрь) при лечении пролиферирующей инфантильной гемангиомы, требующей системной терапии

№4 **Том 1**  
2020



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.073>

ISSN 2070-4909(print)

ISSN 2070-4933 (online)

# Фармакоэкономическая целесообразность применения лекарственного препарата Гемангиол (пропранолол, раствор для приема внутрь) при лечении пролиферирующей инфантильной гемангиомы, требующей системной терапии

Дьяков И.Н.<sup>1,2</sup>, Варфоломеева С.Р.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Автономная некоммерческая организация «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики» (ул. Авиамоторная, д. 50, стр. 2, Москва 111024, Россия)

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (Малый Казенный переулок, д. 5А, Москва 105064, Россия)

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Каширское шоссе, д. 23, Москва 115478, Россия)

Для контактов: Дьяков Илья Николаевич, e-mail: [Dyakov.ilya@nrcpharmec.ru](mailto:Dyakov.ilya@nrcpharmec.ru)

## РЕЗЮМЕ

**Цель.** Оценить фармакоэкономическую целесообразность применения препарата пропранолол в лекарственной форме раствора для приема внутрь при лечении пролиферирующей инфантильной гемангиомы, требующей системной терапии.

**Материалы и методы.** Дизайн исследования – ретроспективный анализ опубликованных данных. Методы фармакоэкономического анализа – клинико-экономический анализ (анализ «затраты-эффективность») с использованием анализа чувствительности; анализ «влияния на бюджет» с использованием анализа чувствительности. В работе сопоставляется фармакоэкономическая эффективность лечения инфантильных гемангиом (ИГ) с использованием лекарственной терапии пропранололом и хирургических методов лечения.

**Результаты.** Абсолютная разница показателей эффективности терапии пропранололом и хирургических методов лечения составляет 39% в пользу пропранолола. Относительное увеличение эффективности режима терапии с использованием пропранолола в сравнении с применением хирургических методов лечения составляет 68,4%. При этом затраты при использовании пропранолола ниже затрат при применении хирургических методов лечения на 31,7%, или на 56 486,07 руб. на одного пациента в год. Применение препарата пропранолол при лечении пролиферирующей ИГ позволяет добиться снижения нагрузки на бюджет программы государственных гарантий в сравнении с хирургическими методами лечения за 3 года на 1562,0 млн руб. при доле пациентов с ИГ, требующими системной терапии 12% (9694 пациента в год). Анализ чувствительности в отношении стоимости и эффективности сравниваемых медицинских технологий показал, что полученные результаты устойчивы к колебаниям указанных параметров в диапазоне от –20% до +20%.

**Заключение.** Применение препарата пропранолол в лекарственной форме раствора для приема внутрь для лечения пациентов с пролиферирующей инфантильной гемангиомой позволит значительно повысить эффективность терапии и снизить издержки, ассоциированные с применением хирургических методов лечения.

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Пролиферирующая инфантильная гемангиома, хирургическое лечение, пропранолол, раствор для приема внутрь, клинико-экономическая эффективность, фармакоэкономический анализ, влияние на бюджет.

Статья поступила: 02.12.2020 г.; в доработанном виде: 10.12.2020 г.; принята к печати: 25.12.2020 г.

**Финансирование**

Исследование проводилось при финансовой поддержке компании ООО «Пьер Фабр».

**Вклад авторов**

Дьяков И.Н. – фармакоэкономический анализ, написание статьи;

Варфоломеева С.Р. – оценка клинической эффективности, медицинское содержание работы, написание статьи.

**Для цитирования**

Дьяков И.Н., Варфоломеева С.Р. Фармакоэкономическая целесообразность применения лекарственного препарата Гемангиол (пропранолол, раствор для приема внутрь) при лечении пролиферирующей инфантильной гемангиомы, требующей системной терапии. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2020; 13 (4): 356-365 <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.073>

## Pharmacoeconomic feasibility of using the drug Hemangioliol (propranolol, oral solution) in the treatment of proliferating infantile hemangioma requiring systemic therapy

Dyakov I.N.<sup>1,2</sup>, Varfolomeeva S.R.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Scientific and Practical Center for the Study of the Problems of Rational Pharmacotherapy and Pharmacoeconomics (50, bld. 2 Aviamotornaya Str., Moscow 111024, Russia)

<sup>2</sup> Research Institute of Vaccines and Serums named after I.I. Mechnikov (5A Malyy Kazennyy pereulok, Moscow 105064, Russia)

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Kashirskoe shosse, 23, Moscow 115478, Russia)

**Corresponding author:** Ilya Dyakov, e-mail: [dyakov.ilya@npcpharmec.ru](mailto:dyakov.ilya@npcpharmec.ru)

**SUMMARY**

**Aim.** The study aimed to evaluate the pharmacoeconomic feasibility of propranolol application in the dosage form of the oral solution in the treatment of proliferating infantile hemangioma requiring systemic therapy.

**Materials and methods.** The study design was a retrospective analysis of the published data. The methods of pharmacoeconomic analysis included a clinical-economic analysis (cost-effectiveness analysis) with a sensitivity analysis; and a "budget impact" analysis with a sensitivity analysis. The authors compared the pharmacoeconomic effectiveness of pharmacotherapy for infant hemangiomas with propranolol and surgical methods of treatment.

**Results.** The efficacy of propranolol therapy was 39% higher than surgical methods of treatment. The relative increase in the efficacy of propranolol therapy compared to surgical treatments was 68.4%. At the same time, the cost of propranolol therapy was lower than the cost of surgical treatments by 31.7% or 56,486,07 RUR per patient per year. The application of propranolol in the treatment for proliferating infantile hemangioma allowed reducing the burden on the budget of the state guarantee program in comparison with surgical methods of treatment for 3 years by 1,562.0 million RUR with a proportion of 12% of patients with infant hemangiomas requiring systemic therapy (9,694 patients per year). The sensitivity analysis of the cost and effectiveness of the compared medical technologies showed that the obtained results are resistant to the fluctuations in these parameters in the range from – 20% to + 20%.

**Conclusion.** The application of propranolol preparation in a dosage form of oral solution for the treatment of patients with proliferating infantile hemangioma will significantly increase the efficiency of therapy and reduce costs associated with the application of surgical methods of treatment.

**KEY WORDS**

Proliferating infantile hemangioma, surgical treatment, propranolol, oral solution, clinical cost-effectiveness, pharmacoeconomic analysis, budget impact.

**Received:** 02.12.2020; **in the revised form:** 10.12.2020; **accepted:** 25.12.2020

**Funding**

The study was financed by "Pier Fabr", LLC.

**Author's contribution**

Dyakov I.N. – pharmacoeconomic analysis, manuscript preparation;

Varfolomeeva S.R. – clinical effectiveness assessment, medical content of the work, manuscript preparation.

**For citation**

Dyakov I.N., Varfolomeeva S.R. Pharmacoeconomic feasibility of using the drug Hemangioliol (propranolol, oral solution) in the treatment of proliferating infantile hemangioma requiring systemic therapy. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020; 13 (4): 356-365 (in Russ.) <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.073>

**Основные моменты****Что уже известно об этой теме?**

- ▶ В ряде случаев (до 12%) инфантильные гемангиомы (ИГ) могут представлять серьезную опасность. Потенциально опасными считают образования, приводящие к формированию постоянных рубцов и эстетических дефектов; гемангиомы в печени или дыхательных путях; потенциально связанные с различными функциональными нарушениями, изъявлениями и структурными аномалиями
- ▶ В РФ в большинстве случаев применяют хирургические методы лечения. В международных рекомендациях и проекте отечественных рекомендаций пероральный пропранолол является медицинской технологией выбора при лечении ИГ, требующих системной терапии

**Что нового дает статья?**

- ▶ Результаты проведенного анализа позволяют сопоставить опубликованные данные по клинической эффективности пероральной терапии ИГ пропранололом с экономическим эффектом для системы здравоохранения РФ при обеспечении пациентов этим препаратом за счет бюджетных средств
- ▶ Применение препарата пропранолол в лекарственной форме раствора для приема внутрь для лечения пациентов с пролиферирующей инфантильной гемангиомой позволит значительно снизить издержки, ассоциированные с применением хирургических методов лечения

**Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?**

- ▶ Пропранолол в лекарственной форме раствора для приема внутрь может быть подан для включения в перечень ЖНВЛП, что повысит доступность терапии, ее эффективность и снизит нагрузку на систему здравоохранения
- ▶ Повышение доступности перорального пропранолола при обеспечении за счет бюджетных средств и формирование необходимого запаса препарата в лечебно-профилактических учреждениях повысит своевременность оказания медицинской помощи и улучшит клинические исходы лечения пациентов с пролиферирующими ИГ
- ▶ Снижение вероятности образования рубцов и их тяжести повысит качество жизни пациентов, что особенно важно, поскольку девочки подвержены этому заболеванию в 2,3–2,9 раза чаще мальчиков

**Highlights****What is already known about this subject?**

- ▶ In up to 12% of cases, infantile hemangiomas can be a serious threat for neonates. Potentially dangerous neoplasms are those that lead to the formation of permanent cicatrices and esthetic defects, hemangiomas in the liver and respiratory tract, hemangiomas that are associated with various functional disorders, ulcerations, and structural anomalies
- ▶ In Russia, surgical treatment is chosen in the majority of cases. International guidelines and the project of Russian recommendations say that propranolol is the medical technology of choice for the treatment of infantile hemangiomas requiring systemic therapy

**What are the new findings?**

- ▶ The results of the conducted analysis allowed the authors to compare the published data on the clinical effectiveness of peroral therapy of infantile hemangiomas with propranolol and reveal a beneficial economic effect for the system of healthcare of the RF in the provision of patients with this drug that is financed from the state budget
- ▶ The application of propranolol in the dosage form of the oral solution in patients with proliferating infantile hemangiomas will allow reducing the costs associated with surgical methods of treatment

**How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?**

- ▶ Propranolol oral solution can be proposed for the inclusion in the list of vital and essential drugs, which will increase the availability of the therapy and decrease the load on the system of healthcare
- ▶ An increase in the availability of propranolol oral solution due to state budget financing and formation of a required stock of the drug in hospitals will increase the timeliness of medical services and improve clinical outcomes of patients with proliferating infantile hemangiomas
- ▶ A decrease in the rate of cicatrix occurrence and their severity will increase the quality of life of patients, which is especially important in cases with female patients that face this disease 2.3–2.9 times more often than males

**ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION**

Инфантильные гемангиомы (ИГ) выявляют примерно у 4,5–6,4% от общего числа младенцев [1–5]. Это наиболее распространенные доброкачественные образования младенческого возраста. Чаще всего ИГ имеют небольшой размер, не опасны, спонтанно регрессируют без какого-либо вмешательства. Тем не менее в ряде случаев (максимально до 12%) [1,6,7] из-за своей величины или локализации эти образования могут представлять серьезную опасность. Основные факторы риска развития ИГ – женский пол, низкая масса при рождении и недоношенность [2,5,8,9]. Девочки подвержены данному заболеванию в 2,3–2,9 раз больше, чем мальчики. Маленький вес при рождении является наиболее значимым фактором риска: каждые 500 г уменьшения веса при рождении способствуют увеличению риска возникновения ИГ на 40% [2,10]. Наиболее быстрый рост гемангиом наблюдается в возрасте 1–3 месяцев. Несмотря на склонность к спонтанной инволюции, разрешение патологического процесса может быть неполным, остаточные деформации (особенно характерные для массивных образований) могут оказывать негативное влияние на дальнейшее развитие ребенка [1,6]. Потенциально опасными считают ИГ, которые могут быть связаны с формированием постоянных рубцов и эстетических дефектов; гемангиомы в печени или дыхательных путях; потенциально связанные с

различными функциональными нарушениями, изъявлениями и структурными аномалиями [6].

Утвержденные отечественные клинические рекомендации по лечению ИГ в настоящее время отсутствуют. В процессе информационного поиска был обнаружен проект клинических рекомендаций «Гемангиома младенческая», разработанный Российской ассоциацией детских хирургов в 2020 г. [11], однако он еще не утвержден и не имеет статус официального документа. В связи с этим подходы к терапии таких заболеваний сейчас регламентируются отдельными клиническими протоколами и стандартом оказания медицинской помощи [7,12]. При этом в качестве основного метода терапии ИГ, требующих лечения, предлагается хирургическое вмешательство, в т.ч. в рамках высокотратной медицинской помощи. В связи с этим приходится учитывать опыт зарубежных рекомендаций [1,6]. Согласно американским и европейским клиническим рекомендациям по лечению ИГ при наличии показаний к системной терапии, предпочтительным методом лечения потенциально опасных ИГ является назначение перорального пропранолола. Помимо этого, в ограниченных случаях рассматривают применение хирургических подходов, глюкокортикоидов, местное применение β-адреноблокаторов [1,6].

Применение других β-адреноблокаторов, помимо пропранолола, при ИГ отмечается также в упомянутом выше

проекте отечественных клинических рекомендаций [11]. Так, согласно приведенным в них данным в РФ в настоящее время для системной терапии ИГ применяют  $\beta$ -адреноблокаторы пропранолол и атенолол, однако зарегистрированное показание к назначению в России при ИГ имеет только пропранолол в форме раствора для приема внутрь (Гемангиол), атенолол применяется вне зарегистрированных показаний к медицинскому применению (off label). Кроме того, авторы указывают, что во многих странах разработаны и приняты согласительные документы по лечению ИГ пропранололом, однако аналогичных документов по использованию атенолола пока не существует. Глюкокортикоиды назначают только при наличии противопоказаний или отсутствии адекватного ответа на пероральный пропранолол. При этом применение глюкокортикоидов сопровождается серьезными нежелательными эффектами [1,6,11]. Нужно отметить, что после появления перорального пропранолола применение этих лекарственных средств при ИГ рассматривают преимущественно в историческом аспекте [1,6].

Важно, что зарегистрированные в Российской Федерации глюкокортикостероиды и другие  $\beta$ -блокаторы (атенолол и тимолол) не имеют зарегистрированных показаний для применения при ИГ, в связи с чем их назначение происходит не по показаниям [13].

Пропранолол представляет собой неселективный  $\beta$ -адреноблокатор, оказывает антигипертензивное, антиангинальное и антиаритмическое действие. Потенциальные механизмы действия пропранолола при инфантильной гемангиоме включают в себя:

- локальный гемодинамический эффект (вазоконстрикция вследствие  $\beta$ -адренергической блокады и уменьшения кровотока к очагу гемангиомы);
- антиангиогенный эффект (уменьшение пролиферации, неоваскуляризации и тубулогенеза эндотелиальных клеток за счет снижения активности ключевого фактора миграции эндотелиальных клеток – матриксной металлопротеиназы MMP-9);
- эффект индукции апоптоза в эндотелиальных клетках за счет блокады  $\beta$ -адренорецепторов.

Стимуляция  $\beta$ 2-адренорецепторов может приводить к высвобождению факторов роста эндотелия сосудов VEGF и bFGF и индуцировать пролиферацию эндотелиальных клеток. Пропранолол, блокируя  $\beta$ 2-адренорецепторы, подавляет экспрессию VEGF и bFGF и ингибирует ангиогенез. Терапевтическая эффективность пропранолола была определена как полная или практически полная инволюция (рассасывание) гемангиомы [14].

Учитывая, что пропранолол в лекарственной форме раствора для приема внутрь является единственным рекомендуемым терапевтическим подходом для лечения ИГ, представляется актуальным оценить фармакоэкономическую эффективность его применения в условиях здравоохранения Российской Федерации.

**Цель** – оценить фармакоэкономическую целесообразность применения препарата пропранолол в лекарственной форме раствора для приема внутрь при лечении пролиферирующей инфантильной гемангиомы, требующей системной терапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Препарат пропранолол в лекарственной форме раствора для приема внутрь (Гемангиол) показан для применения при пролиферирующей инфантильной гемангиоме, требующей системной терапии: гемангиоме, представляющей угрозу для жизни или оказывающей отрицательное влияние на функционирование систем организма; язвенной гемангиоме, характеризующейся болью и/или отсутствием реакции на предшествующие мероприятия

по лечению изъязвления; гемангиоме с потенциальным риском возникновения стойких рубцов или деформаций. В настоящее время пропранолол в лекарственной форме раствора для приема внутрь не включен в перечень ЖНВЛП и, следовательно, может закупаться только по решению ВК за счет бюджетных средств.

Проводимый фармакоэкономический анализ был выполнен в соответствии с методическими рекомендациями ФГБУ «ЦЭККМП» [15,16]. В соответствии с методическими рекомендациями ФГБУ «ЦЭККМП» по проведению сравнительной клинико-экономической оценки [15] для проведения клинико-экономического анализа в качестве альтернативы необходимо выбирать медицинскую технологию, применяемую по тем же показаниям и в той же клинической ситуации в рамках программы государственных гарантий. В то же время при отсутствии аналогов в рамках лекарственных методов лечения в качестве альтернативы для сравнения следует выбирать «нелекарственное лечение или отсутствие лечения, если таковое имеет место в рассматриваемой клинической ситуации в реальной практике». Как уже упоминалось, препарат пропранолол в лекарственной форме раствора для приема внутрь является единственным лекарственным средством, рекомендуемым для лечения ИГ, требующих системной терапии. В связи с этим в качестве технологии сравнения использовали хирургические методы лечения, применяемые в рамках программы государственных гарантий:

- в рамках КСГ st31.017 «Доброкачественные новообразования, новообразования *in situ* кожи, жировой ткани и другие болезни кожи» [17] по профилю «Хирургия»;
- в рамках программы высокочрезвычайной медицинской помощи (группа №8) «Реконструктивно-пластические операции при опухолевидных образованиях различной локализации у новорожденных, в т.ч. торако- и лапароскопические» [18] – коды по МКБ-10: D18, D20.0, D21.5; модель пациента: тератома, объемные образования брюшинного пространства и брюшной полости, гемангиома и лимфангиома любой локализации.

При этом сделано допущение, что все пациенты целевой группы, которым требуется системное лечение ИГ, при текущей практике получают хирургическое лечение в рамках программы КСГ и только в случае неэффективности рутинных методов хирургического лечения применяется терапия в рамках программы высокочрезвычайной медицинской помощи. При рассматриваемом режиме подразумевается применение препарата пропранолол в лекарственной форме раствора для приема внутрь и в случае его неэффективности – терапия в рамках программы высокочрезвычайной медицинской помощи.

### Оценка эффективности

В качестве критерия эффективности для проведения клинико-экономического сравнения была выбрана частота успешного излечения от ИГ. Для определения значений критерия эффективности был проведен литературный поиск рандомизированных клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов, сравнивающих эффективность перорального пропранолола и хирургических методов лечения ИГ. В результате информационного поиска был выбран метаанализ Х. Liu с соавт. (2015), описывающий эффективность и безопасность перорального пропранолола в сравнении с другими режимами терапии [19].

Указанный метаанализ охватывает 61 работу, опубликованную с 1960 г. по 1 декабря 2014 г. Анализируемые исследования охватывали суммарно 5130 пациентов. Исследования оценивали два независимых рецензента, расхождения были разрешены третьим рецензентом в процессе обсуждения. Для анализа из исследований извлекали отношения шансов (OR) и 95% ДИ, отражающие степень контроля заболевания. В представленном

метаанализе использовали две модели: модель случайных эффектов и модель с фиксированными эффектами. Неоднородность среди исследований оценивалась с использованием критерия I<sup>2</sup>. Значения I<sup>2</sup> равные 25, 50 и 75% были определены как низкие, средние и высокие соответственно. Был проведен анализ подгрупп для выявления связей между эффективностью пропранолола и соответствующими характеристиками исследования (расположение гемангиомы, географическое местоположение пациентов, средняя дозировка препаратов и предшествующая терапия). Асимметрия диаграмм торнадо была оценена с использованием тестов Эггера и Бегга и использовалась для оценки предвзятости публикации. Значения вероятности <0,05 считались статистически значимыми. Анализ

данных проводился с использованием пакета программного обеспечения R 2.13.0 [19].

Было установлено, что пероральный пропранолол является наиболее эффективным и безопасным режимом терапии ИГ. В **таблице 1** приведены значения частоты успешной терапии при применении перорального пропранолола и хирургических методов лечения согласно данным указанного метаанализа.

#### Оценка затрат

Затраты на применение пропранолола рассчитывали исходя из режима его применения: рекомендуемая терапевтическая суточная доза составляет 3 мг/кг в два приема (утром и вечером по 1,5 мг/кг). При этом применяется титрование дозы: в течение

**Таблица 1.** Частота излечения инфантильных гемангиом при применении перорального пропранолола и хирургических методов лечения с использованием модели с фиксированным эффектом согласно данным метаанализа [19].

**Table 1.** The rate of recovery from infantile hemangiomas after pharmacological therapy with propranolol and surgical methods of treatment based on the fixed-effect model according to the data obtained from the meta-analysis.

Медицинская технология / Medical technology	Доля пациентов, достигающих эффекта (излечение) / The proportion of patients that responded to therapy (recovery)	95%-й доверительный интервал / 95% CI
Пероральный пропранолол / Propranolol oral solution	0,96	(0,96;0,97)
Хирургические методы лечения / Surgical methods of treatment	0,57	(0,46;0,68)

1-й недели пациенты получают по 1 мг/кг в сут.; в течение второй недели – по 2 мг/кг в сут. Начиная с 3-й недели и до конца курса суточная доза пропранолола составляет 3 мг/кг. Препарат выпускается в лекарственной форме раствора для приема внутрь с концентрацией пропранолола 3,75 мг/мл по 120 мл во флаконах для многократного использования. Согласно официальной инструкции по применению, после вскрытия препарат может храниться в течение 2 мес. Таким образом, неиспользованный объем препарата во флаконе не выбрасывается, может быть использован при последующих введениях. [14]. Медицинская технология сравнения – хирургическое лечение – применяется в условиях круглосуточного стационара.

При оценке затрат учитывали:

- стоимость лекарственного средства;
- затраты на посещение врача при титрации и увеличении дозы пропранолола (обращение по поводу заболевания при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях) – суммарно восемь посещений за год (согласно инструкции каждое увеличение дозы препарата необходимо проводить под контролем врача, таким образом – первые три визита

осуществляются при титровании дозы с 1 до 3 мг/кг и последующие пять визитов – каждый месяц при увеличении дозы в соответствии с массой ребенка);

- затраты на профилактические осмотры после хирургического лечения (комплексное посещение для проведения профилактических медицинских осмотров) каждые два месяца – суммарно шесть посещений за год;

- затраты на оказание помощи в рамках программы высокочрезвычайной медицинской помощи (группа №8) «Реконструктивно-пластические операции при опухолевидных образованиях различной локализации у новорожденных, в т.ч. торако- и лапароскопические» [18] – в случае неэффективности пероральной терапии пропранололом;

- затраты на хирургическое лечение в соответствии с тарифом КСГ st31.017 «Доброкачественные новообразования, новообразования *in situ* кожи, жировой ткани и другие болезни кожи» [17].

Стоимость перечисленных услуг в соответствии с программой государственных гарантий на 2020 г. приведена в **таблице 2** [18].

В соответствии с тарифом КСГ st31.017 «Доброкачественные новообразования, новообразования *in situ* кожи, жировой ткани и

**Таблица 2.** Стоимость медицинских услуг в соответствии с программой государственных гарантий оказания медицинской помощи на 2020 г. [18].

**Table 2.** The cost of medical service according to the state guarantee program of healthcare for 2020 [18].

Услуга / Service	Тариф, руб. / Tariff, RUR
Комплексное посещение для проведения профилактических медицинских осмотров / Complex visit for preventive medical examination	1782,20
Обращение по поводу заболевания при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях за счет средств обязательного медицинского страхования / Outpatient medical help financed from the fund of compulsory medical insurance	1414,40
Законченный случай госпитализации в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за счет средств обязательного медицинского страхования (базовая ставка) / A complete case of hospitalization in the inpatient conditions financed from the fund of compulsory medical insurance (basic tariff)	34713,70
Реконструктивно-пластические операции при опухолевидных образованиях различной локализации у новорожденных, в том числе торако- и лапароскопические / Reconstructive and plastic surgery in neonates with tumors of different localization, including thoracoscopic and laparoscopic approaches	363 848,00

другие болезни кожи» коэффициент затратноности составляет 0,5. Расчет средней стоимости законченного случая госпитализации, включенного в КСГ, в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях (круглосуточный стационар, СКС) в системе ОМС, осуществляли по следующей формуле:

$$СКС = НКС \times 0,65 \times КЗКС,$$

где СКС – средняя стоимость законченного случая госпитализации, включенного в КСГ, в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за счет средств ОМС; НКС – средний норматив финансовых затрат на один случай госпитализации в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за счет средств ОМС; 0,65 – поправочный коэффициент, отражающий нижний уровень базовой ставки (средняя стоимость законченного случая лечения в стационарных условиях, включенного в КСГ) от норматива финансовых затрат, установленного ПГГ; КЗКС – коэффициент затратноности КСГ, к которой отнесен данный случай госпитализации.

Таким образом, стоимость законченного случая по стандарту составила 11281,95 руб. Для проведения расчетов использовали цену препарата пропранолол в лекарственной форме раствора для перорального применения, предоставленную производителем с 10% НДС – 10350,00 руб. и 11385,00 руб. соответственно.

Расчет затрат на пропранолол проводили с учетом соответствующей возрасту массы детей согласно данным ВОЗ [20]. Средневзвешенные значения массы рассчитывали при допущении, что ИГ у девочек встречаются в 2,3–2,9 раз чаще [2,10] (для расчетов использовали среднее значение кратности – 2,6). Значения массы тела ребенка, использованные в расчетах, приведены в **таблице 3**.

При расчете затрат за месяц учитывали среднее число дней в месяце, которое составляет 30,44. Временной горизонт клинико-экономического анализа составил 1 год с момента начала терапии, для анализа влияния на бюджет горизонт составил 3 года.

### Анализ влияния на бюджет

В рамках анализа влияния на бюджет определяли целевую популяцию пациентов для назначения сравниваемых медицинских технологий. Общее число пациентов с ИГ рассчитывали, учитывая, что их распространенность составляет 4,5–6,4% среди младенцев [2,4–6,14]. Для расчетов было взято среднее значение – 5,45%. Оценивалась ограниченная популяция пациентов с пролиферирующей инфантильной гемангиомой, требующей системной терапии. Как было описано выше, доля таких пациентов может достигать 12% [7]. Расчет проводили для указанной частоты встречаемости. В этом случае размер целевой популяции составит 9694 пациента.

Нагрузку на бюджет оценивали с учетом размера целевой популяции. Изменение нагрузки на бюджет рассчитывали, как разницу в нагрузке на бюджет при включении препарата пропранолол в перечень ЖНВЛП и его применении в качестве терапии выбора вместо хирургических методов.

При оценке затрат учитывали только прямые затраты с дисконтированием начиная со второго года на 5% в год.

### РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Эффективность сравниваемых медицинских технологий приведена в таблице 1. Из приведенных данных видно, что частота полного излечения при применении хирургических методов значительно ниже этого показателя при применении пропранолола. При этом указанные доверительные интервалы для каждого из значений не пересекаются, что позволяет сделать заключение, что рассматриваемый режим терапии препаратом пропранолол в форме раствора для приема внутрь обладает большей эффективностью, чем режим терапии сравнения, представленный хирургическими методами. Применение терапии пропранололом позволяет достичь излечения ИГ в 96% случаев, тогда как применение хирургических методов – только в 57% случаев. Таким образом, лечение пропранололом позволяет добиться успеха дополнительно в 39% случаев в сравнении с применением хирургических методов, что в 1,68 раза, или на 68,4% больше, чем эффективность хирургического подхода к лечению. При оценке курсовой стоимости учитывали

**Таблица 3.** Масса детей в возрасте до 1 года, использованная при расчетах суточной дозы пропранолола.

Table 3. Bodyweight of children younger than 1 year old used for the calculation of the daily dose of propranolol.

Возраст, мес. / Age, months	Девочки, кг / Females, kg	Мальчики, кг / Males, kg	Средневзвешенная масса зависимости от возраста / Age-dependent weighted average		
			Стандарты ВОЗ, кг / WHO standards, kg	Недостаток массы 0,5 кг, кг / 0.5 kg underweight, kg	Недостаток массы 1 кг, кг / 1 kg underweight, kg
0	3,2	3,3	3,23	2,73	2,23
1	4,2	4,5	4,28	3,78	3,28
2	5,1	5,6	5,24	4,74	4,24
3	5,8	6,4	5,97	5,47	4,97
4	6,4	7	6,57	6,07	5,57
5	6,9	7,5	7,07	6,57	6,07
6	7,3	7,9	7,47	6,97	6,47
7	7,6	8,3	7,79	7,29	6,79
8	7,9	8,6	8,09	7,59	7,09
9	8,2	8,9	8,39	7,89	7,39
10	8,5	9,2	8,69	8,19	7,69
11	8,7	9,4	8,89	8,39	7,89
12	8,9	9,6	9,09	8,59	8,09

только прямые затраты. Результаты расчета курсовой стоимости приведены в **таблице 4**. Полученные данные использовали для расчета суммарных прямых затрат на применение сравниваемых медицинских технологий. Результаты расчета приведены в **таблице 5**.

Из приведенных в таблице 5 данных видно, что применение пропранолола при лечении пролиферирующих ИГ позволяет снизить прямые затраты на одного пациента на 31,66%, или на 56486,07 руб.

Таким образом, рассматриваемый вариант лечения (применение пропранолола) обладает большей эффективностью и требует меньше затрат чем текущий режим терапии, то есть применение пропранолола, с фармакоэкономической точки зрения, полностью доминирует над хирургическими методами.

Как было описано выше, клинико-экономический анализ проводили для пациентов с нормальной массой тела. Поскольку затраты на применение пропранолола пропорциональны массе тела пациентов и вероятность развития ИГ у доношенных детей, для которых характерно снижение массы тела, выше, чем у доношенных младенцев, в рамках анализа чувствительности оценивали разницу затрат на сравниваемые медицинские технологии при изменении массы тела – уменьшении на 0,5 кг меньше нормы.

Результаты расчетов показали, что снижение массы тела пациентов повышает экономию при использовании лекарственной терапии пропранололом до 35,39%, или 63151,04 руб. на одного пациента.

Анализ чувствительности в отношении изменения эффективности сравниваемых технологий, а также стоимости пропранолола и законченного случая хирургического лечения свидетельствует о том, что применение пропранолола для лечения пролиферирующей ИГ остается доминирующей медицинской технологией при одновременном изменении перечисленных параметров в диапазоне от –20% до +20%.

В рамках анализа влияния на бюджет был рассчитан размер целевой группы пациентов. Согласно данным официальной статистики [21] в 2019 г., численность населения России достигала 146 764 655 человек. Рождаемость при этом составила 10,1:1000, или 1 482 323 ребенка за год. Учитывая частоту встречаемости ИГ 5,45%, в год в России можно ожидать выявления 80787 случаев гемангиом. Размер популяции будет зависеть от процента пациентов, которым показана системная терапия. Согласно данным литературы, их доля может достигать 12% от пациентов с ИГ. В этом случае размер целевой популяции составит 9694 пациента.

**Таблица 4.** Дозы препарата пропранолол и стоимость курса терапии.

Table 4. Doses of propranolol and the cost of a course of therapy.

Возраст / Age	Период терапии / Duration of therapy	Доза / Dose		
		1 сут. / 1 day	7 сут. / 7 days	Месяц / Month
3 мес. / 3 months	Неделя 1 / Week 1	5,97	41,79	419,77
	Неделя 2 / Week 2	11,94	83,58	
	Неделя 3 до конца месяца / Week 3 to the end of the month	17,91	125,37	
	4 мес. / 4 months	18,21	19,71	599,92
	5 мес. / 5 months	19,71	21,21	645,58
	6 мес. / 6 months	20,91	22,41	682,10
	7 мес. / 7 months	21,87	23,37	711,32
	8 мес. / 8 months	22,77	24,27	738,72
Суммарно мг на курс терапии / Total mg per a course of therapy				3797,42
Суммарно флаконов на курс терапии / Total bottles per a course of therapy				8,44
Затраты на курс терапии / Cost of a course of therapy				96074,60

**Таблица 5.** Прямые затраты на сравниваемые медицинские технологии.

Table 5. Direct costs of the compared medical technologies.

Медицинские технологии / Medical technologies	Затраты на пропранолол / Cost of propranolol	Затраты на хирургическое лечение / Cost of surgical treatment	Визиты для подбора дозы / Visits for dose indication	Визиты для наблюдения / Follow-up visits	Затраты на ВМП при неэффективности сравниваемых технологий / Costs of HTMS in case of ineffectiveness of the compared technologies	Суммарно / Total	Разница, руб. (%) / Difference, RUR (%)
Пероральный пропранолол / Propranolol oral solution	96074,60	0	4243,2	7072	14553,92	121943,72	–56486,07 (–31,66)
Хирургические методы лечения / Surgical methods of treatment	0	11281,95	0	10693,2	156454,64	178429,79	

Затраты на сравниваемые медицинские технологии оценивали так же, как и для клинико-экономического анализа. Расчет проводили для пациентов с нормальной массой тела. Результаты представлены в **таблице 6**.

Как было рассчитано выше, применение пропранолола для лечения ИГ требует на 31,7% меньше затрат. В масштабах Российской Федерации нагрузка на бюджет программы государственных гарантий при этом может составлять

**Таблица 6.** Анализ влияния на бюджет при доле инфантильных гемангиом, требующих системной терапии 10%.  
**Table 6.** The analysis of the budget impact with a 10% share of infantile hemangiomas requiring systemic therapy.

Период / Period	Текущий режим (хирургическое лечение), млн руб. / Current therapy (surgical treatment), mln RUR	Применение пропранолола, млн руб. / Propranolol therapy, mln RUR	Разница затрат по годам, млн руб. / The difference in the costs by years, mln RUR
Год 1	1729,7	1182,1	-547,6
Год 2	1643,2	1123,0	-520,2
Год 3	1561,1	1066,9	-494,2
Суммарно за 3 года	4934,0	3372,0	-1562,0
Изменение нагрузки на бюджет в сравнении с текущим режимом, %	-31,7%		

3372,0 млн руб. за 3 года в случае, если системная терапия требуется 12% пациентов с ИГ. При этом нагрузка на бюджет в текущей практике с использованием хирургических методов составит 4934,0 млн руб. Таким образом, снижение нагрузки на бюджет программы государственных гарантий при применении пропранолола вместо хирургического лечения может достигать 1562,0 млн руб. за 3 года при потребности в системной терапии у 12 пациентов соответственно.

излечения дополнительно 68,4% в сравнении с хирургическими методами. При этом использование пропранолола требует меньшего объема затрат, чем применение хирургических методов лечения на 31,7%, или на 56 486,07 руб. на одного пациента.

Нужно отметить, что поскольку разовая доза пропранолола рассчитывается на единицу массы ребенка, затраты на его применение будут пропорциональны массе тела пациентов [14]. Дополнительные расчеты показали, что при снижении массы тела пациентов на 0,5 кг экономический эффект применения пропранолола становится еще более очевидным. В рамках всей страны экономия бюджетных средств при применении пропранолола вместо хирургических методов для лечения ИГ за 3 года будет достигать 1562,0 млн руб. при размере целевой популяции 9694 человек.

**ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION**

В соответствии с европейскими и американскими клиническими рекомендациями пропранолол в лекарственной форме раствора для приема внутрь является препаратом выбора для лечения пролиферирующих ИГ [1,6]. Результаты проведенного фармакоэкономического анализа показывают, что применение пропранолола в лекарственной форме раствора для приема внутрь является доминирующей медицинской технологией в сравнении с использованием хирургической тактики лечения. Абсолютная разница показателей эффективности терапии пропранололом и хирургических методов лечения составляет 39% в пользу пропранолола – применение пропранолола позволяет повысить вероятность излечения с 57 до 96%, что минимизирует потребность в высокотратной медицинской помощи для течения таких пациентов. Применение пропранолола позволяет достичь

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION**

Исходя из вышесказанного, можно заключить, что использование препарата пропранолол в лекарственной форме раствора для приема внутрь для лечения пациентов с пролиферирующей ИГ, требующей системной терапии, фармакоэкономически целесообразно и обосновано. Это позволит значительно повысить эффективность терапии и снизить ассоциированные с ней издержки системы здравоохранения.

**Благодарности**

Выражаем благодарность междисциплинарной рабочей группе – А. Г. Румянцев, В. В. Рогинский, В. Г. Поляков, А. А. Масчан, Н. П. Котлукова, И. С. Клецкая, К. И. Киргизов, Т. С. Бельшева, Ю. А. Поляев, А. В. Петрушин, А. А. Мильников, Е. К. Донюш, А. С. Дадашев, Л. А. Хачатрян, Г. Б. Сагоян, Е. В. Казанцева – за актуализацию проблем ранней диагностики и терапии пациентов с инфантильными гемангиомами.

**Acknowledgements**

The authors are thankful to the interdisciplinary working group Rumyantsev A.G., Roginskiy V.V., Polyakov V.G., Maschan A.A., Kotlukova N.P., Kletskaia I.S., Kirgizov K.I., Belysheva T.C., Polyayev Y.A., Petrushin A.V., Mylnikov A.A., Donyush E.K., Dadashev A.S., Khachatryan L.A., Sagoyan G.B., and Kazantseva E.V. for attracting attention to acute questions of early diagnostics and therapy for patients with infantile hemangiomas.

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](mailto:info@irbis-1.ru)

## ЛИТЕРАТУРА:

- Hoeger P.H., Harper J.I., Baselga E., Bonnet D., Boon L.M., Ciofi Degli Atti M., El Hachem M., Oranje A.P., Rubin A.T., Weibel L., Léauté-Labrèze C. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr.* 2015 Jul; 174 (7): 855–65. <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2570-0>.
- Dickison P., Christou E., Wargon O. A prospective study of infantile hemangiomas with a focus on incidence and risk factors. *Pediatr Dermatol.* 2011; 28: 663–669.
- Luu M., Frieden I.J. Haemangioma: clinical course, complications and management. *Brit J Dermatol.* 2013; 169: 20–30.
- Metry D., Frieden I.J., Hess C., Siegel D., Maheshwari M., Baselga E., Chamlin S., Garzon M., Mancini A.J., Powell J., Drolet B.A. Propranolol use in PHACE syndrome with cervical and intracranial arterial anomalies: collective experience in 32 infants. *Pediatr Dermatol.* 2013; 30: 71–89.
- Munden A., Butschek R., Tom W.L., Marshall J.S., Poeltler D.M., Krohne S.E., Alió A.B., Ritter M., Friedlander D.F., Catanzarite V., Mendoza A., Smith L., Friedlander M., Friedlander S.F. Prospective study of infantile hemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. 2014; *Brit J Dermatol.* 170: 907–913.
- Krowchuk D.P., Frieden I.J., Mancini A.J., Darrow D. H., Blei F., Greene A.K., Annam A., Baker C. N., Frommelt P.C., Hodak A., Pate B. M., Pelletier J. L., Sandrock D., Weinberg S. T., Whelan M. A. Subcommittee on the management of infantile hemangiomas. *Pediatrics.* Jan 2019; 143 (1): e20183475.
- Drolet B. A. Dose selection and use of propranolol for the treatment of infantile hemangioma: report of the consensus conference-Pediatrics. 2012.
- Filippi L., Cavallaro G., Bagnoli P., DalMonte M., Fiorini P., Donzelli G., Tinelli F., Araimo G., Cristofori G., la Marca G., Della Bona M.L., La Torre A., Fortunato P., Furlanetto S., Osnaghi S., Mosca F. Oral propranolol for retinopathy of prematurity: risks, safety concerns, and perspectives. *J Pediatr.* 2013; 163: 1570–1577.
- Haggstrom A.N., Drolet B.A., Baselga E., Chamlin S.L., Garzon M.C., Horii K.A., Lucky A.W., Mancini A.J., Metry D.W., Newell B., Nopper A.J., Frieden I.J. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr.* 2007; 150: 291–294.
- Drolet B.A., Swanson E.A., Frieden I.J. Hemangioma Investigator Group. Infantile hemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants. *J Pediatr.* 2008; 153: 712–5.
- Проект клинических рекомендаций «Гемангиома младенческая», разработанный Российской ассоциацией детских хирургов в 2020 г. [Электронный ресурс] URL: <http://www.radh.ru/index.php/new/radkh>. Дата обращения: 12.10.2020.
- Клинический протокол медицинской помощи при сосудистых образованиях и мальформациях лица и шеи. Ассоциация челюстно-лицевых хирургов и хирургов-стоматологов. 2014; 24 с.
- Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 (ред. от 20.11.2018) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства пропранолол в лекарственной форме раствора для приема внутрь (Гемангиол®) [Электронный ресурс] URL: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 12.10.2020
- Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. ФГБУ ЦЭКМП. 2018; 48 с.
- Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. ФГБУ ЦЭКМП. 2018; 40 с.
- Инструкция по группировке случаев, в том числе правила учета классификационных критериев, и подходам к оплате медицинской помощи в амбулаторных условиях. Совместное письмо от 12.12.2019 Министерства здравоохранения Российской Федерации № 11-7/И/2-11779 и Федерального фонда обязательного медицинского страхования № 17033/26-2/и. [Электронный ресурс] URL: <http://www.ffoms.ru/upload/medialibrary/572/5729412a4a0c850186a8a6eaaae87619.pdf> Дата обращения: 25.09.2020.
- «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов». Постановление от 7 декабря 2019 г. № 1610. Правительство Российской Федерации. Москва.
- Liu X., Qu X., Zheng J., Zhang L. Effectiveness and Safety of Oral Propranolol versus Other Treatments for Infantile Hemangiomas: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015 Sep 16; 10 (9): e0138100. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138100>.
- Всемирная организация здравоохранения. Нормы роста детей. Масса тела – возраст. [Электронный ресурс] URL: [https://www.who.int/childgrowth/standards/weight\\_for\\_age\\_field/ru/](https://www.who.int/childgrowth/standards/weight_for_age_field/ru/) Дата обращения 26.10.2020.
- Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики. Главная страница/Статистика/Официальная статистика/Население/Демография. [Электронный ресурс] URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>. Дата обращения 26.10.2020.

## REFERENCES:

- Hoeger P.H., Harper J.I., Baselga E., Bonnet D., Boon L.M., Ciofi Degli Atti M., El Hachem M., Oranje A.P., Rubin A.T., Weibel L., Léauté-Labrèze C. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr.* 2015 Jul; 174 (7): 855–65. <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2570-0>.
- Dickison P., Christou E., Wargon O. A prospective study of infantile hemangiomas with a focus on incidence and risk factors. *Pediatr Dermatol.* 2011; 28: 663–669.
- Luu M., Frieden I.J. Haemangioma: clinical course, complications and management. *Brit J Dermatol.* 2013; 169: 20–30.
- Metry D., Frieden I.J., Hess C., Siegel D., Maheshwari M., Baselga E., Chamlin S., Garzon M., Mancini A.J., Powell J., Drolet B.A. Propranolol use in PHACE syndrome with cervical and intracranial arterial anomalies: collective experience in 32 infants. *Pediatr Dermatol.* 2013; 30: 71–89.
- Munden A., Butschek R., Tom W.L., Marshall J.S., Poeltler D.M., Krohne S.E., Alió A.B., Ritter M., Friedlander D.F., Catanzarite V., Mendoza A., Smith L., Friedlander M., Friedlander S.F. Prospective study of infantile hemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. 2014; *Brit J Dermatol.* 170: 907–913.
- Krowchuk D.P., Frieden I.J., Mancini A.J., Darrow D. H., Blei F., Greene A.K., Annam A., Baker C. N., Frommelt P.C., Hodak A., Pate B. M., Pelletier J. L., Sandrock D., Weinberg S. T., Whelan M. A. Subcommittee on the management of infantile hemangiomas. *Pediatrics.* Jan 2019; 143 (1): e20183475.
- Drolet B. A. Dose selection and use of propranolol for the treatment of infantile hemangioma: report of the consensus conference-Pediatrics. 2012.
- Filippi L., Cavallaro G., Bagnoli P., DalMonte M., Fiorini P., Donzelli G., Tinelli F., Araimo G., Cristofori G., la Marca G., Della Bona M.L., La Torre A., Fortunato P., Furlanetto S., Osnaghi S., Mosca F. Oral propranolol for retinopathy of prematurity: risks, safety concerns, and perspectives. *J Pediatr.* 2013; 163: 1570–1577.

9. Haggstrom A.N., Drolet B.A., Baselga E., Chamlin S.L., Garzon M.C., Horii K.A., Lucky A.W., Mancini A.J., Metry D.W., Newell B., Nopper A.J., Frieden I.J. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr.* 2007; 150: 291–294.
10. Drolet B.A., Swanson E.A., Frieden I.J. Hemangioma Investigator Group. Infantile hemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants. *J Pediatr.* 2008; 153: 712–5.
11. Draft clinical guidelines “Infant hemangioma”, developed by the Russian Association of Pediatric Surgeons in 2020 (in Russ). [Electronic resource] URL: <http://www.radh.ru/index.php/new/radkh>. Accessed: 12.10.2020.
12. Clinical protocol for medical care for vascular formations and malformations of the face and neck. Association of Oral and Maxillofacial Surgeons and Dental Surgeons. 2014; 24 с. (in Russ)
13. Decree of the Government of the Russian Federation of 08/28/2014 N 871 (as amended on 11/20/2018) “On approval of the Rules for the formation of lists of drugs for medical use and the minimum range of drugs necessary for the provision of medical care” (in Russ).
14. Instructions for medical use of the medicinal product propranolol in the dosage form of a solution for oral administration (Gemangiol®) (in Russ) [Electronic resource] URL: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 12.10.2020
15. Methodical recommendations for the comparative clinical and economic assessment of the medicinal product. Center for Healthcare Quality Assessment. 2018; 48 с. (in Russ)
16. Guidelines for assessing the impact on the budget in the framework of the implementation of the Program of state guarantees of free medical care to citizens. Center for Healthcare Quality Assessment. 2018; 40 с. (in Russ)
17. Instructions on grouping cases, including the rules for accounting for classification criteria, and approaches to payment for medical care in an outpatient setting. Joint letter dated 12.12.2019 from the Ministry of Health of the Russian Federation No. 11-7 /1/ 2-11779 and the Federal Compulsory Medical Insurance Fund No. 17033 / 26-2 № 17033/26-2/и (in Russ). [Electronic resource] URL: <http://www.ffoms.ru/upload/medialibrary/572/5729412a4a0c850186a8a6eaaae87619.pdf>. Accessed: 25.09.2020
18. “On the Program of state guarantees of free provision of medical care to citizens for 2020 and for the planning period of 2021 and 2022”. Resolution of December 7, 2019 No. 1610. Government of the Russian Federation. Moscow (in Russ).
19. Liu X., Qu X., Zheng J., Zhang L. Effectiveness and Safety of Oral Propranolol versus Other Treatments for Infantile Hemangiomas: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015 Sep 16; 10 (9): e0138100. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138100>.
20. World Health Organization. Growth rates of children. Body weight – age (in Russ). [Electronic resource] URL: [https://www.who.int/childgrowth/standards/weight\\_for\\_age\\_field/ru/](https://www.who.int/childgrowth/standards/weight_for_age_field/ru/)
21. Official site of the Federal State Statistics Service. Home / Statistics / Official statistics / Population / Demographics (in Russ). [Electronic resource] URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>. Accessed: 26.10.2020.

#### Сведения об авторах:

*Дьяков Илья Николаевич* – к.б.н., генеральный директор АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики»; заведующий лабораторией биосинтеза иммуноглобулинов, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5384-9866>; Scopus Author ID: 25723245000; WOS Researcher ID: K-2024-2018; РИНЦ SPIN-код: 1854-0958; eLIBRARY ID: 180423. E-mail: [Dyakov.ilya@gmail.com](mailto:Dyakov.ilya@gmail.com)

*Варфоломеева Светлана Рафаэлевна* – д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе – директор НИИ детской онкологии и гематологии аппарата управления, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>; РИНЦ SPIN-код: 5177-1073; eLIBRARY ID: 547981.

#### About the authors:

*Ilya N. Dyakov* – MD, PhD in Biology, General Director, Scientific and Practical Center for the Study of the Problems of Rational Pharmacotherapy and Pharmacoeconomics; Head of the Laboratory of Immunoglobulin Biosynthesis; Leading Researcher, Research Institute of Vaccines and Serums named after I.I. Mechnikov. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5384-9866>; Scopus Author ID: 25723245000; WOS Researcher ID: K-2024-2018; RSCI SPIN-code: 1854-0958; eLIBRARY ID: 180423. E-mail: [Dyakov.ilya@gmail.com](mailto:Dyakov.ilya@gmail.com)

*Svetlana R. Varfolomeeva* – MD, Dr Sci Med, Professor, Deputy Director for Scientific and Clinical Work – Director of the Scientific Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of the Administrative Department, N.N. Blokhin NMRCO. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>; RSCI SPIN code: 5177-1073; eLIBRARY ID: 547981.