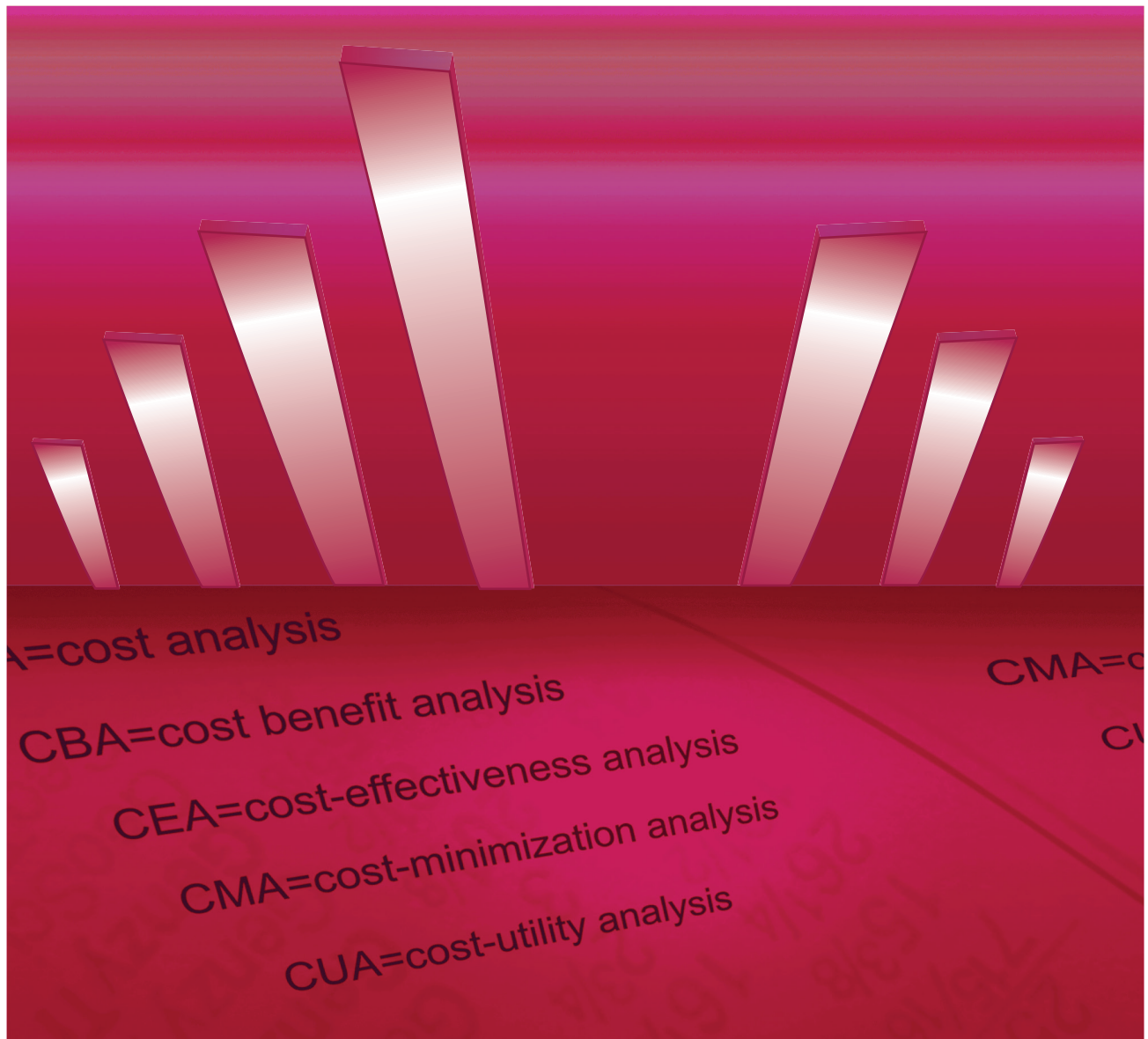


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology

ISSN 2070-4909

2017 Vol. 10 No3

www.pharmacoeconomics.ru

- Старт и интенсификация инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: анализ влияния на бюджет
- Обзор существующих зарубежных подходов к определению и оценке инновационности лекарственных препаратов

№3

Том 10

2017

Редакционная коллегия

Главный редактор:
Омельяновский Виталий Владимирович
д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора:
Авксентьева Мария Владимировна
д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Редакционная коллегия:
Акимкин Василий Геннадьевич
чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Бицадзе Виктория Омаровна
д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Брико Николай Иванович
акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Бурбелло Александра Тимофеевна
д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)

Гайковая Лариса Борисовна
д.м.н. (Санкт-Петербург, Россия)

Громова Ольга Алексеевна
д.м.н., проф. (Иваново, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна
чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Дятлов Иван Алексеевич
акад. РАН, д.м.н., проф. (Оболensk, Россия)

Загородникова Ксения Александровна
к.м.н. (Санкт-Петербург, Россия)

Захарова Ирина Николаевна
д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Инаки Гутierrez-Ибарлуза
к.м.н. (Витория-Гастейс, Испания)

Исаков Василий Андреевич
д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Карпов Олег Ильич
д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Козлов Роман Сергеевич
д.м.н., проф. (Смоленск, Россия)

Костюк Александр Владимирович
к.м.н., проф. (Астана, Казахстан)

Макацария Александр Давидович
чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Малаев Михаил Георгиевич
к.м.н. (Москва, Россия)

Марк Конноли
к.м.н. (Северная Каролина, США)

Морозова Татьяна Евгеньевна
д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Мусина Нурия Загитовна
к.м.н. (Москва, Россия)

Огородова Людмила Михайловна
д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Плавинский Святослав Леонидович
д.м.н. (Санкт-Петербург, Россия)

Рачина Светлана Анатольевна
д.м.н. (Смоленск, Россия)

Ростова Наталья Борисовна
проф. (Пермь, Россия)

Симбирцев Андрей Семенович
чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)

Свиштунов Андрей Алексеевич
чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Терентьев Александр Александрович
чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Харит Сусанна Михайловна
д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)

Хохлов Александр Леонидович
чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Ярославль, Россия)

Издатель: ООО «Ирбис»

Член Ассоциации Научных Редакторов и Издателей (АНРИ)
Тел. +7 (495) 649-54-95

Адрес редакции:

125190, Москва, Ленинградский проспект, д. 80 корп. 66
www.pharmacoeconomics.ru
e-mail: info@irbis-1.ru

Специализированное издание для специалистов здравоохранения

Тираж 2000

Зарегистрирован в Государственном Комитете

Российской Федерации по печати

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-32713

ISSN 2070-4909

Включен в Перечень ведущих рецензируемых

научных журналов и изданий ВАК

Журнал включен в базу Российского индекса научного

цитирования (РИНЦ); сведения о журнале публикуются

на интернет-сайте Российской универсальной научной

электронной библиотеки (РУНБ) www.elibrary.ru

Журнал реферируется Всероссийским институтом научной

и технической информации Российской академии наук (ВИНИТИ РАН);

сведения о журнале ежегодно публикуются

в международной справочной системе по периодическим

и продолжающимся изданиям "Ulrich's Periodicals Directory"

Включен в международную базу "EBSCO"

Отсутствует плата за опубликование рукописей аспирантов.

Перепечатка материалов номера

без письменного разрешения редакции запрещена.

Редакция не несет ответственности за достоверность информации,

опубликованной в рекламных материалах.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов статей.

Подписной индекс в каталоге «Пресса России»: 42342

Информация о подписке: тел. (495) 680-90-88,

(495) 680-89-87, e-mail: public@akc.ru

Содержание:

Оригинальные статьи

3

Бирюкова Е. В., Игнатьева В. И.

Старт и интенсификация инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: анализ влияния на бюджет

12

Мазина Н. К., Мазин П. В.

Сравнительный фармакоэкономический анализ применения энзалутамида, абиратерона и кабацитаксела при лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы, прогрессирующего на фоне применения доцетаксела

22

Иванова Е. В., Бахтиярова К. З.

Оценка экономического ущерба от рассеянного склероза в городе Уфе

28

Жукова О. В., Кононова С. В.

ABC-анализ фармакотерапии обострений бронхиальной астмы у детей в условиях стационара

34

Корнилова Е. Б., Ермолаева А. Д., Русанова М. Г., Андреев Д. А., Давыдовская М. В., Ермолаева Т. Н., Покатило А. Г., Полякова К. И., Дубовцева В. А., Кокушкин К. А., Девяткин А. В.

Стратегии лекарственного обеспечения пациентов с хроническим вирусным гепатитом С

Научные обзоры

47

Мосикян А. А., Чжао В., Галанкин Т. Л., Колбин А. С.

Особенности симуляционного моделирования при оценке клинико-экономических исходов сахарного диабета 1-го и 2-го типов

59

Дайхес А. Н., Федяев Д. В.

Обзор российских и зарубежных подходов к формированию государственных гарантий бесплатной медицинской помощи

Зарубежный опыт

66

Мусина Н. З., Федяева В. К., Омельяновский В. В., Хачатрян Г. Р., Герасимова К. В., Лемешко В. А., Кончиц К. П.

Обзор существующих зарубежных подходов к определению и оценке инновационности лекарственных препаратов

Editorial board

The editor-in-chief
Omelyanovsky V.V.
MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

The assistant managers
to the editor-in-chief

Avksenteva M.V.
MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Members of editorial board

Akimkin V.G.
Ass. Member of RAS, MD, PhD

Bitsadze V.O.
MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Briko N.I.
Acad. of RAS, MD, PhD

Burbello A.T.
MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg, Russia)

Drapkina O.M.
Ass. Member of RAS, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Dyatlov I.A.
Acad. of RAS, MD, PhD, Prof. (Obolensk, Russia)

Gaykovaya L.B.
MD, PhD (Saint-Petersburg, Russia)

Gromova O.A.
MD, PhD, Prof. (Ivanovo, Russia)

Hohlov A.L.
Member of RAS, MD, PhD, Prof. (Yaroslavl, Russia)

Inaki Gutierrez-Ibarluzea
BSc, MSc, PhD (Vitoria-Gasteiz, Spain)

Isakov V.A.
MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Karpov O.I.
MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Kharit S.M.
MD, PhD, Prof. (Saint Petersburg, Russia)

Kostyuk A.V.
PhD, Prof. (Astana, Kazakhstan)

Kozlov R.S.
MD, PhD, Prof. (Smolensk, Russia)

Makatsaria A.D.
Ass. Member of RAS, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Malaev M.G.
PhD (Moscow, Russia)

Mark P. Connolly
PhD (NC, USA)

Morozova T.E.
MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Musina N.Z.
PhD (Moscow, Russia)

Ogorodova L.M.
MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Plavinskiy S.L.
MD, PhD (Saint-Petersburg, Russia)

Rachina S.A.
MD, PhD (Smolensk, Russia)

Rostova N.B.
Prof. (Perm, Russia)

Simbirtsev A.S.
MD, PhD, Prof. (Saint Petersburg, Russia)

Svistunov A.A.
Ass. Member of RAS, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Terent'ev A.A.
Ass. Member of RAS, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Zagorodnikova K.A.
PhD (Saint-Petersburg, Russia)

Zakharova I.N.
MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Issuer: IRBIS LLC

Member of Russian Association
of Science Editors and Publishers (RASEP)

Tel.: +7 (495) 649-54-95

Editors office address:

125190 Leningradsky pr., 80 corp 66, Moscow, Russia

www.pharmacoeconomics.ru

e-mail: info@irbis-1.ru

Specialized title for experts of public health services
2000 copies

It is registered in the state committee
of the Russian Federation on the press.

The certificate on registration CMM ПМ № ФС77-32713

ISSN 2070-4909

Post-graduate students can publish their articles free of charge

Reprinting any material of this issue without
written permission of the editor is illegal.

The editor accepts no responsibility for the content
of the advertising materials.

The opinions of the authors are nor necessarily shared by the editors.

The Journal is enlisted in the Russian Science Citation Index
(RSCI); Information on the Journal appears on the website of the
Russian General Science Electronic Library www.elibrary.ru

Journal is reviewed by Russian Institute of Scientific and Technical
Information of Russian Science Academy; Journal data are annu-
ally published in international information system of periodical and
serial publications "Ulrich's Periodicals Directory"

The journal included in EBSCO database

The contents:

Original articles

3

Biryukova E. V., Ignat'eva V. I.
Initiation and intensification of insulin therapy in patients
with type 2 diabetes mellitus: a budget impact analysis

12

Mazina N. K., Mazin P. V.
Comparative pharmaco-economic analysis of using enzalutamide,
abiraterone and cabazitaxel in post-docetaxel castration-resistant prostate
cancer patients

22

Ivanova E. V., Bachtiyarova K. Z.
Evaluation of economic damage from multiple sclerosis in the city of Ufa,
Russia

28

Zhukova O. V., Kononova S. V.
ABC-analysis of pharmacotherapy in children hospitalized with bronchial
asthma exacerbations

34

Kornilova E. B., Ermolaeva A. D., Rusanova M. G., Andreev D. A.,
Davydovskaya M. V., Ermolaeva T. N., Pokatilo A. G., Polyakova K. I.,
Dubovtseva V. A., Kokushkin K. A., Devyatkin A. V.
The strategies of drug supply for patients with chronic hepatitis C

Review articles

47

Mosikian A. A., Galankin T. L., Zhao W., Kolbin A. S.
Decision modelling for the evaluation of diabetes outcomes

59

Daikhes A. N., Fedyaev D. V.
Provision of free medical care in Russia and elsewhere: review
of regulatory and legal aspects

Foreign practices

66

Musina N. Z., Fedyaeva V. K., Omel'yanovskii V. V., Khachatryan G. R.,
Gerasimova K. V., Lemesheko V. A., Konchits K. P.
Review of the current approaches to the assessment of the drug innovative
potential worldwide

Старт и интенсификация инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: анализ влияния на бюджет

Бирюкова Е. В.¹, Игнатьева В. И.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, Москва

Резюме

На настоящий момент предложено несколько вариантов старта и интенсификации инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Проведенные в последние годы мета-анализы результатов клинических исследований показали, что при адекватном использовании эти режимы обладают одинаковой эффективностью и безопасностью, таким образом, при выборе подхода к терапии большую роль стали играть индивидуальные особенности пациента и его предпочтения. Целью настоящего исследования была оценка влияния на государственный бюджет изменения текущей практики старта и интенсификации инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Материалы и методы. На основании результатов клинического исследования DURABLE была построена модель «древа решений», в которой рассчитывались затраты на инсулинотерапию в течение 48 недель у популяции из 1000 пациентов с СД 2-го типа, ранее не получавших инсулин. При входе в модель пациентам назначался один из стартовых режимов – базальный инсулин (гларгин) или готовая смесь (двухфазный лизпро 25). Через 24 недели на основании достижения целевых значений HbA_{1c} принималось решение о необходимости интенсификации с использованием базис-болюсной терапии (ББТ) – гларгин и лизпро или готовых смесей – двухфазный лизпро 25 или 50. Для расчетов были использованы средневзвешенные цены за 1 МЕ, по данным государственных закупок. Результаты. При текущей практике (частота назначения готовых смесей при старте и интенсификации инсулинотерапии 20%) годовые затраты на закупку инсулинов для моделируемой популяции составили 22,5 млн руб. Увеличение частоты назначения готовых смесей до 35% при старте и 50% при интенсификации позволило снизить затраты на 1,9 млн руб. В случае, если для старта назначался только базальный инсулин, годовые затраты составили 23,8 млн руб. (готовая смесь при интенсификации назначается в 20% случаев) и 22,8 млн (готовая смесь в 50% случаев при интенсификации). Заключение. В результате проведенного анализа было показано, что увеличение числа пациентов, у которых для старта или интенсификации инсулинотерапии используется готовая смесь, позволяет сократить бюджетные затраты на закупку аналогов инсулина для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова

Сахарный диабет 2-го типа, начало инсулинотерапии, интенсификация инсулинотерапии, готовая смесь аналогов инсулина, анализ влияния на бюджет.

Статья поступила: 24.07.2017; в доработанном виде: 11.09.2017; принята к печати: 09.10.2017

Конфликт интересов

В статье представлены результаты исследования, выполненного при поддержке компании ООО «Лилли Фарма».

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Бирюкова Е. В., Игнатьева В. И. Старт и интенсификация инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: анализ влияния на бюджет. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2017; 10 (3): 3-10. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.3.003-010.

INITIATION AND INTENSIFICATION OF INSULIN THERAPY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: A BUDGET IMPACT ANALYSIS

Biryukova E. V.¹, Ignatyeva V. I.²

¹ A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

² The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow

Summary

To date, several options for starting and intensifying insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) have been proposed. Meta-analyses of the recent results shows that, with adequate use, all these regimens have the similar efficacy and safety; therefore, when choosing a therapeutic approach, the patient's requirements and preferences become highly significant. The aim of this study was to assess how changes in the current practice of insulin therapy in patients with T2DM can impact the federal healthcare budget. Materials and Methods. Based on the results of the DURABLE clinical trial, we created a "decision tree" model that allowed us to calculate the costs of 48-week insulin therapy in 1000 T2DM patients who had never received insulin before that trial. The cases selected for modeling included patients on one of two starting regimens – basal insulin (glargine) or a ready-made mixture (biphasic lispro 25). After 24 weeks, upon achieving or not achieving the target HbA1c values, a decision was made whether to intensify the therapy by using the basal bolus therapy (glargine and lispro) or the ready-made mixtures (biphasic 25 or 50 lispro). The weighted average price of 1 IU insulin (according to public procurement data) was used for calculations. Results. Within the current practice of prescribing ready-made mixtures at the start and the intensification rate of 20%, the annual cost of purchasing insulin for the model population of 1,000 patients was 22.5 million rubles. If the use of ready-made mixtures increased to 35% at initiation and to 50% with intensification, the costs would be reduced by 1.9 million rubles. In the cases when only basal insulin was prescribed for the start, the annual costs amounted to 23.8 million rubles (if only 20% of patients received a ready-made mixture with intensification) and to 22.8 million (if 50% of patients received a ready-made mixture with intensification). Conclusion. As a result of this analysis, an increase in the number of patients who use a ready-made mixture for the initiation or intensification of insulin therapy can lead to reducing the budget costs for purchasing insulin analogues for patients with type 2 diabetes mellitus.

Key words

Type 2 diabetes mellitus, T2DM, initiation of insulin therapy, intensification of insulin therapy, ready-made mixture of insulin analogues, budget impact analysis.

Received: 24.07.2017; **in the revised form:** 11.09.2017; **accepted:** 09.10.2017.

Conflict of interests

The present study was supported by LLC "Lilly Pharma".

All authors contributed equally to this article.

For citation

Biryukova E.V., Ignat'eva V.I. Initiation and intensification of insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a budget impact analysis. PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya]. 2017; 10 (3): 3-10 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.3.003-010.

Corresponding author

Address: Vernadskogo prospect, 82-1, Moscow, Russia, 119571.

E-mail address: ignateva@hta-rus.ru (Ignat'eva V.I.).

Введение

Эффективность терапии сахарного диабета (СД) 2-го типа остается актуальным вопросом медицины. Течение заболевания характеризуется прогрессирующим снижением функции β -клеток поджелудочной железы, вырабатывающих инсулин, так что в конечном итоге многим пациентам с этим типом СД со временем потребуется инсулинотерапия.

На настоящий момент существует несколько режимов как старта инсулинотерапии, так и ее интенсификации в случае необходимости. Одним из самых распространенных и простых вариантов старта является терапия базальным инсулином (1-2 инъекции в день) [1]. В случае необходимости интенсификации инсулинотерапии может быть назначена базис-болюсная терапия (ББТ), при которой к инъекциям базального инсулина добавляется несколько инъекций инсулина короткого/ультракороткого действия перед основными приемами пищи (прандиальный инсулин). Этот режим инсулинотерапии считается наиболее гибким и физиологичным, но требует активного участия со стороны пациента, в т.ч. частого самоконтроля гликемии, подсчета употребляемых в пищу углеводов и соответствующей коррекции дозы инсулина [2]. Альтернативой этим режимам является назначение готовой смеси инсулина, содержащей в фиксированной пропорции инсулины длительного и короткого/ультракороткого действия. В результате у пациентов отсутствует необходимость рассчитывать их самостоятельно, а также возможно снижение числа инъекций. Как следствие, многие пациенты находят этот режим наиболее удобным, однако он требует четкого соблюде-

ния режима дня и питания, чтобы получить от него максимальную пользу и снизить риски гипогликемии [3].

Долгое время при инициации инсулинотерапии предпочтение отдавалось назначению базального инсулина, в частности, эта рекомендация до настоящего момента сохраняется в стандартах Американской диабетической ассоциации [1]. В свою очередь, ББТ считается золотым стандартом инсулинотерапии. Однако появление в последние годы мета-анализов, доказывающих, что при адекватном использовании эти режимы и готовые смеси инсулина обладают одинаковой эффективностью и безопасностью, выдвигает на первый план при выборе терапевтического подхода к терапии индивидуальные особенности пациента и его предпочтения [4].

Цель исследования – оценка влияния на государственный бюджет изменения текущей терапевтической практики выбора режимов при старте и интенсификации инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Материалы и методы

На первом этапе была рассчитана доля в государственных затратах на закупку инсулинов, которую составляют затраты на приобретение аналогов инсулина и человеческих инсулинов для пациентов с СД 2-го типа. Для этого на основании данных о назначениях аналогов инсулина и рекомбинантных человеческих инсулинов, содержащихся в регистре СД, и опубликованных данных о среднесуточных дозах инсулина были определены доли, приходящиеся на пациентов с 1-м и 2-м типом СД, среди затрат

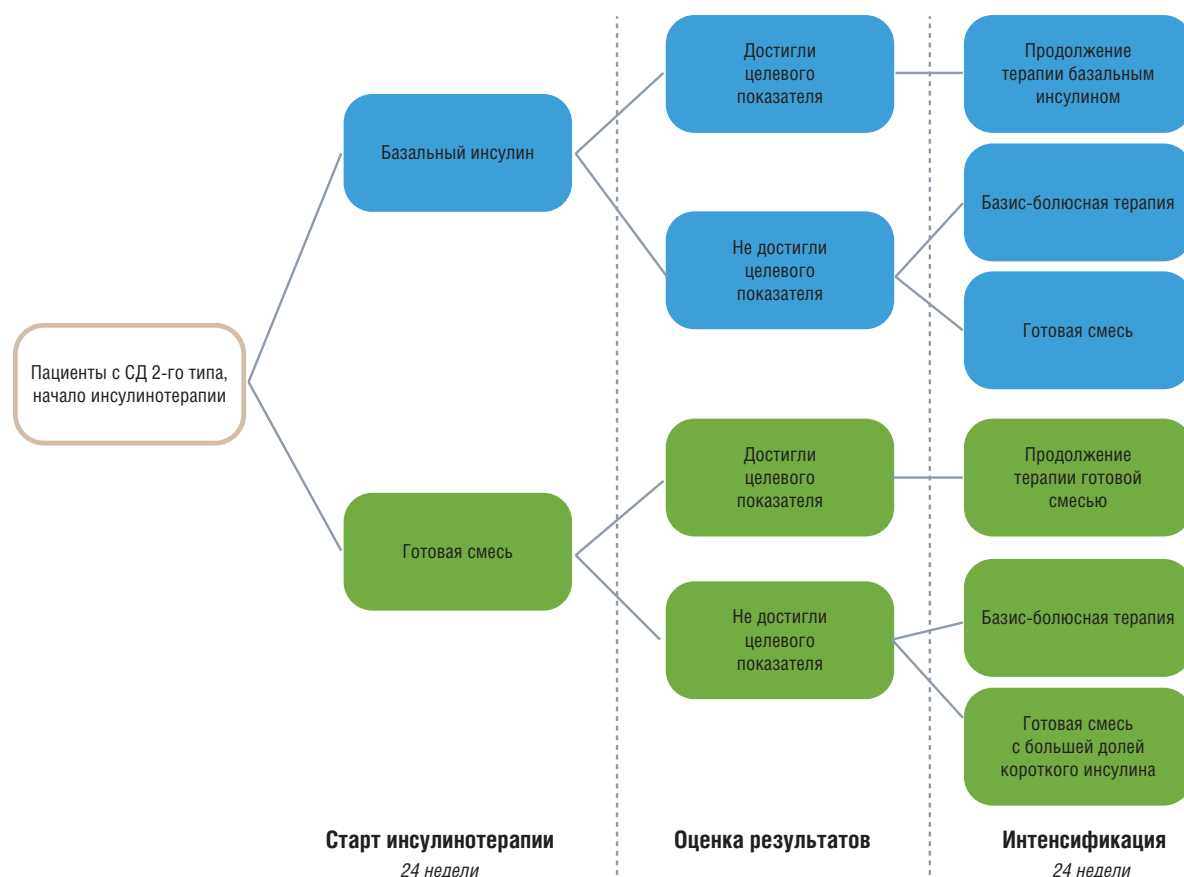


Рисунок 1. Структура модели для оценки затрат на старт и интенсификацию инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа.

Figure 1. Model for estimating the costs of insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus.

на инсулины в рамках государственных закупок [5,6]. Данные по общему числу закупаемых МЕ и затратам на аналоги инсулина и человеческие генно-инженерные инсулины были извлечены из аналитической системы «Курсор». Эта часть исследования позволила определить, насколько значимое влияние на общую величину бюджета на ведение пациентов с СД будут оказывать изменения в практике назначения аналогов инсулина при старте и интенсификации инсулинотерапии у пациентов с СД 2-го типа.

Далее была построена модель «древа решений», которая позволяет оценить затраты в течение года на инсулинотерапию у когорты из 1000 пациентов с СД 2-го типа, ранее не получавших инсулин. В начале моделирования для пациентов определяется частота назначения одного из двух вариантов старта инсулинотерапии: использование базального инсулина или готовой смеси. В российских клинических рекомендациях представлен еще один вариант старта инсулинотерапии – введение инсулина длительного действия 1-2 раза в день и инсулина короткого/ультракороткого действия перед приемами пищи, однако, по мнению экспертов, в реальной практике такой режим для старта используется очень редко, поэтому он не был включен в модель [7].

Через 24 нед., что соответствует рекомендованному максимальному сроку 6 мес., в модели проводится оценка достижения пациентом целевых значений HbA_{1c} на стартовом режиме инсулинотерапии. Если пациент достиг целевого значения, то у него будет продолжен режим инсулинотерапии, использованный для старта. Если целевое значение не было достигнуто, то для пациента может быть выбрана интенсификация с использованием ББТ или готовой смеси (рис. 1).

Для наполнения модели были использованы данные, полученные в ходе проведения исследования DURABLE, целью которого

было сравнение эффективности и безопасности использования готовой смеси аналога инсулина (инсулин лизпро микс 25) и аналога инсулина длительного действия (инсулин гларгин) для старта инсулинотерапии у пациентов с СД 2-го типа [8]. Через 24 нед. была начата следующая часть исследования, в рамках которой была оценена эффективность и безопасность использования готовой смеси аналогов инсулина для интенсификации инсулинотерапии по сравнению с ББТ у пациентов, не достигших целевых значений HbA_{1c} при использовании исходных режимов. У пациентов, получавших базальный инсулин, назначалась ББТ (инсулин гларгин и инсулин лизпро) или инсулин лизпро микс 25. У пациентов, стартовавших с готовой смеси инсулинов, также назначалась ББТ или инсулин лизпро микс 50 [9]. В результате исследования было продемонстрировано преимущество инсулина лизпро микс 25 по эффективности при использовании его для старта инсулинотерапии по сравнению с базальным инсулином и равная эффективность лизпро микс 25 и 50 по сравнению с ББТ при ее интенсификации. Статистически значимых различий по безопасности между сравниваемыми режимами инсулинотерапии показано не было.

Моделирование проводилось для популяции пациентов с СД 2-го типа с такими же характеристиками, как и у изучаемой популяции в исследовании DURABLE (табл. 1). Данные о средней стартовой и конечной суточной дозе инсулина также были извлечены из опубликованных результатов названного исследования. Расход инсулина в среднем на пациента за период наблюдения (24 нед.) при старте и интенсификации инсулинотерапии был рассчитан, исходя из предположения, что титрация дозы осуществляется в первые 12 нед. после старта или начала интенсификации инсулинотерапии.

Характеристики популяции	Старт инсулинотерапии		Интенсификация инсулинотерапии			
			Старт – базальный инсулин		Старт – готовая смесь инсулина	
	Базальный инсулин (инсулин гларгин)	Готовая смесь инсулина (инсулин лизпро микс 25)	ББТ (инсулин гларгин + инсулин лизпро)	Инсулин лизпро микс 25	ББТ (инсулин гларгин + инсулин лизпро)	Инсулин лизпро микс 50
Стаж СД, лет	9,3±5,9	9,7±6,3	9,3±5,8	8,9±6,0	9,6±6,0	10,0±6,7
Исходное значение HbA _{1c} , %	9,0±1,2	9,1±1,3	8,0±1,0	8,0±1,0	8,0±0,9	8,0±0,9
Пероральные сахароснижающие препараты	Различия отсутствуют		Различия отсутствуют		Различия отсутствуют	
Стартовая доза инсулина, МЕ	10	10	41,0±24,3	41,9±24,4	50,0±24,0	49,9±21,3
Итоговая доза инсулина, МЕ	36,20*	43,52*	69,4±44,4	71,1±39,4	74,4±36,1	73,9±39,2
Продолжительность наблюдения	24 нед.		24 нед.		24 нед.	
Расход инсулина в среднем на пациента за период наблюдения, МЕ**	4 890	5 786	5 193±5 193	10 593	5 692±5 692	11 323

Таблица 1. Характеристики популяции в исследовании DURABLE, использованного для построения модели.

* Рассчитано на основании опубликованных данных о средней дозе инсулина на 1 кг веса в МЕ и среднем весе пациентов на конец исследования.

** Рассчитано, основываясь на том, что титрация дозы в основном происходит в первую половину периода наблюдения. Для базис-болюсной терапии (ББТ) приведена суммарная доза расхода инсулина гларгина и инсулина лизпро, принято допущение, что расход каждого составляет 50% от суммарной дозы.

Table 1. Characteristics of DM patients used to create the model (data from the DURABLE clinical study).

* Calculated from the published data on the average dose of insulin (IU) per kg of body weight and the average weight of patients at the end of the study.

** Calculated assuming that the dose titration occurs mainly in the first half of the treatment period. For the basal bolus therapy (ББТ), the total dose of insulin glargine and insulin lispro is shown; it is assumed that each of these formulations is used up to 50% of the total dose.

Режим инсулинотерапии	МЕ за 24 недели на одного пациента, руб.	Стоимость 1 МЕ, руб.	Затраты на 24 недели на одного пациента, руб.
Базальный инсулин (первые 24 недели)	4 981	2,04	10 164
Базальный инсулин (последующие 24 недели)	6 082	2,04	12 410
ББТ – базальный компонент (после старта на базальном инсулине)	5 184	2,04	10 577
ББТ – прандиальный компонент (после старта на базальном инсулине)	5 184	0,97	5 044
Лизпро микс 25 (после старта на базальном инсулине)	10 616	0,95	10 106
Лизпро микс 25 (первые 24 недели)	5 904	0,95	5 620
Лизпро микс 25 (последующие 24 недели)	7 312	0,95	6 961
ББТ – базальный компонент (после старта на готовой смеси)	5 695	2,04	11 620
ББТ – прандиальный компонент (после старта на готовой смеси)	5 695	0,97	5 541
Лизпро микс 50 (интенсификация после старта на готовой смеси)	11 323	0,99	11 200

Таблица 2. Значения параметров, использованных для расчета затрат в модели.

Table 2. Parameters and values used for modeling the costs of insulin therapy.

В модели учитывались только затраты на инсулинотерапию, так как остальные характеристики сравниваемых групп, включая частоту развития нежелательных явлений, были одинаковы. Стоимость 1 МЕ была определена на основании средневзвешенных цен по данным о государственных закупках. Также как и в исследовании DURABLE, данные из которого были использованы для модели, в настоящем анализе предполагалось, что для старта инсулинотерапии используется инсулин гларгин (базальный инсулин) или инсулин лизпро микс 25 (готовая смесь), а при интенсификации – инсулин гларгин и инсулин лизпро (ББТ) или инсулин лизпро

микс 25 / лизпро микс 50 (интенсификация с использованием готовой смеси). Значения параметров, использованные для расчетов затрат в модели, приведены в таблице ниже (**табл. 2**).

Вначале в модели были рассчитаны затраты при существующей частоте назначения готовых смесей аналогов инсулина при старте и интенсификации инсулинотерапии. На основании данных регистра СД о частоте использования различных режимов инсулинотерапии было принято допущение, что при старте инсулинотерапии у 80% пациентов используется базальный инсулин и у 20% – готовая смесь, и такое же соотношение соблюдается при выборе ре-

Режим инсулинотерапии		Текущая ситуация		Новый сценарий 1		Новый сценарий 2		Новый сценарий 3		Новый сценарий 4	
1-24-я недели	25-48-я недели	Число пациентов	Затраты за 48 недель, руб.	Число пациентов	Затраты за 48 недель, руб.	Число пациентов	Затраты за 48 недель, руб.	Число пациентов	Затраты за 48 недель, руб.	Число пациентов	Затраты за 48 недель, руб.
Базальный (инсулин гларгин)	Базальный (инсулин гларгин)	322	7 268 846	262	5 914 403	262	5 914 403	403	9 097 345	403	9 097 345
	ББТ* (инсулин гларгин + инсулин лизпро)	382	9 850 045	194	5 002 379	194	5 002 379	478	12 325 449	299	7 709 852
	Готовая смесь (инсулин лизпро микс 25)	96	1 945 999	194	3 932 540	194	3 932 540	119	2 412 228	298	6 040 705
Готовая смесь (инсулин лизпро микс 25)	Базальный (инсулин гларгин)	95	1 195 192	166	2 088 441	166	2 088 441	0		0	0
	ББТ* (инсулин гларгин + инсулин лизпро)	84	1 913 639	92	2 095 890	184	4 191 781	0		0	0
	Готовая смесь (инсулин лизпро микс 50)	21	353 221	92	1 547 444	0	0	0		0	0
Итого		1 000	22 526 942	1 000	20 581 097	1 000	21 129 543	1 000	23 835 021		22 847 902
Разница в затратах с текущей ситуацией		Н/П	Н/П	Н/П	-1 945 846	Н/П	-1 397 399		1 308 079		320 959

Таблица 3. Результаты расчета затрат на инсулинотерапию при текущей практике и для новых сценариев.

Примечание. ББТ – базис-болюсная терапия.

Table 3. Calculated costs of insulin therapy within the current practice and with new scenarios.

Note. ББТ – basal bolus therapy.

жима интенсификации инсулинотерапии. Согласно опубликованным результатам исследования DURABLE, среди пациентов, у которых для старта было выбрано введение базального инсулина, целевых значений HbA_{1c} достигло 40,3%, а в группе инсулина лизпро микс 25-47,5% [8].

Далее были проанализированы затраты при увеличении доли пациентов, у которых на старте и интенсификации инсулинотерапии используется готовая смесь, при этом были смоделированы два возможных сценария. В первом сценарии доля пациентов, стартовавших с использованием готовой смеси, была увеличена с 20 до 35% (то есть на 150 человек), а доли пациентов, у которых назначаются ББТ и готовые смеси при интенсификации инсулинотерапии, стали равными. Отличие второго нового сценария состояло в том, что у пациентов, которые стартовали с готовой смеси, для интенсификации использовалась только ББТ. Этот вариант был предложен в связи с тем, что в исследовании DURABLE больший процент пациентов достиг значений HbA_{1c} ниже 7% в группе пациентов, у которых проводилась ББТ после исходного использования инсулина лизпро микс 25, чем в группе, где для интенсификации использовался инсулин лизпро микс 50 [9].

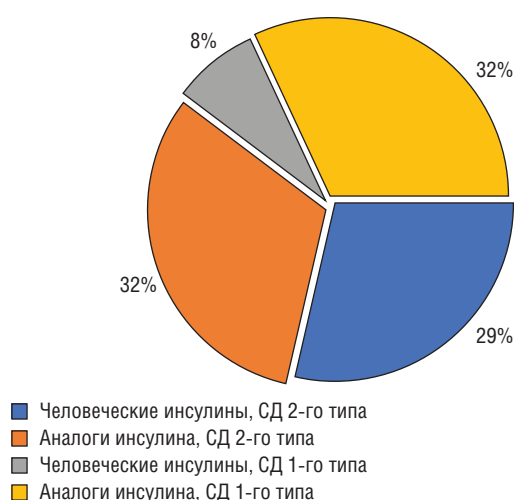


Рисунок 2. Затраты в рамках государственных закупок в зависимости от вида инсулина и типа сахарного диабета.

Figure 2. The costs of public procurement for different insulins in type 1 and type 2 diabetes.

Показатель		Среднее значение	95% ДИ	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Оценка затрат в текущей ситуации, руб.		22 533 277	21 908 413	23 189 531
Изменение затрат по сравнению с текущей ситуацией, руб.	Новый сценарий 1	–1 949 674	–2 204 392	–1 698 838
	Новый сценарий 2	–1 400 802	–1 674 535	–1 128 656
	Новый сценарий 3	1 304 382	1 104 480	1 497 451
	Новый сценарий 4	295 725	56 424	534 243

Таблица 4. Результаты вероятностного анализа чувствительности.

Table 4. Sensitivities of the estimated costs to the expected changes (probability analysis).

Также с учетом мнения многих экспертов-эндокринологов о том, что использование базального инсулина при старте инсулинотерапии предпочтительнее, в модели были рассчитан еще один сценарий, когда при старте инсулинотерапии готовая смесь не используется, и назначается только при интенсификации у 20% пациентов (новый сценарий 3). Дополнительно был проанализирован вариант, когда на старте назначается только базальный инсулин, а при интенсификации инсулинотерапии готовая смесь используется у 50% пациентов (новый сценарий 4).

В завершение был проведен вероятностный анализ чувствительности, в котором в модели случайным образом выбирались значения для показателей, извлеченных из исследования DURABLE, на основании их 95% доверительных интервалов, и проводились повторные расчеты затрат. Всего было выполнено 5000 симуляций (повторных расчетов), и на их основании был определен доверительный интервал для полученных оценок затрат при существующей практике и при ее возможных изменениях.

Результаты

На основании анализа данных о государственных закупках в 2016 г. и сведений из регистра СД за этот же период было показано, что на закупку аналогов инсулина для пациентов с СД 2-го типа затрачивается более 30% бюджета на закупку инсулинов в целом (рис. 2).

При моделировании текущей практики старта и интенсификации инсулинотерапии (частота назначения готовых смесей аналогов инсулинов при старте и интенсификации инсулинотерапии – 20%) затраты за 48 нед. на 1000 пациентов составили 22,53 млн руб. (19,06 млн руб. на пациентов, у которых при старте назначается инсулин гларгин, и 3,46 млн руб. на пациентов, получавших при старте лизпро микс 25) (табл. 3).

При увеличении на 150 человек числа пациентов, получающих при старте инсулин лизпро микс 25, и увеличении частоты назначения готовых смесей при интенсификации инсулинотерапии до 50% (новый сценарий 1), расходы за 48 нед. сократились на 1,94 млн руб. и составили 20,58 млн руб. При этом затраты на пациентов, стартовавших с базального инсулина, составили 14,85 млн руб. и 5,73 млн руб. – на получавших при старте готовую смесь. Если у пациентов, у которых при старте был назначен инсулин лизпро микс 25, для интенсификации используется только ББТ (новый сценарий 2), то сокращение затрат по сравнению с текущей ситуацией становится менее выраженным и составляет 1,4 млн руб.

Если при старте инсулинотерапии назначается только базальный инсулин (новый сценарий 3), расходы по сравнению с текущей ситуацией увеличиваются на 1,3 млн руб. При сохранении такой тактики старта инсулинотерапии, но увеличении частоты назначения готовых смесей до 50% при интенсификации инсулинотерапии (новый сценарий 4), расходы сокращаются на 0,99 млн руб., но остаются выше, чем при предполагаемой текущей практике.

При проведении вероятностного анализа чувствительности была продемонстрирована устойчивость полученных результатов и определены 95%-ные доверительные интервалы для ожидаемого изменения затрат (табл. 4).

Обсуждение

В результате проведенного моделирования было показано, что увеличение частоты назначения двухфазного инсулина лизпро как при старте, так и при интенсификации инсулинотерапии позволяет сократить годовые затраты на когорту пациентов с СД 2-го типа, ранее не получавших инсулин.

Результаты опубликованного ранее российского исследования продемонстрировали, что годовые затраты на ведение пациента с СД 2-го типа, получающего инсулин, практически вдвое выше, чем у пациентов, получающих только пероральные сахароснижающие препараты [10]. При этом, по данным регистра СД, в течение последних нескольких лет наблюдается рост доли пациентов с СД 2-го типа, у которых используется инсулинотерапия. Очевидно, что в существующей ситуации ограниченных ресурсов в здравоохранении возможные подходы к рационализации затрат на закупку инсулинов представляют несомненный интерес.

В настоящем исследовании были проанализированы только затраты на закупку аналогов инсулина. Несомненно, что использование человеческих инсулинов позволяет снизить затраты, при этом их эффективность, с точки зрения обеспечения гликемического контроля, не отличается от таковой у аналогов инсулинов. Однако существует ряд факторов, которые делают более предпочтительным применение у некоторых пациентов с СД 2-го типа именно аналогов, среди которых основным является меньший риск развития гипогликемии, но также значимую роль играет возможность инъекции как непосредственно перед едой, так и во время и после приема пищи, а также сокращение числа инъекций [1,11]. В нашем исследовании мы исходили из предположения, что анализируется ситуация для пациентов, у которых использование аналогов инсулина клинически обосновано. Также следует учесть, что, по нашей оценке, затраты на аналоги инсулинов составляют более 50% от общего бюджета закупок инсулина для пациентов с СД 2-го типа. В модели проводились расчеты для ситуации, когда как базальный инсулин используется инсулин гларгин. В реальной практике также назначается инсулин детемир, средневзвешенная цена которого за 1 МЕ, по данным государственных закупок, ниже на 28%. Но в метаанализе, проведенном Кокрановским сообществом, было продемонстрировано, что при равной эффективности и безопасности инсулина гларгина и детемира суточная доза инсулина детемира была статистически значимо выше на 0,26 МЕ на 1 кг массы тела [12]. Учитывая средние дозы инсулина гларгина, которые получали пациенты в исследовании DURABLE, на основании которых проводились расчеты в нашей модели – около 0,40 МЕ на 1 кг веса – замещение его детемиром могло не только не привести к сокращению затрат, но и даже к их увеличению. Если же рассматривать другие аналоги

инсулина сверхкороткого действия как компонент ББТ, помимо инсулина лизпро, то также можно ожидать увеличения затрат, так как среди них инсулин лизпро обладал самой низкой средневзвешенной ценой за МЕ, по данным государственных закупок. Каких-либо опубликованных данных, позволяющих предположить различия по эффективности или дозе аналогов инсулина сверхкороткого действия, нами найдено не было.

В основе модели была заложена идея, что сравниваемые режимы инсулинотерапии одинаковы с точки зрения эффективности и безопасности, как было показано в клиническом исследовании DURABLE, поэтому увеличение частоты назначения готовой смеси инсулина не приведет к ухудшению исходов для пациентов. Эта позиция также была подтверждена в ряде систематических обзоров, изучавших эффективность и безопасность готовых смесей аналогов инсулина в целом, не ограничиваясь двухфазным инсулином лизпро. Так, преимущество или равная эффективность готовых смесей инсулинов по сравнению с базальным, базал-плюс и базис-болюсным режимом у пациентов, не получавших ранее инсулин, была продемонстрирована в нескольких мета-анализах [13-15]. Что касается использования готовых смесей у пациентов, ранее получавших инсулин, в одном из проводившихся мета-анализов ББТ обладала преимуществом по сравнению с готовыми смесями, с точки зрения обеспечения гликемического контроля [15]. Однако в более позднем мета-анализе было показано, что этот результат подтверждается только в случае сравнения полного режима ББТ (базальный инсулин в сочетании с трехкратным введением прандиального инсулина) по сравнению с двухкратным введением готовой смеси. При других вариантах сравнения эффективность этих режимов не отличается [16]. С точки зрения влияния на частоту развития эпизодов гипогликемии, следует учесть, что определение этого исхода отличается от исследования к исследованию, поэтому в некоторых мета-анализах этот показатель даже не рассчитывался, так как авторы сочли исходные данные слишком разнородными [13,15]. В другом мета-анализе было выявлено несколько большее общее число эпизодов гипогликемии при использовании готовых смесей по сравнению с базальным инсулином, при отсутствии различий по числу тяжелых эпизодов [17]. В еще одном мета-анализе, сравнивавшем готовые смеси и ББТ, было показано отсутствие различий в частоте развития гипогликемий [16].

В данном исследовании в качестве источника материалов для построения модели были использованы результаты клинического исследования, а не мета-анализов, поскольку дизайн этого исследования был максимально близок к реальной ситуации, которую авторы хотели исследовать: большая популяция пациентов (более 1000 пациентов в каждой сравниваемой группе в начале исследования), наблюдаемая в течение года после старта инсулинотерапии, с ее интенсификацией при необходимости. Кроме того, сравниваемые группы были полностью уравновешены по используемой пероральной сахароснижающей терапии, что позволило не проводить учет этих затрат в модели.

Каждый из предлагаемых режимов старта и интенсификации инсулинотерапии обладает своими достоинствами и недостатками и, в конечном итоге, перед врачом стоит задача выбора режима, который будет оптимально подходить его пациенту. В рамках настоящего исследования были изучены некоторые возможные сценарии изменения текущей практики и их экономические последствия. Однако все эти новые сценарии были построены на предположении, что инсулин лизпро микс при старте или при интенсификации инсулинотерапии назначается только тем пациентам, для которых такой режим позволит максимально эффективно и комфортно контролировать гликемию.

Заключение

В результате проведенного анализа было показано, что увеличение числа пациентов, у которых для старта или интенсификации

инсулинотерапии используется двухфазный инсулин (инсулин лизпро двухфазный 25 и 50) позволяет сократить бюджетные затраты на закупку аналогов инсулина для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Литература:

- Standards of medical care in diabetes – 2017. *Diabetes Care*. 2017; 40 (1): 1-142.
- Giugliano D., Sieradzki J., Stefanski A., Gentilella R. Personalized intensification of insulin therapy in type 2 diabetes – does a basal-bolus regimen suit all patients? *Curr Med Res Opin*. 2016; 32 (8): 1425-34.
- Turner H.E., Matthews D.R. The use of fixed-mixture insulins in clinical practice. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000; 56 (1): 19-25.
- Maiorino M.I., Bellastella G., Esposito K., Giugliano D. Premixed insulin regimens in type 2 diabetes. *Pros. Endocrine*. 2017; 55 (1): 45-50.
- Чазова Т. Основные принципы лечения сахарного диабета 1 типа. *Русский медицинский журнал*. 2003; 11 (27): 15-20.
- Калашникова М. Ф., Белоусов Д. Ю., Сунцов Ю. И., Кантемирова М. А., Дедов И. И. Фармакоэпидемиологический анализ потребления сахароснижающих лекарственных средств у больных сахарным диабетом 2 типа в городе Москве. *Сахарный диабет*. 2015; 18 (2): 32-46.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 8-й выпуск. М. 2017; 112 с.
- Buse J.B., Wolffenbuttel B.H., Herman W.H., Shemonsky N.K., Jiang H.H., Fahrback J.L., Scism-Bacon J. L., Martin S.A. DURABILITY of basal versus lispro mix 75/25 insulin efficacy (DURABLE) trial 24-week results: safety and efficacy of insulin lispro mix 75/25 versus insulin glargine added to oral antihyperglycemic drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32 (6): 1007-13.
- Miser W.F., Arakaki R., Jiang H., Scism-Bacon J., Anderson P.W., Fahrback J.L. Randomized, open-label, parallel-group evaluations of basal-bolus therapy versus insulin lispro premixed therapy in patients with type 2 diabetes mellitus failing to achieve control with starter insulin treatment and continuing oral antihyperglycemic drugs: a noninferiority intensification substudy of the DURABLE trial. *Clin Ther*. 2010; 32 (5): 896-908.
- Дедов И. И., Омеляновский В. В., Шестакова М. В., Авксентьева М. В., Игнатова В. И. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2016; 19 (1): 30-43.
- Type 2 diabetes in adults: management (NG28). NICE guideline. URL: nice.org.uk/guidance/ng28. Дата обращения: 25.05.2017.
- Swinnen S.G., Simon A.C., Holleman F., Hoekstra J.B., Devries J.H. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011.10.1002/14651858.CD006383.pub2 № 7. C. CD006383.
- Lasserson D.S., Glasziou P., Perera R., Holman R.R., Farmer A.J. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia*. 2009; 52 (10): 1990-2000.
- Rys P., Wojciechowski P., Siejka S., Malecki P., Hak L., Malecki M.T. A comparison of biphasic insulin aspart and insulin glargine administered with oral antidiabetic drugs in type 2 diabetes mellitus – a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2014; 68 (3): 304-13.
- Wang C., Mamza J., Idris I. Biphasic vs basal bolus insulin regimen in Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med*. 2015; 32 (5): 585-94.
- Giugliano D., Chiodini P., Maiorino M.I., Bellastella G., Esposito K. Intensification of insulin therapy with basal-bolus or premixed insulin regimens in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine*. 2016; 51 (3): 417-28.

17. Giugliano D., Maiorino M.I., Bellastella G., Chiodini P., Ceriello A., Esposito K. Efficacy of insulin analogs in achieving the hemoglobin A1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2011; 34 (2): 510-7.

References:

- Standards of medical care in diabetes – 2017. *Diabetes Care*. 2017; 40 (1): 1-142.
- Giugliano D., Sieradzki J., Stefanski A., Gentilella R. Personalized intensification of insulin therapy in type 2 diabetes – does a basal-bolus regimen suit all patients? *Curr Med Res Opin*. 2016; 32 (8): 1425-34.
- Turner H.E., Matthews D.R. The use of fixed-mixture insulins in clinical practice. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000; 56 (1): 19-25.
- Maiorino M.I., Bellastella G., Esposito K., Giugliano D. Premixed insulin regimens in type 2 diabetes. *Pros. Endocrine*. 2017; 55 (1): 45-50.
- Chazova T. *Russkii meditsinskii zhurnal* (in Russian). 2003; 11 (27): 15-20.
- Kalashnikova M.F., Belousov D.Yu., Suntsov Yu.I., Kantemirova M.A., Dedov I.I. *Sakharnyi diabet* (in Russian). 2015; 18 (2): 32-46.
- Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Ed. I.I. Dedova, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorova. The 8th issue [*Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovo, A.Yu. Mayorova. 8-i vypusk* (in Russian)]. Moscow. 2017; 112 s.
- Buse J.B., Wolfenbutter B.H., Herman W.H., Shemonsky N.K., Jiang H.H., Fahrback J.L., Scism-Bacon J.L., Martin S.A. DURABILITY of basal versus lispro mix 75/25 insulin efficacy (DURABLE) trial 24-week results: safety and efficacy of insulin lispro mix 75/25 versus insulin glargine added to oral antihyperglycemic drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32 (6): 1007-13.
- Miser W.F., Arakaki R., Jiang H., Scism-Bacon J., Anderson P.W., Fahrback J.L. Randomized, open-label, parallel-group evaluations of

basal-bolus therapy versus insulin lispro premixed therapy in patients with type 2 diabetes mellitus failing to achieve control with starter insulin treatment and continuing oral antihyperglycemic drugs: a noninferiority intensification substudy of the DURABLE trial. *Clin Ther*. 2010; 32 (5): 896-908.

- Dedov I.I., Omel'yanovskii V.V., Shestakova M.V., Avksent'eva M.V., Ignat'eva V.I. *Sakharnyi diabet* (in Russian). 2016; 19 (1): 30-43.
- Type 2 diabetes in adults: management (NG28). NICE guideline. URL: nice.org.uk/guidance/ng28. Accessed: 25.05.2017.
- Swinnen S.G., Simon A.C., Holleman F., Hoekstra J.B., Devries J.H. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011.10.1002/14651858.CD006383.pub2 № 7. C. CD006383.
- Lasserson D.S., Glasziou P., Perera R., Holman R.R., Farmer A.J. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia*. 2009; 52 (10): 1990-2000.
- Rys P., Wojciechowski P., Siejka S., Malecki P., Hak L., Malecki M.T. A comparison of biphasic insulin aspart and insulin glargine administered with oral antidiabetic drugs in type 2 diabetes mellitus – a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2014; 68 (3): 304-13.
- Wang C., Mamza J., Idris I. Biphasic vs basal bolus insulin regimen in Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med*. 2015; 32 (5): 585-94.
- Giugliano D., Chiodini P., Maiorino M.I., Bellastella G., Esposito K. Intensification of insulin therapy with basal-bolus or premixed insulin regimens in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine*. 2016; 51 (3): 417-28.
- Giugliano D., Maiorino M.I., Bellastella G., Chiodini P., Ceriello A., Esposito K. Efficacy of insulin analogs in achieving the hemoglobin A1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2011; 34 (2): 510-7.

Сведения об авторах:

Бирюкова Елена Валерьевна – д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Адрес: ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473.

Игнатьева Виктория Игоревна – научный сотрудник Центра оценки технологий в здравоохранении Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ. Адрес: просп. Вернадского, д. 82, Москва, 119571. E-mail: ignateva@hta-rus.ru.

About the authors:

Biryukova Elena Valer'evna – MD, Professor, the Department of endocrinology and diabetology at the Moscow State University of Medicine and Dentistry. Address: ul. Delegatskaya, 20-1, Moscow, 127473.

Ignatyeva Viktoria Igorevna – Researcher at the Center for Health Technology Assessment, the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration. Address: Vernadskogo prospect, 82, Moscow, Russia, 119571. E-mail: ignateva@hta-rus.ru.

Сравнительный фармакоэкономический анализ применения энзалутамида, абиратерона и кабазитаксела при лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы, прогрессирующего на фоне применения доцетаксела

Мазина Н. К., Мазин П. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Киров

Резюме

В последнее время наблюдается увеличение распространенности тяжелых форм рака предстательной железы, в частности кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ). Лечение больных с распространенными формами этого заболевания сопровождается увеличением нагрузки на бюджеты разных уровней. **Цель** – изучение фармакоэкономических аспектов применения энзалутамида, кабазитаксела и абиратерона как средств второй линии терапии КРРПЖ после доцетаксела в российских условиях. **Материалы и методы.** Был проведен анализ прямых издержек ведения больных с помощью каждого из трех препаратов. В качестве прямых издержек учитывались стоимость визитов к врачу, диагностических тестов и процедур, наилучшая поддерживающая терапия другими препаратами в соответствии со стандартами, лечение нежелательных явлений, предсмертная паллиативная терапия в стационарных условиях, стоимость назначения одного из трех исследуемых препаратов. **Результаты.** Режимные, консультационные, мониторинговые и диагностические затраты по уходу за больными КРРПЖ в случае назначения энзалутамида были на 15-20% ниже по сравнению с абиратероном и в 2 раза ниже по сравнению с кабазитакселом. Общий учет прямых издержек без стоимости основных препаратов выявил уменьшение затрат при назначении энзалутамида на 10% по сравнению с абиратероном и на 35% по сравнению с кабазитакселом. Фармакоэкономические преимущества энзалутамида перед двумя другими сравниваемыми препаратами также подтверждены с помощью модели «дерево решений» и по соотношению коэффициентов «затраты/эффективность». **Заключение.** Энзалутамид отличается наименьшими прямыми расходами на уход, диагностические и поддерживающие мероприятия, лечение по сравнению с абиратероном и кабазитакселом.

Ключевые слова

Энзалутамид, абиратерон, кабазитаксел, фармакоэкономический анализ, фармакоэкономическое моделирование, прямые издержки, кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ), доцетаксел, химиотерапия.

Статья поступила: 14.08.2017 г.; в доработанном виде: 19.09.2017 г.; принята к печати: 11.10.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Мазина Н. К., Мазин П. В. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения энзалутамида, абиратерона и кабазитаксела при лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы, прогрессирующего на фоне применения доцетаксела. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2017; 10 (3): 12-21. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.3.012-021.

COMPARATIVE PHARMACO-ECONOMIC ANALYSIS OF USING ENZALUTAMIDE, ABIRATERONE AND CABAZITAXEL IN POST-DOCETAXEL CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER PATIENTS

Mazina N. K., Mazin P. V.

Kirov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kirov

Summary

Recently, an increase in the incidence of severe forms of prostate cancer, in particular castration-resistant prostate cancer (CRPC) has been noticed. Treatment of CRPC patients is associated with increasing expenses and thus impacts the healthcare budgets at various levels. *The*

aim was to study the pharmacoeconomic aspects of using enzalutamide, cabazitaxel and abiraterone for the second-line therapy of CRPC (after treatment with docetaxel) in the Russian Federation. **Materials and Methods.** A cost effectiveness analysis of patient management was conducted for each of the three drugs. The direct costs included the costs of visiting the doctor, the diagnostic tests and procedures, the best supportive therapy with other drugs in accordance with the standards, the treatment of adverse events, the end-of-life palliative therapy in hospital, and the costs of prescribing one of the three drugs in question. **Results.** The expenses for diagnosing, maintaining the treatment regimen, consulting, monitoring and nurse caring in patients with CRPC were 15-20% lower with enzalutamide compared to abiraterone and two-fold lower than that with cabazitaxel. The general assessment of direct costs without the cost of the above drugs showed that the use of enzalutamide was 10% less expensive than abiraterone and 35% less expensive than cabazitaxel. The pharmacoeconomic advantages of enzalutamide over the two other agents are supported by the «decision tree» model and by the cost/effectiveness ratio. **Conclusion.** The use of enzalutamide is associated with lower direct costs of care, treatment, diagnostic and supportive procedures as compared with abiraterone and cabazitaxel.

Key words

Enzalutamide, abiraterone, cabazitaxel, pharmacoeconomic analysis, pharmacoeconomic modeling, direct costs, castration-resistant prostate cancer (CRPC), docetaxel, chemotherapy.

Received: 14.08.2017; in the revised form: 19.09.2017; accepted: 11.10.2017.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Mazina N. K., Mazin P. V. Comparative pharmaco-economic analysis of using enzalutamide, abiraterone and cabazitaxel in post-docetaxel castration-resistant prostate cancer patients. PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya]. 2017; 10 (3): 12-21 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.3.012-021.

Corresponding author

Address: ul. K. Marksa, 112, Kirov, Russia, 610998.

E-mail address: espmaz@kirovgma.ru (Mazina N. K.).

Введение

На рак предстательной железы (РПЖ) приходится до 15% из всех злокачественных опухолей, диагностируемых у мужского населения. В США один из семи мужчин обречен в течение жизни столкнуться с диагнозом «рак предстательной железы»: в 2015 г. в США выявлено 220 800 новых случаев этого заболевания, а 27 540 больных из-за него умерли [1]. РПЖ – пятая из преобладающих причин мужской смертности (6,6% онкологической смертности среди мужчин, или 307 000 летальных исходов во всем мире только в 2012 г.) [2,3]. Даже после выявления РПЖ на ранних стадиях через 2 года после постановки диагноза в 20-30% случаев возникает прогрессия до метастатических и резистентных к гормональной терапии форм РПЖ [4]. Что касается России, то в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения РПЖ в 2004 г. составлял 6,9%, а в 2009 г. – уже 10,7% [5,6].

Первичная заболеваемость РПЖ в России с 2000 по 2010 г. увеличилась в 2,2 раза (с 11,58 тыс. до 26,26 тыс. новых случаев в год), а распространенность за тот же период – в 2,8 раза [7]. Если показатели смертности от всех злокачественных заболеваний в последние годы в основном снижались, то смертность от РПЖ за первое десятилетие нового века (до 2010 г.) увеличилась с 8,23 до 11,61 на 100 тыс. населения [7]. В 2000 г. на учете российских онкологов состояло 37 442 больных раком предстательной железы, а в 2010 г. – уже 107 942 пациента, что демонстрирует прирост заболеваемости в 155% [8]. Таким образом, масштабность и темпы популяционного роста РПЖ представляют собой серьезную медико-социальную проблему.

Экономическое бремя РПЖ по состоянию на 2009 г. составило около 3,76 млрд руб., то есть 33 270 руб. на одного больного [9]. При этом основная часть бремени (73,13%) определялась прямыми медицинскими расходами. Прямые немедицинские затраты и косвенные потери государства были гораздо меньше и состави-

ли соответственно 19,7 и 7,17% [9]. В 2011 г. экономическое бремя рака предстательной железы в нашей стране возросло до 5,69 млрд руб. (47 022 руб. на одного больного) в год, при этом прямые издержки оказались равны 4,9 млрд руб., а косвенные – 0,79 млрд руб. [9]. Тяжелые формы заболевания, требующие назначения химиотерапии 1-й и 2-й линии, могут многократно удорожать лечение РПЖ. Химиотерапия доцетакселом при РПЖ может обходиться бюджетам по 412 тыс. руб. в год на одного пациента [9]. Однако некоторые успешные схемы терапии могут приводить к повышению стоимости лечения одного больного до 1,35 и даже 2,74 млн руб. в год [9].

К тяжелым и дорогостоящим в лечении формам рака предстательной железы относится и кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ). Если в развитых странах Европы и в США КРРПЖ развивается у 10-20% больных в течение пяти лет после выявления [10,11], то, по данным российских эпидемиологов, в нашей стране до 20% выявляемых случаев опухоли обсуждаемого типа уже изначально резистентны к гормонотерапии [12,13]. Средний срок развития устойчивости РПЖ к андрогендепривационной терапии составляет, по некоторым данным, всего около двух лет [14].

В последнее время на рынке появились инновационные медикаментозные средства для лечения КРРПЖ. Абиратерон (абиратерона ацетат, АА) селективно ингибирует фермент CYP17, разрывая цепочку биосинтеза тестостерона и затормаживая прогрессирование рака предстательной железы [15]. Кабазитаксел (КБЗ) относится к группе таксанов, которые связываются с тубулином веретенового митоза, и, таким образом, уничтожают раковые клетки в момент их пролиферации [16]. Энзалутамид (ЭНЗ) является селективным блокатором андрогенных рецепторов 2-го поколения с большим периодом полувыведения (в среднем, 5,8 сут. после однократного перорального приема). Для активных метаболитов период полувыведения продлевается еще на 7,8-8,6 сут. [17]. Эта

Мероприятие по диагностике и контролю состояния больных	Группы больных, принимающих препараты 2-й линии химиотерапии после доцетаксела			
	Плацебо	ЭНЗ	АА	КБЗ
Амбулаторные визиты к онкоурологу	Раз в 6 недель	Раз в 6 недель	Раз в 2 недели первые 3 месяца, затем раз в месяц	Раз в 3 недели
КТ	Раз в 6 недель у 5% больных	Раз в 6 недель у 5% больных	Раз в 6 недель у 5% больных	Раз в 6 недель у 5% больных
МРТ	Раз в 6 недель у 5% больных	Раз в 6 недель у 5% больных	Раз в 6 недель у 5% больных	Раз в 6 недель у 5% больных
Эхокардиография	Раз в 6 недель у 5% больных	Раз в 6 недель у 5% больных	Раз в 6 недель у 5% больных	Раз в 6 недель у 5% больных
УЗИ (предстательной железы, мочевого пузыря, забрюшинного пространства, а также печени, почек, лимфоузлов, брюшной полости, дуплекс артерий и вен)	Раз в 6 недель у 5% больных	Раз в 6 недель у 5% больных	Раз в 6 недель у 5% больных	Раз в 6 недель у 5% больных
Сканирование/сцинтиграфия костей (в России – редкий тест)	Раз в 6 недель у 5% больных	Раз в 6 недель у 5% больных	Раз в 6 недель у 5% больных	Раз в 6 недель у 5% больных
Полный анализ крови по стандартам: р. Вассермана, опр. антител к гепатиту В, С, ВИЧ-статус, определение групп крови, резус-принадлежности, а также ОАК, билирубин крови, рН и уровень калия крови, коагулограмма, тромбоцитарное время крови	Раз в 6 недель	Раз в 6 недель	Раз в 6 недель	Раз в 3 недели
Печеночные тесты (АСАТ, АЛАТ, амилаза крови, щелочная фосфатаза крови)	Раз в 6 недель	Раз в 6 недель	Раз в 2 недели первые 3 месяца, затем ежемесячно	Раз в 3 недели
Почечные тесты (ОАМ, белок мочи, плотность мочи, осадок мочи, мочевины, креатинин)	Раз в 6 недель	Раз в 6 недель	Ежемесячно	Раз в 3 недели
ПСА	Раз в 6 недель	Раз в 6 недель	Раз в 6 недель	Раз в 3 недели

Таблица 1. Перечень диагностических и мониторинговых мероприятий, стоимость которых учитывалась в качестве прямых издержек на лечение кастрационно-резистентного рака предстательной железы, исходя из частот назначения [15–17, 20–23].

Примечание. Здесь и в других рисунках и таблицах: АА – абиратерон; КБЗ – кабазитаксел; ЭНЗ – энзалутамид. КТ – компьютерная томография; МРТ – магнито-резонансная томография; УЗИ – ультразвуковое исследование; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ОАК – общий анализ крови; АСАТ – аспарагин-аминотрансфераза; АЛАТ – аланин-аминотрансфераза; ОАМ – общий анализ мочи; ПСА – простатспецифический антиген.

Table 1. List of diagnostic and monitoring procedures included in the calculations of direct costs for the treatment of CRPC; also shown is the dosing regimen [15–17, 20–23].

Note. Here and in other figures and tables: AA – abiraterone; KBZ – cabazitaxel; ENZ – enzalutamide. KT – computed tomography; MPT – magnetic resonance imaging; UZI – ultrasound examination; ВИЧ – human immunodeficiency virus; OAK – general blood test; ACAT – asparagine-aminotransferase; ALAT – alanine aminotransferase; OAM – general analysis of urine; PSA – prostate-specific antigen.

особенность позволяет дозировать ЭНЗ в наиболее удобном для пациента режиме – один раз в сутки. Механизм действия подразумевает множественные точки приложения на разрыв сигнальных последовательностей андрогенной активации раковых клеток: высокоафинная антагонистическая блокада самого андрогенного рецептора путем связывания с ним, нарушение андрогенно-ядерной транслокации и сопряжения с ДНК индукции апоптоза [17]. При блокаде андрогенного рецептора, пребывающего в состоянии гиперэкспрессии, лиганд энзалутамида не дает промежуточной активности агониста [18]. В отличие от АА, ЭНЗ не требует сопутствующего приема преднизолона. Также ЭНЗ не требует дорогостоящей инфраструктуры, необходимой при работе с такими изотопами, как радий-223.

Многоцентровые рандомизированные клинические исследования (РКИ) с инновационными препаратами ЭНЗ, АА и КБЗ проведены за рубежом по оценке их клинической эффективности и безопасности согласно протоколам AFFIRM [17], COU-AA-301 [15] и TROPIC [16] соответственно. В РФ такие масштабные исследова-

ния не проводились. Поэтому для аргументации внедрения этих препаратов в систему государственных гарантий по лекарственному обеспечению населения целесообразно смоделировать фармакоэкономические последствия их применения в РФ на основе итогов иностранных РКИ, поскольку антропологические различия в фармакодинамике не известны.

Цель исследования – изучение фармакоэкономических эффектов применения трех инновационных препаратов ЭНЗ, КБЗ и АА как средств второй линии химиотерапии после неэффективности доцетаксела для лечения КРРПЖ в условиях системы здравоохранения России.

Материалы и методы

Было проведено сопоставление прямых затрат применения трех инновационных препаратов ЭНЗ, АА и КБЗ в режиме терапии второй линии. Непрямые издержки, связанные с потерями государства из-за инвалидизации/утраты трудоспособности больными мужчинами, не анализировались.

Горизонтом начального учета затрат наблюдения пациентов и их лечения во всех случаях считалось принятие решения о второй линии терапии, в основу которой полагался прием одного из исследуемых препаратов либо плацебо. Предполагалось, что до этого момента ведение пациентов КРПЖ не различалось и расходы начальных этапов лечения не учитывались.

В ходе моделирования теоретические суждения об исследуемых препаратах не принимались во внимание, чтобы избежать ошибок второго рода из-за недостаточно подтвержденных на практике положений о свойствах эффективности/безопасности. Например, для АА свойственны такие сердечно-сосудистые осложнения, как нарушения ритма [15,19]. Однако в тексте отчета COU-AA-301 [15] точные показатели соотношения различных типов сердечных осложнений (тахикардии, фибрилляции предсердий, инфаркты миокарда и случаи нестабильной стенокардии и др.) не приведены. Поэтому расходы на кардиоверсию и на лечение экстренных кардиальных состояний при построении фармакоэкономических моделей не вносились.

В прямые издержки были включены несколько категорий расходов:

- стоимость визитов к врачу, диагностических процедур и биохимических тестов, иных медицинских манипуляций (в соответствии с действующими нормативно-правовыми актами национального и международного законодательства);
- лечение КРПЖ одним из трех сопоставляемых препаратов или плацебо;
- наилучшая поддерживающая терапия другими препаратами в соответствии с национальными стандартами и международными рекомендациями;
- лечение нежелательных явлений;
- предсмертная паллиативная терапия в стационарных условиях или в хосписе. Летальный исход при выживании менее 18 мес. принимался сопряженным с расходами на последнюю госпитализацию в хоспис/палату интенсивной терапии для лечения тяжелых осложнений и облегчения страданий, длительностью в среднем 22 дня [20].

Для расчетов прямой стоимости ведения больных (диагностические и мониторинговые тесты, посещения онкоуролога) принимались перечни медицинских мероприятий и частот их выполнения (табл. 1).

Кроме нормативно-правовых источников [21-23], частотные поправки назначения средних курсовых доз препаратов для лечения инфекционных осложнений и анемий опирались на статистику возникновения этих неблагоприятных явлений в ходе ключевых регистрационных исследований III фазы [15-17]. В плацебо-группах исследований энзалутамида и абиратерона выявили существенное расхождение в частоте анемий. Если отчет по протоколу AFFIRM [17] не содержал никаких данных об анемиях у плацебо-контигента, то в публикации результатов РКИ по протоколу COU-AA-301 [15] анемия диагностировалась у 28% больных плацебо-группы, причем в 9% случаев наблюдались тяжелые формы угнетения красного роста (против соотношения 25/8% для АА-пациентов).

Во избежание ошибки второго рода для исследования AFFIRM [17] при моделировании расходов на лечение осложнений затраты, обусловленные купированием анемий (препарат эпостим, эритроцитарная масса для переливания), принимались для ЭНЗ такими же, как для АА (8% тяжелой анемии). Для участников плацебо-группы вероятность наступления тяжелой анемии, влекущая назначение эпостима и эритроцитарной массы, принималась равной 9%, согласно статистике отчета COU-AA-301 [15].

Расходы по лечению инфекционных осложнений учитывались по перечню антибактериальных препаратов, включенных в соответствующие национальные стандарты [21-23] и по частоте соответствующих нежелательных явлений (НЯ), согласно данным регистрационных исследований [15-17]. В частности, при лечении инфекционных осложнений терапии КРПЖ применяются: меропенем, цефепим, цефтриаксон, амоксилав, офлоксацин, цефоперазон, метронидазол [21-25]. Ценовые параметры для проведения фармакоэкономических расчетов и построения фармакоэкономических моделей формулировались в следующем порядке (табл. 2):

Группа лекарств	Плацебо	ЭНЗ	АА	КБЗ
Антигистаминные (по российским стандартам – лоратадин – 120 мг, клемастин – 18 мг)	100	10	10	100
H2-антагонисты (фамотидин – 400 мг)	100	52	52	100
Противорвотные (ондансетрон – 64 мг)	14	14	14	100
По российским стандартам – еще метоклопрамид (120 мг)	100	100	100	100
Кортикостероиды (преднизолон – 600 мг)	100	47	100	100
Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (филграстим – 120 млн ЕД, или 12 мг; молграстим 1500 мг)	0	0	0	25
Бисфосфонаты (золендроновая кислота – 8 мг)	47	47	47	47
По российским стандартам памидроновая кислота 180 мг, ибандроновая кислота 250 мг	10	10	10	10
Деносумаб – 240 мг	60	60	60	60
По российским стандартам – транквилизаторы (диазепам – 20 мг, мидазолам – 20 мг)	5	5	5	5
По российским стандартам – транквилизаторы (диазепам – 20 мг, мидазолам – 20 мг)	100	100	100	100
По российским стандартам – кеторолак (400 мг)	100	100	100	100
По российским стандартам – растворы электролитов поликомпонентные (5 л)	100	100	100	100
Фуросемид – 160 мг	100	100	100	100

Таблица 2. Перечень лекарственных средств для премедикаций, наилучшей поддерживающей терапии и лечения типичных осложнений, стоимость которых учитывалась в качестве прямых издержек по частоте назначения согласно протоколам РКИ (%) [15-17].

Примечание. В левом столбце указаны типичные средние курсовые дозы на один 3-недельный цикл терапии.

Table 2. List of medicines used in the premedication, best maintenance therapy and treatment of typical complications; these costs were included in the direct costs of the treatment (%) (the data from the three clinical trials [15-17] are shown).

Note. The left column shows the typical course doses per one 3-week cycle of therapy.

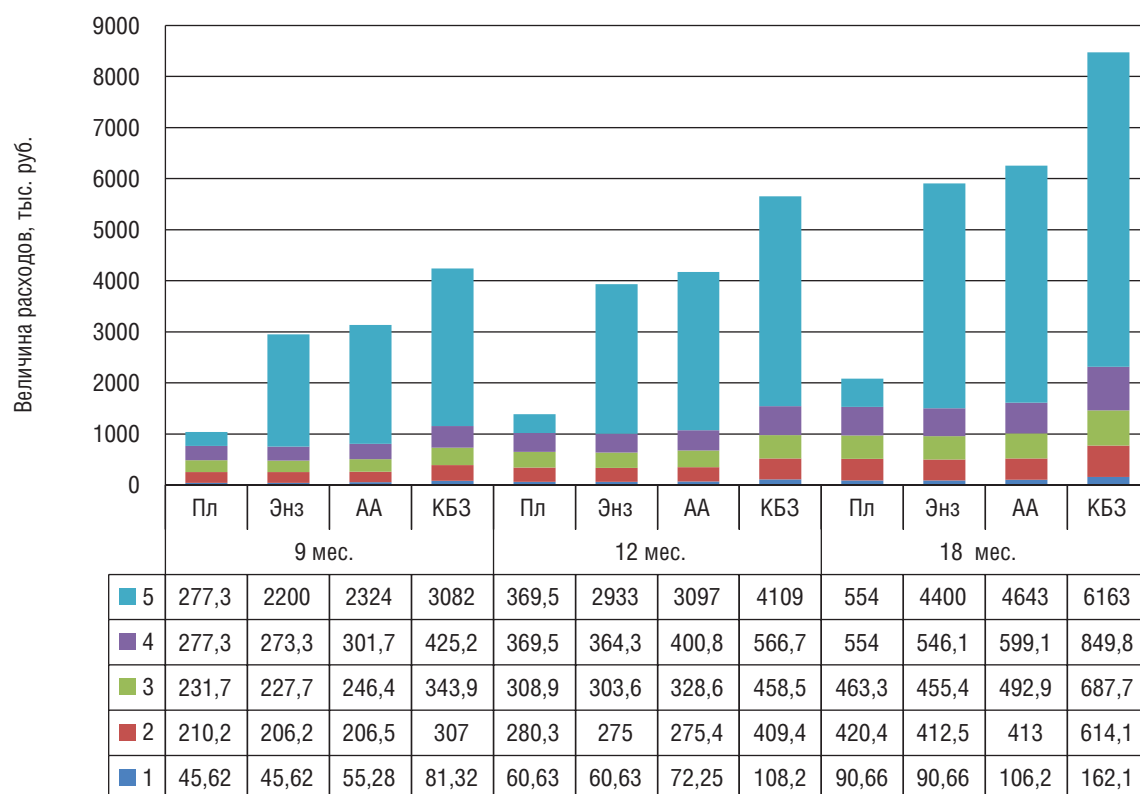


Рисунок 1. Структура прямых затрат на одного пациента с кастрационно-резистентным раком предстательной железы после неэффективности доцетаксела с учетом стоимости различных медицинских мероприятий и медикаментов в зависимости от времени лечения (тыс. руб.).

Примечания: 1 – прямые издержки на режимы ведения, мониторинга и диагностики (см. табл. 1); 2 – затраты на НПТ и лечение неинфекционных осложнений с терапией преднизолоном. В стоимость НПТ также включали премедикацию перед каждым циклом химиотерапии (дифенгидрамин, фамотидин, ондансетрон, дексаметазон) [24,25]. Преднизолон в курсовой дозе 600 мг (10 мг в день) назначался всем пациентам в группах плацебо, АА и КБЗ. В группе ЭНЗ он назначался только 47% больных в соответствии с протоколом исследования AFFIRM [17,19] (см. табл. 2); 3 – затраты на НПТ и лечение инфекционных и неинфекционных НЯ; 4 – интегральные сводки всех проанализированных издержек, суммированных друг с другом по группам сравнения. Стоимостные показатели на препараты КБЗ, АА и ЭНЗ не учитывались; 5 – общие прямые расходы на лечение основными препаратами КБЗ, АА и ЭНЗ, включая уход/диагностику, лечение любых осложнений, связанных со спецификой их фармакодинамики.

Figure 1. The structure of direct costs (thousand rubles) per patient with CRPC after the failed docetaxel therapy, including the cost of medical procedures and medications at different periods of the treatment.

Notes: 1 – direct costs of management, monitoring and diagnostics (see Table 1); 2 – costs of the best supporting therapy (НПТ) and treatment of non-infectious complications with prednisolone. The expenses for НПТ included premedication before each cycle of chemotherapy (diphenhydramine, famotidine, ondansetron, dexamethasone) [24,25]. Prednisolone at a course dose of 600 mg (10 mg per day) was administered to all patients in the placebo, abiraterone and cabazitaxel groups. In the enzalutamide group, prednisolone was given to only 47% of patients according to the AFFIRM study protocol [17,19] (see Table 2); 3 – costs of НПТ and treatment of infectious and non-infectious NIA; 4 – the integrated amounts of all analyzed costs, summed up within the comparison groups. The costs of cabazitaxel, abiraterone and enzalutamide were not included; 5 – total direct costs of the treatment with cabazitaxel, abiraterone and enzalutamid, including the nurse service, diagnostic tests, and treatment of all complications associated with those drugs

Для определения расходов на участие в медицинских мероприятиях квалифицированного медицинского персонала, на радиологические, функциональные, лабораторно-биохимические тесты использовали средне-взвешенные цены официальных прайс-листов медицинских услуг системы отделенческих клинических больниц ОАО «РЖД» за 2016 г. [26]. Например, при расчете стоимости последней госпитализации перед смертью больного с терминальными формами КРРПЖ [20] использовался показатель «стоимость одного дня в палате интенсивной терапии, включая медикаменты». Это составляло 5520 руб. за койко-день по официальным прайс-листам отделенческих больниц ОАО «РЖД» [26].

Расходы на вмешательства и диагностические тесты, которые требуют высокотехнологической специализированной инфраструктуры и не доступны в больницах системы РЖД (например, скintiграфия костей), учитывались по средне-взвешенным ценам крупных московских клиник, доступным на сетевом ресурсе «Медкомпас» по состоянию на конец 2016 г. [27].

Стоимость лекарственных препаратов для основной терапии 2-й линии, НПТ, премедикаций, лечения инфекционных и неинфекционных осложнений, иных НЯ, принималась в средне-взве-

шенном состоянии по данным интернет-ресурсов «Фарминдекс» и «Аптекамос» за 2016 г. [28,29]. Цена КБЗ на момент осуществления основных расчетов настоящего исследования не была зарегистрирована, поэтому использовали среднюю розничную цену (минус НДС) – 221 400 руб. за флакон (270 000 минус 18%), по данным сайта «Аптекамос» за 2016 г. [28]. Цена АА принималась равной 224 660 руб. за упаковку 120 таблеток (без НДС). Цена упаковки ЭНЗ 112 таблеток была принята в размере 199828 руб., месячный курс ЭНЗ, таким образом, составил 214096 рублей без НДС [29].

Результаты

Поскольку затраты на медицинские услуги, радиологические и лабораторно-биохимические тесты, лекарственные препараты разных групп относятся к различным сегментам медицинского и фармацевтического рынка, нами были предприняты поэтапные схемы сопоставления следующих расходных кластеров ведения больных распространенным/метастатическим и терминальным КРРПЖ (рис. 1):

– расходы по ведению больных по перечням услуг и частот (см. табл. 1);

Препарат/исследование	Категория исходов	Начало исследования (0 месяцев)	9 месяцев (количество пациентов/доля)
КБЗ	Выживание	378	284/0,751
	Смерть	0	94/0,249
АА	Выживание	797	574/0,72
	Смерть	0	223/0,28
ЭНЗ	Выживание	800	627/0,784
	Смерть	0	173/0,216

Таблица 3. Абсолютные значения и частоты исходов КРРПЖ через 9 мес. приема препаратов по опубликованным кривым выживаемости в РКИ по протоколам TROPIC [16], AFFIRM [17] и COU-AA-301 [15].

Примечание. Значение выживаемости на 9-й мес. исследования в точном числовом виде было доступно только в результатах AFFIRM [17]. В случаях остальных двух отчетов COU-AA-301 [15] и TROPIC [16] соответствующие значения были получены через интерпретацию кривых выживаемости, приведенных в публикациях [15–16].

Table 3. The CRPC outcomes (absolute values and relative numbers) over 9 months of chemotherapy as calculated from the survival curves in the TROPIC [16], AFFIRM [17] and COU-AA-301 [15] studies.

Note. Numerical values of 9 month survival were available only in the AFFIRM report [17]. In the other two reports, COU-AA-301 [15] and TROPIC [16], the values were obtained through the interpretation of the survival curves presented in these publications [15–16].

– расходы по лечению неинфекционных осложнений и назначению преднизолона по перечням частот назначений (см. **табл. 2**);
– расходы по наилучшей поддерживающей терапии (НПТ), премедикациям, лечению неинфекционных неблагоприятных явлений (НЯ) в сумме с расходами по лечению инфекционных осложнений;

– суммарные расходы, перечисленные в предыдущих пунктах.

Такой подход экономически оправдан в связи с тем, что издержки ведения больных и лечения осложнений задействуют широкие ассортименты услуг и, следовательно, в наименьшей степени зависят от политики производителей противоопухолевых препаратов и с наименьшей вероятностью могут регулироваться «вручную» [30]. Напротив, перечисленные расходы в значительной мере определяются состоянием рынка [30], поэтому заслуживают обособления. И, наоборот, цены на сравниваемые инновационные препараты 2-й линии терапии КРРПЖ (КБЗ, ЭНЗ и АА) зависят от производителя в гораздо большей степени. Как правило, после достижения «эффекта масштаба» при борьбе с издержками производства, перекрытия прибылью от рыночной реализации препаратов регистрационных и маркетинговых расходов, а также появления генериков цены на инновационные препараты значительно снижаются в перспективе 7–20 лет. Реальная же стоимость рутинных многокомпонентных и многоассортиментных медикаментозных/амбулаторно-госпитальных этапов воздействия на заболевание в долгосрочной перспективе снижается редко, а чаще, даже возрастает. В связи с этим фармакоэкономический анализ расходов на лечение ЭНЗ, АА и КБЗ в течение различных временных промежутков приводится отдельно, после обсуждения итогов анализа сопутствующих издержек.

Таким образом, режимно-мониторинговые затраты по уходу за пациентами с КРРПЖ и диагностика их состояния в случае лечения энзалутамидом на 15–20% ниже по сравнению с абиратероном и почти в 2 раза ниже по сравнению с кабазитакселом.

При анализе расходов на НПТ и преднизолон выявлено превышение стоимости препаратов, назначаемых параллельно с КБЗ, приблизительно на 30% по сравнению с ЭНЗ и АА, которые в плане затратности на лечение сопутствующих осложнений друг от друга отличаются незначительно. Повышенная частота инфекционных осложнений в группах АА и КБЗ дополнительно удорожает лечение этими препаратами по сравнению с плацебо и ЭНЗ, которые друг от друга по частоте использования антибактериальных средств не отличаются. В исследовании AFFIRM среди побочных эффектов инфекции не значатся [17], при этом большие группы «плацебо» в регистрационном исследовании COU-AA-301 [15] страдали от инфекций мочеполовой системы в 7% случаев. Эта

частота была экстраполирована как коэффициент назначения курсов антибактериальных препаратов в группах приема ЭНЗ и плацебо.

Из приведенной сводки фармакоэкономического учета существующих прямых затрат на терапию второй линии КРРПЖ после доцетаксела очевидно, что в части наименее управляемых и наиболее зависимых от объективных рыночных факторов расходов энзалутамид уменьшает затраты на 10% по сравнению с абиратероном, и почти на 35% по сравнению с кабазитакселом.

Для вычисления итоговой нагрузки на бюджеты различных уровней при осуществлении второй линии терапии КРРПЖ после доцетаксела произведена суммация всех затрат на уход, диагностику, мониторинг, премедикации перед химиотерапией, лечение любых (инфекционных и неинфекционных) осложнений, сопутствующий прием преднизолона, а также на ориентировочные цены АА, КБЗ и ЭНЗ.

Затраты на препараты (АА, ЭНЗ и КБЗ) оказывают определяющее влияние на всю совокупность расходов по ведению больных доцетаксел-устойчивым КРРПЖ, поглощая 75–90% в денежном выражении этих расходов. При этом ЭНЗ продолжает оставаться наиболее дешевой и экономически эффективной альтернативой.

При построении фармакоэкономической модели «дерева решений» для определения прямых сопутствующих издержек, связанных с назначением разных препаратов 2-й линии после доцетаксела при лечении распространенных/метастатических форм КРРПЖ исходили из того, что во всех трех рандомизированных клинических регистрационных исследованиях схем терапии второй линии при неэффективности доцетаксела TROPIC [16], AFFIRM [17] и COU-AA-301 [15] основное внимание уделено общей выживаемости больных на фоне лечения и приведены кривые выживаемости с подробным указанием выживших пациентов и умерших через равные интервалы времени.

В **таблице 3** сведены количества выживших пациентов и значенная вероятность выживаемости для 9 мес. во всех трех многоцентровых исследованиях [15–17,19]. Временной горизонт в 9 мес. является экономически значимым для реальной практики лечения РПЖ. Хотя «бюджетный» год для расчета затрат на государственную поддержку лекарственного обеспечения населения составляет 12 мес., по статистике регистрационных исследований [15–17,19] только в единичных случаях пациенты продолжали принимать исследуемые препараты больше 8,5 мес. По стандартным условиям перечисленных исследований [15–17,19], отмена препарата происходила при очевидных признаках прогрессирования заболевания, несовместимых с дальнейшим лечением тяжелых побочных эффектов или из-за смерти пациента. Поэтому по-

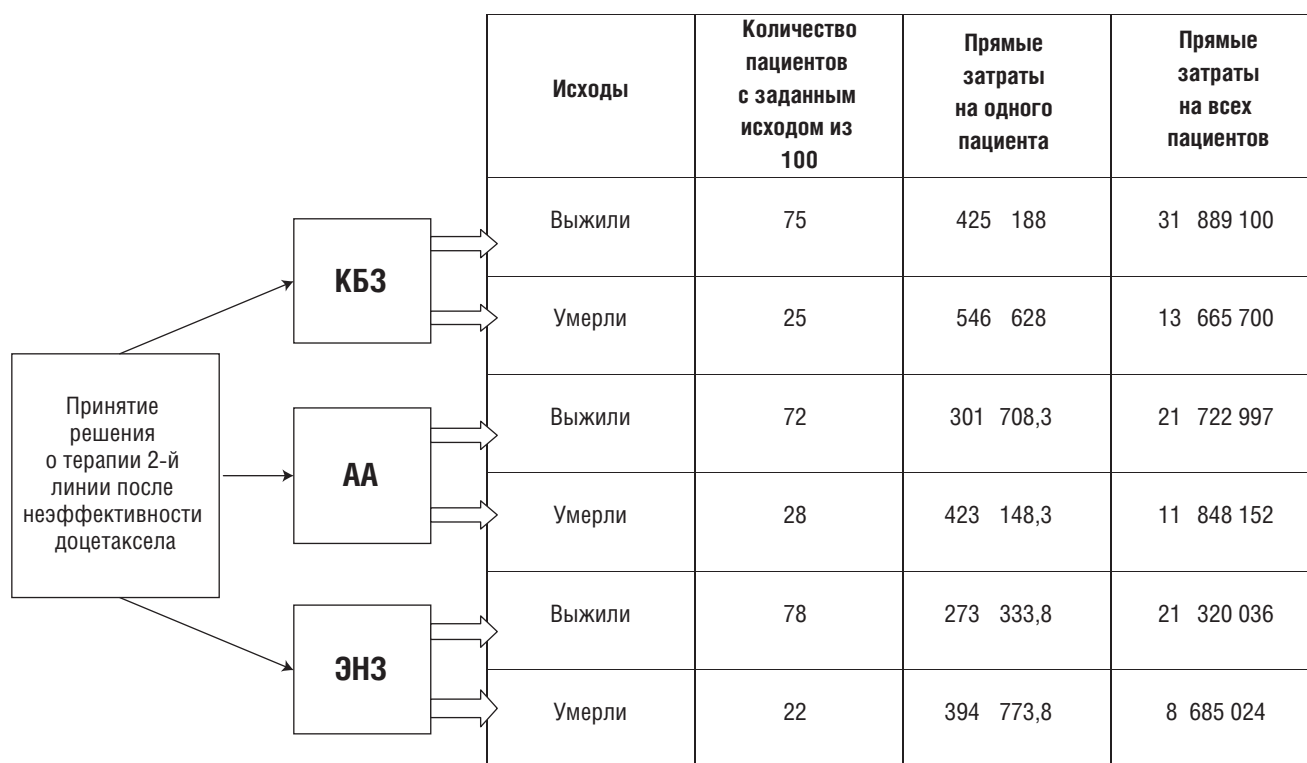


Рисунок 2. Модель «дерево решений» по прямым медицинским затратам на лечение 100 больных распространенным кастрационно-резистентным раком предстательной железы в течение 9 мес. (в рублях).

Примечание. Определение количества пациентов с заданным исходом (выживание/смерть) производилось по вероятностям выживаемости, экстраполированным из рандомизированных исследований TROPIC [16], AFFIRM [17] и COU-AA-301 [15] по частотам, указанным на схеме. Курсовые стоимости ЭНЗ, АА и КБЗ в настоящей модели не учитывались.

Figure 2. The “decision tree” model for direct medical costs of the treatment of 100 patients with spread CRPC for 9 months (in rubles).

Note. The number of patients with a given outcome (survival / death) was determined from the survival probabilities extrapolated from the randomized trials of TROPIC [16], AFFIRM [17] and COU-AA-301 [15] using the numbers indicated in the diagram. The costs of the entire course of treatment with the drugs in question were not included in the model.

давяющее большинство участников в проектах TROPIC [16], AFFIRM [17] и COU-AA-301 [15] принимали исследуемую терапию в течение 8-8,5 мес. или меньше. В связи с этим представленные выше расчеты по прямым издержкам терапии второй линии при КРРПЖ на 12-м и 18-м месяце представляют скорее теоретический интерес и важны для разработки новых длительных схем поддержки уро-онкологических больных. Напротив, при современном уровне технологий лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы в условиях реальной практики подавляющее большинство лиц, страдающих этим заболеванием, принимают один из трех рассматриваемых препаратов в течение 9 мес. либо меньше.

Смерти от основного заболевания (терминальных распространенных метастатических форм РПЖ), как правило, предшествует плавное нарастание основных симптомов заболевания (кахексия, болевой синдром, расстройства мочеиспускания и др.). Эти проявления почти всегда требуют госпитализации в специализированные отделения по уходу за онкологическими больными.

В рамках настоящего фармакоэкономического анализа полагали, что каждой смерти участника модели предшествует 22 дня «последней» госпитализации в хоспис или палату интенсивной терапии с полным медикаментозным/инфузионным сопровождением [20]. Стоимость одного койко-дня по средне-взвешенным ценам больниц ОАО «РЖД» [26] составляла 5520 руб. Стоимость 22 дней составляла 121440 руб.

По результатам фармакоэкономического моделирования разных вариантов второй линии терапии КРРПЖ (рис. 2) видно, что суммарные прямые издержки, сопутствующие назначению КБЗ

у 100 больных с учетом расходов на предсмертную госпитализацию и частоты летальных исходов, но без учета стоимости препарата, составляют 45 554 800 руб.

Суммарные прямые издержки, сопутствующие назначению АА у 100 больных с учетом расходов на предсмертную госпитализацию и частоты летальных исходов, но без учета стоимости препарата, составляют 33 571 149 руб. Суммарные прямые издержки, сопутствующие назначению ЭНЗ у 100 больных с учетом расходов на предсмертную госпитализацию и частоты летальных исходов, но без учета стоимости препарата, составляют 30 005 060 руб. Таким образом, использование ЭНЗ в качестве препарата второй линии в лечении КРРПЖ, прогрессирующего после доцетаксела, по итогам 9 мес. поддержки соответствующих пациентов приводит к экономии 10% прямых бюджетных расходов (без учета стоимости основного препарата) по сравнению с АА и более 30% прямых бюджетных расходов (без учета стоимости основного препарата) по сравнению с КБЗ.

Еще один подход к фармакоэкономическому моделированию позволяет убедиться в том, что медикаментозная терапия энзатуламидом может быть отнесена к доминирующей. Согласно данным зарубежных исследователей, критерий беспрогрессивной выживаемости (БПВ), принятый как критерий эффективности при лечении онкологических заболеваний, у АА составляет 5,6 мес. [15], у КБЗ – 8,8 мес. [16], у ЭНЗ – 8,6 мес. [17]. Исходя из этого условно можно сопоставить эффективность суммарных прямых медицинских затрат на 1 месяц жизни без прогрессирования у 100 пациентов в виде коэффициента «затраты/эффективность» (рис. 3) или в абсолютном выражении прямых медицинских затрат (рис. 4).

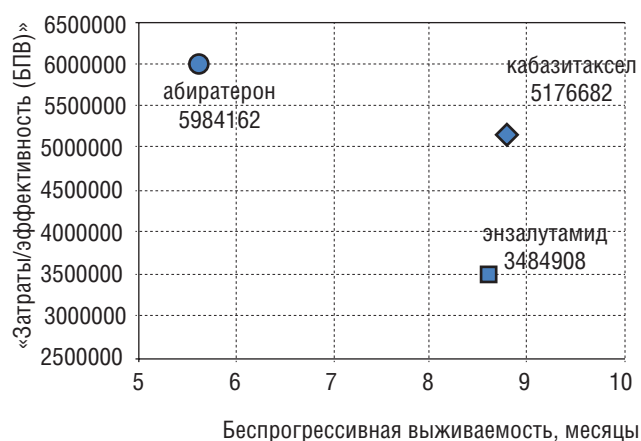


Рисунок 3. Соотношение коэффициента «затраты/эффективность» при терапии ЭНЗ, КБЗ и АА в качестве препаратов 2-й линии в течение 9 мес. по отношению к времени безпрогрессивной выживаемости (БПВ), зафиксированному зарубежными исследователями в системе координат БПВ [5,10,14].

Figure 3. Direct medical costs of the second line therapy with the drugs in question in CRPC patients for 9 months in relation to the time of progression-free survival, as reported by others [15-17].

Видно, что и по значению затрат на единицу эффективности (месяцы БПВ), и по величине прямых медицинских затрат относительно количества месяцев без прогрессирования заболевания ЭНЗ превосходит и КБЗ (более, чем на 30%) и АА (по коэффициенту «затраты/эффективность» – на 42%, по прямым затратам – на 11%). Соответственно и сопутствующие прямые издержки при лечении ЭНЗ ниже аналогичных издержек от назначения АА на 10% и более, ниже аналогичных издержек от назначения КБЗ на 30% и более.

Заключение

Энзалутамид отличается наименьшими из трех сравниваемых аналогов (абиратерон, кабазитаксел) прямыми расходами сопутствующего лечения/ведения больных, включающими расходы по уходу, услугам профессиональных медработников, по диагностике и мониторингу состояния, премедикациям, по наилучшей поддерживающей терапии, по лечению инфекционных и неинфекционных осложнений.

Литература:

1. Ellis L., Lafeuille M., Gozalo L., Pilon D. et al. Treatment Sequences and Pharmacy Costs of 2 New Therapies for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *American Health & Drug Benefits*. 2015; 8 (4): 185-195.
2. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136: E359e86.
3. Yoo S., Choi S., You D., Kim Ch. New drugs in prostate cancer. *Prostate*. 2016; 4: 37-42.
4. Чиссов В.И., Русаков И.Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2011; 2 (3): 6-7.
5. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М. 2016.
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 г. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М. 2015.
7. Русаков И.Г., Ивахненко О.И., Андреева Н.С., Горайнов С.В. и др. Сравнительная клинико-экономическая оценка альтернатив-

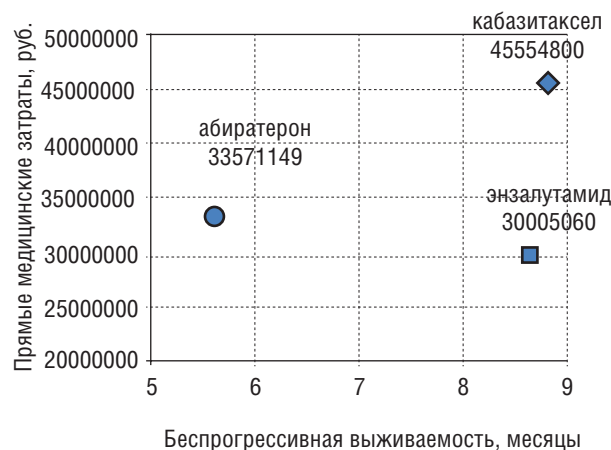


Рисунок 4. Соотношение эффективности и прямых медицинских затрат на терапию ЭНЗ, КБЗ и АА в качестве препаратов 2-й линии при кастрационно-резистентном раке предстательной железы в течение 9 мес. по отношению к времени безпрогрессивной выживаемости (БПВ), зафиксированному зарубежными исследователями [15-17].

Figure 4. The ratio of direct medical costs to efficacy of the second line therapy with the drugs in question in CRPC patients for 9 months in relation to the time of progression-free survival, as reported by others [15-17].

ных сценариев терапии второй линии у пациентов с метастатическим гормонорезистентным раком предстательной железы с прогрессированием после первичной химиотерапии на основе доцетаксела. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2012; 2: 46-56.

8. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А. и др. Анализ уронефрологической заболеваемости в РФ по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2010; 1: 4-12.

9. Сон И.М., Гажева А.В., Крекина Е.А. Калькулятор прямых затрат как инструмент экономического обоснования расходов в сфере здравоохранения на примере лекарственного обеспечения больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. *Менеджер здравоохранения*. 2015; 3: 82-95.

10. Маркова А.С., Поликарпова С.Б., Камолов Б.Ш., Грднева Я.В. и др. Факторы прогноза общей выживаемости больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. *Онкоурология*. 2015; 2: 77-84.

11. Kirby M., Hirst C., Crawford E.D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2011; 65 (11): 1180-92.

12. Алексеев Б.Я., Ньюшо К.М., Калпинский А.С., Каприн А.Д. Гормональная терапия второй линии с применением препарата энзалутамид у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы. *Онкоурология*. 2016; 3 (12): 87-95.

13. Матвеев В.Б., Бабаев Э.Р. Факторы прогноза выживаемости больных распространенным раком предстательной железы, получающих гормонотерапию. *Онкоурология*. 2011; 2: 78-83.

14. Алексеев Б.Я., Андриянов А.Н. Возможности и механизмы действия гормональной терапии у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы. *Онкоурология*. 2013; 1: 34-43.

15. Fizazi K., Scher H., Molina A., Logothetis C et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2012; 13: 983-92.

16. de Bono J.S., Oudard S., Ozquroglu M., Hansen S. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010; 376: 1147-54.

17. Scher H., Fizazi K., Saad F., Taplin M. et al., Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *N engl j med.* 2012; 367 (13): 1187-97.
18. Tran, C., Ouk, S., Clegg, N., Chen, Y. Et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science.* 2009; 324: 787-790.
19. Bahl A., Masson S., Birtle A., Chowdhury S., de Bono J. Second-line treatment options in metastatic castration-resistant prostate cancer: a comparison of key trials with recently approved agents. *Cancer treatment reviews.* 2014; 40: 170-177.
20. Zhong L., Pon V., Srinivas S., Nguyen N. et al. PLoS One. Therapeutic options in docetaxel-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. 2013; May 22; 8 (5): e64275.
21. Стандарт медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием предстательной железы (при оказании специализированной помощи). Утв. Приказом Минздравсоцразвития РФ от 20.11.2006. N 775.
22. Стандарт специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях предстательной железы, гормонорефрактерная форма (химиотерапевтическое лечение). Утв. Приказом Минздрава РФ от 20.07.2015. № 401 ан.
23. British National Formulary 63, March 2012. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.
24. Колбин А.С., Курылев А.А., Павлыш А.В. Сравнительная клинко-экономическая оценка кабазитаксела и абиратерона при раке предстательной железы по результатам клинических исследований и данных реальной практики. Качественная клиническая практика. 2015; 1: 18-31.
25. Колбин А.С., Курылев А.А., Прасолов А.В., Павлыш А.В. Кабазитаксель во второй линии химиотерапии рака предстательной железы – клинко-экономическая оценка. Качественная клиническая практика. 2013; 1: 2-14.
26. Веб-сайт НУЗ «Отделенческая клин. б-ца на станции Киров» ОАО РДЖ. URL: <http://www.obskirov.ru/price>. Дата обращения: 06.01.2017.
27. Интернет-портал «Медкомпас» URL: <https://www.medkompas.ru/procedure/scintigrafiya-kostey/>. Дата обращения: 06.01.2017.
28. Интернет-портал «Аптекамосс». URL: www.aptekamos.ru. Дата обращения: 06.01.2017.
29. Российский фармацевтический интернет-портал «Фарминдекс». URL: www.pharmindex.ru. Дата обращения: 06.01.2017.
30. Курс экономической теории. Под ред. М.Н. Чепуриной, Е.А. Киселевой. Киров. 2004.
31. Auchus R., Yu M., Nguyen S., Mundle S. Use of prednisone with abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer. *The Oncologist.* 2014; 19: 1231-1240.
32. *novoobrazovaniya v Rossii v 2014 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoi (in Russian)]. Moscow. 2016.
33. The state of oncological assistance to the population of Russia in 2014. Ed. AD Kaprin, VV Starinskiy, GV Petrova [Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2014 g. Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoi (in Russian)]. Moscow. 2015.
34. Rusakov I.G., Ivakhnenko O.I., Andreeva N.S., Goryainov S.V. et al. *Meditzinskie tekhnologii. Otsenka i vybor* (in Russian). 2012; 2: 46-56.
35. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Beshliev D.A. et al. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya* (in Russian). 2010; 1: 4-12.
36. Son I.M., Gazheva A.V., Krekina E.A. *Menedzher zdravookhraneniya* (in Russian). 2015; 3: 82-95.
37. Markova A.S., Polikarpova S.B., Kamolov B. Sh., Gridneva Ya. V. et al. *Onkourologiya* (in Russian). 2015; 2: 77-84.
38. Kirby M., Hirst C., Crawford E.D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract.* 2011; 65 (11): 1180-92.
39. Alekseev B. Ya., Nyushko K.M., Kalpinskiy A.S., Kaprin A.D. *Onkourologiya* (in Russian). 2016; 3 (12): 87-95.
40. Matveev V.B., Babaev E.R. *Onkourologiya* (in Russian). 2011; 2: 78-83.
41. Alekseev B. Ya., Andriyanov A.N. *Onkourologiya* (in Russian). 2013; 1: 34-43.
42. Fizazi K., Scher H., Molina A., Logothetis C et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 983-92.
43. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M., Hansen S. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010; 376: 1147-54.
44. Scher H., Fizazi K., Saad F., Taplin M. et al., Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *N engl j med.* 2012; 367 (13): 1187-97.
45. Tran, C., Ouk, S., Clegg, N., Chen, Y. Et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science.* 2009; 324: 787-790.
46. Bahl A., Masson S., Birtle A., Chowdhury S., de Bono J. Second-line treatment options in metastatic castration-resistant prostate cancer: a comparison of key trials with recently approved agents. *Cancer treatment reviews.* 2014; 40: 170-177.
47. Zhong L., Pon V., Srinivas S., Nguyen N. et al. PLoS One. Therapeutic options in docetaxel-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. *Journal Of Clinical Oncology.* 2013; May 22; 8 (5): e64275.
48. The standard of medical care for patients with malignant neoplasm of the prostate (in the provision of specialized care). Approved. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of November 20, 2006. N 775. [Standart meditsinskoi pomoshchi bol'nym so zlokachestvennym novoobrazovaniem predstatel'noi zhelezy (pri okazanii spetsializirovannoi pomoshchi). Utv. Prikazom Minzdravsotsrazvitiya RF ot 20.11.2006. N 775 (in Russian)].
49. The standard of specialized medical care for malignant neoplasms of the prostate, hormone refractory form (chemotherapy treatment). Approved. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 20.07.2015. № 401 ann. [Standart spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi pri zlokachestvennykh novoobrazovaniyakh predstatel'noi zhelezy, gormonrefrakternaya forma (khimioterapevticheskoe lechenie). Utv. Prikazom Minzdrava RF ot 20.07.2015. № 401 an (in Russian)].

References:

1. Ellis L., Lafeuille M., Gozalo L., Pilon D. et al. Treatment Sequences and Pharmacy Costs of 2 New Therapies for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *American Health & Drug Benefits.* 2015; 8 (4): 185-195.
2. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015; 136: E359e86.
3. Yoo S., Choi S., You D., Kim Ch. New drugs in prostate cancer. *Prostate.* 2016; 4: 37-42.
4. Chissov V.I., Rusakov I.G. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya* (in Russian). 2011; 2 (3): 6-7.
5. Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality). Ed. AD Kaprin, VV Starinskiy, GV Petrova [Zlokachestvennye

23. British National Formulary 63, March 2012. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.
24. Kolbin A. S., Kurylev A. A., Pavlysh A. V. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* (in Russian). 2015; 1: 18-31.
25. Kolbin A. S., Kurylev A. A., Prasolov A. V., Pavlysh A. V. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* (in Russian). 2013; 1: 2-14.
26. Web site of the NUZ "The Department of Clinical Hospital at the Kirov Station" JSC RJ URL: <http://www.obskirov.ru/price>. Accessed: 06.01.2017.
27. Medcompass Internet portal». URL: <https://www.medkompas.ru/procedure/scintigrafiya-kostey/> (in Russian). Accessed: 06.01.2017.
28. Internet-portal «Aptekamoss». URL: www.aptekamos.ru (in Russian). Accessed: 06.01.2017.
29. Russian Pharmaceutical Internet Portal "Pharmindex". URL: www.pharmindex.ru. (in Russian). Accessed: 06.01.2017.
30. Course of economic theory. Ed. M. N. Chepurina, E. A. Kiseleva [Kurs ekonomicheskoi teorii. Pod red. M. N. Chepurinoi, E. A. Kiselevoi (in Russian)]. Kirov. 2004.
31. Auchus R., Yu M., Nguyen S., Mundle S. Use of prednisone with abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer. *The Oncologist*. 2014; 19: 1231-1240.

Сведения об авторах:

Мазина Надежда Константиновна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия». Адрес: ул. К. Маркса, д. 112, г. Киров, Россия, 610020. Тел.: +7(8332)375716. E-mail: espmaz@kirovvgma.ru.

Мазин Павел Владимирович – ассистент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия». Адрес: ул. К. Маркса, д. 112, г. Киров, Россия, 610020. Тел.: +7(8332)375716. E-mail: ang-car-sur-maz@mail.ru.

About the authors:

Mazina Nadezhda Konstantinovna – MD, PhD, Doct. Med. Sci., Professor, Head of the Department of pharmacology at the State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kirov State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation". Address: ul. K. Marksa, 112, g. Kirov, Russia, 610020. Tel.: +7(8332)375716. E-mail: espmaz@kirovvgma.ru.

Mazin Pavel Vladimirovich – Assistant at the Department of pharmacology of the State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kirov State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation Address: ul. K. Marksa, 112, g. Kirov, Russia, 610020. Tel.: +7(8332)375716. E-mail: ang-car-sur-maz@mail.ru.

Оценка экономического ущерба от рассеянного склероза в городе Уфе

Иванова Е. В., Бахтиярова К. З.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» (БГМУ) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа

Резюме

Рассеянный склероз (РС) остается одним из самых дорогих заболеваний по стоимости лечения для государства, а в зарубежных странах – и для частных страховых компаний в расчете на одного больного в течение всей жизни благодаря раннему началу, увеличивающейся продолжительности жизни больных, внедрению современных дорогостоящих методов диагностики и лечения. Согласно исследованиям специалистов по медико-социальным проблемам, даже незначительное сокращение прямых (медицинских) расходов на лечение больных приводит к резкому росту косвенных затрат, что требует четкого представления о количестве больных РС, степени их инвалидизации, а также о динамике основных эпидемиологических показателей заболевания. Цель исследования – на основании проведенного клинико-эпидемиологического и медико-социального исследования в г. Уфе оценить экономический ущерб, обусловленный рассеянным склерозом. Материалы и методы. Рассчитывалась сумма прямых медицинских затрат (амбулаторная помощь/посещение специалистов, стационарная помощь, лекарственная терапия на этапе амбулаторного лечения); прямых немедицинских затрат (выплаты пособий в связи с временной утратой трудоспособности и выплаты пенсий по инвалидности, обслуживание социальным работником), а также потерь регионального валового внутреннего продукта (ВВП) в связи с временной и стойкой утратой трудоспособности и преждевременной смертности (непрямые затраты). Результаты. Впервые в г. Уфе проведена оценка экономического ущерба от рассеянного склероза. Вследствие рассеянного склероза в г. Уфе экономика России только за год теряет 428 222 026,35 руб., при этом основную долю составляют прямые медицинские затраты, из которых почти 50% – это траты на иммуномодулирующую терапию (202 787 862,81 руб.). За год на лечение больных РС в условиях круглосуточного стационара расходуются 4 596 245,76 руб., в условиях дневного стационара – 916 154,28 руб., на амбулаторно-поликлиническую помощь – 505 914,56 руб. Экономический ущерб от временной нетрудоспособности работающих больных РС составляет 3 051 765,12 руб. в год, вследствие инвалидности – 194 688 324,3 руб. в год. Упущенная выгода за годы потерянной потенциальной жизни от рассеянного склероза составила 194 688 324,3 руб. Экономические убытки от преждевременной смертности больных РС в г. Уфе за год составили 21 570 999,52 руб., а неполученная прибыль в производстве ВВП (объем недопроизведенного ВВП) – 328 783 783 руб. Выводы. Рассеянный склероз остается в лидерах высокостратных для государства заболеваний. Проведение эпидемиологических и фармакоэкономических исследований может помочь при планировании и модернизации медицинской помощи больным рассеянным склерозом.

Ключевые слова

Рассеянный склероз, экономический ущерб.

Статья поступила: 24.08.2017 г.; в доработанном виде: 12.09.2017 г.; принята к печати: 16.10.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Иванова Е. В., Бахтиярова К. З. Оценка экономического ущерба от рассеянного склероза в городе Уфе. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2017; 10 (3): 22-27. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.3.022-027.

EVALUATION OF ECONOMIC DAMAGE FROM MULTIPLE SCLEROSIS IN THE CITY OF UFA, RUSSIA

Ivanova E. V., Bachtiyarova K. Z.

Bashkir State Medical University, Ufa

Summary

Multiple sclerosis (MS) remains one of the most expensive diseases in the Russian healthcare system due to its early onset, increasing life expectancy of the patients, and the use of costly diagnostic methods and medical treatment. According to experts, even a slight reduction in direct (medical) expenses leads to a sharp increase in indirect costs; this situation necessitates an updated assessment of the number of MS patients, the degree of their disability, and the epidemiological dynamics of the disease. The aim of the study was to assess the economic damage associated with MS using the clinical, epidemiological, medical, and social data available for the city of Ufa. Materials and Methods. Direct medical expenses (outpatient care, visits to specialists, inpatient care, medications for outpatients), direct non-medical costs (temporary

disability benefits, disability pensions, social services) were analyzed as well as the losses in the regional gross domestic product (GDP) due to temporary or permanent disability and premature mortality (indirect costs). **Results.** Because of MS only in the city Ufa, the Russian economy loses 428,222,026.35 rubles per year, mostly due to direct medical costs; of those, almost 50% is spent for immunomodulatory therapy (202,787,862.81 rubles). Annually, 4 596 245.76 rubles are spent for the hospital 24-hour treatment of MS patients, 916,154.28 rubles – for the daycare treatment, and 505,914.56 rubles – for outpatient care. Economic losses from premature death of MS patients in Ufa amounted to 21,570,999.52 rubles per year, and the lost GDP profit was estimated at 328,783,783 rubles. **Conclusion.** MS remains the leader of high-cost diseases and requires significant expenses from the state-run healthcare system in the Russian Federation. Epidemiological and pharmacoeconomic studies can help planning and modernizing the medical care for patients with multiple sclerosis.

Key words

Multiple sclerosis, economic damage.

Received: 24.08.2017; in the revised form: 12.09.2017; accepted: 16.10.2017.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Ivanova E. V., Bachtiyarova K. Z. Evaluation of economic damage from multiple sclerosis in the city of Ufa, Russia. PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya]. 2017; 10 (3): 22-27 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.3.022-027.

Corresponding author

Address: ul. Lenina, 3, Ufa, Republic Bashkortostan, 450003.

E-mail address: elenaivanovaufa@mail.ru (Ivanova E. V.).

Введение

Рассеянный склероз (РС) – хроническое мультифакториальное прогрессирующее демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы с клиническим полиморфизмом и вариабельностью распространенности. Преимущественное поражение лиц молодого возраста, неуклонный рост заболеваемости оставляет рассеянный склероз в лидерах социально значимых заболеваний [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), РС является наиболее распространенной причиной стойкой нетрудоспособности среди неврологических заболеваний у лиц трудоспособного возраста. В настоящее время, по данным различных исследований, в мире более 2,5 млн человек, больных РС, и предполагается дальнейшее увеличение этого числа [1]. В России проживает свыше 150 тыс. больных РС и основная доля из них являются инвалидами [2].

Своевременное применение патогенетической терапии РС препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), во многих случаях помогает предупредить развитие обострений болезни, уменьшить их выраженность, отсрочить инвалидизацию, что в значительной мере позволяет улучшить качество жизни пациентов [3]. Согласно проведенным фармакоэкономическим исследованиям, на лечение одного пациента с диагнозом РС иммуномодулирующими препаратами необходимо в среднем 40 000 руб. в месяц [4].

При оценке стоимости заболевания учитывают все затраты, связанные с ведением больных конкретным заболеванием как на определенном отрезке времени, так и на всех этапах оказания медицинской помощи, а также с нетрудоспособностью и преждевременной смертностью. Затраты делятся на прямые медицинские, прямые немедицинские, косвенные затраты. К прямым медицинским относят все издержки, которые несет система здравоохранения: лечебно-диагностические услуги, манипуляции и процедуры, затраты на лекарственные препараты, затраты на содержание пациента в лечебном учреждении. Прямые немедицинские затраты – это услуги социальных служб, затраты на перемещение пациентов специальным транспортом. К непрямым издержкам относят пособия, связанные с временной или стойкой нетрудоспособностью, иные социальные выплаты, а также экономические по-

тери от снижения производительности на рабочем месте и от преждевременного наступления смерти. Также к неосозаемым нематериальным затратам относят боль и страдания пациентов, которые невозможно измерить в денежном эквиваленте [5,6].

Проведенные фармакоэкономические исследования доказали прямую связь стоимости прямых, не прямых и косвенных затрат от типа течения и активности РС [7,8]. При этом наиболее дорогостоящим является лечение в круглосуточном стационаре при обострении заболевания и затраты на иммуномодулирующую терапию. Не малых сумм требует и симптоматическая терапия при спастичности, нарушении функции тазовых органов, при координационных нарушениях и болевых синдромах [9].

Цель исследования – на основании проведенного клинко-эпидемиологического и медико-социального исследования в г. Уфе оценить экономический ущерб, обусловленный рассеянным склерозом.

Материалы и методы

Затраты на лекарственные препараты рассчитывались на основании цен, зарегистрированных в перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Расходы на медицинскую помощь были определены на основании нормативов финансирования, утвержденных в рамках Программы государственных гарантий в 2016 г. Прямые немедицинские затраты рассчитывались на основании данных, опубликованных Пенсионным фондом РФ и Фондом социального страхования. Расчет недополученного регионального ВВП основывался на основании данных, представленных на официальном сайте Государственного комитета РФ по статистике [10].

Расчет экономического ущерба от временной нетрудоспособности проводился по формуле:

$$ЭП_{\text{врем нетр}} = \frac{ВРП}{ЧР} \times Д_{\text{врем нетр}} \times П_{\text{врем нетр}},$$

где $ЭП_{\text{врем нетр}}$ – экономические потери от временной нетрудоспособности (руб.); $П_{\text{врем нетр}}$ – потери трудового потенциала от времен-

Препарат, способ введения	Количество больных, чел.	Среднегодовая стоимость лечения на одного человека, руб.	Среднегодовая стоимость итоговая, руб.
Интерферон β 1α 22 мкг п/к 3 раза в неделю	19(5,2%)	281 347,69	5 345 606,11
Интерферон β 1α 30 мкг в/м 1 раз в неделю	40 (11%)	324 258,74	12 970 349,6
Интерферон β 1α 44 мкг п/к 3 раза в неделю	86 (23,8%)	590 460	50 779 560,0
Интерферон β 1 β 8 млн ед. п/к через день	24 (6,6%)	356 000,12	8 544 002,88
Интерферон β 1 β 9,6 млн ед. п/к через день	46 (12,7%)	1 154 755,92	53 118 772,32
Глатирамера ацетат 20 мг 1 мл п/к ежедневно	135 (37,4%)	445 956,55	60 204 134,25
Натализумаб 300 мг в/в капельно 1 раз в 28 дней	6 (1,6%)	1 167 400	7 004 400,0
Финголимод 500 мкг 1 раз в сутки	5 (1,3%)	964 207,53	4 821 037,65
Итого	361	5 284 386,55	202 787 862,81

Таблица 1. Данные о стоимости лечения в год больных рассеянным склерозом различными препаратами, изменяющими течение заболевания.

Table 1. Cost of treatment (per year) of MS patients using the drugs that change the course of the disease.

ной нетрудоспособности; $D_{\text{врем нетр}}$ – среднее число дней временной нетрудоспособности больных РС; ВРП – валовой региональный продукт; ЧР – число работающих.

Экономический ущерб от инвалидности рассчитывался по формуле:

$$ЭП_{\text{инвал}} = П_{\text{инвал}} \times ГРП + П_{\text{инвал}} \times \frac{ВРП}{ЧР},$$

где $ЭП_{\text{инвал}}$ – экономические потери от инвалидности (руб.); $П_{\text{инвал}}$ – потери трудового потенциала от инвалидности; ГРП – средний размер годовой пенсии; ВРП – валовой региональный продукт; ЧР – число работающих.

Формула для расчета экономических потерь от преждевременной смертности:

$$ЭП_{\text{смерт}} = П_{\text{смерт}} \times (ВРП/ЧР),$$

где $ЭП_{\text{смерт}}$ – экономические потери от смертности (руб.); $П_{\text{смерт}}$ – потери трудового потенциала от смертности; ВРП – валовой региональный продукт; ЧР – число работающих.

За среднюю ожидаемую продолжительность жизни был взят возраст 65 лет. Годы потерянной потенциальной жизни (ГППЖ) рассчитывались исходя из данных частотного распределения.

Результаты

В Республиканском центре рассеянного склероза на 01.01.2017 г. на учете состоит 527 человек, постоянно проживающих в г. Уфе. Распространенность РС в г. Уфе на 1.01.2017 г. составила 47,4 на 100 000 населения, стандартизованный показатель – 44,95 на 100 000 населения, что позволяет отнести г. Уфу к зоне среднего риска [11].

Прямые медицинские и немедицинские издержки

В г. Уфе на 01.01.2017 г. 361 человек получал иммуномодулирующую терапию препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза. Согласно данным официального сайта Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС), где приведены предельные отпускные цены производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важных лекарственных препаратов [12], рассчитана средняя стоимость лечения больных РС в г. Уфе в год различными видами ПИТРС (табл. 1).

В соответствии с приложением №10 к Тарифному соглашению по обязательному медицинскому страхованию на территории Республики Башкортостан на 2016 г. стоимость одного посещения медицинской помощи в амбулаторных условиях, оказываемой с профилактической целью, составляет 221,36 руб. С учетом ежемесячной выдачи лекарственных препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, расходы на амбулаторную помощь для 361 больного РС, получающего ПИТРС, составили 958 931,52 руб. Стандарт оказания амбулаторно-поликлинической помощи боль-

ным рассеянным склерозом, утвержденный Министерством здравоохранения и социального развития РФ от 14 ноября 2007 г. №706, определяет необходимость осмотра невролога с кратностью предоставления услуги 4 раза в год, таким образом, на 166 больных РС, не получающих иммуномодулирующую терапию, расходы на амбулаторную помощь составили 146983,04 руб. в год. Размер общих затрат на амбулаторную помощь больным РС в г. Уфе – 505 914,56 руб. в год [13].

Согласно статистической форме №14 «Сведения о деятельности стационаров», утвержденной приказом Росстата от 29.07.2009 г. № 154, лечение в условиях дневного стационара в 2016 г. получили 108 больных, в условиях стационара круглосуточного пребывания – 128 больных. Госпитализации в 75 (31%) случаях были связаны с обострением заболевания, в 161 (74%) – были плановыми, нередко перед прохождением медико-социальной экспертизы при переосвидетельствовании инвалидов. Госпитализация дважды в год зарегистрирована в 8,4% случаев, 3 раза – в 1,8%. Средняя стоимость лечения одного больного в круглосуточном стационаре составила 35 908, 17 руб., в дневном – 8 482,91 руб. Общая стоимость лечения больных РС за год в условиях круглосуточного стационара составила 4 596 245,76 руб., в условиях дневного стационара – 916 154,28 руб. [13,14].

По результатам анкетирования 90 человек указали на необходимость в помощи социального работника. Согласно постановлению Правительства РБ от 20.02.2015 г. № 43 (в редакции от 09.08.2016 г. №317), норматив подушевого финансирования для социальной помощи составляет 1164 руб. ежемесячно. Таким образом, на социальное обслуживание больных РС в г. Уфе республиканский бюджет тратит 104 760 руб. в год.

Непрямой экономический ущерб

Помимо высокой стоимости прямых медицинских затрат (диагностика, лечение и реабилитация больных), рассеянный склероз отличается и достаточно экономически значимым заболеванием для государства с точки зрения немедицинских расходов, связанных с трансфертами на пенсии, пособиями по инвалидности, социальным обслуживанием. В случае тяжелой инвалидизации больного РС из социума выключается и родственник, осуществляющий непосредственный уход, все это можно расценивать как упущенную выгоду в производстве внутреннего валового дохода.

Далее представлен анализ косвенных затрат от временной нетрудоспособности, инвалидности, смертности больных РС в г. Уфе.

Ущерб от временной нетрудоспособности

Среди больных рассеянным склерозом, проживающих в г. Уфе, 244 (46,2%) человека продолжают трудовую деятельность, у 87 (35,6%) из них ежегодно в среднем насчитывалось 18,4 дней нетрудоспособности.

Возраст	Нет инвалидности	Группы инвалидности				(Нижняя граница группы + верхняя граница + 1)/2	Лет до 65	Лет до 69,76	ГПЖ до 65
		1-я	2-я	3-я	Всего				
До 19 лет	6	0	0	2	2	10	55	59,76	55
20-29 лет	82	3	10	5	18	25	40	44,76	720
30-39 лет	99	10	16	20	46	35	30	34,76	1350
40-49 лет	53	21	24	33	78	45	20	24,76	1560
50-59 лет	26	18	25	28	71	55	10	14,76	710
60-69 лет	10	13	15	9	37	65	0	4,76	0
70 лет и старше	0	0	0	1	1	75	0	–	0
Всего	276	65	90	98	253	–	–	–	4395

Таблица 2. Распределение инвалидов г. Уфы вследствие рассеянного склероза по возрастным группам.

Примечание. ГПЖ – годы потерянной потенциальной жизни.

Table 2. The numbers of disabled MS patients of various ages in the city Ufa.

Note. ГПЖ – the years of potential life loss.

Согласно данным официального сайта Федеральной службы государственной статистики, Валовой региональный продукт по субъектам Российской Федерации (валовая добавленная стоимость в основных ценах) в 2015 г. составил 1 317 431,4 (в текущих ценах; млн руб.), а число работающих в Республике Башкортостан – 1 893,3 тыс. человек [15]. Используя эти данные, мы смогли вычислить средние потери валового регионального продукта в связи с временной нетрудоспособностью пациентов в г. Уфе в год, которые составили 3 051 765,12 руб.

Достоверных сведений об ухаживающих за пациентами с РС родственниках, вынужденных отказаться от работы, собрать не удалось. По результатам анкет, необходимость в постоянной помощи со стороны родственников отметили 110 человек, в частичной, или на период обострения заболевания – 27 человек.

Экономический ущерб от инвалидности

С экономической точки зрения, каждый случай инвалидности приводит к денежным затратам, которые приходятся на долю государства и самих граждан.

Стойкую нетрудоспособность имеют 256 (48,5%) человек, трое из которых – инвалиды вследствие другой патологии (онкология и сахарный диабет), 253 – вследствие рассеянного склероза, из них 183 (72,3%) человека – в трудоспособном возрасте. Уровень инвалидности от рассеянного склероза на 01.01.2017 г. составил 0,23 на 1000 населения.

Нами проведена оценка экономического ущерба от инвалидности вследствие РС (табл. 2).

Согласно проекту бюджета Пенсионного фонда РФ, средний размер пенсии по инвалидности в 2016 г. составил 6 651 руб., следовательно, за год – 6 651 × 12 = 79 812 руб. [16]. Ожидаемая продолжительность жизни при рождении в Республике Башкортостан (РБ) в 2016 г. составила 69,76 лет (у мужчин – 63,79, у женщин – 75,99). Валовой региональный продукт (валовая добавленная стоимость в основных ценах) РБ в 2015 г. составил 1 317 431,4 (в текущих ценах; миллионов рублей). Число работающих на конец 2015 г. – 1 893,3 тыс. человек, по данным Министерства труда и социальной защиты населения Республики Башкортостан [17]. Таким образом, потери за год от инвалидности вследствие рассеянного

Население г. Уфы на начало 2016 г.	Численность			Смертность			(Нижняя граница группы + верхняя граница + 1)/2	Лет до 65	Годы потерянной потенциальной жизни
	всего	муж.	жен.	муж.	жен.	Всего			
0-19 лет	251023	127010	124013	0	0	–	10	55	0
20-24 года	86415	40669	45746	0	0	–	22,5	42,5	0
25-29 лет	114397	52744	61653	1	1	2	27,5	37,5	75
30-34 года	101213	48371	52842	1	0	1	32,5	32,5	32,5
35-39 лет	80177	37786	42391	0	1	1	37,5	27,5	27,5
40-44 года	69867	32987	36880	2	1	3	42,5	22,5	67,5
45-49 лет	63622	29338	34284	3	5	8	47,5	17,5	140
50-54 года	73108	32248	40860	4	1	5	52,5	12,5	62,5
55-59 лет	76605	32319	44286	4	4	8	57,5	7,5	60
60-64 года	62992	24836	38156	1	2	3	62,5	2,5	7,5
65-69 лет	47889	17492	30392	1	0	1	67,5	–	–
70 и старше	83673	23862	59811	0	0	0	72,5	–	–
Итого	1110976	499662	611314	17	15	32	–	–	472,5
До 65 лет	979419	458308	521111						

Таблица 3. Численность и смертность населения г. Уфы по возрастам с расчетом лет потенциальной потерянной жизни.

Table 3. The absolute numbers and the rates of mortality in consequent age groups in the city of Ufa, including the years of potential life loss.

Факторы	Экономические потери, руб.
Лечение ПИТРС	202 787 862,81
Амбулаторная помощь	505 914,56
Лечение в круглосуточном стационаре	4 596 245,76
Лечение в дневном стационаре	916 154,28
Социальное обслуживание	104 760,00
Смертность	21 570 999,52
Инвалидизация больных РС	194 688 324,30
Временная нетрудоспособность больных РС	3 051 765,12
Всего	428 222 026,35

Таблица 4. Оценка экономического ущерба от рассеянного склероза в г. Уфе за год.

Table 4. Assessment of the yearly economic damage from multiple sclerosis in the city Ufa.

ного склероза в г. Уфе составили 194 688 324,3 руб., а упущенная выгода за ГППЖ вследствие инвалидности от рассеянного склероза по г. Уфе в год составляет 194 688 324,3 руб.

Экономический ущерб от преждевременной смертности

За период исследования умерло 32 человека, страдающих рассеянным склерозом, из которых один был старше 65 лет, следовательно, потери трудового потенциала по г. Уфа – 31 человек.

Для расчета собрана необходимая статистическая информация:

- величина произведенного валового регионального продукта = 1 317 431,4 (в текущих ценах; млн руб.);
- число работающих в году = 1 893,3 тыс. чел.;
- произведен расчет потери трудового потенциала от смертности (человеко-лет).

Годы потерянной потенциальной жизни (ГППЖ) – это мера влияния преждевременной смертности на население. Она подсчитывается в виде суммы разностей между назначенным сроком жизни и возрастами смертности тех, кто умер до указанного возраста. Двумя наиболее часто используемыми сроками жизни являются 65 лет и средняя ожидаемая продолжительность жизни (нами в расчетах использован – 65 лет). В соответствии со способом вычисления ГППЖ, чем раньше происходит смерть, тем больший вес она имеет (табл. 3).

Показатель смертности, связанной с РС в г. Уфа – 2,9 смертей на 100 000 человек. Суммарное количество лет потерянной потенциальной жизни: $472,5 \text{ лет} \cdot \text{Показатель ГППЖ} = (\text{годы потерянной потенциальной жизни}) / (\text{население в возрасте до 65 лет}) \times 10^6 = 472,5 / 979419 \times 10\,000 = 4,8 \text{ лет}$ потерянной жизни на каждые 10 тыс. человек.

С учетом собранных данных получаем, что экономический ущерб от преждевременной смертности 31 больного рассеянным склерозом в г. Уфе за год составил 21 570 999,52 руб.

Суммарное количество лет потерянной потенциальной жизни жителей г. Уфы в результате преждевременной смерти от РС в 2016 г. составляет 472,5 лет. Следовательно, упущенная выгода в производстве ВВП (объем недопроизведенного ВВП) в результате преждевременной смертности населения г. Уфы – 328 783 783 руб.

Общий экономический ущерб от рассеянного склероза за год в г. Уфе

Для расчета агрегированных экономических потерь производится суммирование экономических потерь по каждому дифференцирующему фактору (табл. 4).

Прямые медицинские издержки составляют 48,8%, при этом основную часть составляют траты на иммуномодулирующую терапию. Таким образом, вследствие рассеянного склероза в г. Уфе экономика России только за год теряет 428 222 026,35 руб.

Заключение

Потеря здоровья населения, и, как следствие, инвалидность и преждевременная смертность, помимо гуманитарной проблемы имеет и экономический аспект, что, в первую очередь, связано со снижением количества произведенной продукции, расходами на медицинское обслуживание и социальными выплатами. В случае преждевременной смерти человека затраты общества на его содержание и обучение не компенсируются.

Упущенная выгода в производстве ВВП (объем недопроизведенного ВВП) в результате преждевременной смертности, временной нетрудоспособности и инвалидизации населения г. Уфы от рассеянного склероза составила 526 523 872,42 руб.

Полученная информация об экономическом ущербе в связи с рассеянным склерозом может быть использована для расчетов объемов инвестиций в здравоохранение и для планирования мероприятий, направленных на улучшение диагностики данного заболевания и реабилитации данной категории больных.

Литература:

1. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. М. 2011; 511 с.
2. Власов Я.В., Курапов М.А., Чураков М.В. Роль пациентских общественных организаций в повышении качества оказания медицинской и социальной помощи населению (на примере Общероссийской общественной организации инвалидов – больных рассеянным склерозом). Вестник Росздравнадзора. 2011; 5: 70-77.
3. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. Руководство для врачей. 5-е изд. М. 2016; 19 с.
4. Хабиров Ф.А., Шакирова Д.Х., Дун О.А., Хайбуллин Т.И. Разработка компьютерного модуля для прогнозирования и оценки эффективности базисной терапии рассеянного склероза. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2012; 5 (3): 47-50.
5. Игнатьева В.И., Авксентьева М.В. Анализ методологических особенностей исследований по изучению социально-экономического бремени заболеваний в РФ в рамках разработки стандартной методики анализа стоимости болезни с целью ее использования в оценке технологий здравоохранения. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2014; 7(3): 3-11.
6. Сура М.В. Планирование объемов и финансовых затрат на оказание медицинской помощи в стационарных условиях на федеральном и региональном уровнях. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2015; 8 (4): 21-27.
7. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Деркач Е.В., Свешникова Н.Д. Анализ стоимости болезни-проблемы и пути решения. Педиатрическая фармакология. 2011; 8 (3): 6-12.

8. Amato M.P., Battaglia M.A., Caputo D., Fattore G., Gerzeli S., Pitaro M., Reggio A., Trojano M., Mu. S.I. C. Study Group. The costs of multiple sclerosis: a cross-sectional, multicenter cost-of-ill-ness study in Italy. *J Neurol.* 2002; 249: 152-163.

9. Кочеткова А.Ю., Тихоновская О.А., Алифорова В.М. Реализация репродуктивной функции женщин, страдающих рассеянным склерозом. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014; 8 (4): 73.

10. Официальный сайт Государственного комитета РФ по статистике. URL: <http://www.gks.ru/>. Дата обращения: 22.08.2017.

11. Иванова Е.В., Бахтиярова К.З., Заплахова О.В., Шарафутдинова Л.Р. Клинико-эпидемиологическое исследование рассеянного склероза в городе Уфе. Практическая медицина. 2017; 1 (1): 88-92.

12. Официальный сайт Государственного реестра лекарственных средств. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/>. Дата обращения: 09.01.2017 г.

13. Тарифное соглашение по обязательному медицинскому страхованию на территории Республики Башкортостан на 2016 год №51 от 21.01.2016 г. (с изменениями, внесенными Протоколами №52 от 02.03.2016 г., №53 от 12.04.2016 г., №54 от 25.05.2016 г., №55 от 30.05.2016 г.)

14. Статистическая форма №14 «Сведения о деятельности стационаров», утвержденная приказом Росстата от 29.07.2009 г. №154 за 2016 г.

15. Официальный сайт Территориального органа Федеральной службы Государственной статистики по Республике Башкортостан. URL: <http://bashstat.gks.ru>. Дата обращения: 04.04.2017 г.

16. Официальный сайт Пенсионного Фонда РФ. URL: <http://www.pfrf.ru/>. Дата обращения: 22.08.2017.

17. Официальный сайт Министерства труда и социальной защиты населения республики Башкортостан. URL: <https://mintrud.gov.by/ru>. Дата обращения: 22.08.2017.

References:

1. Gusev E.I., Zavalishin I.A., Bojko A.N. Multiple sclerosis [*Rassejannyj skleroz* (in Russian)]. Moscow. 2011; 511 s.

2. Vlasov Ja.V., Kurapov M.A., Churakov M.V. *Vestnik Roszdravnadzora* (in Russian). 2011; 5: 70-77.

3. Shmidt T.E., Jahno N.N. Multiple sclerosis/. A guide for doctors. 5th edition [*Rassejannyj skleroz. Rukovodstvo dlja vrachej 5-e izd* (in Russian)]. Moscow. 2016; 19 s.

4. Habirov F.A., Shakirova D.H., Dun O.A., Hajbullin T.I. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* (in Russian). 2012; 5 (3): 47-50.

5. Ignat'eva V.I., Avksent'eva M.V. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* (in Russian). 2014; 7 (3): 3-11.

6. Sura M.V. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* (in Russian). 2015; 8 (4): 21-27.

7. Omel'janovskij V.V., Avksent'eva M.V., Derkach E.V., Sveshniko va N.D. *Pediatricheskaja farmakologija* (in Russian). 2011; 8 (3): 6-12.

8. Amato M.P., Battaglia M.A., Caputo D., Fattore G., Gerzeli S., Pitaro M., Reggio A., Trojano M., Mu. S.I. C. Study Group. The costs of multiple sclerosis: a cross-sectional, multicenter cost-of-ill-ness study in Italy. *J Neurol.* 2002; 249: 152-163.

9. Kochetkova A. Ju., Tihonovskaja O. A., Alifirova V. M. Realizacija reproduktivnoj funkcii zhenshhin, stradajushhih rassejannym sklerozom. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction* (in Russian). 2014; 8 (4): 73.

10. Official site of the State Committee of the Russian Federation on Statistics URL: <http://www.gks.ru/> (in Russian). Accessed: 22.08.2017.

11. Ivanova E.V., Bahtijarova K.Z., Zaplahova O.V., Sharafutdinova L.R. *Prakticheskaja medicina* (in Russian). 2017; 1 (1): 88-92.

12. Official site of the State Register of Medicines. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/> (in Russian). Accessed: 09.01.2017 g.

13. Tariff agreement on compulsory health insurance in the territory of the Republic of Bashkortostan for 2016 No. 51 of January 21, 2016 (as amended by Minutes No. 52 of 02.03.2016, No. 53 of 12 April 2016, No. 54 of May 25, 2016, No. 55 of May 30, 2016) [*Tarifnoe soglasenie po objazatel'nomu medicinskomu strahovaniju na territorii Respubliki Bashkortostan na 2016 god №51 ot 21.01.2016 g. (s izmenenijami, vnesennymi Protokolami №52 ot 02.03.2016 g., №53 ot 12.04.2016 g., №54 ot 25.05.2016 g., №55 ot 30.05.2016 g.)* (in Russian)].

14. Statistical form No. 14 "Information on the activities of hospitals", approved by order of Rosstat of July 29, 2009, No. 154 for 2016 [*Statisticheskaja forma №14 «Svedenija o dejatel'nosti stacionarov», utverzhennaja prikazom Rosstata ot 29.07.2009 g. №154 za 2016 g.* (in Russian)]

15. Official site of the Territorial Federal Service of State Statistics for the Republic of Bashkortostan. URL: <http://bashstat.gks.ru>. (in Russian). Accessed: 04.04.2017 g.

16. Official site of the Pension Fund of the Russian Federation URL: <http://www.pfrf.ru/>. (in Russian). Accessed: 22.08.2017.

17. Official website of the Ministry of Labor and Social Protection of the Republic of Bashkortostan. URL: <https://mintrud.gov.by/ru>. (in Russian). Accessed: 22.08.2017.

Сведения об авторах:

Иванова Елена Владимировна – аспирант кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики БГМУ. Адрес: ул. Ленина, 3, г. Уфа, Республика Башкортостан, 450003. E-mail: elenaivanovaufa@mail.ru.

Бахтиярова Клара Закиевна – д.м.н., профессор кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики БГМУ. Адрес: ул. Ленина, 3, г. Уфа, Республика Башкортостан, 450003. Тел.: +7(347)2511007.

About the authors:

Ivanova Elena Vladimirovna – Postgraduate student with the Department of neurology, with courses of neurosurgery and medical genetics, Bashkir state medical University. Address: ul. Lenina, 3, Ufa, Republic Bashkortostan, 450003. E-mail: elenaivanovaufa@mail.ru.

Bahtijarova Klara Zakievna – MD, Professor at the Department of Neurology, with courses of neurosurgery and medical genetics, Bashkir state medical University. Address: ul. Lenina, 3, Ufa, Republic Bashkortostan, 450003. Tel.: +7(347)2511007.

АВС-анализ фармакотерапии обострений бронхиальной астмы у детей в условиях стационара

Жукова О. В., Кононова С. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород

Резюме

Целью данной работы явилось проведение АВС-анализа фармакотерапии обострений бронхиальной астмы у детей в стационаре. **Материалы и методы.** Материалами для исследования послужили данные 336 историй болезни пациентов, госпитализированных в стационар медицинской организации с обострением бронхиальной астмы. Анализ фармакотерапии был проведен отдельно для тяжелой степени бронхиальной астмы и отдельно – для средней степени астмы. Основным методом исследования явился АВС – анализ фармакотерапии, который проводили по международному непатентованному названию. В приложении к сфере лекарственного потребления согласно выбранным критериям препараты систематизировались на три класса (А, В и С). В представленном исследовании критерием выбора была величина затрат на приобретение лекарственных препаратов. **Результаты.** В ходе проведенного АВС-анализа установлено, что 80% затрат в терапии астмы средней степени тяжести составляют затраты на монтелукаст – 31,27%; будесонид – 28,49%; умифеновир – 5,69%; азитромицин – 5,50%; салметерол/флутиказона пропионат – 4,74%; формотерол/будесонид – 3,32%; ипратропия бромид/фенотерола гидробромид ацетилцистеин – 3,20%; (в сумме процент затрат составляет 82,15%). В терапии тяжелой степени астмы 80% затрат составляют затраты на монтелукаст – 28,13%; салметерол/флутиказона пропионат – 25,54%; формотерол/будесонид – 13,51%; ацетилцистеин – 6,64%; будесонид – 5,67% (в сумме процент затрат составляет 79,48%). При средней степени тяжести астмы наибольшую долю затрат в базисной терапии составляют ингаляционные глюкокортикостероиды – будесонид (28,42%), в то время как при тяжелой степени – комбинированные препараты: салметерол/флутиказона пропионат (25,54%) и формотерол/будесонид (13,51%). В терапии астмы средней степени тяжести определенную долю в сегменте А занимают антибиотики макролидного ряда группы азитромицина (на них приходится 5,50% общих затрат) и противовирусные препараты – умифеновир (5,59%). Назначение антибиотиков и противовирусных препаратов связано с развитием обострений астмы на фоне вирусных и/или бактериальных, зачастую «атипичных» инфекций. **Заключение.** В ходе проведенного фармакоэпидемиологического анализа установлено, что затраты на монтелукаст сопоставимы при средней (31,27%) и тяжелой (28,13%) степени бронхиальной астмы. Для остальных лекарственных препаратов доля затрат в общей структуре значительно отличается.

Ключевые слова

Бронхиальная астма, дети, фармакотерапия, фармакоэпидемиологический анализ, АВС-анализ, структура затрат на терапию.

Статья поступила: 18.05.2017 г.; **в доработанном виде:** 19.07.2017 г.; **принята к печати:** 05.10.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Жукова О. В., Кононова С. В. АВС-анализ фармакотерапии обострений бронхиальной астмы у детей в условиях стационара. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2017; 10 (3): 28-33. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.3.028-033.

ABC-ANALYSIS OF PHARMACOTHERAPY IN CHILDREN HOSPITALIZED WITH BRONCHIAL ASTHMA EXACERBATIONS

Zhukova O. V., Kononova S. V.

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod

Summary

Aims. To analyze the costs of pharmacotherapy in children hospitalized with bronchial asthma exacerbations. **Materials and methods.** The data from 336 medical reports were used. In this study, patients with severe bronchial asthma were analyzed separately from those with moderate asthma. The economic analysis of pharmacotherapy was carried out in accordance with the ABC guidelines for an international non-proprietary name. In relation to the field of medicinal use, the analyzed drugs were distributed into three classes (A, B and C) according to the selected criteria. In the present study, the selection criterion was the amount of expenses needed to purchase the given medicine. **Results.** The ABC-analysis showed that about 80% of the amounts spent for the treatment of moderately severe asthma were due to the costs of medications. Among them, Montelukast – 31.27%; Budesonide – 28.49%; Umifenovir – 5.69%; Azithromycin – 5.50%; Salmeterol / fluticasone propionate –

4.74%; Formoterol / budesonide – 3.32%; Ipratropium bromide / fenoterol hydrobromide acetylcysteine – 3.20%; (In total, the percentage amounts to 82.15%). In the treatment of severe asthma, the same 80% of the costs consisted of: Montelukast – 28.13%; Salmeterol / fluticasone propionate – 25.54%; Formoterol / budesonide – 13.51%; Acetylcysteine 6.64%; Budesonide – 5.67% (in total, the percentage amounts to 79.48%). In moderately severe asthma, the largest part of the costs is due to inhaled glucocorticosteroids – budesonide (28.42%), while in severe cases, it is due to combined salmeterol / fluticasone propionate (25.54%) and formoterol / budesonide (13.51%). In the treatment of asthma of moderate severity, a certain part of segment A is taken by macrolide antibiotics of the azithromycin group (they account for 5.50% of the total costs) and antiviral drugs – umifenovir (5.59%). The introduction of antibiotics and anti-viral drugs is rationalized by asthma exacerbations developing on the background of viral and / or bacterial, often “atypical” infections. **Conclusion.** This pharmaco-epidemiological analysis shows that the costs of treatment with Montelukast of moderate (31.27%) and severe (28.13%) bronchial asthma are comparable. For other drugs, the treatment costs significantly differ between the moderate and severe asthma therapies.

Key words

Bronchial asthma, children, pharmacotherapy, pharmaco-epidemiologic analysis, ABC analysis, therapy costs.

Received: 18.05.2017; in the revised form: 19.07.2017; accepted: 05.10.2017.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Zhukova O. V., Kononova S. V. ABC-analysis of pharmacotherapy in children hospitalized with bronchial asthma exacerbations. PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya]. 2017; 10 (3): 28-33 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.3.028-033.

Corresponding author

Address: ploshchad' Minina i Pozharskogo, 10/1, Nizhny Novgorod, Russia, 603950.

E-mail address: ov-zhukova@mail.ru (Zhukova O. V.).

В настоящее время отмечается тенденция увеличения хронических бронхолегочных заболеваний, в частности бронхиальной астмы (БА). В России, по данным недавнего эпидемиологического исследования, распространенность БА среди взрослых составляет 6,9% [1], а среди детей и подростков – около 10% [2]. В приемных отделениях и отделениях неотложной помощи стационаров развитых стран на долю больных с обострением БА приходится до 12% всех поступлений, причем 20-30% больных нуждаются в госпитализации в специализированные отделения и около 4% больных – в отделения реанимации и интенсивной терапии. Около 5% всех больных с обострением БА требуют проведения интубации трахеи и искусственной вентиляции легких (ИВЛ), в случае проведения ИВЛ летальность больных достигает 7% [3,4].

ЛП занимают ведущее место в терапии любого заболевания, в т.ч. и БА. Экспертиза потребления ЛП при той или иной нозологии является той платформой, на которой возможно проведение оптимизации фармакотерапии. Особенностью фармакоэпидемиологического, как и фармакоэкономического анализа, является математико-статистическая основа. При проведении данного анализа можно говорить о статистической зависимости, так как он проводится на определенном объеме историй болезни. Фармакоэпидемиологический мониторинг практики назначения и потребления ЛП позволяет оценить качество фармакотерапии и является базой для разработки управленческих решений в сфере лекарственного обеспечения.

Полученные при исследовании потребления ЛП данные позволяют проводить анализ качества лекарственной терапии и сравнивать существующие подходы к лечению с данными, основанными на принципах доказательной медицины.

Всесторонний, всеобъемлющий анализ потребления ЛП при лечении заболеваний определяет стереотипы назначения и применения ЛП врачами и пациентами. Полученные в ходе проведения исследования данные о потреблении ЛП необходимо учитывать

при принятии управленческих решений. Одним из способов таких исследований является АВС-анализ [5].

АВС-анализ – метод оценки рационального использования денежных средств по трем группам (классам) в соответствии с их фактическим потреблением за предыдущий период. Данный анализ основан на правиле Вильфредо Парето, 1897 г. (закон 20/80) – «80% доходов приходится на 20% населения» (отсутствие равномерного распределения усилий и результата). АВС-анализ можно проводить как по МНН, так и по торговым наименованиям. В отчетах медицинских организаций (МО) региональным управлениям здравоохранением, как правило, требуется использование МНН. АВС-анализ позволяет получить объективную картину расходования финансовых ресурсов на лекарственное обеспечение МО. В МО анализ может проводиться по отделениям, больницам и за конкретный период времени (квартал, полугодие, год). Критерии оценки в АВС-анализе могут быть разнообразными и зависят от цели, которую ставит перед собой аналитик. Соответственно, АВС-анализ может проводиться по следующим направлениям:

- анализ закупок различных ЛП на уровне МО, региона или страны;
- анализ ЛП, применяемых при определенной патологии;
- анализ закупок и применения различных групп ЛП, оптимальное распределение по фармакотерапевтическим группам;
- анализ использования определенных ЛП внутри одной фармакотерапевтической группы (например, антибиотики) или анализ с точки зрения оригинального и генерических форм одного лекарственного средства.

Все ЛП, применяемые в лечении изучаемой нозологии, выстраиваются в таблице в порядке убывания от наиболее затратных к наименее затратным. Группа А формируется из препаратов, на которые затрачивается 80% денежных средств, группа В – из препаратов, на которые затрачивается 15% средств,

ЛП	Стоимость курса, руб.	Частота назначений, число больных	Общие затраты, руб.
Монтелукаст	767,5	9	6907,5
Салметерол/ флутиказона пропионат	570,1	11	6271,1
Формотерол/ будесонид	331,8	10	3318
Ацетилцистеин	543,5	3	1630,5
Будесонид	278,3	5	1391,5
Азитромицин	358,65	3	1075,95
Озелтамивир	705,6	1	705,6
Ипратропия бромид/ фенотерола гидробромид	120,6	5	603
Цефотаксим	188,47	3	565,41
Джозамицин	460	1	460
Дезлоратадин	402,3	1	402,3
Кларитромицин	138,7	2	277,4
Амоксициллин/ клавулановая кислота	166	1	166
Умифеновир	153,5	1	153,5
Преднизолон	47,1	3	141,3
Дексаметазон	69,1	2	138,2
Цефтриаксон	122,57	1	122,57
Лоратадин	54,9	2	109,8
Римантадин	74,4	1	74,4
Эуфиллин	11,6	2	23,2
Амброксол	20	1	20

Таблица 1. Затраты на курсы лекарственных препаратов (ЛП), применяющихся в терапии бронхиальной астмы (БА) тяжелой степени в стационаре.

Table 1. Costs of medicines (ЛП) used in the treatment of severe asthma in the hospital settings.

и группа С – из препаратов, на которые затрачивается еще 5% средств [6,7].

Целью данной работы явилось проведение АВС-анализа фармакотерапии обострений БА у детей в стационаре.

Материалы и методы

Проведен анализ фармакотерапии БА в стационаре медицинской организации г. Нижнего Новгорода за 2014 г. Было пролечено 336 больных, из них 315 пациентов со средней степенью, 21 – с тяжелой степенью. Анализ фармакотерапии был проведен отдельно для тяжелой степени БА и отдельно – для средней степени БА.

АВС-анализ фармакотерапии проводили по МНН. В приложении к сфере лекарственного потребления, согласно выбранным критериям, препараты систематизируются на три класса (А, В и С). В нашем исследовании критерием выбора была величина затрат на приобретение ЛП. Класс А – 10-20% наименований препаратов, на которые расходуется 80% денежных средств. Класс В – 10-20% наименований препаратов, на которые приходится 15% затраченных средств. Класс С – 60-80% наименований препаратов, на которые затрачены не более 5% средств.

Результаты и их обсуждение

Пациенты, госпитализированные в стационар МО, имели тяжелую и среднюю степень БА. В терапии БА использовались антибиотики (цефалоспорины, пенициллины и макролиды), бронхолитики, ингаляционные глюкокортикостероиды, муколитики, системные глюкокортикостероиды, антигистаминные средства, антилейкотриеновые средства.

Фармакотерапия тяжелой и средней степени БА отличалась длительностью, дозировками используемых препаратов. Поэтому был проведен отдельный анализ фармакотерапии БА тяжелой

степени и отдельно – средней степени БА. Для этого были проанализированы частота назначения, структура назначений, средняя разовая доза, средняя суточная доза, средняя продолжительность курса, средняя курсовая доза.

Сначала был проведен анализ для фармакотерапии БА тяжелой степени, в ходе которого были определены суммарные затраты на все курсы каждого из используемых ЛП. После этого все ЛП были проранжированы по затратам в порядке убывания (табл. 1).

После ранжирования определялась доля затрат на все курсы каждого ЛП в анализируемом периоде в общей структуре затрат. После этого определялись препараты, суммарный процент затрат на которые составляет 80% (табл. 2).

80% затрат составляют затраты на монтелукаст – 28,13%; салметерол/флутиказона пропионат – 25,54%; формотерол/будесонид – 13,51%; ацетилцистеин – 6,64%; будесонид – 5,67% (в сумме процент затрат составляет 79,48%).

Аналогичные расчеты были проведены для фармакотерапии БА средней степени тяжести. Ранжирование ЛП по затратам на их использование представлено в таблице 3.

После ранжирования была определена доля затрат на все курсы каждого ЛП в анализируемом периоде в общей структуре затрат. После этого определяются препараты, суммарный процент затрат на которые составляет 80% (табл. 4).

80% затрат составляют затраты на монтелукаст – 31,27%; будесонид – 28,49%; умифеновир – 5,69%; азитромицин – 5,50%; салметерол/флутиказона пропионат – 4,74%; формотерол/будесонид – 3,32%; ипратропия бромид/фенотерола гидробромид ацетилцистеин – 3,20% (в сумме затраты составляют 82,15%).

Таким образом, проведенный анализ позволяет сопоставить ЛП, входящие в группу А при терапии БА тяжелой и средней степени тяжести (табл. 5).

ЛП	Доля затрат на ЛП, %	Суммарный процент затрат на ЛП
Монтелукаст	28,13	28,13
Сальметерол/флутиказона пропионат	25,54	53,66
Формотерол/будесонид	13,51	67,18
Ацетилцистеин	6,64	73,82
Будесонид	5,67	79,48
Азитромицин	4,38	83,86
Озельтамивир	2,87	86,74
Ипратропия бромид/фенотерола гидробромид	2,46	89,19
Цефотаксим	2,30	91,49
Джозамицин	1,87	93,37
Дезлоратадин	1,64	95,01
Кларитромицин	1,13	96,14
Амоксициллин/клавулановая кислота	0,68	96,81
Умифеновир	0,63	97,44
Преднизолон	0,58	98,01
Дексаметазон	0,56	98,57
Цефтриаксон	0,50	99,07
Лоратадин	0,45	99,52
Римантадин	0,30	99,82
Эуфиллин	0,09	99,92
Амброксол	0,08	100,00
	100,00	

Таблица 2. Доля затрат на лекарственные препараты (ЛП) в общей структуре затрат на фармакотерапию бронхиальной астмы (БА) тяжелой степени в стационаре.

Table 2. The costs of different medicines (ЛП) as per cent of the overall costs of severe asthma pharmacotherapy in the hospital settings.

ЛП	Стоимость курса, руб.	Частота назначений, число больных	Общие затраты, руб.
Монтелукаст	690,3	61	42108,3
Будесонид	283,41	135	38260,35
Умифеновир	450,9	17	7665,3
Азитромицин	264,5	28	7406
Сальметерол/флутиказона пропионат	319,2	20	6384
Формотерол/будесонид	248,7	18	4476,6
Ипратропия бромид/фенотерола гидробромид	119,8	36	4312,8
Флутиказона пропионат	135	30	4050
Амброксол	128,3	31	3977,3
Цефотаксим	119,7	33	3950,1
Ацетилцистеин	318,4	12	3820,8
Амоксициллин/клавулановая кислота	202,4	11	2226,4
Дезлоратадин	310,6	4	1242,4
Римантадин	207,94	5	1039,7
Интерферон альфа-2b	425,4	2	850,8
Лоратадин	85,6	9	770,4
Кларитромицин	97,7	7	683,9
Хлоропирамин	158,5	3	475,5
Озельтамивир	460,4	1	460,4
Дексаметазон	27,9	10	279
Цетиризин	78,9	2	157,8
Преднизолон	25,9	1	25,9
Эуфиллин	4,3	4	17,2
		сумма	134640,95

Таблица 3. Затраты на курсы лекарственных препаратов (ЛП), применяющихся в терапии бронхиальной астмы (БА) средней степени в стационаре.

Table 3. The costs of medicines (ЛП) used in one course of pharmacotherapy of moderately severe asthma in the hospital settings.

ЛП	Доля затрат на ЛП, %	Суммарный процент затрат на ЛП
Монтелукаст	31,27	31,27
Будесонид	28,42	59,69
Умифеновир	5,69	65,38
Азитромицин	5,50	70,88
Сальметерол/флутиказона пропионат	4,74	75,63
Формотерол/будесонид	3,32	78,95
Ипратропия бромид/фенотерола гидробромид	3,20	82,15
Флутиказона пропионат	3,01	85,16
Амброксол	2,95	88,12
Цефотаксим	2,93	91,05
Ацетилцистеин	2,84	93,89
Амоксициллин/клавулановая кислота	1,65	95,54
Дезлоратадин	0,92	96,46
Римантадин	0,77	97,24
Интерферон альфа-2b	0,63	97,87
Лоратадин	0,57	98,44
Кларитромицин	0,51	98,95
Хлоропирамин	0,35	99,30
Озельтамивир	0,34	99,64
Дексаметазон	0,21	99,85
Цетиризин	0,12	99,97
Преднизолон	0,02	99,99
Эуфиллин	0,01	100,00
	100,00	

Таблица 4. Доля затрат на лекарственные препараты (ЛП) в общей структуре затрат на фармакотерапию бронхиальной астмы (БА) средней степени в стационаре.

Table 4. The costs of different medicines (ЛП) as per cent of the overall costs of moderate asthma pharmacotherapy in the hospital setting.

ЛП	Тяжелая степень БА, %	Средняя степень БА, %
Монтелукаст	28,13	31,27
Будесонид	5,67	28,42
Умифеновир	–	5,69
Азитромицин	–	5,50
Сальметерол/флутиказона пропионат	25,54	4,74
Формотерол/будесонид	13,51	3,32
Ипратропия бромид/фенотерола гидробромид	–	3,30
Ацетилцистеин	6,64	–

Таблица 5. Лекарственные препараты (ЛП), затраты на которые составили 80% в общей структуре, в терапии бронхиальной астмы (БА) тяжелой и средней степени.

Table 5. Medicines (ЛП), the total cost of which amounted to 80% of the overall cost of severe and moderate asthma treatment.

Затраты на монтелукаст сопоставимы в общей структуре затрат при средней (31,27%) и тяжелой (28,13%) степени БА. Для остальных ЛП доля затрат в общей структуре значительно отличается.

Выводы

1. В ходе проведенного ABC-анализа установлено, что 80% затрат в терапии БА средней степени тяжести составляют затраты на монтелукаст – 31,27%; будесонид – 28,49%; умифеновир – 5,69%; азитромицин – 5,50%; сальметерол/флутиказона пропионат – 4,74%; формотерол/будесонид – 3,32%; ипратропия бромид/фенотерола гидробромид ацетилцистеин – 3,20%; (в сумме процент затрат составляет 82,15%).

2. В терапии тяжелой степени БА 80% затрат составляют затраты на монтелукаст – 28,13%; сальметерол/флутиказона пропионат – 25,54%; формотерол/будесонид – 13,51%; ацетилцистеин – 6,64%; будесонид – 5,67% (в сумме затраты составляют 79,48%).

3. Затраты на монтелукаст сопоставимы в общей структуре затрат при средней (31,27%) и тяжелой (28,13%) степени БА. Для остальных ЛП доля затрат в общей структуре значительно отличается.

4. При средней степени тяжести БА наибольшую долю затрат в базисной терапии приходится на ИГКС – будесонид (28,42%), в то время как при тяжелой степени – на комбинированные препараты: сальметерол/флутиказона пропионат (25,54%) и формотерол/будесонид (13,51%).

5. В терапии БА средней степени тяжести определенную долю в сегменте А занимают антибиотики макролидного ряда группы азитромицина (на них приходится 5,50% общих затрат) и противовирусные препараты – умифеновир (5,59%). Назначение антибиотиков и противовирусных препаратов связано с развитием обострений БА на фоне вирусных и/или бактериальных, зачастую «атипичных» инфекций.

Литература:

1. Chuchalin A. G., Khaltayev N., Antonov N. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *International Journal of COPD*. 2014; 9: 963-74.
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». IV издание. М. 2012. 182 с.
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы 2016. URL: www.pulmonology.ru. Дата обращения: 01.03.17.
4. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. 2016. URL: www.pulmonology.ru. Дата обращения: 01.03.17.
5. Наркевич И. А., Баранкина Т. А., Богданов В. В., Якименко О. Н., Едунова Т. Е. Оптимизация закупок лекарственных препаратов для стационара многопрофильной медицинской организации. *Сибирское медицинское обозрение*. 2013; 2: 90-93.
6. Зиганшина Л. Е. Методические рекомендации по проведению ABC-, VEN- и частотного анализов потребления отдельными категориями граждан лекарственных средств при помощи информационных систем. М. 2007.
7. Нургожин Т. С., Ведерникова О. О., Кучаева А. В., Сайткулов К. И., Зиганшина Л. Е. К вопросу об использовании ABC- и VEN-анализов в научных исследованиях и практическом здравоохранении. *Клиническая фармакология и терапия*. 2004; 5: 88-90.

References:

1. Chuchalin A. G., Khaltayev N., Antonov N. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *International Journal of COPD*. 2014; 9: 963-74.
2. National program "Bronchial asthma in children. The strategy of treatment and prevention. "IV Edition [*Natsional'naya programma «Bronkhial'naya astma u detei. Strategiya lecheniya i profilaktika»*]. IV izdanie (in Russian)]. Moscow. 2012. 182 s.
3. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of bronchial asthma 2016 URL: www.pulmonology.ru. Accessed: 01.03.17.
4. Clinical recommendations. Bronchial asthma. 2016. URL: www.pulmonology.ru. Accessed: 01.03.17.
5. Narkevich I. A., Barankina T. A., Bogdanov V. V., Yakimenko O. N., Edunova T. E. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2013; 2: 90-93.
6. Ziganshina L. E. Methodical recommendations for conducting ABC-, VEN- and frequency analysis of consumption by certain categories of citizens of medicines using information systems [*Metodicheskie rekomendatsii po provedeniyu ABC-, VEN- i chastotnogo analizov potrebleniya otdel'nymi kategoriyami grazhdan lekarstvennykh sredstv pri pomoshchi informatsionnykh system (in Russian)*]. Moscow. 2007.
7. Nurgozhin T. S., Vedernikova O. O., Kuchaeva A. V., Saitkulov K. I., Ziganshina L. E. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2004; 5: 88-90.

Сведения об авторах:

Жукова Ольга Вячеславовна – к.ф.н., старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации и фармацевтической технологии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России. Адрес: пл. Минина и Пожарского, 10/1, Нижний Новгород, Россия, 603950. E-mail: ov-zhukova@mail.ru.

Кононова Светлана Владимировна – д.ф.н., заведующий кафедрой управления и экономики фармации и фармацевтической технологии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России. Адрес: пл. Минина и Пожарского, д.10/1, Нижний Новгород, Россия, 603950. E-mail: kafedrauefft@rambler.ru.

About the authors:

Zhukova Olga Vyacheslavovna – Ph.D., senior lecturer, the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy FSBI HPE "NizhSMA" MOH Russia. Address: ploshchad' Minina i Pozharskogo, 10/1, Nizhny Novgorod, Russia, 603950. E-mail: ov-zhukova@mail.ru.

Kononova Svetlana Vladimirovna – PhD, professor, the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy FSBI HPE "NizhSMA" MOH Russia. Address: ploshchad' Minina i Pozharskogo, 10/1, Nizhny Novgorod, Russia, 603950. E-mail: kafedrauefft@rambler.ru.

Стратегии лекарственного обеспечения пациентов с хроническим вирусным гепатитом С

Корнилова Е. Б.¹, Ермолаева А. Д.^{1,4}, Русанова М. Г.²,
Андреев Д. А.¹, Давыдовская М. В.^{1,3}, Ермолаева Т. Н.¹,
Покатило А. Г.¹, Полякова К. И.¹, Дубовцева В. А.¹,
Кокушкин К. А.¹, Девяткин А. В.²

¹ Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУ «ЦКИОМТ ДЗМ»), Москва

² Государственное бюджетное учреждение Департамента здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ИКБ № 1 ДЗМ»), Москва

³ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Резюме

В статье рассмотрены варианты лекарственного обеспечения пациентов с хроническим вирусным гепатитом С за рубежом и в Российской Федерации. Продемонстрирована эффективность работы целевой региональной программы, направленной на повышение качества оказания медицинской помощи жителям города Москвы, страдающим хроническим вирусным гепатитом С, снижение смертности от инфекционных заболеваний. Определен вектор дальнейшего перспективного развития для повышения доступности лекарственного обеспечения противовирусной терапии (ПВТ) для пациентов с хроническим вирусным гепатитом С.

Ключевые слова

Хронический гепатит С, противовирусная терапия, лекарственное обеспечение, HCV-инфекция, инновационная модель лекарственного обеспечения, риск-шеринг, схема разделения рисков, пилотный проект.

Статья поступила: 24.07.2017 г.; в доработанном виде: 27.09.2017 г.; принята к печати: 17.10.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Корнилова Е. Б., Ермолаева А. Д., Русанова М. Г., Андреев Д. А., Давыдовская М. В., Ермолаева Т. Н., Покатило А. Г., Полякова К. И., Дубовцева В. А., Кокушкин К. А., Девяткин А. В. Стратегии лекарственного обеспечения пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2017; 10 (3): 34-46. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.3.034-046.

THE STRATEGIES OF DRUG SUPPLY FOR PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Kornilova E. B., Ermolaeva A. D., Rusanova M. G., Andreev D. A., Davydovskaya M. V., Ermolaeva T. N., Pokatilo A. G., Polyakova K. I., Dubovtseva V. A., Kokushkin K. A., Devyatkin A. V.

¹ Center for Clinical Research and Evaluation of Medical Technologies of the Moscow City Health Department, Moscow

² Infectious Clinical Hospital No. 1 of the Moscow City Health Department, Moscow

³ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

Summary

The report reviews the options of drug supply for patients with chronic hepatitis C in the Russian Federation and elsewhere. The results of the Moscow regional program aimed at improving the quality of medical care in such patients are discussed. The proposed measures contribute

to the reduced mortality rate in patients suffering from infections. The prospects of further improvements in the availability of antiviral medications for patients with chronic viral hepatitis C are outlined.

Key words

Chronic hepatitis C, antiviral therapy, innovative model of drug supply, risk-sharing scheme, drug supply, HCV infection, pilot project.

Received: 24.07.2017; **in the revised form:** 27.09.2017; **accepted:** 17.10.2017.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Kornilova E.B., Ermolaeva A.D., Rusanova M.G., Andreev D.A., Davydovskaya M.V., Ermolaeva T.N., Pokatilo A.G., Polyakova K.I., Dubovtseva V.A., Kokushkin K.A., Devyatkin A.V. The strategies of drug supply for patients with chronic hepatitis C. PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya]. 2017; 10 (3): 34-46 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.3.034-046.

Corresponding author

Address: ul. Minskaya, 12-2, Moscow, Russia, 121096.

E-mail address: DavydovskayaMV@zdrav.mos.ru (Davydovskaya M.V.).

Введение

Хронический вирусный гепатит C (ХГС) – хроническое заболевание печени, продолжающееся более 6 мес., в основе которого лежит инфицирование и поражение печени вирусом гепатита C и манифестирующее морфологически некротическими, воспалительными и фибротическими изменениями печеночной ткани различной степени тяжести [1]. ХГС является одной из глобальных проблем здравоохранения во всем мире, что объясняется тем, что ХГС часто приводит к циррозу, раку печени, смерти пациента, а также является ведущей причиной трансплантации печени в США, ЕС и России [2-7].

Эпидемиология HCV-инфекции

Инфекция, вызванная ВГС, или HCV-инфекция, имеет широкое распространение по всему миру. Более 3 млн человек каждый год инфицируются ВГС, при этом спонтанный клиренс наблюдается только у 15-30% лиц, в то время как у 70-85% инфицированных острая инфекция переходит в стадию хронической ВГС-инфекции. Число инфицированных HCV на земном шаре, по данным разных источников, составляет от 2,5 до 3% населения (порядка 170-200 млн человек), при этом в США насчитывается от 2 до 4 млн инфицированных, в Европе – 5-10 млн [8-10].

В Российской Федерации регистрируемая заболеваемость ХГС имеет выраженную тенденцию к росту: в 1999 г. показатель заболеваемости составлял 12,9 на 100 тыс. населения, в 2012 г. – 39,1 на 100 тыс. населения, в 2013 г. – 32,3 на 100 тыс. населения, в 2014 г. – 39,9 на 100 тыс. населения, в 2015 г. – достиг 38,0 на 100 тыс. населения. Однако, несмотря на то что за 17 лет наблюдения уровень регистрации увеличился почти в 3 раза, с 2008 г. заболеваемость ХГС находится в пределах 39-40 случаев на 100 тыс. населения, что, вероятно, указывает на достижение максимума в частоте выявления новых случаев хронической инфекции гепатита C. В России в 2015 г. наиболее неблагополучными территориями по заболеваемости ХГС стали г. Санкт-Петербург (94,4 на 100 тыс. населения), Сахалинская область (91,0 на 100 тыс. населения) и Москва (78,9 на 100 тыс. населения), где показатели заболеваемости превышали средний уровень по РФ более чем в 2 раза. Несмотря на то, что в течение 2016 г. в Москве отмечено снижение заболеваемости ХГС на 10,9% (в 2016 г. показатель заболеваемости ХГС составил 70,74 на 100 000 населения), показатель заболеваемости ХГС значительно отличается от сред-

нероссийского показателя, превышая его более чем двукратно. В общей структуре смертности от инфекционных заболеваний ХГС является одной из основных причин смерти. Так, в 2016 г. в Москве зарегистрирован 81 случай смерти от впервые выявленного ХГС. При этом наиболее высокая заболеваемость ХГС в нашей стране отмечается у лиц трудоспособного возраста, на которые приходится более 90% от всех случаев заболевания. Таким образом, в настоящее время HCV-инфекция является одним из важнейших социально значимых клинических заболеваний.

ВГС генотипа 1 является наиболее распространенным во всем мире (49,1%), генотип 3 (17,9%) занимает второе по распространенности место. Особенность российской популяции больных ХГС заключается в доминировании на территории Российской Федерации HCV 1-го генотипа (не менее 56% от всех инфицированных), при этом 97-99% из них инфицированы HCV субгенотипа 1b; около 36% пациентов инфицированы ВГС генотипа 3a, 8% – ВГС генотипа 2 [1,11-13].

Социальная и экономическая значимость проблемы вирусных гепатитов в Российской Федерации определяется, прежде всего, высокой заболеваемостью преимущественно хроническими формами: в 2015 г., по ориентировочным расчетам экспертов, экономический ущерб для страны от впервые установленного ХГС составил 1 888 721,6 тыс. руб. Рейтинговый анализ величин экономического ущерба, нанесенного отдельными инфекционными болезнями в 2005-2015 гг., продемонстрировал, что позиции по острому и хроническому гепатиту C сохранились на прежнем уровне [14].

В 2016 г. в Москве было отмечено незначительное возрастание заболеваемости острым вирусным гепатитом C (ОВГС) на 1,4% (1,46 на 100 000 населения). При этом уровень заболеваемости ОВГС превышал в 2016 г. среднее значение по РФ на 17,7% (показатель заболеваемости в РФ острым гепатитом C составляет 1,24 на 100 000 населения).

Противовирусное лечение ХГС

ХГС поддается терапии, и основной целью лечения является достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) (отсутствие РНК ВГС в плазме крови через 12 и/или 24 нед. после завершения терапии).

Развитие противовирусной терапии (ПВТ) HCV-инфекции началось с создания интерферонсодержащих схем (в виде монотерапии и в дальнейшем в сочетании с рибавирином), которые ха-

Ингибиторы NS3/4А-протеазы	Ингибиторы NS5А-протеина	Ингибиторы NS5В-полимеразы	
		нуклеозидные	ненуклеозидные
Боцепревир	Даклатасвир	Софосбувир	Дасабувир
Телапревир	Ледипасвир	-	Беклабувир
Симепревир	Омбитасвир	-	Ломибувир
Асунапревир	Элбасвир	-	Сетробувир
Паритапревир	Велпатасвир	-	-
Нарлапревир	Пибрентасвир	-	-
Совапревир	-	-	-
Данопревир	-	-	-
Гразопревир	-	-	-
Глекапревир	-	-	-
Воксилепревир	-	-	-

Таблица 1. Классификация препаратов прямого противовирусного действия.

Table 1. Classification of direct-acting antiviral agents.

рактизовались достаточно низким уровнем УВО на фоне значительно выраженных нежелательных явлений, в частности у «особых» групп пациентов (ВИЧ-позитивные пациенты, пациенты негроидной расы, наличие цирроза печени, хронической болезни почек, наличие трансплантированных органов и т.д.).

Важным моментом в развитии современных подходов терапии гепатитов стало создание препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) [15]. В настоящее время список препаратов ПППД как уже зарегистрированных, так и находящихся на стадии исследований, насчитывает около двух десятков (табл. 1), при этом в различных странах мира перечень зарегистрированных схем безинтерфероновой терапии отличается.

ПППД второго и последующих поколений имеют ограниченный спектр нежелательных явлений умеренной степени выраженности и на фоне короткой продолжительности ПВТ обеспечивают достижение высокого уровня УВО (табл. 2). Их высокая эффективность достоверно продемонстрирована на большом материале, полученном в рамках базовых клинических исследований, а также в результате неинтервенционных клинических исследований, основанных на анализе реальной клинической практики, особенно в отношении ранее проблемных категорий пациентов, что позволило успешно преодолеть ряд барьеров в терапии HCV-инфекции [16,17].

Высокий потенциал ПППД позволяет снизить летальность, улучшить качество жизни пациентов, избежать затрат на лечение осложнений HCV-инфекции и собственно остановить текущую глобальную эпидемию ВГС [30].

Таким образом, на сегодняшний день в РФ существует достаточно разнообразный арсенал противовирусных препаратов для лечения ХГС. Помимо существующих интерферонсодержащих схем ПВТ теллапревир/боцепревир/симепревир в сочетании с пэг-интерфероном альфа (Пег-ИФН-α) и рибавирином, в 2016 г. в России зарегистрирован отечественный ингибитор NS3 сериновой протеазы вируса гепатита С – нарлапревир – для лечения хронического вирусного гепатита С генотипа 1 в комбинации с ритонавиром, Пег-ИФН-α и рибавирином у взрослых с компенсированным поражением печени, ранее не получавших противовирусную терапию Пег-ИФН-α и рибавирином, или у которых предшествующее двухкомпонентное лечение Пег-ИФН-α и рибавирином было неэффективным. В наши дни в России официально зарегистрированы и доступны безинтерфероновые схемы ПВТ на основе ПППД, такие как омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дасабувир; даклатасвир+асунапревир, позволяющие достичь УВО в 95-100% случаев и лишенные спектра НЯ, характерных для интерферонсодержащих схем. Существующая палитра противови-

русной терапии в настоящее время в нашей стране достаточно разнообразна и позволяет достичь УВО в 90% случаев, в т.ч. при использовании интерферонсодержащих схем, а спецификация популяции пациентов позволит провести лечение наиболее нуждающимся в нем пациентам.

В то же время существует несколько важных факторов, снижающих эффективность терапии пациентов с HCV-инфекцией. Так, часть пациентов предпочитают заниматься самолечением ПППД без врачебного наблюдения и контроля лекарственными препаратами (ЛП) сомнительного происхождения. Этому способствует, во-первых, высокая стоимость этих ЛП, которая существенно влияет на доступ к лечению ХГС для тех, кто в нем нуждается, во-вторых – существующая в настоящее время проблема экспансии «серых» генерических ПППД, незарегистрированных в нашей стране и ввозимых на ее территорию нелегально. Логично предположить, что появление бесконтрольного доступа к лекарственным ПППД, в т.ч. сомнительного происхождения и качества, может привести к развитию как катастрофических НЯ (острый лекарственный гепатит – острая печеночная недостаточность – печеночная кома – смерть), так и формированию резистентности к противовирусным лекарственным препаратам, что впоследствии приведет к безвыходной ситуации – отсутствию возможности вылечить пациента.

Другим важным обстоятельством, снижающим эффективность терапии HCV-инфекции, является несвоевременное использование имеющегося ресурса в виде трехкомпонентных интерферонсодержащих схем ПВТ:

- на стадии цирроза печени, в т.ч. осложненного развитием ГЦК;
- у больных с терминальными стадиями хронических заболеваний (например, больные с ХПН на ПГД);
- у реципиентов солидных органов;

В виду того, что отсутствие доступа к ПППД в необходимом объеме и недостаточно эффективное использование имеющегося ресурса, с точки зрения фармакоэкономики, представляет собой существенную нагрузку на бюджет, решением этих проблем может являться разумное, «бережливое» использование потенциала ПВТ при обязательном врачебном контроле с целью достижения максимального уровня частоты УВО при максимальном охвате ПВТ инфицированных лиц.

Лекарственное обеспечение больных ХГС: мировая практика

Стратегия лекарственного обеспечения определяется системой здравоохранения каждого государства и, несомненно, в разных регионах планеты она не только разнообразна, но и гетерогенна.

Общемировая тенденция в лечении больных ХГС за счет государственных средств состоит в прагматичном управлении как разнообразием спектра ЛП для лечения ХГС, возмещаемых государством, так и соотношением данных препаратов. Далее рассмотрены некоторые стратегии лекарственного обеспечения пациентов с ХГС на примере определенных регионов и стран.

Вследствие высокой изменчивости экономической покупательной способности в сфере здравоохранения среди стран Азии

и Азиатско-Тихоокеанского региона, их системы здравоохранения весьма неоднородны. В Азии ВВП на душу населения в 70% стран составляет <20 000 долларов США [31], а расходы на здравоохранение в процентах от ВВП за 2010 год – 4,5%. Этот показатель варьируется в зависимости от страны и колеблется от 2% в Мьянме до 10,1% в Новой Зеландии. Практически все страны Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) имеют показатель около 9,5% [32]. В отличие от тех западных стран, где всеоб-

Схема ПВТ	Длительность	Наиболее частые НЯ	Противопоказания	Факторы, снижающие УВО	Ссылка
ПегИФН+рибавирин	48 недель	Усталость 57% Гриппоподобный синдром 28% Головная боль 39% Гипертермия 24% Озноб 15% Зуд 36% Сыпь 24% Алопеция 20% Тошнота 31% Диарея 22% Рвота 11% Головокружение 14% Деперессия 22% Бессонница 31% Анорексия 11% Миалгии 21% Артралгии 19% Боль в спине 12% Анемия 19% Нейтропения 19%	ЦП класс В и С по Чайлд-Пью Индивидуальная непереносимость компонентов препарата Тяжелое сопутствующее заболевание ССС Аутоиммунный гепатит Заболевания щитовидной железы Эпилепсия Психиатрические заболевания в анамнезе Нарушение функции почек Возраст до 18 лет Беременность Лактация Почечная недостаточность тяжелой степени тяжести и терминальная почечная недостаточность Дефицит лактазы Непереносимость лактозы Глюкозо-галактозная мальабсорбция Совместное применение с рядом препаратов	Коинфекция ВИЧ Негроидная раса Полиморфизм IL28B «не СС» Цирроз печени	Инструкция к препарату Пегинтрон П №012844\02-170517 [18]
ПегИФН+рибавирин+теллапревир	24 недели	Усталость 57% Гриппоподобный синдром 28% Головная боль 41% Гипертермия 26% Озноб 13% Зуд 50% Сыпь 37% Алопеция 23% Тошнота 43% Диарея 28% Рвота 15% Аноректальный дискомфорт 13% Головокружение 16% Деперессия 18% Бессонница 32% Анорексия 15% Миалгии 15% Артралгии 13% Боль в спине 8% Анемия 37% Нейтропения 14%	ЦП класс В и С по Чайлд-Пью Индивидуальная непереносимость компонентов препарата Тяжелое сопутствующее заболевание ССС Аутоиммунный гепатит Заболевания щитовидной железы Эпилепсия Психиатрические заболевания в анамнезе Нарушение функции почек Возраст до 18 лет Беременность Лактация Почечная недостаточность тяжелой степени тяжести и терминальная почечная недостаточность Дефицит лактазы Непереносимость лактозы Глюкозо-галактозная мальабсорбция Совместное применение с рядом препаратов	Коинфекция ВИЧ Негроидная раса Полиморфизм IL28B «не СС» Цирроз печени	Инструкция к препарату Пегинтрон П №012844\02-170517 Инструкция к препарату Инсиво ЛП-001931-131015 [18]

Таблица 2. Сравнение схем противовирусной терапии HCV-инфекции 1-го генотипа.

Table 2. Comparison of antiviral therapy regimens in patients with HCV infection of genotype 1.

Схема ПВТ	Длительность	Наиболее частые НЯ	Противопоказания	Факторы, снижающие УВО	Ссылка
ПегИФН+ рибавирин+ симепревир	24-48 недель	Головная боль 39% Усталость 37% Снижение гемоглобина 35% Гипертермия 31% Сыпь 27% Гриппоподобный синдром 26% Зуд 26% Нейтропения 21% Анемия 21% Фотосенсибилизация 4%	ЦП класс В и С по Чайлд-Пью Индивидуальная непереносимость компонентов препарата Тяжелое сопутствующее заболевание ССС Аутоиммунный гепатит Заболевания щитовидной железы Эпилепсия Психиатрические заболевания в анамнезе Нарушение функции почек Возраст до 18 лет Беременность Лактация Почечная недостаточность тяжелой степени тяжести и терминальная почечная недостаточность Дефицит лактазы Непереносимость лактозы Глюкозо-галактозная мальабсорбция Совместное применение с рядом препаратов	Коинфекция ВИЧ Негроидная раса Полиморфизм IL28B «не CC» Цирроз печени Наличие у вируса варианта Q80K	Инструкция к препарату Совриад ЛП-002384 от 01.06.2017 Инструкция к препарату Пегинтрон П №012844/02-170517 [19]
Симепревир+ софосбувир+/- рибавирин	12-24 недели	Головная боль 17% Усталость 16% Тошнота 14% Зуд 12% Диарея 6% Головокружение 3%	Индивидуальная непереносимость компонентов препарата, Возраст до 18 лет Беременность и лактация Почечная недостаточность тяжелой степени и терминальная почечная недостаточность Дефицит лактазы Непереносимость лактозы Глюкозо-галактозная мальабсорбция Совместное применение с рядом препаратов	Наличие у вируса варианта Q80K (пациенты с циррозом печени)	Инструкция препарата Даклинза ЛП-003088 от 09.03.2017 Инструкция к препарату Совалди ЛП 003527-300517 [20]
Даклатасвир+ асунапревир	24 недели	Головная боль 25% Усталость 22% Диарея 16% Тошнота 12% Астения 6%	Индивидуальная непереносимость компонентов препарата Возраст до 18 лет Беременность и лактация Дефицит лактазы Непереносимость лактозы Глюкозо-галактозная мальабсорбция Совместное применение с рядом препаратов ЦП класс В и С по Чайлд-Пью	Наличие исходных RAS в NS5A регионе вируса	Инструкция препарата Сунвепра ЛП-003022 от 16.02.2017 Инструкция препарата Даклинза ЛП-003088 от 09.03.2017 [21]
Софосбувир+ даклатасвир	12-24 недель	Усталость 39% Головная боль 34% Тошнота 20% (12 недельный курс у пациентов без цирроза печени)	Индивидуальная непереносимость компонентов препарата, Возраст до 18 лет Беременность и лактация Почечная недостаточность тяжелой степени и терминальная почечная недостаточность Дефицит лактазы Непереносимость лактозы Глюкозо-галактозная мальабсорбция Совместное применение с рядом препаратов	Нет	Инструкция препарата Даклинза ЛП-003088 от 09.03.2017 Инструкция к препарату Совалди ЛП 003527-300517 [22]

Таблица 2. Продолжение. Сравнение схем противовирусной терапии HCV-инфекции 1-го генотипа.

Table 2. Comparison of antiviral therapy regimens in patients with HCV infection of genotype 1.

Схема ПВТ	Длительность	Наиболее частые НЯ	Противопоказания	Факторы, снижающие УВО	Ссылка
Софосбувир+ ледипасвир (Harvoni)	12-24 недель	Головная боль 14% Усталость 13% Тошнота 7% Бессонница 5% Диарея 3% *(12-недельный курс у пациентов без ЦП)	Почечная недостаточность тяжелой степени тяжести и терминальная почечная недостаточность	Нет	Harvoni. Prescribing Information. Gilead [23-25]
Омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир/ дасабувир (Викейра Пак) +/-рибавирин	8-12 недель (24 недели после трансплантации печени и с ГТ1а и циррозом)	Усталость 27% Тошнота 8% Зуд 6% Бессонница 5% Слабость 4% *(12-недельный курс без рибавирина у пациентов без ЦП)	Индивидуальная непереносимость компонентов препарата, Возраст до 18 лет Дефицит лактазы Непереносимость лактозы Глюкозо-галактозная мальабсорбция Совместное применение с рядом препаратов ЦП класс В и С по Чайлд-Пью Беременность, при применении с рибавирином	Нет	Инструкция по применению препарата Викейра Пак ЛП-002965 от 29.06.2017 [26,27]
Гразопревир+ элбасвир (Zepatier)+/-рибавирин	12-16 недель	Головная боль 17% Усталость 16% (12-недельный курс без рибавирина)	Индивидуальная непереносимость компонентов препарата, ЦП класс В и С по Чайлд-Пью Беременность, при применении с рибавирином	Наличие исходных RAS в NS5A регионе вируса	Zepatier. Prescribing Information. Merck Sharp & Dohme Corporation [28]
Софосбувир+ велпатасвир (Epclusa)+/-рибавирин	12 недель	Головная боль 29% Усталость 20% Назофарингит 13% Тошнота 12% Бессонница 8% Диарея 8% Астения 7% Артралгия 6% Кашель 6% Боль в спине 5% Мышечные боли 4%	Индивидуальная непереносимость компонентов препарата, Совместное применение с рядом препаратов. Беременность, при применении с рибавирином	Нет	Epclusa. Summary of product information (SmPC, февраль 2017) [29]

Таблица 2. Окончание. Сравнение схем противовирусной терапии HCV-инфекции 1-го генотипа.

Table 2. Comparison of antiviral therapy regimens in patients with HCV infection of genotype 1.

щая система здравоохранения доступна, либо через единого плательщика, либо в рамках комплексных страховых программ, большинство систем здравоохранения в Азии разработаны на основе гибридной системы, в которой государственные субсидии ограничены, и пациент является непосредственным плательщиком за дорогостоящие или инновационные препараты [32]. Даже в развитых странах Азиатско-Тихоокеанского региона высокая стоимость ПППД поглотила бы бюджеты здравоохранения большинства из них [33]. В целом системы здравоохранения можно разделить по принципу присутствия или отсутствия лекарственного возмещения [34]. В первой группе (Япония, Южная Корея, Тайвань и Австралия) министерства здравоохранения диктуют политику относительно того, какие стратегии лечения подлежат возмещению, и их решения, как правило, основаны на анализе цена-эффективность. В системах с единственным плательщиком с большим объемом лечения рыночная власть этих министерств позволяет им договариваться о привлекательной цене.

В странах без возмещения стратегии лечения основываются на наличии ЛП, их доступности и рыночного влияния. Так, в Австралии, где софосбувир был одобрен государственным органом здравоохранения для лечения ХГС, возмещение в настоящее время в от-

ношении данного ЛП не представляется возможным, следовательно, пациенты, которые, вероятно, выиграют от безинтерфероновой терапии на основе софосбувира, должны оплачивать лечение самостоятельно либо принять альтернативу в виде возмещаемой схемы интерферонсодержащей тройной терапии с симепревином.

В Азии только в Японии одобрена к применению и возмещается государством терапия ПППД асунапревир+даклатасвир для лечения генотипа 1b. Следовательно, терапия ВГС в Японии существенно отличается от схем, принятых в остальной части Азии и в Австралии.

В рамках расширения программы лечения ХГС американская фармацевтическая компания «Gilead» лицензировала ряд региональных фармацевтических генерических производителей выпускать софосбувир в странах с низким уровнем дохода на основе ВВП [35]. К странам, которые выиграют от этой программы, относятся Афганистан, Бангладеш, Бутан, Камбоджа, Индонезия, Индия, Монголия, Мьянма, страны Центральной Азии, Пакистана, Шри-Ланки и Вьетнама. Однако, несмотря на расширение доступа к препарату во многих странах с низким уровнем доходов, в Азии есть еще ряд проблем, в т.ч. и конечная стоимость этих дженериков по отношению к их доступности для нуждающихся пациентов; отсутствие инфраструктуры, необходимой для идентификации

Страна	SOF+RBV	SOF/LED±RBV	SOF/VEL±RBV	ProD±RBV	EBR-GZR±RBV	SOF/DCV±RBV
Австрия	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Бельгия	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Болгария	Да	Да	Нет	Да	Да	Да
Хорватия	Да	Да	Нет	Да	Да	Да
Кипр ^е						
Чехия	Да	Да	Нет	Да	Нет	Да
Дания	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Англия	Да	Да	Да	Да	Да	Да [‡]
Эстония	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Нет
Финляндия	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Франция	Да	Да	Нет ^а	Да	Да	Да
Германия	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Греция	Да	Да	Нет	Да	Нет	Да
Венгрия	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Нет
Исландия	Да	Да	Да	Да	Нет	Да
Ирландия	Нет	Да	Да	Да	Да	Да
Италия	Да	Да	Нет	Да	Да	Да
Латвия	Нет	Нет	Нет	Да [†]	Да [†]	Нет
Лихтенштейн	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Литва	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Нет
Люксембург	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Мальта	Да	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Нидерланды	Да	Да	Нет	Да	Да	Да
Северная Ирландия	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Норвегия	Да	Да	Нет	Да	Нет	Да
Польша	Да	Да	Нет	Да	Нет	Нет
Португалия	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Румыния	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Нет
Шотландия	Да	Да	Да	Да	Да	Да [†]
Словакия	Да	Да	Нет	Да	Нет	Нет
Словения	Да	Да	Да	Да	Да	Нет
Испания	Да	Да	Нет	Да	Да	Да
Швеция	Да	Да [*]	Да	Да [*]	Да	Да
Швейцария	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Уэльс	Да	Да	Да	Да	Да	Да [†]

Таблица 3. Возмещаемые безинтерфероновые схемы противовирусной терапии в Европе.

Примечание. SOF – софосбувир; RBV – рибавирин; LED – ледипасвир; VEL – велпатасвир; ProD – дасабувир; ombitasvir+paritapepril+ritonavir; EBR-GZR – элбасвир-гразопревил; DCV – даклтасвир; € – информация недоступна; а – ведутся переговоры; ‡ только для больных с 3-м генотипом ВГС и стадией фиброза ≥F3; * требуется специальное разрешение; ограничение по стадии фиброза ≥F3.

Table 3. Reimbursed non-interferon antiviral therapy regimens used in Europe.

Note. SOF – sophosbuvir; RBV – ribavirin; LED – ledispavir; VEL – velpatasvir; ProD – dasabuvir; ombitasvir+paritapepril+ritonavir; EBR-GZR – elbasvir-grazoprevir; DCV – daklatasvir; € – information is not available; a – negotiations are under way; ‡ only for patients with HCV of genotype 3 and fibrosis ≥F3; * a special permit is required; † limited to fibrosis ≥F3.

пациентов, и обеспечение им доступа к этим препаратам, отсутствие механизмов для избежания некомплаентности и, как следствие, появления и широкого распространения резистентных штаммов ВГС в мире [36,37]. Более того, масштаб программы ВГС в азиатских странах менее выразителен по сравнению с аналогичной программой в Египте. Национальные объединения по проблемам хронических заболеваний печени, неправительственные организации, такие как коалиция по борьбе с вирусными гепатитами в Азиатско-Тихоокеанском регионе (CEVHAP) и Всемирная организация здравоохранения в настоящее время разрабатывают стратегию, направленную на увеличение доступа пациентов к противовирусному лечению, но без соответствующей инфраструктуры и ресурсов в каждой нации их влияние будет ограниченным.

В США существует множество организаций, принимающих участие в лекарственном обеспечении препаратами для лечения гепатита С (государственные органы здравоохранения, программы страховых компаний «Medicare» и «Medicaid», частные страховые компании, Управление здравоохранения ветеранов, тюрьмы и следственные изоляторы, программы помощи пациентам за счет фармацевтических компаний или благотворительных фондов). Каждая из вышеуказанных структур играет определенную роль и имеет влияние как на затраты, так и на принятие решения о выборе схем лечения ХГС для последующего возмещения [38-40]. За исключением утвержденного дисконтирования, переговоры по ценам на лекарственные препараты относятся к числу конфиденциальных деловых контрактов и, следовательно, нет почти ни-

какой прозрачности в отношении фактической цены на противовирусные препараты ХГС. Однако средняя договорная скидка на оптовую закупочную цену (22% в 2014 г.) увеличилась до 46% в 2015 г. при том, что многие плательщики приобретают препараты ПВТ ХГС по значительно заниженным ценам, чем указанные оптовые закупочные цены [41,42]. Несмотря на то, что оптовые закупочные цены препаратов для лечения ХГС выглядят неподъемными, реальность ситуации состоит в том, что страховщики, производители препаратов и государственные органы здравоохранения договариваются о более низкой закупочной цене по сравнению с той, которая озвучивается в обществе. Однако переговоры ценообразования и структуры затрат на лекарственные средства в США не являются прозрачными, и поэтому трудно оценить стоимость и экономическую эффективность препаратов для лечения ХГС. Независимо от реальной текущей стоимости ППД, конкуренции между производителями и переговоров по ценообразованию, улучшения доступа к медицинской помощи для многих пациентов с ХГС не наступило. По мнению американского профессионального сообщества по лечению инфекционных болезней, страховщики, правительство и фармацевтические компании должны совместно привести цены на лекарства до такого уровня доступности, чтобы у всех пациентов с ХГС был доступ противовирусному лечению.

В странах Европы ситуация с доступом к противовирусным препаратам для лечения ХГС также выглядит неоднозначно. Большинство экономически развитых стран имеют национальные программы для лечения ХГС. Так, по данным Института информатизации здравоохранения (IMS Institute for Healthcare Informatics), Испания, Италия, Германия и Франция являются лидерами в Европе по числу пациентов, получивших ПВТ ХГС. Вместе с тем в каждом государстве ЕС собственный государственный орган здравоохранения определяет политику в отношении выбора видов программ лекарственного обеспечения: частыми вариантами возмещаемого лечения являются соглашения о разделении рисков (CPP) (RSA, Risk sharing agreement) между плательщиком и производителем препаратов. До 2015-2016 гг. большинство таких программ ПВТ представляли собой трехкомпонентные интерферонсодержащие схемы на основе симепревира и лишь в программах 2016-2017 гг. появились возмещаемые схемы лекарственного обеспечения ППД [43].

Следует обратить внимание на то, что наиболее «популярными» среди возмещаемых схем ПВТ ППД стали комбинация дасабувир; омбитасвир+паритапревир+ритонавир+/-рибавирин и софосбувир/ледипасвир+/-рибавирин, что, вероятнее всего, объясняется их более высокой эффективностью в достижении УВО по сравнению с комбинациями софосбувир+рибавирин и софосбувир+даклатасвир+/-рибавирин. Единичные программы государственного возмещения схем grazoprevir/эласвир и софосбувир/велпатасвир скорее всего связаны с высокой стоимостью данных препаратов, отсутствием их регистрации в той или иной стране, наличием государственного возмещения по другой схеме ПВТ ППД и, конечно же, с экономической ситуацией в стране в целом.

Вместе с этим наиболее частыми факторами, ограничивающими возмещение лекарственного обеспечения ПВТ ППД, являются следующие:

- стадия фиброза печени;
- алкоголизм и наркомания;
- уровень компетенций врача и возможность назначения им ПВТ лечения;
- ВИЧ-коинфекция [44].

Также широкий опыт получило применение безинтерфероновых схем ПВТ в рамках крупных клинических исследований и программ раннего доступа к противовирусным препаратам, зарегистрированным, например, в США, но не имеющим регистрации в Европе [45-48].

Лекарственное обеспечение больных ХГС в России

В нашей стране нормативно-правовые основы организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения больных ХГС определяются:

- Конституцией Российской Федерации;
- Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 13.07.2015, с изм. от 30.09.2015) «Об основах здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 24.07.2015);
- Постановлением Правительства Российской Федерации от 15.04.2015 № 294 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения»;
- Федеральным законом от 29.11.2010 № 326-ФЗ (ред. от 01.12.2014) «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2015);
- Постановлением Правительства Российской Федерации от 01.12.2004 № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих»;
- Федеральным законом № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи» (в ред. Федеральных законов от 22.08.2004 № 122-ФЗ и от 18.10.2007 № 230-ФЗ);
- Постановлением Правительства РФ от 19 декабря 2016 г. № 1403 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов» предусмотрено оказание первичной медико-санитарной помощи и специализированной помощи по профилю «инфекционные болезни».

В соответствии с Методическими рекомендациями по способам оплаты специализированной медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования, направленными совместным письмом от 22.12.2016 Минздрава России (МЗ РФ) № 11-8/10/2-8266 и Федерального фонда обязательного медицинского страхования (ФОМС) № 12578/26/и (в ред. письма от 27.02.2017 МЗ РФ № 11-7/10/2-1294 и ФОМС № 2204/26-2/и), с разъяснениями, данными в Инструкции по группировке случаев, в т.ч. правилам учета дополнительных классификационных критериев (письма ФОМС от 27.12.2016 № 12708/26-2/и, от 07.03.2017 № 2715/26-2/и) проведение лекарственной терапии пациентам, инфицированным вирусом гепатита С, может осуществляться за счет средств ОМС в рамках территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи (Специализированные клинико-статистические группы №21-25 для проведения лекарственной терапии ХГС) в объемах согласованных в соответствии с плановыми объемами Государственного задания в субъекте РФ;

- Локальными нормативно-правовыми актами субъектов Российской Федерации.

В городе Москве согласно распоряжению Правительства Москвы от 15 декабря 2015 г. № 723-РП с 2016 г. стартовала целевая региональная программа, направленная на повышение качества оказания медицинской помощи жителям города Москвы, страдающим хроническим вирусным гепатитом С, снижение смертности от инфекционных заболеваний. Данная программа разработана для лекарственного обеспечения граждан, страдающих хроническим вирусным гепатитом С, не имеющих право на получение государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг, в рамках реализации Государственной программы города Москвы «Развитие здравоохранения города Москвы (Столичное здравоохранение)» на 2012-2020 гг.

В настоящее время в Москве на базе Центра по лечению хронических вирусных гепатитов ГБУЗ ИКБ№1 ДЗМ в рамках вышеуказанной программы для лечения пациентов с 1b генотипом ХГС применяются как интерферонсодержащие трехкомпонентные схе-

Схема лечения	Общее количество больных (n)	Доля схемы (%)	Доля схемы ПВТ в региональной программе (%)	Доля схемы ПВТ по федеральной льготе (%)
Симепревивир+ПегИФН- α -2a/цепэгинтерферон- α -2b+рибавирин	366	18,7	6,6	61,9
Дасабувир; омбитасвир+паритапревир+ритонавир+/-рибавирин	683	34,9	42,9	6,8
Асунапревир+даклатасвир	303	15,5	19,9	0
Пег-Интерферон-альфа 2a/цепэгинтерферон- α -2b+рибавирин	601	30,8	30,6	31,3
Всего	1953	100	78,0	22,0

Таблица 4. Реализация различных схем противовирусной терапии (ПВТ) в лечении хронического вирусного гепатита С в рамках государственных программ лекарственного обеспечения в Москве.

Table 4. Implementation of antiviral therapy regimens in the treatment of chronic viral hepatitis C, based on the state-supported drug supply programs in Moscow.

мы, так и безинтерфероновые протоколы на основе ПППД, что является разработкой и реализацией национальной стратегии профилактики, диагностики и лечения вирусных гепатитов в рамках рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (Global health sector strategy on viral hepatitis, 2016-2021) для государств-членов ВОЗ.

По данным Городского регистра больных с хроническими вирусными гепатитами В и С на базе Центра по лечению хронических вирусных гепатитов ГБУЗ ИКБН $\text{\textcircled{1}}$ ДЗМ (курирует проблему хронических вирусных гепатитов в Москве), в 2016 г. противовирусную терапию получили 3782 пациента. При этом в 1953 случаях пациенты были обеспечены противовирусным лечением за счет региональной программы (n=1525) и по федеральной льготе (n=428); 1829 пациента получали лечение на коммерческой основе. Таким образом, доля государственного лекарственного обеспечения пациентов с ХГС в Москве в 2016 г. составила 51,6%.

Обращает на себя внимание то, что реализация тех или иных схем ПВТ в лечении ХГС с 1-м генотипом вируса в рамках государственного лекарственного обеспечения была различна. Так, в региональной программе преобладали безинтерфероновые схемы терапии, в то время как подавляющее большинство пациентов, относящихся к льготным категориям граждан, получали тройную терапию (табл. 4).

Количество пациентов, которым необходимо проведение ПВТ HCV-инфекции в г. Москве, не является постоянной и дискретной величиной, но зная данные распространенности инфекции ВГС, официально зарегистрированную численность населения Москвы в 2016 г. (12 301 126 чел.), и то, что все пациенты с диагностированным ХГС фактически имеют показания к ПВТ, можно заключить, что это число, как минимум, составляет 8702 человека. Доминирующим генотипом в РФ является генотип 1b (56,4%), поэтому актуальным минимальным расчетным числом пациентов с ХГС 1b-генотипа, имеющих показания к назначению ПВТ, является 4908 человек.

Альтернативно ряд пациентов могут быть обеспечены ПВТ в рамках клинических исследований. Так, по данным ресурса [49] от 06.07.2017 в РФ, в Москве проводится набор пациентов с ХГС в шести КИ, что позволит безвозмездно получить терапию ряду пациентов.

Кроме этого, существует программа "compassionate use", которая в РФ может быть доступна пациентам в тех случаях, когда их состояние является жизнеугрожающим. В этих случаях ЛПУ может обратиться непосредственно к производителю ЛП. Как правило, такая благотворительная помощь со стороны производителя регламентируется особыми условиями состояния здоровья больного, при отсутствии/присутствии которых производитель может одобрить или отказать в своей помощи пациенту. Обязательным

условием такой программы является отсутствие регистрации необходимого препарата в стране пациента.

Перспективы развития лекарственного обеспечения противовирусной терапии (ПВТ) в России

Спецификация пациентов в условиях ограниченных финансовых ресурсов позволит выделить группы по степени приоритетности срока назначения лечения и его характера. В исследовании 2016 г. отечественные авторы выделяют четыре группы пациентов на основании стадии фиброза (F0-F3 или F4) и генотипа вируса гепатита С (генотип 1, 2 или 3). Для групп пациентов со стадией фиброза F4 по METAVIR, численность которых составляет более 1 800 000 больных от общего числа больных ХГС в России, приоритетно безотлагательное назначение ПВТ ПППД, в то время как для групп пациентов со стадией фиброза F0-F3 по METAVIR, численность которых превышает 2 млн от общего числа больных ХГС в России, возможно «отсроченное» проведение ПВТ двойной терапией ПегИФН+Рибавирин (2-й и 3-й генотипы ВГС) и тройной интерферонсодержащей терапией ПППД+ПегИФН+рибавирин. Предложенная приоритизация лечения в первую очередь пациентов с фатальным прогнозом (больные с выраженной портальной гипертензией и декомпенсацией цирроза печени) за счет средств государства отражает мировой тренд и подразумевает постепенное финансовое покрытие лечения нуждающихся пациентов [50].

В настоящее время продолжается работа над совершенствованием стратегии развития системы лекарственного обеспечения населения России. Наша страна по-прежнему остается небольшим рынком для инновационных ЛП, ведь из 140 млн россиян реально воспользоваться современными ЛП могут себе позволить около 5-6 млн человек, в основном лица с высокими доходами и различные льготные категории граждан [51]. Именно поэтому создание инновационных подходов к лекарственному обеспечению в рамках государственных программ возмещения стоимости ЛП для граждан РФ, аналогичных программам, работающим в развитых странах, позволит контролировать ценообразование инновационных технологий с учетом научных данных об их клинической и экономической эффективности.

Концепция разделения рисков является одним из инновационных подходов к организации лекарственного обеспечения пациентов с различными заболеваниями. Анализ мирового опыта применения СРР позволил определить стороны, заинтересованные во внедрении схем, и их роли в процессе заключения соглашений. Так, производители видят в СРР способ расширения продаж дорогостоящих препаратов, а плательщики – экономии бюджетных средств [52].

С 2016 г. ситуация в отношении применения на территории РФ соглашений о разделении рисков (СРР) при лекарственном обеспечении населения изменилась [53]. Так, с января 2016 г. в связи

с поручением И.И. Шувалова Министерством здравоохранения вместе с заинтересованными представителями фармбизнеса началась проработка вопроса о возможности применения таких схем в России. Запуск проектов в субъектах РФ планируется в 2017-2018 гг.

Достаточно недавно к применению СРР в лечении ХГС стали проявлять интерес представители частной медицинской практики. Так, ГК «Медси» в прессе была анонсирована программа лечения ХГС по механизму риск-шеринг: договоры с фармацевтическими компаниями, принимающими участие в проекте риск-шеринга в рамках Медси, заключены с отсрочкой платежа до 180 дней. При этом в качестве условия прописывается излечение от заболевания, что будет являться основанием для выплаты. Данные примеры договоров являются популярными вариантами разделения рисков «P4P» – pay for performance (плата за действие), или pay for cure (плата за излечение) [54].

Заключение

Таким образом, организация медицинской помощи и лекарственного обеспечения пациентов с ХГС, в частности на примере г. Москвы, имеет разнообразные и перспективные возможности, но все еще несовершенна, и использование сочетания различных методов лекарственного обеспечения, в первую очередь возмещаемых государством, позволит охватить большее количество нуждающихся в лечении больных ХГС [55]. Для повышения доступности лекарственного обеспечения ПБТ пациентов с ХГС необходимо продолжить разработку и внедрение новых клиничко-экономических решений, включающих как объективную качественную и количественную оценку популяции пациентов, так и использование ранее не применявшихся инновационных подходов к лекарственному обеспечению. Вероятно, что появление нового элемента в мозаике системы лекарственного обеспечения РФ станет не только отражением мировых тенденций, но и позволит актуализировать ценность и вклад существующих «традиционных» способов лекарственного обеспечения.

Литература:

1. Клинические рекомендации Международной ассоциации специалистов в области инфекций («МАСОИ») – 2016 г. Хронический вирусный гепатит С у взрослых.
2. Simmons B. et al. Long-Term Treatment Outcomes of Patients Infected with Hepatitis C Virus: A Systematic Review and Meta-analysis of the Survival Benefit of Achieving a Sustained Virological Response. *Clin Infect Dis.* 2015; 61 (5): 730-40.
3. Ярошенко Е.Б., Мойсюк Я.Г. Актуальная проблема: лечение HCV инфекции в посттрансплантационном периоде. *Трансплантология.* 2010; 1: 112-114.
4. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Попцов В.Н., Корнилов М.Н., Ярошенко Е.Б., Погребниченко И.В., Мойсюк Л.Я., Сушков А.И., Малиновская Ю.О., Цой Д.Л. Отдаленные результаты трансплантации трупной печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2014; 16 (3): 45-53.
5. Kornilova E., Kornilov M., Moysyuk Ya., Gautier S. Evaluation Of Results HCV Treatment After Liver Transplantation. *Transplantation.* May 2016; 100 (5S): 181.
6. Kornilova E., Tsurulnikova O., Kornilov M., Gautier S. HCV treatment after liver transplantation 2006-2016: result assessment. *Transplantation.* July 2016; 100 (7S): 573.
7. EUROPEAN LIVER TRANSPLANT REGISTRY URL: <http://www.eltr.org/Specific-results-by-disease.html>. Дата обращения: 20.07.2017
8. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *Journal of Hepatology.* AASLD and IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2016.
9. Mauss S., Buggish P., Boker K.H.W., Schott E., Klinker H., Gunther R. Treatment outcomes for hepatitis C genotype 1 infection

with direct acting antivirals: data from the German Hepatitis C Registry. *Journal of Hepatology.* 2016; 64: 820.

10. Sulkowski M.S., Vargas H.E., Di Bisceglie A.M., Kuo A., Reddy K.R., Lim J.K. et al. Effectiveness of simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, in real-world patients with HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology.* 2016; 150: 419-429.

11. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal Of Hepatology.* 2014; 60: 392-420.

12. Отчет по заболеваемости вирусными гепатитами В и С в Российской Федерации ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора 2016 г.

13. Petruzzello A. et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: an up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World Journal of Gastroenterology.* 2016 September 14; 22 (34): 7824-7840.

14. Никитин И., Попович Л.Д., Потапчик Е.Г. Экономическое бремя хронического гепатита С в России. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2015; 6: 9-13.

15. Шестакова И., Попович Л.Д., Потапчик Е.Г., Блохина Н. Возможный социально-экономический эффект от внедрения инновационной технологии лечения хронического гепатита С в России. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2016; 2: 15-24.

16. Afdhal N. et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2014; 370 (16): 1483-93.

17. Afdhal N. et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2014; 370 (20): 1889-98.

18. Jacobson I.M., McHutchison J.G., Dusheiko G. et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011; 364: 2405-16.

19. Manns M et al. *The Lancet.* 2-8 August 2014; 384 (9941): 414-426.

20. Kwo P. et al. *Hepatology.* 2016 Aug; 64 (2): 370-80. DOI: 10.1002/hep.28467. Epub 2016 Mar 22.

21. Manns M. et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet.* 2014; 384: 1597-1605.

22. Sulkowski M.S. et al. *The New England Journal of Medicine.* 2014; 370: 211-221.

23. Kowdley K. et al. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1879-88.

24. Afdhal N. et al. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1889-98.

25. Afdhal N. et al. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1483-93.

26. Andreone P. et al. *Gastroenterology.* August 2014; 147 (2): 359-365.

27. Ferenci P. et al. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1983-1992.

28. Zeuzem S. et al. *Ann Intern Med.* 2015; 163 (1): 1-13.

29. Feld J. et al. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2599-607.

30. Cousien A. et al. Hepatitis c treatment as prevention of viral transmission and liver-related morbidity in persons who inject drugs. *Hepatology.* 2015; 63 (4): 1090-101.

31. International Monetary Fund. Download entire World Economic Outlook database. Washington (DC): International Monetary Fund. 2015.

32. Tarn Y.H., Hu S., Kamae I., Yang B.M., Li S.C., Tangcharoensathien V., Teerawattananon Y., Limwattananon S., Hameed A., Aljunid S.M., Bapna J.S. Health-care systems and pharmaco-economic research in Asia-Pacific region. *Value Health.* 2008 Mar; 11 (1): 137-55.

33. Hoofnagle J.H., Sherker A.H.N. Therapy for hepatitis C – the costs of success. *Engl J Med.* 2014 Apr 17; 370 (16): 1552-3.

34. Lim S.G., Amarapurkar D.N., Chan H.L., Crawford D.H., Gane E.J., Han K.H., Ahn S.H., Jafri W., Jia J., Kao J.H., Lesmana L.A., Lesmana C.R., Mohamed R., Phiet P.H., Piratvisuth T., Sarin S.K., Sollarno J.D., Eguchi Y., Mahtab M.A., Lee K.H. Reimbursement policies in the Asia-Pacific for chronic hepatitis B. *Hepatol Int.* 2015 Jan; 9 (1): 43-51.

35. Gilead Sciences. Chronic hepatitis C treatment expansion: generic manufacturing for developing countries. Foster City (CA): Gilead. 2009.
36. Suthar A. B., Harries A. D. A public health approach to hepatitis C control in low- and middle-income countries. *PLoS Med.* 2015 Mar; 12 (3): e1001795.
37. Wei L., Lok A. S. Impact of new hepatitis C treatments in different regions of the world. *Gastroenterology.* 2014 May; 146 (5): 1145-50.e1-4.
38. AASLD-IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. URL: <http://hcvguidelines.org/>. Дата обращения: 20.07.17
39. US GAO. An overview of approaches to negotiate drug prices used by other countries and US private payers and federal programs, 2015.
40. U.S. Congressional Budget Office. Prescription drug pricing in the private sector. 2015.
41. Saag M. S. Editorial Commentary: Getting Smart in How We Pay for HCV Drugs: KAOS vs CONTROL. *Clin. Infect. Dis.* 2015; 61 (2): 169-170.
42. US Senate Committee on Finance. The Price of Sovaldi and its impact on the U. S. Health Care System. 2016.
43. Alison D. Marshall. Restrictions for reimbursement of interferon-free direct acting antiviral therapies for HCV infection in Europe. *Journal of Hepatology.* 2017; 66: 95-96.
44. Marshall A. Late breaker poster session EASL 2017. Australia. Abstract: Restrictions for reimbursement of interferon-free direct-acting antiviral therapies for HCV infection in Europe. (LBP-505).
45. IMS INSTITUTE FOR HEALTHCARE INFORMATICS. URL: https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/IIH_Comparison_of_HepatitisC_Treatment_Costs.pdf. Дата обращения: 20.07.17
46. Ciccozzi M. Phylogeny and phylodynamic of Hepatitis C in Italy. Paper presented at International Conference on Epidemiology & Evolutionary Genomics. Orlando, FL. 2013 Aug 21-23.
47. Strategic Plan for the Treatment of Hepatitis C National Health System. General Secretary of Health and Consumers. Spain. 2015 May 21. Hepatitis C in the UK 2015 report. Public Health England. 2015 July.
48. Hepatitis C in the UK 2015 report. Public Health England. 2015 July.
49. ClinicalTrials.gov, U.S. National Library of Medicine. URL: <https://clinicaltrials.gov>. Дата обращения: 20.07.17
50. Никитин И. Г., Чуланов В. П. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2016; 1: 4-11.
51. Доклад о результатах оценки доступности лекарственных препаратов на основе анализа потребительских цен и ценообразования на лекарственные препараты в Российской Федерации (в том числе в разрезе субъектов Российской Федерации) и на сопоставимых рынках стран, в том числе входящих в СНГ. Европейский союз и БРИКС, ФАС России. 2013. URL: http://www.fas.gov.ru/analyticalmaterials/analytical-materials_31072.html. Дата обращения: 20.07.17
52. Мельникова Л. С., Федяев Д. В., Герасимова К. В. Инновационные методы лекарственного обеспечения: соглашения о разделении рисков. Злокачественные опухоли. 2016; 4 (1S): 99-102.
53. Федяев Д. В., Федяев Д. В., Максимова Л. В., Омеляновский В. В. Роль оценки технологий в здравоохранении, систем возмещения и ценообразования в соглашениях о разделении рисков. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2014; 3: 25-31.
54. Медси – сеть клиник. URL: <https://medsi.ru/about/press-centr/news/medsi-vklyuchaetsya-v-risk-shering/>. Дата обращения: 20.07.17
55. Попович Л. Д. Организация здравоохранения. Анализ мирового опыта внедрения моделей разделения рисков (Risk-sharing schemes) для повышения доступности инновационной лекарственной терапии. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2013; 2: 8-14.

References:

1. Clinical recommendations of the International Association of Infectious Diseases Specialists ("IASO") – 2016. Chronic viral hepatitis C in adults [*Klinicheskie rekomendatsii Mezhdunarodnoi assotsiatsii spetsialistov v oblasti infektsii («MASOI»*) – 2016 g. *Khronicheskii virusnyi gepatit C u vzroslykh* (in Russian)].
2. Simmons B. et al. Long-Term Treatment Outcomes of Patients Infected with Hepatitis C Virus: A Systematic Review and Meta-analysis of the Survival Benefit of Achieving a Sustained Virological Response. *Clin Infect Dis.* 2015; 61 (5): 730-40.
3. Yaroshenko E. B., Moisyuk Ya. G. *Transplantologiya* (in Russian). 2010; 1: 112-114.
4. Got'e S. V., Moisyuk Ya. G., Poptsov V. N., Kornilov M. N., Yaroshenko E. B., Pogrebniichenko I. V., Moisyuk L. Ya., Sushkov A. I., Malinovskaya Yu. O., Tsoi D. L. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov* (in Russian). 2014; 16 (3): 45-53.
5. Kornilova E., Kornilov M., Moisyuk Ya., Gautier S. Evaluation Of Results HCV Treatment After Liver Transplantation. *Transplantation.* May 2016; 100 (5S): 181.
6. Kornilova E., Tsiurlnikova O., Kornilov M., Gautier S. HCV treatment after liver transplantation 2006-2016: result assessment. *Transplantation.* July 2016; 100 (7S): 573.
7. EUROPEAN LIVER TRANSPLANT REGISTRY. URL: <http://www.eltr.org/Specific-results-by-disease.html>. Accessed: 20.07.17
8. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *Journal of Hepatology.* AASLD and IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2016.
9. Mauss S., Buggish P., Boker K. H. W., Schott E., Klinker H., Gunther R. Treatment outcomes for hepatitis C genotype 1 infection with direct acting antivirals: data from the German Hepatitis C Registry. *Journal of Hepatology.* 2016; 64: 820.
10. Sulkowski M. S., Vargas H. E., Di Bisceglie A. M., Kuo A., Reddy K. R., Lim J. K. et al. Effectiveness of simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, in real-world patients with HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology.* 2016; 150: 419-429.
11. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2011; 55: 245-264. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal Of Hepatology.* 2014; 60: 392-420.
12. Report on the incidence of viral hepatitis B and C in the Russian Federation FBUN CRI Epidemiology Rospotrebnadzor 2016 [*Otchet po zabolevaemosti virusnymi gepatitami B i C v Rossiiskoi Federatsii FBUN TsNII Epidemiologii Rospotrebnadzora 2016 g.* (in Russian)]
13. Petruzziello A. et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: an up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World Journal of Gastroenterology.* 2016 September 14; 22 (34): 7824-7840.
14. Nikitin I., Popovich L. D., Potapchik E. G. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy* (in Russian). 2015; 6: 9-13.
15. Shestakova I., Popovich L. D., Potapchik E. G., Blokhina N. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy* (in Russian). 2016; 2: 15-24.
16. Afdhal N. et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2014; 370 (16): 1483-93.
17. Afdhal N. et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2014; 370 (20): 1889-98.
18. Jacobson I. M., McHutchison J. G., Dusheiko G. et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011; 364: 2405-16.
19. Manns M et al. *The Lancet.* 2-8 August 2014; 384 (9941): 414-426.

20. Kwo P. et al. *Hepatology*. 2016 Aug; 64 (2): 370-80. DOI: 10.1002/hep.28467. Epub 2016 Mar 22.
21. Manns M. et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet*. 2014; 384: 1597-1605.
22. Sulkowski M. S. et al. *The New England Journal of Medicine*. 2014; 370: 211-221.
23. Kowdley K. et al. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1879-88.
24. Afdhal N. et al. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1889-98.
25. Afdhal N. et al. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1483-93.
26. Andreone P. et al. *Gastroenterology*. August 2014; 147 (2): 359-365.
27. Ferenci P. et al. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1983-1992.
28. Zeuzem S. et al. *Ann Intern Med*. 2015; 163 (1): 1-13.
29. Feld J. et al. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2599-607.
30. Cousien A. et al. Hepatitis c treatment as prevention of viral transmission and liver-related morbidity in persons who inject drugs. *Hepatology*. 2015; 63 (4): 1090-101.
31. International Monetary Fund. Download entire World Economic Outlook database. Washington (DC): International Monetary Fund. 2015.
32. Tarn Y. H., Hu S., Kamae I., Yang B. M., Li S. C., Tangcharoensathien V., Teerawattananon Y., Limwattananon S., Hameed A., Aljunid S. M., Bapna J. S. Health-care systems and pharmaco-economic research in Asia-Pacific region. *Value Health*. 2008 Mar; 11 (1): 137-55.
33. Hoofnagle J. H., Sherker A. H. N. Therapy for hepatitis C – the costs of success. *Engl J Med*. 2014 Apr 17; 370 (16): 1552-3.
34. Lim S. G., Amarapurkar D. N., Chan H. L., Crawford D. H., Gane E. J., Han K. H., Ahn S. H., Jafri W., Jia J., Kao J. H., Lesmana L. A., Lesmana C. R., Mohamed R., Phiet P. H., Piratvisuth T., Sarin S. K., Sollarno J. D., Eguchi Y., Mahtab M. A., Lee K. H. Reimbursement policies in the Asia-Pacific for chronic hepatitis B. *Hepatol Int*. 2015 Jan; 9 (1): 43-51.
35. Gilead Sciences. Chronic hepatitis C treatment expansion: generic manufacturing for developing countries. Foster City (CA): Gilead. 2009.
36. Suthar A. B., Harries A. D. A public health approach to hepatitis C control in low- and middle-income countries. *PLoS Med*. 2015 Mar; 12 (3): e1001795.
37. Wei L., Lok A. S. Impact of new hepatitis C treatments in different regions of the world. *Gastroenterology*. 2014 May; 146 (5): 1145-50.e1-4.
38. AASLD-IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. URL: <http://hcvguidelines.org/>. Accessed: 20.07.17
39. US GAO. An overview of approaches to negotiate drug prices used by other countries and US private payers and federal programs, 2015.
40. U.S. Congressional Budget Office. Prescription drug pricing in the private sector. 2015.
41. Saag M. S. Editorial Commentary: Getting Smart in How We Pay for HCV Drugs: KAOS vs CONTROL. *Clin. Infect. Dis*. 2015; 61 (2): 169-170.
42. US Senate Committee on Finance. The Price of Sovaldi and its impact on the U. S. *Health Care System*. 2016.
43. Alison D. Marshall. Restrictions for reimbursement of interferon-free direct acting antiviral therapies for HCV infection in Europe. *Journal of Hepatology*. 2017; 66: 95-96.
44. Marshall A. Late breaker poster session EASL 2017. Australia. Abstract: Restrictions for reimbursement of interferon-free direct-acting antiviral therapies for HCV infection in Europe. (LBP-505).
45. IMS INSTITUTE FOR HEALTHCARE INFORMATICS. URL: https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/IIHI_Comparison_of_HepatitisC_Treatment_Costs.pdf. Data obrashcheniya:
46. Ciccozzi M. Phylogeny and phylodynamic of Hepatitis C in Italy. Paper presented at International Conference on Epidemiology & Evolutionary Genomics. Orlando, FL. 2013 Aug 21-23.
47. Strategic Plan for the Treatment of Hepatitis C National Health System. General Secretary of Health and Consumers. Spain. 2015 May 21. Hepatitis C in the UK 2015 report. Public Health England. 2015 July.
48. Hepatitis C in the UK 2015 report. Public Health England. 2015 July.
49. ClinicalTrials.gov, U.S. National Library of Medicine. URL: <https://clinicaltrials.gov>. Accessed: 20.07.17
50. Nikitin I. G., Chulanov V. P. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. Aktual'nye voprosy* (in Russian). 2016; 1: 4-11.
51. Report on the results of the evaluation of the availability of drugs based on the analysis of consumer prices and drug pricing in the Russian Federation (including in the context of the subjects of the Russian Federation) and in comparable markets of countries, including those in the CIS. European Union and BRICS, FAS Russia. 2013. URL: http://www.fas.gov.ru/analyticalmaterials/analytical-materials_31072.html. Accessed: 20.07.17
52. Mel'nikova L. S., Fedyaev D. V., Gerasimova K. V. *Zlokachestvennye opukholi* (in Russian). 2016; 4 (1S): 99-102.
53. Fedyaev D. V., Fedyaev D. V., Maksimova L. V., Omel'yanovskii V. V. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor* (in Russian). 2014; 3: 25-31.
54. Medsi – network of clinics. URL: <https://medsi.ru/about/press-centr/news/medsi-vklyuchaetsya-v-risk-shering/>. Accessed: 20.07.17
55. Popovich L. D. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestnik* (in Russian). 2013; 2: 8-14.

Сведения об авторах:

Корнилова Екатерина Борисовна – к.м.н., врач-терапевт, гастроэнтеролог, ведущий научный сотрудник отдела лекарственного обеспечения и фармакоэкономического анализа ГБУ «ЦКИОМТ ДЗМ». Адрес: ул. Минская, д. 12, корп. 2, Москва, Россия, 121096. E-mail: ekaterinakornilova2017@mail.ru.

Ермолаева Алина Дмитриевна – аспирант кафедры организации и экономики фармации образовательного департамента Института фармации и трансляционной медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048; научный сотрудник научно-клинического ГБУ «ЦКИОМТ ДЗМ». Адрес: ул. Минская, д. 12, корп. 2, Москва, Россия, 121096.

Русанова Марина Геннадьевна – к.м.н., врач-инфекционист, и.о. заведующего консультативно-диагностическим отделением Центра по лечению хронических вирусных гепатитов ГБУЗ ИКБ№1 ДЗМ. Адрес: Волоколамское шоссе, д. 63, Москва, Россия, 125367.

Андреев Дмитрий Анатольевич – к.б.н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУ «ЦКИОМТ ДЗМ». Адрес: ул. Минская, д. 12, корп. 2, Москва, Россия, 121096.

Давыдовская Мария Вафаевна – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997; заместитель главного внештатного специалиста невролога ДЗ города Москвы, зам. директора по науке ГБУ «ЦКИОМТ ДЗМ». Адрес: ул. Минская, д. 12, корп. 2, Москва, Россия, 121096. E-mail: mdavydovskaya@gmail.ru.

Ермолаева Татьяна Николаевна – зав. отделом лекарственного обеспечения и фармакоэкономического анализа ГБУ «ЦКИОМТ ДЗМ». Адрес: ул. Минская, д. 12, корп. 2, Москва, Россия, 121096.

Покатило Анна Геннадьевна – младший научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУ «ЦКИОМТ ДЗМ». Адрес: ул. Минская, д. 12, корп. 2, Москва, Россия, 121096.

Полякова Ксения Игоревна – младший научный сотрудник отдела лекарственного обеспечения и фармакоэкономического анализа ГБУ «ЦКИОМТ ДЗМ». Адрес: ул. Минская, д. 12, корп. 2, Москва, Россия, 121096.

Дубовцева Виктория Алексеевна – научный сотрудник отдела лекарственного обеспечения и фармакоэкономического анализа ГБУ «ЦКИОМТ ДЗМ». Адрес: ул. Минская, д. 12, корп. 2, Москва, Россия, 121096.

Кокушкин Константин Александрович – директор ГБУ «ЦКИОМТ ДЗМ». Адрес: ул. Минская, д. 12, корп. 2, Москва, Россия, 121096.

Девяткин Андрей Викторович – д.м.н. главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы»; главный внештатный специалист по инфекционным болезням. Адрес: Волоколамское шоссе, д. 63, Москва, Россия, 125367.

About the authors

Kornilova Ekaterina Borisovna – MD, PhD, Specialist in Internal Diseases and Gastroenterology, Leading researcher at the Department of Drug Supply and Pharmacoeconomic Analysis, SBI "CTHTAC MDH". Address: Minskaya ul., 2-12, Moscow, Russia, 121096.

Ermolaeva Alina Dmitrievna – Postgraduate student at the Department of Pharmacoeconomics, the Department of education of the Institute of pharmacy and translational medicine, the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119048; Research Scientist at the Department of clinical research, SBI "CTHTAC MDH". Address: Minskaya ul., 2-12, Moscow, Russia, 121096.

Rusanova Marina Gennadevna – MD, PhD, specialist in Infectious disease, Deputy chief of the Department of Consultation and Diagnostics, the Center for the treatment of chronic viral hepatitis SBIH IDC No. 1 MDH. Address: Volokolamskoe shosse, 63, Moscow, Russia, 125367.

Andreev Dmitri Anatolevich – PhD, Leading researcher at the Department of clinical research, SBI "CTHTAC MDH". Address: Minskaya ul., 2-12, Moscow, Russia, 121096.

Davydovskaya Mariya Vafaevna – MD, PhD, Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997; Deputy Chief Neurologist at the Department of Public Health of the City of Moscow, Deputy Director for Science, Center for Clinical Research and Evaluation of Medical Technologies of the Moscow City Health Department. Address: ul. Minskaya, 12-2, Moscow, Russia, 121096. E-mail: mdavydovskaya@gmail.ru.

Ermolaeva Tatiana Nikolaevna – Head of the Department of Drug Supply and Pharmacoeconomic Analysis, SBI "CTHTAC MDH". Address: Minskaya ul., 2-12, Moscow, Russia, 121096.

Pokatiло Anna Gennadevna – Research Scientist with the Department of clinical research, SBI "CTHTAC MDH". Address: Minskaya ul., 2-12, Moscow, Russia, 121096.

Pol yakova Kseniya Igorevna – Research Scientist with the Department of Drug Supply and Pharmacoeconomic Analysis, SBI "CTHTAC MDH". Address: Minskaya ul., 2-12, Moscow, Russia, 121096.

Dubovtseva Viktoria Alekseevna – Research Scientist with the Department of Drug Supply and Pharmacoeconomic Analysis, SBI "CTHTAC MDH". Address: Minskaya ul., 2-12, Moscow, Russia, 121096.

Kokushkin Konstantin Aleksandrovich – Director, SBI "CTHTAC MDH". Address: Minskaya ul., 2-12, Moscow, Russia, 121096.

Devyatkin Andrey Viktorovich – MD, Physicia-in-Chief, the SBI "Infectious disease clinics №1, the Department of Healthcare at the city of Moscow, Chief expert-consultant on infectious diseases. Address: Volokolamskoe shosse, 63, Moscow, Russia, 125367.

Особенности симуляционного моделирования при оценке клинико-экономических исходов сахарного диабета 1-го и 2-го типов

Мосикян А. А.¹, Чжао В.², Галанкин Т. Л.², Колбин А. С.^{2,3}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Резюме

При симуляционном моделировании течения сахарного диабета (СД) исследователь нередко сталкивается с рядом сложностей, обусловленных коморбидностью в популяции, выбором моделируемых конечных точек и обоснованного горизонта моделирования. **Цель исследования** – провести обзор современных подходов и математических методов, применяемых при построении симуляционных моделей в диабетологии. **Материалы и методы.** Поиск релевантных источников по текстовой базе данных PubMed с помощью встроенных поисковых систем сетей ResearchGate и Mendeley, а также на электронных ресурсах ключевых регуляторов в области фармакоэкономических исследований и математического моделирования в медицине. **Результаты.** В настоящем обзоре представлены обновленные сведения о валидности широко известных моделей, о возможности экстраполяции результатов моделей для СД 2-го типа на популяцию СД 1-го типа, а также приведены комментарии к требованиям Американской диабетологической ассоциации к моделям СД с акцентом на клиническую релевантность моделей. В обзоре также приведены существующие математические подходы к моделированию изменения уровня гликированного гемоглобина, индекса массы тела, количества ожидаемых лет качественной жизни – для СД 1-го и 2-го типов. **Заключение.** Несмотря на значительные успехи в математическом моделировании СД, существующие подходы к симуляционному моделированию не всегда релевантны для СД в целом или для решения конкретных задач в частности, а выход на рынок новых гипогликемических препаратов, улучшающих сердечно-сосудистые прогнозы, требует создания принципиально новых моделей.

Ключевые слова

Сахарный диабет, фармакоэкономика, симуляционное моделирование.

Статья поступила: 17.08.2017 г.; в доработанном виде: 28.09.2017 г.; принята к печати: 19.10.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Мосикян А. А., Чжао В., Галанкин Т. Л., Колбин А. С. Особенности симуляционного моделирования при оценке клинико-экономических исходов сахарного диабета 1-го и 2-го типов. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2017; 10 (3): 47-58. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.3.047-058.

DECISION MODELLING FOR THE EVALUATION OF DIABETES OUTCOMES

Mosikian A. A.¹, Galankin T. L.², Zhao W.², Kolbin A.^{2,3}

¹ Federal Almazov North West Medical Research Centre, Saint Petersburg

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, Saint-Petersburg

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg

Summary

The process of decision modelling in diabetes mellitus (DM) is often complicated by comorbidity among diabetic patients, complexity of endpoint selection, and unclear time horizons. **Aim.** To review the available recommendations, relevant methods and mathematical approaches

to decision modelling in DM. **Materials and Methods.** We searched through the PubMed database using the ResearchGate and Mendeley networks; we also collected data from the websites of the key opinion leaders in the field of pharmacoeconomics and decision modelling. **Results.** This review contains up-to-date information on the validity of the most common DM decision models and on the validity of extrapolating the type 2 DM models to patients with type 1 DM. We also provide some clinically relevant comments on the American Diabetes Association's requirements concerning the decision models in DM. The review incorporates data on the current mathematical approaches to modelling the changes in glycated hemoglobin levels, the body mass index and the quality-adjusted life expectancy – for both type 1 and type 2 DM. **Conclusion.** Despite recent successes in DM decision modelling, the existing approaches are not always relevant to some groups of DM patients or to some aspects of the disease. Thus, the use of the novel anti-diabetic drugs (liraglutide, semaglutide, empagliflozin) capable of significantly reducing cardiovascular risks in DM patients, require new approaches to decision modelling in diabetes mellitus.

Key words

Diabetes mellitus, health economic evaluation, decision modelling

Received: 17.08.2017; **in the revised form:** 28.09.2017; **accepted:** 19.10.2017.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Mosikian A. A., Galankin T. L., Zhao W., Kolbin A. S. Decision modelling for the evaluation of diabetes outcomes. PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya]. 2017; 10 (3): 47-58 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.3.047-058.

Corresponding author

Address: ul. L'va Tolstogo, 6-8, St. Petersburg, Russia, 197022.

E-mail address: alex.kolbin@mail.ru (Kolbin A. S.).

Введение

В настоящее время на территории Российской Федерации врач-эндокринолог работает с 24 международными непатентованными наименованиями (МНН) синтетических гипогликемических средств за исключением инсулинов и с не менее чем 10 формами аналогов инсулина [1]. Тогда как основное различие инсулинов состоит прежде всего в их фармакокинетических характеристиках, прочие гипогликемические средства имеют различный механизм действия и, как следствие, различные показания и противопоказания в зависимости от класса лекарственного средства (ЛС). Кроме того, новые сахароснижающие ЛС, относящиеся к классам инкретиномиметиков и ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа, также обладают доказанными эффектами на сердечно-сосудистую систему и фильтрационную функцию почек при сахарном диабете [2-4].

Особенности течения сахарного диабета (ассоциированная сердечно-сосудистая патология, периферическая и автономная нейропатия, дислипидемия и ее последствия) приводят к необходимости обращения к достаточно сложному моделированию как для расчета ожидаемых суммарных затрат при использовании той или иной лекарственной комбинации, так и для прогнозирования клинической эффективности применения лекарственных средств в различных субпопуляциях пациентов. Настоящий обзор содержит сведения о предпочтительных подходах к симуляционному моделированию в диабетологии с акцентом на клиническую релевантность моделей, обсуждение ключевых моментов требований Американской диабетологической ассоциации к моделям СД, а также значительное количество отсылок к валидным математическим решениям для прогнозирования изменения показателей конечных точек в горизонте моделирования [5].

Цель исследования – провести обзор современных подходов и математических методов, применяемых при построении симуляционных моделей в диабетологии, на основании международных регуляторных требований и рекомендаций, материалов экспертных сообществ, обзоров литературы и систематических обзоров, а также полнотекстовых оригинальных статей и материалов конференций.

Материалы и методы

Поиск обзоров литературы и систематических обзоров, а также полнотекстовых статей и материалов конференций производился по текстовой базе данных «PubMed» и с помощью поисковой системы «Google» с использованием следующих поисковых запросов: «(diabetes) and (decision model*) and ((HbA_{1c}) or (BMI) or (hypoglycemia) or (QALY) or (QALE)) and (prediction))» и «(сахарный диабет) and (симуляционное моделирование) and ((HbA_{1c}) or (ИМТ) or (гипогликемия) or (QALY) or (QALE))». В найденных релевантных обзорах и систематических обзорах дополнительно просматривали списки литературы на предмет релевантных оригинальных статей или материалов конференций. Дополнительно производился поиск материалов по фамилиям авторов всех найденных релевантных статей по текстовой базе данных «PubMed» с помощью встроенных поисковых систем сетей «ResearchGate» и «Mendeley», а также с использованием внутреннего поиска по журналу «Value in Health», поскольку этот журнал является специализированным в области фармакоэкономических исследований и симуляционного моделирования, но не реферируется базой данных «PubMed». Для проведения обзора математических методов использовались все найденные обзоры и систематические обзоры на русском и английском языках, а также все релевантные полнотекстовые статьи и материалы конференций вне зависимости от языка, на котором они были написаны. Поиск международных регуляторных требований и рекомендаций осуществлялся на интернет-сайтах Международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR) [6] и Американской диабетологической ассоциации (ADA) [7] и в руководстве «ISPOR» по проведению симуляционного моделирования [8].

Результаты

Основные подходы к построению симуляционных моделей (СМ) в диабетологии

Симуляционные модели, используемые для экономической оценки изучаемого вмешательства, в большинстве случаев базируются на данных «среднего пациента» и реализуются посредством моделирования когорты пациентов – группы пациентов, чьи

показатели незначительно отклоняются от таковых у «среднего пациента». Когортное моделирование обычно применяют в том случае, когда важна только вероятность наступления исхода, а изменениями характеристик пациентов с течением времени можно пренебречь, так как они не повлияют на исход [8]. Подобная ситуация возможна, например, при моделировании двух медицинских технологий [9], прямое сопоставление которых было ранее проведено в рандомизированных клинических испытаниях (РКИ).

Когортное моделирование в диабетологии основано на марковском моделировании, которое представляет весь процесс в виде вероятностей переходов из одного дискретного состояния в другое в течение регламентированного временного интервала (марковского цикла) [10]. При марковском моделировании состояние системы в каждой последующей временной точке зависит только от ее состояния в предыдущей временной точке. Долговременная память в марковской цепи отсутствует, что не позволяет учитывать длительные эффекты прошедших событий. Это является основным ограничением подхода. Данный недостаток может быть искусственно исправлен с помощью включения в модель дополнительных состояний, а также за счет изменения переходных вероятностей в зависимости от количества марковских циклов [8]. Когортное моделирование становится невозможным в том случае, если риск наступления исследуемого исхода зависит от базовых индивидуальных характеристик пациента. Для преодоления этого ограничения используют микросимуляционный подход, в котором каждый пациент моделируется индивидуально. Основным преимуществом данного подхода является возможность учесть изменения характеристик моделируемых пациентов во времени, а ключевым отличием от когортного моделирования – ярко выраженный акцент непосредственно на развитии заболевания, тогда как прогнозирование доли пациентов с наступившим исходом в данном случае остается вторичным [8,11]. Все это позволяет использовать микросимуляционные модели не только для фармакоэкономической оценки медицинского вмешательства, но и для решения целого ряда вопросов, касающихся клинического прогноза для пациента с сахарным диабетом (СД).

Микросимуляционное моделирование также, как и когортное, может быть основано на использовании марковских циклов (модели «ЕCHO» [12] и «CORE» [13,14]), но может опираться и на другие математические подходы. Наиболее широко используемым из них является дискретное моделирование – вид имитационного нециклического моделирования, основанного на использовании равных временных интервалов (дискретно-временное, модели «UKPDS OM2» [15], «JADE» [16] и «EAGLE» [17]) или хронологической последовательности событий (дискретно-событийное, крайне редко применяемое при моделировании СД). Дискретное микросимуляционное моделирование позволяет учесть влияние ранее произошедших событий на изменяющиеся во времени риски наступления интересующих исходов [18]. Первая дискретная модель СД, прошедшая процедуру валидации для популяции российских пациентов, была представлена в 2013 г. [19].

Другой подход к микросимуляционному моделированию – моделирование с использованием дифференциальных уравнений по переменной времени [20], примером которого в диабетологии является модель «Archimedes» [21]. Этот подход позволяет учесть взаимовлияние сопутствующих заболеваний и непрерывность воздействия факторов риска, но в то же время его считают наиболее математически сложным, и, вероятно, избыточным для фармакоэкономических исследований, вследствие чего используют преимущественно для клинического, но не для экономического моделирования [18]. Тем не менее, микросимуляционный подход имеет ряд недостатков и ограничений, основным из которых является потребность в значительном количестве исходных данных [8,11]. Так, например, у пациентов с СД риск наступления сердечно-сосудистых осложнений зависит от возраста, в котором был установлен диа-

гноз, а также от этнической принадлежности пациента, его пола, индекса массы тела, уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и артериального давления, концентрации общего холестерина и липопротеидов высокой плотности, курения и анамнеза фибрилляции предсердий, заболеваний периферических сосудов на момент постановки диагноза и анамнеза осложнений сахарного диабета [15,22]. Уже существующие модели СД учитывают многие из этих факторов и могут быть взяты за основу в неизменном виде для проведения сравнительного анализа «затраты-эффективность» тех лекарств, которые не оказывают статистически значимого влияния на риск сердечно-сосудистых осложнений. Однако, для новых сахароснижающих ЛС (лираглутид [23], семаглутид [24], эмпаглифлозин [25]) может потребоваться создание новых моделей, основанных на анализе значительного количества индивидуальных данных, которыми большинство исследователей не располагает. Другим ограничением микросимуляционного моделирования является потребность в значительных вычислительных мощностях, с которой сталкивается исследователь при завершении построения модели. Эта потребность связана с необходимостью проведения двухэтапного вероятностного анализа чувствительности для большого количества моделируемых пациентов (от 1000 до 10000 микросимуляций в модели), без которого не обходится ни одна микросимуляционная модель заболевания [8].

Требования к симуляционным моделям СД и сложности при их выполнении

В 2004 г. Американской диабетологической ассоциацией был разработан перечень особых требований к симуляционным моделям СД, который до настоящего момента не пересматривали и не изменяли. В этот перечень вошли семь условий [26]:

1. Горизонт моделирования, достаточный для развития осложнений и летальных исходов. Результаты систематического обзора существующих моделей СД 1-го типа формируют рекомендацию о не менее, чем тридцатилетнем горизонте моделирования [11], однако многие гипогликемические ЛС, широко представленные в клинической практике в настоящее время, еще не имеют данных по результатам долгосрочного применения в силу своей относительной новизны. В то же время, при меньшем горизонте моделирования исследователь в большинстве случаев не может ожидать значимых различий в частоте наступления сердечно-сосудистых осложнений или летальных исходов и будет вынужден обращаться к суррогатным конечным точкам оценки эффективности медицинского вмешательства (уровень гликированного гемоглобина) [27] и игнорировать показатель ожидаемой продолжительности жизни, что противоречит одному из условий, выдвинутых Американской диабетологической ассоциацией [26].

ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России уточняет лишь то, что для ЛС, применяющихся пожизненно, временной горизонт моделирования может быть ограничен конкретным временным периодом [28], предоставляя исследователю право самостоятельного решения данного вопроса при условии достаточного обоснования выбранной длительности горизонта моделирования. Другими ограничениями использования длительного горизонта моделирования являются повышение уровня HbA_{1c} у пациентов с течением времени [29] и, как следствие, необходимость интенсификации (изменения) гипогликемической терапии через относительно небольшой промежуток времени (в пределах нескольких лет) в рутинной клинической практике.

Практикующие врачи, использующие симуляционные модели в качестве одного из инструментов обоснования выбора стратегии терапии, также не имеют потребности в длительном горизонте моделирования, чаще обращаясь к временному периоду в 1-2 года и предпочитая вносить в модель данные пациента в виде входных параметров заново при каждой необходимости пересмотра назначаемой терапии.

Таким образом, выбор горизонта моделирования должен в первую очередь отвечать целям построения симуляционной модели и запросам потребителя конечного продукта – анализируемых исходов. Фармакоэкономическая модель при этом может быть как самостоятельным продуктом, так и адаптацией модели клинического течения заболевания. Горизонт моделирования должен быть адекватен имеющимся данным по использованию тех или иных медицинских вмешательств: при моделировании эффектов инсулинотерапии, бигуанидов или ЛС сульфонилмочевины возможно использование более чем тридцатилетнего горизонта, тогда как при моделировании исходов применения новых гипогликемических ЛС (агонистов глюкагоноподобного пептида 1 или ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа) такой горизонт моделирования в настоящее время может оказаться нецелесообразным.

2. Осложнения, включенные в модель, должны относиться к различным системам органов, а влияние развития какого-либо осложнения на риски других осложнений (например, манифестация ишемической болезни сердца в форме стабильной стенокардии и острый инфаркт миокарда) не должно игнорироваться при построении модели.

3. Должно учитываться влияние назначаемых лекарственных средств, в т.ч. и назначаемых для лечения сопутствующих заболеваний (например, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента), на моделируемые исходы.

4. Ожидаемая продолжительность жизни и качество жизни (например, QALYs – количество лет жизни с поправкой на ее качество [30]) должны быть среди моделируемых исходов.

5. Спектр моделируемых затрат (прямые и косвенные (непрямые)) должен быть определен и описан до начала построения симуляционной модели. Некоторые осложнения СД, например, слепота вследствие диабетической ретинопатии, требуют минимальных прямых медицинских затрат, но влекут за собой значительные косвенные затраты, тогда как потребность в гемодиализе вследствие развития терминальной почечной недостаточности приводит к существенным прямым медицинским затратам.

6. По возможности должен учитываться период от манифестации СД до постановки диагноза. Данное условие касается прежде всего сахарного диабета 2-го типа, когда от развития хронической гипергликемии до обращения к эндокринологу проходит от нескольких месяцев до нескольких лет. По данным проведенного в Российской Федерации исследования NATION, 54% пациентов с СД 2-го типа не знали, что у них имеется гипергликемия до тех пор, пока не были скринированы в рамках исследования [31], а среди пациентов с ранее диагностированной сердечно-сосудистой патологией без документально подтвержденного сахарного диабета 14% имели СД по результатам проведенного перорального глюкозо-толерантного теста [32]. Данный фактор имеет важное значение при моделировании исходов СД в связи с известным феноменом метаболической (гипергликемической) памяти: длительно сохраняющаяся гипергликемия, по поводу которой пациенты с недиагностированным диабетом не получают лечения, приводит к необратимому образованию конечных продуктов избыточного гликозилирования (поврежденных белков и нуклеиновых кислот), которые играют ключевую роль в развитии осложнений СД и в их прогрессировании, независимо от текущего уровня гликемии [33]. Тем не менее, фармакоэкономические исследования в большинстве случаев не нуждаются в подобной детализации и могут быть выполнены с использованием симуляционных моделей, начальной точкой которых является постановка диагноза или время назначения исследуемого медицинского вмешательства, а уже существующие осложнения СД вносятся в модель как входные параметры с вероятностью их наличия, равной их распространенности в популяции с учетом длительности течения СД у моделируемых пациентов. Данное допущение представ-

ляется возможным, поскольку неизвестная длительность персистенции гипергликемии и наличие осложнений СД при постановке диагноза является распространенной ситуацией в рутинной клинической практике, однако оно должно быть описано в ограниченных фармакоэкономическом исследовании или симуляционной модели клинического течения СД.

7. Особенное внимание необходимо уделить критериям постановки диагноза, применявшимся в популяциях, данные которых использовались для формирования входных параметров симуляционной модели. Данное требование связано с пересмотром и изменением критериев диагноза СД в течение последних десятилетий, что может приводить к некорректному выбору диапазона входных параметров при использовании баз данных более ранних исследований.

Симуляционное моделирование изменения уровня гликированного гемоглобина и сердечно-сосудистого риска при СД 2-го типа

Среди всех факторов, которые могут влиять на кумулятивный риск сердечно-сосудистых осложнений СД, уровень HbA_{1c} является, несомненно, одним из наиболее значимых. Данный показатель позволяет произвести скрининг качества контроля гликемии и его, наряду с частотой гипогликемических эпизодов, относят к ключевым при принятии решения о назначении, изменении или отмене гипогликемической терапии [34]. При этом уровень HbA_{1c} при начале лечения считают значимым прогностическим фактором стоимости болезни, положительно коррелируя с суммарными затратами на терапию СД и его осложнений в течение жизни пациента [34].

Выраженность снижения уровня HbA_{1c} является еще одним высоко значимым фактором для прогнозирования развития сердечно-сосудистых осложнений. Этот показатель положительно коррелирует со снижением риска наступления событий, включенных в стандартизированную комбинированную первичную конечную точку (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и, в некоторых исследованиях, госпитализация по поводу сердечной недостаточности) [4]. При анализе ранее опубликованных регрессионных уравнений для прогнозирования сердечно-сосудистого риска при сахарном диабете 2-го типа McEwan и соавт. определили, что снижение уровня гликированного гемоглобина на 10% от исходного уровня в среднем уменьшает риск достижения пациентом первичной конечной точки на 6,4% [35]. Широко используемая валидированная модель IMS Core Diabetes Model (CDM) [36] дополняет понимание гипогликемического эффекта получаемой пациентами терапии и в среднем прогнозирует снижение относительного риска развития сердечно-сосудистых осложнений на 7,5% при абсолютном снижении уровня HbA_{1c} на 0,5% и снижение относительного риска на 9,0 и 10,6% при снижении уровня HbA_{1c} на 1,0 и 1,5% соответственно [37].

При моделировании изменения уровня гликированного гемоглобина при СД 2-го типа чаще всего используются уравнения, полученные при анализе данных когорты исследования UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) [38]. Пациенты, принимавшие участие в этом исследовании, имели впервые установленный диагноз СД 2-го типа и удовлетворительный контроль заболевания (средний уровень HbA_{1c} на старте лечения составил 7,1%), что значительно ограничивает использование данных, полученных при наблюдении за этой когортой [29]. Поскольку СД – это непрерывно прогрессирующее заболевание, при длительном неизменном лечении уровень гликированного гемоглобина будет неизбежно повышаться с течением времени [39]. Несмотря на рекомендации по интенсификации гипогликемической терапии при достижении уровня HbA_{1c} значения в 7,5% [40,41], в рутинной клинической практике интенсификация происходит значительно позже [42], что проявляется длительно сохраняющейся хронической гипергликемией и, как следствие, более

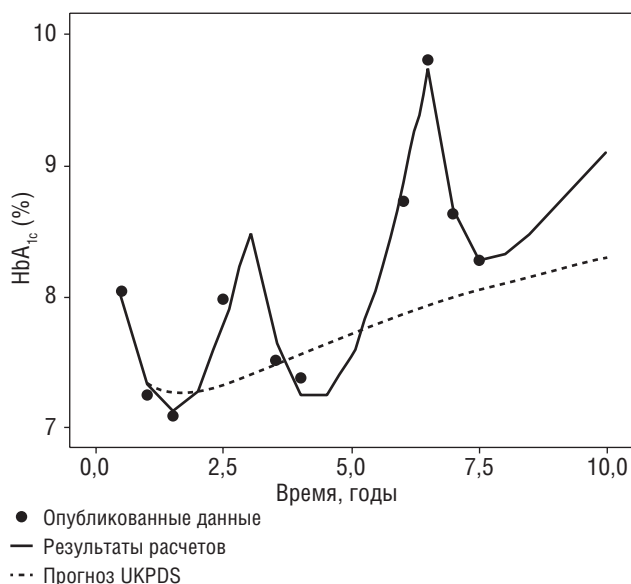


Рисунок 1. Прогноз изменения уровня гликированного гемоглобина у пациента с СД 2-го типа [29].

Figure 1. Prediction of changes in the level of glycated hemoglobin in a patient with type 2 diabetes [29].

высоким уровнем HbA_{1c} по сравнению с уровнем, прогнозируемым по данным когорты UKPDS [43].

McEwan и соавт. проанализировали данные 68 работ по изучению течения СД 2-го типа, опубликованных с 2005 по 2015 г., в которых содержалась информация об уровне HbA_{1c} на старте гипогликемической терапии и/или о его изменениях на протяжении исследования [29]. По результатам анализа было предложено математическое решение дифференциального уравнения для прогнозирования уровня гликированного гемоглобина в различные моменты времени с учетом интенсификации (смены) гипогликемической терапии при повышении уровня HbA_{1c} до критического значения (h_{∞}):

$$h(t) = h_{\infty} + (\sqrt{h_{\infty} - h_0} - \sqrt{h_{\infty} - h_t} + \sqrt{h_0 - h_t}) e^{-\frac{r}{2} \times t},$$

где h_0 – значение HbA_{1c} на старте терапии; $h(t)$ – значение HbA_{1c} в момент времени t ; h_{∞} – критическое значение HbA_{1c} , при котором происходит интенсификация гипогликемической терапии; r – коэффициент снижения уровня HbA_{1c} при заданном эффекте гипогликемической терапии h_1 через заданный момент времени t_1 .

$$r = 2 \times \ln(\sqrt{h_{\infty} - h_t} - \sqrt{h_0 - h_t}) - 2 \times \ln(\sqrt{h_{\infty} - h_t} - \sqrt{h_1 - h_t}).$$

Параметры h_0 , h_1 и h_{∞} могут изменяться исследователем при использовании данной модели. Графическое отображение результатов моделирования в соответствии с полученными уравнениями по сравнению с прогнозом модели UKPDS приведено на **рисунке 1** ($h_0 = 8,27\%$, $h_1 = 0,62\%$ и $h_{\infty} = 9,30\%$) [29]. Калькулятор, созданный McEwan и соавт. на базе MS Excel, доступен в виде сопровождающего файла [44]. Обращение к вышеприведенным уравнениям при прогнозировании изменения уровня гликированного гемоглобина позволяет значительно приблизиться к ситуации, наблюдаемой в рутинной клинической практике, и учесть рекомендации по интенсификации гипогликемической терапии (монотерапия, комбинированная терапия двумя сахароснижающими ЛС, начало инсулинотерапии) [41,45].

Особенности проведения симуляционного моделирования для клинко-экономической оценки исходов инсулинотерапии

Отдельный подход к симуляционному моделированию СД необходим в том случае, если моделируемая стратегия лечения является базис-болюсным режимом инсулинотерапии. Основная

сложность при работе с данной стратегией заключается в том, что до настоящего времени не получены какие-либо математические уравнения, прогнозирующие изменения уровня гликированного гемоглобина и массы тела в зависимости от параметров инсулинотерапии [46]. Причиной этому, вероятнее всего, являются особенности лечения: в рутинной клинической практике пациенты получают терапию «до цели», вследствие чего суммарная доза инсулина не является неизменной: ее и титруют до достижения пациентом его индивидуального целевого уровня HbA_{1c} при минимально возможной частоте развития гипогликемических состояний, тогда как концентрация глюкозы крови может значительно варьировать как в течение суток, так и между периодами наблюдения.

Тем не менее, существуют различные формулы расчета потребности в инсулине в зависимости от параметров пациента [47,48] и, будучи описанными в ограничениях модели, эти расчетные дозы могут использоваться для проведения клинко-экономического анализа. Эти формулы представляют собой произведение массы тела (или идеальной массы тела) и коэффициента (от 0,2 до 0,9 у пациентов старше 18 лет, в зависимости от того, учитывается ли реальная или идеальная масса тела, а также – у различных авторов – в зависимости от возраста пациента, длительности заболевания и качества компенсации СД). При этом 40-50% суммарной дозы приходится на базальный (фоновый) инсулин, и 50-60% дозы – на болюсный инсулин (в соответствии с приемами пищи). Американская ассоциация клинических эндокринологов (ААЕ) рекомендует начинать терапию с 0,1-0,2 Ед/кг базального инсулина при уровне HbA_{1c} менее 8% и с 0,2-0,3 Ед/кг – при уровне более 8%. Суммарная суточная доза на старте при этом должна составлять 0,3-0,5 Ед/кг, из которых половина будет приходиться на базальный, и половина – на болюсный инсулин [49].

Однако следует понимать, что эта расчетная доза является ориентировочной для старта инсулинотерапии и в дальнейшем изменяется эндокринологом на основании данных о суточном колебании глюкозы крови и об уровне гликированного гемоглобина. При этом возможность титрования дозы инсулина не учитывают в большинстве симуляционных моделей, несмотря на то что выраженность набора массы тела при инсулинотерапии является дозозависимой [46], и доза инсулина является фактором, определяющим частоту гипогликемий у пациентов с СД 1-го типа [50].

Инсулинотерапия у пациентов с СД 2-го типа

Willis и соавт. провели линейный регрессионный мета-анализ 69 интервенционных и 22 наблюдательных исследований и определили факторы, которые вносят наибольший вклад в изменение уровня HbA_{1c} и массы тела пациентов с СД 2-го типа при инициации или продолжении инсулинотерапии [46]. Авторами эмпирическим путем было предложено два набора факторов для включения в анализ: основной и дополнительный. К основным факторам были отнесены клинически важные показатели, причинно-следственная связь которых с моделируемыми переменными не вызывала сомнений: уровень гликированного гемоглобина в начале лечения (%), доза инсулина (Ед/кг массы тела), тип инсулина (базальный, болюсный, готовые смеси инсулинов), длительность исследования (недели). Дополнительные факторы имели целью проверить устойчивость оценок, полученных при анализе основных факторов. К дополнительным факторам отнесли: прием пациентом перорального сахароснижающего средства (препаратов сульфонилмочевины, метформина, метформина в сочетании с препаратами сульфонилмочевины и тиазолидиндионами), массу тела пациента, длительность СД, возраст пациента и долю мужчин в когорте [46].

Включение в регрессионный мета-анализ основных факторов показало, что снижение уровня гликированного гемоглобина прямо пропорционально его исходному уровню [51-53] и суммарной дозе инсулина на килограмм массы тела пациента, а также обратно пропорционально длительности наблюдения. По мнению авто-

Фактор	Пациенты, ранее не получавшие инсулинотерапию		Пациенты, ранее получавшие лечение аналогами инсулина	
	r (SE)	p	r (SE)	p
Интерсепт	3,371 (0,659)	<0,001	2,104 (0,842)	0,016
Исходный уровень ГГ (%)	–0,515 (0,079)	<0,001	–0,343 (0,103)	0,002
Суммарная доза инсулина (Ед/кг)	–0,993 (0,252)	<0,001	–1,218 (0,365)	0,002
Суммарная доза инсулина 2 (Ед/кг)	–	–	–0,716 (0,700)	0,31
Использование болюсного инсулина (референс – нет)	–0,212 (0,171)	0,22	–0,120 (0,127)	0,35
Использование премикс-инсулина (референс – нет)	–0,038 (0,092)	0,68	–0,285 (0,136)	0,041
Базисный + болюсный инсулины	–	–	–0,714 (0,183)	<0,001
Длительность наблюдения (недель)	0,004 (0,001)	0,003	0,010 (0,004)	0,014

Таблица 1. Коэффициенты линейного регрессионного мета-анализа для изменения уровня гликированного гемоглобина при включении основных факторов [46].

Примечание: ГГ – гликированный гемоглобин; r – коэффициент линейной регрессии; SE – стандартная ошибка коэффициента линейной регрессии; Интерсепт – точка, в которой модель линейной регрессии пересекает ось ординат (y).

Table 1. Linear regression coefficients for the meta-analysis data on the changing values of glycated hemoglobin (major factors are included) [46].

Note: ГГ is glycated hemoglobin; r – coefficient of linear regression; SE is the standard error of the linear regression coefficient; the Intercept is the point where the linear regression line crosses the y-axis.

ров, коэффициенты основных факторов не подвергались критическому изменению при включении в анализ дополнительных ковариат [46]. Однако нельзя не отметить, что коэффициенты некоторых основных факторов менялись более чем на 50% при включении ковариат, что говорит о значительном объеме неучтенных конфаундеров. В **таблице 1** приведены коэффициенты для основной модели.

Аналогичный линейный регрессионный мета-анализ проведен и для изменения массы тела (**табл. 2**). Показано, что увеличение массы тела пациентов было прямо пропорционально суммарной дозе инсулина как у пациентов, ранее не получавших инсулинотерапию, так у тех, кто ранее получал лечение аналогами инсулина. Набор массы тела у ранее не получавших инсулин пациентов также положительно коррелировал с длительностью наблюдения [46].

Используя аналогичный мета-аналитический подход для частоты развития гипогликемических состояний (нетяжелых – не требующих посторонней помощи, тяжелых, ночных) у пациентов с СД 2-го типа, получающих инсулинотерапию, Willis и соавт. указали на невозможность использования полученных ими результатов для симуляционного моделирования в связи с высокой вариабельностью коэффициентов регрессионного мета-анализа при включении в модель дополнительных факторов [46]. Таким образом, в настоящее время при прогнозировании частоты развития гипогликемических состояний, по-видимому, следует опираться прежде всего на данные мета-анализов о частоте эпизодов в течение

фиксированных временных промежутков для каждого ЛС, а не прибегать к симуляционному моделированию. Тем не менее, существуют уравнения регрессионных моделей, полученные McEwan и соавт. для прогнозирования частоты наступления нетяжелых и тяжелых гипогликемических эпизодов, которые можно использовать при работе с симуляционной моделью [54].

Willis и соавт. указывают на основное ограничение своего мета-аналитического подхода, заключающееся в невозможности использования индивидуальных данных. Возможность получить доступ к исходным базам данных включенных в мета-анализ работ позволила бы значительно повысить статистическую мощность и с большей вероятностью подтвердить выдвинутую гипотезу о факторах, влияющих на частоту гипогликемических эпизодов [46]. Анализ на уровне индивидуальных данных был проведен при обработке результатов Исследования по контролю диабета и его осложнений (Diabetes Control and Complications Trial, DCCT); при этом была выявлена отрицательная корреляция частоты гипогликемических эпизодов с исходным уровнем HbA_{1c} и положительная – с выраженностью снижения уровня HbA_{1c} и с суммарной дозой инсулина на кг массы тела [50], что предполагалось, но не было подтверждено Willis и соавт. для пациентов с СД 2-го типа [46]. Эти же факторы были внесены в выше приведенные регрессионные уравнения для прогнозирования частоты гипогликемических эпизодов McEwan и соавт. [54] и, за исключением влияния типа инсулина на конечный результат, направление корреляцион-

Фактор	Пациенты, ранее не получавшие инсулинотерапию		Пациенты, ранее получавшие лечение аналогами инсулина	
	r (SE)	p	r (SE)	P
Интерсепт	2,188 (1,544)	0,16	1,724 (2,886)	0,55
Вес в начале (кг)	–0,020 (0,019)	0,29	–0,017 (0,033)	0,60
Суммарная доза инсулина (Ед/кг)	3,258 (0,960)	0,001	4,446 (1,059)	<0,001
Использование болюсного инсулина (референс – нет)	0,812 (0,639)	0,21	0,151 (0,456)	0,74
Использование премикс-инсулина (референс – нет)	0,216 (0,331)	0,52	0,727 (0,442)	0,72
Базисный + болюсный инсулины	–	–	0,961 (0,554)	0,96
Длительность наблюдения (недель)	0,010 (0,005)	0,049	0,009 (0,013)	0,52

Таблица 2. Коэффициенты линейного регрессионного мета-анализа для изменения массы тела при включении основных факторов [46].

Примечание: r – коэффициент линейной регрессии; SE – стандартная ошибка коэффициента линейной регрессии; Интерсепт – точка, в которой модель линейной регрессии пересекает ось ординат (y).

Table 2. Linear regression coefficients for the meta-analysis data on the changing values of body weight (major factors are included) [46].

Note: r – coefficient of linear regression; SE is the standard error of the linear regression coefficient; the Intercept is the point where the linear regression line crosses the y-axis.

Показатель	UKPDS-68, % [38]	EDIC, % [58]	PEDC, % [59]
Инфаркт миокарда	2,66	4,10	5,27
Острое нарушение мозгового кровообращения	0,27	0,66	1,01
Ишемическая болезнь сердца	3,88	3,36	3,44
Сердечная недостаточность	0,72	0,58	1,18
Общий риск	7,53	8,70	10,90

Таблица 3. Кумулятивный риск наступления крупных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 1-го типа в 30-летнем горизонте моделирования [57].

Table 3. Cumulative risk of major cardiovascular complications in patients with type 1 diabetes with a 30-year modeling horizon [57].

ной связи для факторов исходного уровня гликированного гемоглобина и выраженности его снижения было таким же, как и в модели для СД 1-го типа.

Инсулинотерапия при СД 1-го типа

При том, что модели прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений при СД 2-го типа являются достаточно многочисленными, подобных моделей для СД 1-го типа достаточно мало, и нередко при проведении симуляционного моделирования СД 1-го типа исследователи экстраполируют данные, полученные для СД 2-го типа [55]. Тем не менее, следует понимать, что несмотря на внешнюю схожесть подхода к лечению и к контролю осложнений, а также практически полную идентичность перечня возможных осложнений, СД 1-го типа и 2-го типа имеют различную патофизиологию, охватывают различные популяции и по-разному влияют на динамику сердечно-сосудистых рисков [56].

McEwan и соавт. произвели сравнение прогнозов сердечно-сосудистых рисков, полученных в моделях, основанных на данных UKPDS 68 [38] – модели, основанной на данных популяции с СД 2-го типа, нередко экстраполируемой на СД 1-го типа [57], на данных EDIC – Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study [58] и на данных PEDC – Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study [59] – двух моделей, основанных на результатах 30-летнего наблюдения за пациентами с СД 1-го типа. Спрогнозированные риски в тридцатилетнем горизонте моделирования приведены в **таблице 3**. Как видно, модель UKPDS-68, основанная на данных пациентов с СД 2-го типа, занижает показатели по всем моделируемым параметрам [57].

В настоящее время при проведении симуляционного моделирования СД 1-го типа все чаще обращаются к IMS Core Diabetes Model (CDM) [36], которая доступна на официальном сайте в версии 9.0, однако уже дополнена результатами 5-летнего наблюдения за сердечно-сосудистыми рисками, по данным Шведского Национального Регистра СД (версия 9.5) [60].

Ожидаемая продолжительность жизни с поправкой на качество жизни

Качество жизни является еще одним показателем, который, согласно рекомендациям Американской диабетологической ассоциации, необходимо учитывать при моделировании [26]. Объективным интегральным показателем, учитывающим одновременно и качество жизни, и ее ожидаемую продолжительность, считают ожидаемую продолжительность жизни с поправкой на качество жизни (Quality-Adjusted Life Expectancy, QALE) [61].

При использовании IMS Core Diabetes Model (CDM) [36] для симуляционного моделирования популяции с СД 2-го типа было получено увеличение числа QALE на 0,059 при снижении уровня гликированного гемоглобина на 0,5%, увеличение числа QALE еще на 0,060 при дополнительном снижении индекса массы тела на 1 кг/м² и еще на 0,122 при дополнительном уменьшении числа эпизодов не тяжелой гипогликемии на два события в год [62]. Дальнейший анализ результатов позво-

лил определить коэффициенты регрессионного уравнения для факторов, оказывающих влияние на QALE при СД 2-го типа.

$$QALE = 26,237 - 0,203 \times (\text{возраст, лет}) - 0,064 \times (\text{ИМТ, кг/м}^2) - 0,015 \times (\text{число эпизодов не тяжелой гипогликемии за 1 год}) - 0,510 \times (\text{число эпизодов тяжелой гипогликемии за 1 год}) - 0,680 \times (\text{HbA}_{1c}, \%) + 0,003 \times (\text{возраст, лет}) \times (\text{HbA}_{1c}, \%) [34].$$

При СД 1-го типа было показано, что снижение HbA_{1c} на 1% приводит к увеличению количества лет качественной жизни (QALYs) на 0,54 года для одного пациента, а снижение массы тела на 3 кг в сочетании с 30% снижением числа эпизодов симптоматической гипогликемии – еще на 0,38 года для одного пациента [63]. Эти данные могут быть использованы в отсутствие информации, полученной при применении сопоставляемых ЛС.

Ограничения в использовании данных рандомизированных клинических испытаний (РКИ) для математического моделирования эффектов лечения

Несмотря на то, что РКИ высокого методологического качества являются ценным источником информации, необходимо провести черту между действенностью (efficacy) и эффективностью (effectiveness) лекарственных средств. Действенность ЛС определяют в «идеальных» условиях РКИ в широко известных клинических центрах при наличии рандомизации пациентов в группы медицинской технологии и плацебо (или рутинной практики), строгого отбора пациентов в соответствии с критериями включения и невключения, при этом нередко имеет место «эффект исследования» (trial effect), состоящий из множества компонентов:

- эффекта лечения (дисбаланса в динамике состояния между группами);
- эффекта протокола (строгого соблюдения протокола лечения, что не всегда происходит на практике);
- эффекта ухода (повышенного внимания медицинского персонала к испытуемым);
- хоторнского эффекта (повышенного интереса к ходу лечения);
- а также эффекта плацебо [9].

В данном контексте действенность, оцененную по результатам РКИ, правомерно воспринимать как максимально возможный эффект приема лекарственного средства [64]. Эффективность ЛС при этом определяют в обстоятельствах рутинной клинической практики, в условиях несовершенного обеспечения пациентов данным лекарственным средством, а также на гетерогенной по возрасту и гендерным особенностям популяции пациентов. Кроме того, в рутинной клинической практике пациенты принимают лекарственные средства различных торговых наименований одного МНН, что потенциально может приводить к незначительным различиям фармакокинетических и фармакодинамических параметров принимаемых лекарственных средств [9]. Кроме того, популяция в РКИ нередко ограничена достаточно строгими критериями включения и невключения, тогда как пациенты в рутинной клинической практике нередко имеют большое количество сопутствующих заболеваний и выходят за пределы популяции в РКИ по своим клиническим, лабораторным и антропометрическим показателям [65].

Заключение

Сахарный диабет – мультифакторное заболевание, понимание которого требует комплексного подхода. Лечение СД не ограничивается гипогликемической терапией. Для качественного контроля сахарного диабета и предотвращения сердечно-сосудистых осложнений также требуется модификация образа жизни (правильное питание, физическая активность, исключение курения), а также – антигипертензивная, гиполипидемическая и нефропротективная терапия [66]. В настоящем обзоре приведены лишь основные аспекты моделирования СД, к которым наиболее часто обращаются при проведении фармакоэкономических исследований.

Построение модифицируемой симуляционной модели заболевания, пригодной для решения широкого спектра задач, требует обращения к факторам коморбидности, поскольку в то время как относительное снижение уровня гликированного гемоглобина на 10% приводит к 6,4% снижению сердечно-сосудистого риска, 10% снижение среднего систолического артериального давления уменьшает сердечно-сосудистый риск на 9,8% [35]. Это становится особенно актуальным с появлением на рынке ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа, которые обладают не только гипогликемическим эффектом, но и значительно влияют на массу тела и уровень артериального давления пациентов по причине своего натрийуретического действия [67–69].

Нельзя также не принимать во внимание и развитие диабетической нефропатии. Повышение концентрации сывороточного креатинина на каждые 5 мкмоль/л приводит к относительному повышению риска сердечно-сосудистой смертности на 11%, а снижение скорости клубочковой фильтрации на 5 мл/мин/1,73 м² – к относительному повышению этого риска на 26% [70]. Скорость ухудшения почечной функции при этом практически в два раза выше у пациентов с крупными сердечно-сосудистыми осложнениями [71], и значимую роль при симуляционном моделировании будет играть факт приема пациентом ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, обладающих нефропротективными и гипотензивными свойствами.

Несмотря на значительные успехи в области симуляционного моделирования СД и все нарастающую детализацию предлагаемых математических моделей, в настоящее время по-прежнему остается немало нерешенных вопросов. В первую очередь, это – обращение к экстраполяции данных, полученных при изучении СД 2-го типа, на популяцию пациентов с СД 1-го типа в связи с недостатком данных для целевой популяции [51]. Кроме того, в настоящее время не известны (а только предполагаются) механизмы кардиопротективного действия новых аналогов глюкагоноподобного пептида и ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа [72,73], что требует создания и осмысления новых подходов к симуляционному моделированию использования этих гипогликемических ЛС. В большинстве фармакоэкономических исследований также не учитываются ожидаемые финансовые потери в связи с низкой приверженностью пациентов к лечению [74,75]. Тем не менее, на данный момент представлен широкий спектр валидированных симуляционных моделей, которые исследователь может использовать в неизменном виде или, при необходимости, модифицировать под работу с уникальной задачей.

Литература:

1. Перечень зарегистрированных на территории РФ лекарственных препаратов. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Дата обращения: 05.07.2017.
2. Fitchett D., Cheng A., Connelly K. et al. A Practical Guide to the Use of Glucose-Lowering Agents With Cardiovascular Benefit or Proven Safety. *Can J Cardiol.* 2017; 33 (7): 940-942.
3. Standl E., Schnell O., McGuire D.K., et al. Integration of recent evidence into management of patients with atherosclerotic

cardiovascular disease and type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5 (5): 391-402.

4. Мосикян А. А., Чжао В., Галанкин Т. Л., Колбин А. С. Исследование EMPA-REG OUTCOME, LEADER и SUSTAIN-6: возможные механизмы снижения сердечно-сосудистых рисков новыми сахароснижающими препаратами. *Клиническая фармакология и терапия.* 2017; 26 (2): 77-82.
5. Колбин А. С., Курылев А. А., Проскурин М. А., Балыкина Ю. Е. Моделирование медицинских и экономических исходов сахарного диабета. Анализ применяемых в мире математических моделей. *Клиническая фармакология и терапия.* 2012; 21 (5): 91-96.
6. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). URL: www.ispor.org. Дата обращения: 15.08.2017.
7. American Diabetes Association (ADA). URL: www.diabetes.org. Дата обращения: 15.08.2017.
8. Briggs A., Claxton C., Sculpher M. *Decision modelling for health economic evaluation.* Oxford University Press, 2006.
9. Колбин А. С., Зырянов С. К., Белоусов Д. Ю. Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод. пособие. Под общ. ред. А. С. Колбина, С. К. Зырянова, Д. Ю. Белоусова. М. 2013; 42 с.
10. Вентцель Е. С. *Теория вероятностей.* 6-е изд. стер. М. 1999; 576 с.
11. Henriksson M., Jindal R., Sternhufvud C. et al. A Systematic Review of Cost-Effectiveness Models in Type 1 Diabetes Mellitus. *Pharmacoeconomics.* 2016; 34 (6): 569-85.
12. Willis M., Asseburg C., He J. Validation of economic and health outcomes simulation model of type 2 diabetes mellitus (ECHO-T2DM). *J Med Econ* 2013; 16 (8): 1007-21.
13. Palmer A. J., Roze S., Valentine W. J. et al. The CORE Diabetes Model: Projecting long-term clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making. *Curr Med Res Opin* 2004; 20 (1): 5-26.
14. Palmer A. J., Roze S., Valentine W. J. et al: Validation of the CORE Diabetes Model against epidemiological and clinical studies. *Curr Med Res Opin.* 2004; 20 (1): 27-40.
15. Hayes A. J., Leal J., Gray A. M., et al. UKPDS Outcomes Model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia* 2013; 56: 1925-33.
16. Chen J., Alemao E., Yin D., Cook J. Development of a diabetes treatment simulation model: with application to assessing alternative treatment intensification strategies on survival and diabetes-related complications. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10 (1): 33-42.
17. Mueller E., Maxion-Bergemann S., Gulyaev D. et al. Development and validation of the Economic Assessment of Glycemic Control and Long-Term Effects of diabetes (EAGLE) model. *Diabetes Technol Ther.* 2006; 8: 219-36.
18. Govan L., Wu O., Lindsay R., Briggs A. How Do Diabetes Models Measure Up? A Review Of Diabetes Economic Models and ADA Guidelines. *JHEOR.* 2015; 3 (2): 132-52.
19. Колбин А. С., Хмельницкий О. К., Курылев А. А., Балыкина Ю. Е., Проскурин М. А., Колпак Е. П., Буре М. В. Первый в России опыт построения симуляционной модели исходов сахарного диабета 2 типа с дискретизированным моделированием событий. *Клинико-экономическая экспертиза. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2013; 6 (2): 24-31.
20. Claudius Ptolemaeus. *System Design, Modelling, and Simulation using Ptolemy II.* Chapter 9: Continuous Time Models. 2014. URL: <https://ptolemy.eecs.berkeley.edu/books/Systems/chapters/ContinuousTimeModels.pdf>. Дата обращения: 13.08.2017.
21. Eddy D. M., Schlessinger L. Archimedes: a trial-validated model of diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26: 3093-101.

22. Модель UKPDS-OM2. URL: www.dtu.ox.ac.uk/outcomesmodel/. Дата обращения: 30.06.17.
23. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K. et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375 (4): 311-22.
24. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A. et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375 (19): 1834-1844.
25. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2117-2128.
26. American Diabetes Association: Guidelines for computer modeling of diabetes and its complications. *Diabetes Care*. 2004; 27: 2262-5.
27. Eddy D.M., Hollingworth W., Caro J.J. et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7. *Med Decis Making*. 2012; 32: 733-43.
28. Методические рекомендации по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата. ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России. 2016.
29. McEwan P., Bennett H., Qin L., et al. An alternative approach to modelling HbA1c trajectories in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19 (5): 628-634.
30. Kind P., Lafata J.E., Matuszewski K. et al. The Use of QALYs in Clinical and Patient Decision-Making: Issues and Prospects. *Value Health*. 2009; 12 (1): 27-30.
31. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016; 19 (2): 104-112.
32. Шестакова М.В., Чазова И.Е., Шестакова Е.А. Российское многоцентровое скрининговое исследование по выявлению недиагностированного сахарного диабета 2 типа у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Сахарный диабет*. 2016; 19 (1): 24-29.
33. Yamagishi S.I., Nakamura N., Matsui T. Glycation and cardiovascular disease in diabetes: A perspective on the concept of metabolic memory. *J Diabetes*. 2017; 9 (2): 141-148.
34. McEwan P., Foos V., Lamotte M., Evans M. Quantifying the health economic benefit of key therapeutic outcomes in the management of type 2 diabetes and assessing their inter-relationship. *Value Health*. 2016; 19 (3): A88.
35. McEwan P., Lamotte M., Grant D., et al. Assessing The Consistency Of Absolute Cardiovascular Risk Prediction And Relative Risk Reduction In Type-2 Diabetes Mellitus. *Value Health*. 2016; 19 (3): A165.
36. IMS Core Diabetes Model. URL: <http://www.core-diabetes.com/>. Дата обращения: 19.07.2017.
37. Foos V., Grant D., Palmer J.L., et al. The Role of Simulation Modeling in Planning Long-Term Clinical Trials in Type 2 Diabetes. *Value Health*. 2013; 16 (7): A587-8.
38. Clarke P.M., Gray A.M., Briggs A. et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) outcomes model (UKPDS 68). *Diabetologia*. 2004; 47: 1747-1759.
39. McEwan P., Foos V., Palmer J.L. et al. Therapy Escalation Thresholds and the Potential for Biased Cost Effectiveness Analysis When Failing to Sample Baseline HbA1c in Type 2 Diabetes. *Value Health*. 2013; 16 (7): A592.
40. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guidelines [NG28]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>. Дата обращения: 19.07.2017.
41. Дедов И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2017; 20(1S): 1-121.
42. Mata-Cases M., Franch-Nadal J., Real J. et al. Therapeutic Inertia in Patients Treated With Two or More Antidiabetics in Primary Care: Factors Predicting Intensification of Treatment. *Diabetes Obes Metab*. 2017 [Epub ahead of print].
43. McEwan P., Foos V., Lamotte M. The Impact of Baseline HbA1c and HbA1c Trajectories on Time to Therapy Escalation In Type 2 Diabetes Mellitus. *Value Health*. 2015; 18 (7): A698.
44. Электронный калькулятор для прогнозирования изменения уровня гликированного гемоглобина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.12865/full>. Дата обращения: 19.07.2017.
45. Bennett H., McEwan P., Bergenheim K., Gordon J. Assessment of unmet clinical need in type 2 diabetic patients on conventional therapy in the UK. *Diabetes Ther*. 2014; 5 (2): 567-578.
46. Willis M., Asseburg C., Nilsson A. et al. Multivariate Prediction Equations for HbA1c Lowering, Weight Change, and Hypoglycemic Events Associated with Insulin Rescue Medication in Type 2 Diabetes Mellitus: Informing Economic Modeling. *Value Health*. 2017; 20 (3): 357-371.
47. Glasgow Diabetes Managed Clinical Network. Guidelines for Insulin Initiation and Adjustment in Primary Care in patients with Type 2 Diabetes: for the guidance of Diabetes Specialist Nurses. 2012. 36 p.
48. Petznick A. Insulin management of type 2 diabetes mellitus. *Am Fam Physician*. 2011; 84 (2): 183-90.
49. AACE/ACE comprehensive diabetes management algorithm. 2015. *Endocr Pract*. 2015; 21: 438-447.
50. Diabetes Control and Complications Trial. Epidemiology of severe Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The DCCT Research Group. *Am J Med*. 1991; 90: 450-9.
51. DeFronzo R.A., Stonehouse A.H., Han J., Wintle M.E. Relationship of baseline HbA1c and efficacy of current glucose-lowering therapies: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabet Med*. 2010; 27: 309-17.
52. Riddle M.C., Vlainic A., Zhou R., Rosenstock J. Baseline HbA1c predicts attainment of 7.0% HbA1c target with structured titration of insulin glargine in type 2 diabetes: a patient-level analysis of 12 studies. *Diabetes Obes Metab*. 2013; 15: 819-25.
53. Home P.D., Shen C., Hasan M.I. et al. Predictive and explanatory factors of change in HbA1c in a 24-week observational study of 66,726 people with type 2 diabetes starting insulin analogs. *Diabetes Care*. 2014; 37: 1237-45.
54. McEwan P., Foos V., Grant D., et al. Predicting the frequency of severe and non-severe hypoglycaemia in insulin treated type-2 diabetes subjects. *Value Health*. 2013; 16: A435.
55. Foos V., Lamotte M., McEwan P. The comparison of cardiovascular incidence predictions in Type 1 diabetes utilizing alternative risk prediction models. *Value Health*. 2016; 19 (3): A86.
56. De Ferranti S.D., de Boer I.H., Fonseca V. et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014; 37 (10): 2843-63.
57. McEwan P., Foos V., Lamotte M. Contrasting Predictions of Cardiovascular Incidence Derived From Alternative Risk Prediction Models In Type 1 Diabetes. *Value Health*. 2015; 18 (7): A695.
58. The Mount Hood 4 Modeling Group. Computer Modeling of Diabetes and Its Complications. *Diabetes Care*. 2007; 30 (6): 1638-1646.
59. Pambianco G., Costacou T., Ellis D., et al. The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes*. 2006; 55 (5): 1463-9.
60. Cederholm J., Eeg-Olofsson K., Eliasson B. et al. A new model for 5-year risk of cardiovascular disease in Type 1 diabetes; from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Diabet Med*. 2011; 28 (10): 1213-20.
61. Alex C. Michalos (Ed.) *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research* Springer, Dordrecht, Netherlands, Springer Reference Series. 2014; 5320-5321.

62. McEwan P., Foos V., Grant D. et al. Drivers Of Cost-Effectiveness In Type-2 Diabetes Mellitus. *Value Health*. 2013; 16 (3): A165.
63. Bennett H., Bergenheim K., McEwan P. Understanding The Inter-Relationship Between Improved Glycaemic Control, Hypoglycaemia and Weight Change Within A Type 1 Diabetic Population. *Value Health*. 2015; 18 (7): A610-611.
64. Nordon C., Karcher H., Groenwold R.H. et al. GetReal consortium. The "Efficacy-Effectiveness Gap": historical background and current conceptualization. *Value Health*. 2016; 19 (1): 75-81.
65. Ankarfeldt M. Z., Adalsteinsson E., Groenwold R.H.H. et al. A systematic literature review on the efficacy-effectiveness gap: comparison of randomized controlled trials and observational studies of glucose-lowering drugs. *Clinical Epidemiology*. 2017; 9: 41-51.
66. Bajaj H., Zinman B. Diabetes: Steno-2 – a small study with a big heart. *Nat Rev Endocrinol*. 2016; 12 (12): 692-694.
67. Perreault L. EMPA-REG OUTCOME: The Endocrinologist's Point of View. *Am J Cardiol*. 2017; 120 (1S): 48-52.
68. Pham S.V., Chilton R.J. EMPA-REG OUTCOME: The Cardiologist's Point of View. *Am J Cardiol*. 2017; 120 (1S): 53-58.
69. Wanner C. EMPA-REG OUTCOME: The Nephrologist's Point of View. *Am J Cardiol*. 2017; 120 (1S): 59-67.
70. Stam F., van Guldener C., Becker A. et al. Endothelial dysfunction contributes to renal function-associated cardiovascular mortality in a population with mild renal insufficiency: the Hoorn study. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17 (2): 537-45.
71. Ragot S., Saulnier P.J., Velho G. et al.; SURDIAGENE and DIABHYCAR Study Groups. Dynamic changes in renal function are associated with major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2016; 39: 1259-1266.
72. Herbst R., Bolton W., Shariff A., Green J.B. Cardiovascular Outcome Trial Update in Diabetes: New Evidence, Remaining Questions. *Curr Diab Rep*. 2017; 17 (9): 67.
73. Bajaj H.S., Zinman B., Verma S. Antihyperglycemic agents and cardiovascular outcomes: recent insights. *Curr Opin Cardiol*. 2017. [Epub ahead of print]
74. MacEwan J.P., Sheehan J.J., Yin W., et al. The relationship between adherence and total spending among Medicare beneficiaries with type 2 diabetes. *Am J Manag Care*. 2017; 23 (4): 248-252.
75. Salas M., Hughes D., Zuluaga A. et al. Costs of medication nonadherence in patients with diabetes mellitus: a systematic review and critical analysis of the literature. *Value Health*. 2009; 12 (6): 915-22.
7. American Diabetes Association (ADA). URL: www.diabetes.org. Accessed: 15.08.2017.
8. Briggs A., Claxton C., Sculpher M. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford University Press, 2006.
9. Kolbin A. S., Zyryanov S. K., Belousov D. Yu. Basic concepts in the evaluation of medical technologies: a method. allowance. Under the Society. Ed. A. S. Kolbin, S. K. Zyryanov, D. Yu. Belousov. [*Osnovnye ponyatiya v otsenke meditsinskikh tekhnologii: metod. posobie. Pod obshch. red. A. S. Kolbina, S. K. Zyryanova, D. Yu. Belousova (in Russian)*]. Moscow. 2013; 42 s.
10. Venttsel' E. S. Probability theory. 6 th ed. sr. [*Teoriya veroyatnostei. 6-e izd. ster. (in Russian)*]. Moscow. 1999; 576 c.
11. Henriksson M., Jindal R., Sternhufvud C. et al. A Systematic Review of Cost-Effectiveness Models in Type 1 Diabetes Mellitus. *Pharmacoeconomics* (in Russian). 2016; 34 (6): 569-85.
12. Willis M., Asseburg C., He J. Validation of economic and health outcomes simulation model of type 2 diabetes mellitus (ECHO-T2DM). *J Med Econ*. 2013; 16 (8): 1007-21.
13. Palmer A. J., Roze S., Valentine W. J. et al. The CORE Diabetes Model: Projecting long-term clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making. *Curr Med Res Opin*. 2004; 20 (1): 5-26.
14. Palmer A. J., Roze S., Valentine W. J. et al: Validation of the CORE Diabetes Model against epidemiological and clinical studies. *Curr Med Res Opin*. 2004; 20 (1): 27-40.
15. Hayes A. J., Leal J., Gray A. M., et al. UKPDS Outcomes Model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia* (in Russian). 2013; 56: 1925-33.
16. Chen J., Alemao E., Yin D., Cook J. Development of a diabetes treatment simulation model: with application to assessing alternative treatment intensification strategies on survival and diabetes-related complications. *Diabetes Obes Metab*. 2008; 10 (1): 33-42.
17. Mueller E., Maxon-Bergemann S., Gulyaev D. et al. Development and validation of the Economic Assessment of Glycemic Control and Long-Term Effects of diabetes (EAGLE) model. *Diabetes Technol Ther*. 2006; 8: 219-36.
18. Govan L., Wu O., Lindsay R., Briggs A. How Do Diabetes Models Measure Up? A Review Of Diabetes Economic Models and ADA Guidelines. *JHEOR*. 2015; 3 (2): 132-52.
19. Kolbin A. S., Khmel'niiskii O. K., Kurylev A. A., Balykina Yu. E., Proskurin M. A., Kolpak E. P., Bure M. V. Pervyi v Rossii opyt postroeniya simulyatsionnoi modeli iskhodov sakharnogo diabeta 2 tipa s diskretirovannym modelirovaniem sobytii. Klinikoeconomicheskaya ekspertiza. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* (in Russian). 2013; 6 (2): 24-31.
20. Claudius Ptolemaeus. System Design, Modelling, and Simulation using Ptolemy II. Chapter 9: Continuous Time Models. 2014. URL: <https://ptolemy.eecs.berkeley.edu/books/Systems/chapters/ContinuousTimeModels.pdf>. Accessed: 13.08.2017.
21. Eddy D. M., Schlessinger L. Archimedes: a trial-validated model of diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26: 3093-101.
22. Model' UKPDS-OM2. URL: www.dtu.ox.ac.uk/outcomesmodel/. Accessed: 30.06.17.
23. Marso S. P., Daniels G. H., Brown-Frandsen K. et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375 (4): 311-22.
24. Marso S. P., Bain S. C., Consoli A. et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375 (19): 1834-1844.

References:

1. List of medicines registered on the territory of the Russian Federation [*Perechen' zaregistrirovannykh na territorii RF lekarstvennykh preparatov (in Russian)*]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Accessed: 05.07.2017.
2. Fitchett D., Cheng A., Connelly K. et al. A Practical Guide to the Use of Glucose-Lowering Agents With Cardiovascular Benefit or Proven Safety. *Can J Cardiol*. 2017; 33 (7): 940-942.
3. Standl E., Schnell O., McGuire D. K., et al. Integration of recent evidence into management of patients with atherosclerotic cardiovascular disease and type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5 (5): 391-402.
4. Mosikyan A. A., Chzhao V., Galankin T. L., Kolbin A. S. Issledovaniya EMPA-REG OUTCOME, LEADER i SUSTAIN-6: vozmozhnye mekhanizmy snizheniya serdechno-sosudistyykh riskov novymi sakharnosnizhayushchimi preparatami. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* (in Russian). 2017; 26 (2): 77-82.
5. Kolbin A. S., Kurylev A. A., Proskurin M. A., Balykina Yu. E. Modelirovanie meditsinskikh i ekonomicheskikh iskhodov sakharnogo diabeta. Analiz primenyaemykh v mire matematicheskikh modelei. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* (in Russian). 2012; 21 (5): 91-96.
6. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). URL: www.ispor.org. Accessed: 15.08.2017.

25. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2117-2128.
26. American Diabetes Association: Guidelines for computer modeling of diabetes and its complications. *Diabetes Care.* 2004; 27: 2262-5.
27. Eddy D.M., Hollingworth W., Caro J.J. et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7. *Med Decis Making.* 2012; 32: 733-43.
28. Methodological recommendations for the evaluation of comparative clinical efficacy and safety of the drug. FGBU "CECMPS" of the Ministry of Health of Russia [Metodicheskie rekomendatsii po otsenke sravnitel'noi klinicheskoi effektivnosti i bezopasnosti lekarstvennogo preparata. FGBU "TsEKKMP" Minzdrava Rossii (in Russian)]. 2016.
29. McEwan P., Bennett H., Qin L., et al. An alternative approach to modelling HbA_{1c} trajectories in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19 (5): 628-634.
30. Kind P., Lafata J.E., Matuszewski K. et al. The Use of QALYs in Clinical and Patient Decision-Making: Issues and Prospects. *Value Health.* 2009; 12 (1): 27-30.
31. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. Rasprostranennost' sakharnogo diabeta 2 tipa u vzroslogo naseleniya Rossii (issledovanie NATION). *Sakharnyi diabet* (in Russian). 2016; 19 (2): 104-112.
32. Shestakova M.V., Chazova I.E., Shestakova E.A. Rossiiskoe mnogotsentrovoe skринingovoe issledovanie po vyavleniyu nediagnostirovannogo sakharnogo diabeta 2 tipa u patsientov s serdechno-sosudistoi patologiei. *Sakharnyi diabet* (in Russian). 2016; 19 (1): 24-29.
33. Yamagishi S.I., Nakamura N., Matsui T. Glycation and cardiovascular disease in diabetes: A perspective on the concept of metabolic memory. *J Diabetes.* 2017; 9 (2): 141-148.
34. McEwan P., Foos V., Lamotte M., Evans M. Quantifying the health economic benefit of key therapeutic outcomes in the management of type 2 diabetes and assessing their inter-relationship. *Value Health.* 2016; 19 (3): A88.
35. McEwan P., Lamotte M., Grant D., et al. Assessing The Consistency Of Absolute Cardiovascular Risk Prediction And Relative Risk Reduction In Type-2 Diabetes Mellitus. *Value Health.* 2016; 19 (3): A165.
36. IMS Core Diabetes Model. URL: <http://www.core-diabetes.com/>. Accessed: 19.07.2017.
37. Foos V., Grant D., Palmer J.L., et al. The Role of Simulation Modeling in Planning Long-Term Clinical Trials in Type 2 Diabetes. *Value Health.* 2013; 16 (7): A587-8.
38. Clarke P.M., Gray A.M., Briggs A. et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) outcomes model (UKPDS 68). *Diabetologia* (in Russian). 2004; 47: 1747-1759.
39. McEwan P., Foos V., Palmer J.L. et al. Therapy Escalation Thresholds and the Potential for Biased Cost Effectiveness Analysis When Failing to Sample Baseline HbA_{1c} in Type 2 Diabetes. *Value Health.* 2013; 16 (7): A592.
40. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guidelines [NG28]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>. Accessed: 19.07.2017.
41. Dedov I.I. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoj pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod redaktsiei I.I. Dedova, M.V. Shestakovoi, A.Yu. Maiorova. 8-i vypusk. *Sakharnyi diabet* (in Russian). 2017; 20 (1S): 1-121.
42. Mata-Cases M., Franch-Nadal J., Real J. et al. Therapeutic Inertia in Patients Treated With Two or More Antidiabetics in Primary Care: Factors Predicting Intensification of Treatment. *Diabetes Obes Metab.* 2017 [Epub ahead of print].
43. McEwan P., Foos V., Lamotte M. The Impact of Baseline HbA_{1c} and HbA_{1c} Trajectories on Time to Therapy Escalation In Type 2 Diabetes Mellitus. *Value Health.* 2015; 18 (7): A698.
44. Elektronnyi kal'kulyator dlya prognozirovaniya izmeneniya urovnya glikirovannogo gemoglobina u patsientov s sakharnym diabetom 2 tipa. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.12865/full>. Data obrashcheniya: 19.07.2017.
45. Bennett H., McEwan P., Bergenheim K., Gordon J. Assessment of unmet clinical need in type 2 diabetic patients on conventional therapy in the UK. *Diabetes Ther.* 2014; 5 (2): 567-578.
46. Willis M., Asseburg C., Nilsson A. et al. Multivariate Prediction Equations for HbA_{1c} Lowering, Weight Change, and Hypoglycemic Events Associated with Insulin Rescue Medication in Type 2 Diabetes Mellitus: Informing Economic Modeling. *Value Health.* 2017; 20 (3): 357-371.
47. Glasgow Diabetes Managed Clinical Network. Guidelines for Insulin Initiation and Adjustment in Primary Care in patients with Type 2 Diabetes: for the guidance of Diabetes Specialist Nurses. 2012. 36 p.
48. Petznick A. Insulin management of type 2 diabetes mellitus. *Am Fam Physician.* 2011; 84 (2): 183-90.
49. AACE/ACE comprehensive diabetes management algorithm. 2015. *Endocr Pract.* 2015; 21: 438-447.
50. Diabetes Control and Complications Trial. Epidemiology of severe Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The DCCT Research Group. *Am J Med.* 1991; 90: 450-9.
51. DeFronzo R.A., Stonehouse A.H., Han J., Wintle M.E. Relationship of baseline HbA_{1c} and efficacy of current glucose-lowering therapies: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabet Med.* 2010; 27: 309-17.
52. Riddle M.C., Vlainic A., Zhou R., Rosenstock J. Baseline HbA_{1c} predicts attainment of 7.0% HbA_{1c} target with structured titration of insulin glargine in type 2 diabetes: a patient-level analysis of 12 studies. *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15: 819-25.
53. Home P.D., Shen C., Hasan M.I. et al. Predictive and explanatory factors of change in HbA_{1c} in a 24-week observational study of 66,726 people with type 2 diabetes starting insulin analogs. *Diabetes Care.* 2014; 37: 1237-45.
54. McEwan P., Foos V., Grant D., et al. Predicting the frequency of severe and non-severe hypoglycaemia in insulin treated type-2 diabetes subjects. *Value Health.* 2013; 16: A435.
55. Foos V., Lamotte M., McEwan P. The comparison of cardiovascular incidence predictions in Type 1 diabetes utilizing alternative risk prediction models. *Value Health.* 2016; 19 (3): A86.
56. De Ferranti S.D., de Boer I.H., Fonseca V. et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2014; 37 (10): 2843-63.
57. McEwan P., Foos V., Lamotte M. Contrasting Predictions of Cardiovascular Incidence Derived From Alternative Risk Prediction Models In Type 1 Diabetes. *Value Health.* 2015; 18 (7): A695.
58. The Mount Hood 4 Modeling Group. Computer Modeling of Diabetes and Its Complications. *Diabetes Care.* 2007; 30 (6): 1638-1646.
59. Pambianco G., Costacou T., Ellis D., et al. The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes.* 2006; 55 (5): 1463-9.
60. Cederholm J., Eeg-Olofsson K., Eliasson B. et al. A new model for 5-year risk of cardiovascular disease in Type 1 diabetes; from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Diabet Med.* 2011; 28 (10): 1213-20.
61. Alex C. Michalos (Ed.) Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research Springer, Dordrecht, Netherlands, Springer Reference Series. 2014; 5320-5321.
62. McEwan P., Foos V., Grant D. et al. Drivers Of Cost-Effectiveness In Type-2 Diabetes Mellitus. *Value Health.* 2013; 16 (3): A165.
63. Bennett H., Bergenheim K., McEwan P. Understanding The Inter-Relationship Between Improved Glycaemic Control,

Hypoglycaemia and Weight Change Within A Type 1 Diabetic Population. *Value Health*. 2015; 18 (7): A610-611.

64. Nordon C., Karcher H., Groenwold R.H. et al. GetReal consortium. The "Efficacy-Effectiveness Gap": historical background and current conceptualization. *Value Health*. 2016; 19 (1): 75-81.

65. Ankarfeldt M.Z., Adalsteinsson E., Groenwold R.H.H. et al. A systematic literature review on the efficacy-effectiveness gap: comparison of randomized controlled trials and observational studies of glucose-lowering drugs. *Clinical Epidemiology*. 2017; 9: 41-51.

66. Bajaj H., Zinman B. Diabetes: Steno-2 – a small study with a big heart. *Nat Rev Endocrinol*. 2016; 12 (12): 692-694.

67. Perreault L. EMPA-REG OUTCOME: The Endocrinologist's Point of View. *Am J Cardiol*. 2017; 120 (1S): 48-52.

68. Pham S.V., Chilton R.J. EMPA-REG OUTCOME: The Cardiologist's Point of View. *Am J Cardiol*. 2017; 120 (1S): 53-58.

69. Wanner C. EMPA-REG OUTCOME: The Nephrologist's Point of View. *Am J Cardiol*. 2017; 120 (1S): 59-67.

70. Stam F., van Guldener C., Becker A. et al. Endothelial dysfunction contributes to renal function-associated cardiovascular mortality in a

population with mild renal insufficiency: the Hoorn study. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17 (2): 537-45.

71. Ragot S., Saulnier P.J., Velho G. et al.; SURDIAGENE and DIABHYCAR Study Groups. Dynamic changes in renal function are associated with major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2016; 39: 1259-1266.

72. Herbst R., Bolton W., Shariff A., Green J.B. Cardiovascular Outcome Trial Update in Diabetes: New Evidence, Remaining Questions. *Curr Diab Rep*. 2017; 17 (9): 67.

73. Bajaj H.S., Zinman B., Verma S. Antihyperglycemic agents and cardiovascular outcomes: recent insights. *Curr Opin Cardiol*. 2017. [Epub ahead of print]

74. MacEwan J.P., Sheehan J.J., Yin W., et al. The relationship between adherence and total spending among Medicare beneficiaries with type 2 diabetes. *Am J Manag Care*. 2017; 23 (4): 248-252.

75. Salas M., Hughes D., Zuluaga A. et al. Costs of medication nonadherence in patients with diabetes mellitus: a systematic review and critical analysis of the literature. *Value Health*. 2009; 12 (6): 915-22.

Сведения об авторах:

Мосикян Анна Альбертовна – клинический ординатор по специальности «эндокринология» кафедры внутренних болезней Национального Медицинского Исследовательского центра им. В.А. Алмазова. Адрес: ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: mosikian.anna@gmail.com.

Чжао Вэньлун – аспирант кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. Адрес: ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: travall@163.com.

Галанкин Тимофей Леонидович – к.м.н., заведующий лабораторией фармакоэпидемиологии и фармакокинетики Института фармакологии им. А.В. Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. Адрес: ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: galankint@gmail.com.

Колбин Алексей Сергеевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. Адрес: ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Россия, 197022; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета. Адрес: 21-я линия, д. 8, В.О., Санкт-Петербург, Россия, 199106. Тел.: +7(812)3386685. E-mail: alex.kolbin@mail.ru.

About the authors:

Mosikian Anna Albertovna – Medical Resident at the Dpt. of Internal diseases and Endocrinology, the National Medical Research Center named after V.A. Almazov. Address: ul. Akkuratova, 2, St. Petersburg, Russia, 197341. E-mail: mosikian.anna@gmail.com.

Zhao Wenlong – PhD student at the Dpt. of Clinical pharmacology and evidence-based medicine, First St. Petersburg State Medical University. address: ul. L'va Tolstogo, 6-8, St. Petersburg, Russia, 197022. E-mail: travall@163.com.

Galankin Timofey Leonidovich – PhD, Head of the Dpt. of Pharmacoevidence and Pharmacokinetics, Institute of Pharmacology, First St. Petersburg State Medical University. address: ul. L'va Tolstogo, 6-8, St. Petersburg, Russia, 197022. E-mail: galankint@gmail.com.

Kolbin Aleksei Sergeevich – MD, Professor, Head of the Dpt. of Clinical pharmacology and evidence-based medicine, First St. Petersburg State Medical University. address: ul. L'va Tolstogo, 6-8, St. Petersburg, Russia, 197022; Professor at the Dpt. of Pharmacology, St. Petersburg State University. address: 21-Line, 8, VO, St. Petersburg, Russia, 199106. Tel.: 8(812)338 66 85. E-mail: alex.kolbin@mail.ru.

Обзор российских и зарубежных подходов к формированию государственных гарантий бесплатной медицинской помощи

Дайхес А. Н.¹, Федяев Д. В.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский финансовый институт» Министерства финансов Российской Федерации, Москва

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва

Резюме

В статье рассмотрены российские и международные публикации, касающиеся вопросов оказания гражданам бесплатной медицинской помощи. Рассмотрены рекомендации ООН, Всемирной организации здравоохранения и Международной организации труда по определению подходов к формированию системы всеобщего охвата населения бесплатной медицинской помощью.

Ключевые слова

Бесплатная медицинская помощь, программа государственных гарантий, общественное здравоохранение, всеобщее здравоохранение, всеобщее медицинское страхование.

Статья поступила: 25.08.2017 г.; в доработанном виде: 28.09.2017 г.; принята к печати: 23.10.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Дайхес А. Н., Федяев Д. В. Обзор российских и зарубежных подходов к формированию государственных гарантий бесплатной медицинской помощи. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2017; 10 (3): 59-65. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.3.059-065.

PROVISION OF FREE MEDICAL CARE IN RUSSIA AND ELSEWHERE: REVIEW OF REGULATORY AND LEGAL ASPECTS

Daikhes A. N.¹, Fedyayev D. V.^{1,2}

¹ Research Financial Institution of the Ministry of Finance of the Russian Federation, Federal State Budget Institution, Moscow

² Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Federal State Educational Institution of Higher Professional Education, Moscow

Summary

The article reviews national and international publications on various issues of the free healthcare system. We present and discuss recommendations of the UN, the World Health Organization and the International Labor Organization on full coverage of the population with free medical care.

Keywords

Free medical care, Program of State Guarantees, public health, universal healthcare, full healthcare coverage.

Received: 25.08.2017; in the revised form: 28.09.2017; accepted: 23.10.2017.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Daikhes A. N., Fedyayev D. V. Provision of free medical care in Russia and elsewhere: review of regulatory and legal aspects. PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya]. 2017; 10 (3): 59-65 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.3.059-065.

Corresponding author

Address: Vernadskogo prospect, 82-1, Moscow, Russia, 119571.

E-mail address: arkady.daykhes@gmail.com (Daikhes A. N.).

Введение

Ценность человеческой жизни и здоровья является бесспорным общечеловеческим приоритетом в любом современном обществе. Право людей на здоровье и жизнь закрепляется на государственном и международном уровне в национальных [1] и международных законодательных актах, равно как и в уставах международных организаций [2-4].

В любой стране мира, вне зависимости от ее экономического состояния или политического строя, всегда найдутся люди, у которых нет возможности оплатить необходимую им медицинскую помощь. Когда люди с низким доходом и отсутствием социальных гарантий заболевают, то они сталкиваются с дилеммой: они могут обратиться в медицинское учреждение и оплатить счет за оказанную помощь, обрекая себя таким образом на еще более нищенское существование, либо они вправе принять решение не обращаться за помощью, оставаться больными и подвергаться риску оказаться нетрудоспособными [5]. Данная проблема может остро встать в любом обществе при любой политической и экономической системе, что, в свою очередь, является серьезным вызовом для всего человеческого общества. Для решения подобных проблем в 2000 г. ООН приняла программу под названием «Цели развития тысячелетия» (ЦРТ), которая направлена на борьбу с бедностью и общее повышение уровня жизни. Программа была принята на Саммите тысячелетия 147 главами государств и представителями 189 стран, в т.ч. Российской Федерации, и включала в себя следующие цели:

1. Ликвидация крайней нищеты и голода;
2. Обеспечение всеобщего начального образования;
3. Поощрение равенства мужчин и женщин и расширение прав и возможностей женщин;
4. Сокращение детской смертности;
5. Улучшение охраны материнства;
6. Борьба с ВИЧ/СПИДом, малярией и другими заболеваниями;
7. Обеспечение экологической устойчивости;
8. Формирование глобального партнерства в целях развития.

В рамках работы над данным проектом во всех странах были достигнуты существенные результаты по всем восьми ключевым целям. Национальные правительства принимали локальные законодательные акты, расширяющие и дополняющие поставленные цели. В частности, в России в области здравоохранения основные усилия были сконцентрированы на программах профилактики и лечения социально значимых заболеваний в рамках национального приоритетного проекта «Здоровье». Наряду с уже осуществляемыми мероприятиями по борьбе с сосудистыми заболеваниями, комбинированной травмой при ДТП, ВИЧ-инфекцией, гепатитом, были успешно внедрены широкомасштабные программы по формированию здорового образа жизни, борьбе с онкологическими заболеваниями и туберкулезом. Подготовлены к внедрению программы, направленные на развитие сельского здравоохранения, ядерной медицины, биомедицинских технологий. Завершившаяся в 2015 г. программа ЦРТ получила продолжение в новой программе ООН «Цели устойчивого развития» (ЦУР), которая до 2030 г. устанавливает новые 17 целей, которые расширяют и дополняют программу ЦРТ.

Основным международным актором в области здравоохранения является Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). В уставе ВОЗ закреплено, что «Здоровье является состоянием полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствием болезней или физических дефектов.

Обладание наивысшим достижимым уровнем здоровья является одним из основных прав всякого человека без различия расы, религии, политических убеждений, экономического или социального положения». С 2005 г. в рамках реализации целей ЦРТ все государства-члены ВОЗ выразили приверженность цели достижения всеобщего охвата населения медицинской помощью, что, в свою очередь, привело к серьезнейшему прогрессу на пути достижения поставленных целей.

Цель всеобщего охвата населения медицинскими услугами состоит в том, чтобы у каждого человека была возможность пользоваться необходимыми видами медицинской помощи без риска разорения или обнищания [6]. Всеобщий охват медицинской помощью предполагает широкий набор медицинских услуг и мероприятий, необходимых для поддержания высокого уровня здоровья и благополучия населения. Диапазон этих услуг начинается от оказания медицинской помощи конкретному больному и заканчивается общегосударственными усилиями в интересах охраны здоровья всего населения. Сюда можно включить различные мероприятия, которые проводятся как внутри сектора здравоохранения, так и за его пределами. Защита от финансовых рисков является одним из элементов комплекса мер, обеспечивающих социальную защиту населения в целом [7].

Международные подходы к формированию государственных гарантий бесплатной медицинской помощи

Многие страны в настоящее время рассматривают прогресс на пути расширения всеобщего охвата населения медицинской помощью (англ. – universal health coverage) в качестве руководящего принципа для развития систем здравоохранения, а также для развития человеческого потенциала в целом. Путь к всеобщему охвату населения медицинскими услугами получил название «третьего глобального перехода на новые принципы здравоохранения» по завершении демографического и эпидемиологического переходных этапов [8]. Данное направление вписывается в программу ООН «Цели развития тысячелетия», которая направлена на борьбу с бедностью и на общее повышение уровня жизни [9]. Сроки достижения всеобщего охвата и первоочередность конкретных действий отличаются в зависимости от страны, но основная цель, стоящая перед всеми, – это добиться того, чтобы все люди имели возможность пользоваться необходимыми медицинскими услугами без дополнительного финансового риска.

В докладе о состоянии здравоохранения в мире за 2010 г. концепция всеобщего охвата населения медицинской помощью представлена в трех измерениях [10]:

1. Необходимая медицинская помощь;
2. Число нуждающихся в ней людей;
3. Уровень расходов, который должен понести плательщик (государство, страховая компания или сам пациент) для покрытия потребности в медицинской помощи всех в ней нуждающихся.

На международном уровне разрабатываются программы, рекомендации, перечни препаратов и медицинских услуг, которые рекомендованы к внедрению во всех странах с целью достижения всеобщего охвата населения медицинской помощью и поддержания здоровья всего населения. В соответствии с рекомендациями для лечения основных болезней, являющихся угрозой для всего человечества (СПИД, туберкулез, малярия, инфекционные и неинфекционные заболевания и т.д.) ВОЗ подготовила минимально

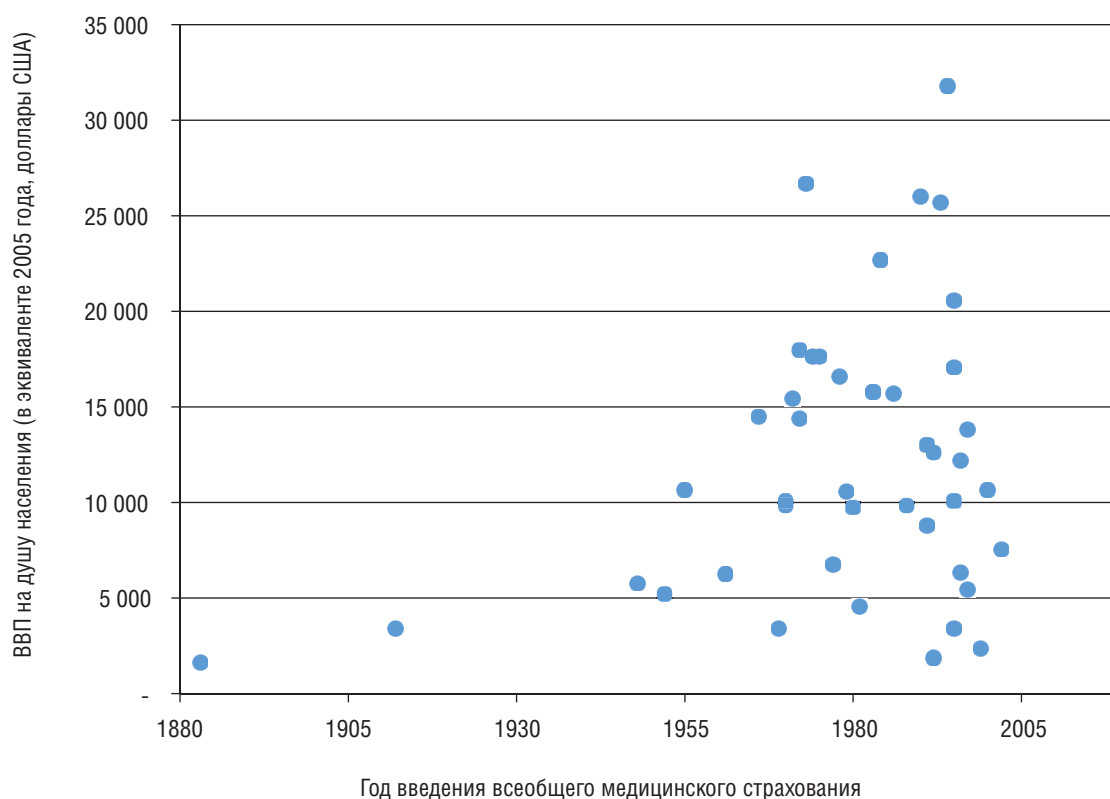


Рисунок 1. Валовой внутренний продукт на душу населения в долларовом эквиваленте 2005 г.

Примечание. Точки обозначают диапазон ячеек.

Figure 1. Gross domestic product per capita in the dollar equivalent of 2005.

Note. Points indicate the range of cells.

достаточный перечень основных лекарственных средств, необходимый для лечения данных заболеваний для взрослых и детей. В этот перечень включено 410 международных непатентованных наименований (МНН) препаратов для взрослых и 296 МНН для детей [11].

ВОЗ была разработана концепция «Всеобщего здравоохранения» (англ. – universal health care), по которой всеобщий охват населения медицинской помощью является одной из наиболее важных общих целей в области мирового здравоохранения. Концепция всеобщего здравоохранения фиксирует общепризнанный набор ценностей: справедливость, общая ответственность, предоставление качественных медицинских услуг, независимо от платежеспособности.

по мнению ВОЗ, под «Всеобщим здравоохранением» подразумевается:

- доступность медицинского обслуживания для пациентов;
- широкий охват населения;
- широкий пакет предоставляемых медицинских услуг;
- законодательное закрепление доступа к здравоохранению;
- защита от социальных и экономических последствий при болезни.

В мире нет страны, которая по всем критериям соответствовала бы требованиям ВОЗ в рамках «Всеобщего здравоохранения», что в первую очередь связано с экономическими и политическими особенностями конкретной страны. Большинство систем здравоохранения ориентированы на «Всеобщее медицинское страхование» (англ. – universal health insurance), при котором возможно достижение широкого охвата населения, но при этом пакет предоставляемых медицинских услуг будет различаться между странами в зависимости от экономических возможностей и эффективности системы здравоохранения страны. Целью Всеобщего

медицинского страхования является предоставление каждому гражданину или резиденту доступ к медицинскому страхованию или конкретному (необязательно всеобщему) набору услуг.

Международной организацией труда (МОТ) ведется сбор данных по охвату населения медицинской помощью, расходам на здравоохранения со стороны государства и населения, а также показателям доступности медицинской помощи в 190 странах мира [12]. Из этих стран лишь 58 удовлетворяют критериям оценки ВОЗ о всеобщем медицинском страховании.

Внедрение системы всеобщего медицинского страхования не является только лишь экономической задачей. На основе данных о валовом внутреннем продукте (ВВП) на душу населения в 43 странах показана связь между экономическими возможностями страны и годом принятия законодательных актов о всеобщем медицинском страховании (рис. 1).

На момент осуществления законодательного утверждения системы всеобщего медицинского страхования, ВВП стран на душу населения составлял от менее 5000 до более 30000 долларов США. Большинство стран проводило внедрение всеобщего медицинского страхования, когда реальный ВВП на душу населения был ниже 20000 долларов. Среднее значение ВВП на душу населения по всем рассмотренным странам составило около 13000 долларов США, что, в свою очередь, сопоставимо с показателями развивающихся стран. Осознавая, что характер сложности и стоимости медико-санитарной помощи значительно возросли за последние десятилетия, данный пример говорит о том, что даже страны с умеренным экономическим развитием могут создать всеобщую систему медицинского страхования с 90% охватом населения, при правильной организации системы в целом.

Пытаясь преодолеть трудности в определении гарантированно-го объема медицинской помощи, ученые определили «корзину

услуг», содержащую основные лекарства и услуги, необходимые с точки зрения ВОЗ, для оказания первичной медико-санитарной помощи ВОЗ [12]. Этот подход был применен для формирования «Всеобщего пакета гарантированных медицинских услуг», включающий набор основных услуг и мероприятий, рекомендованных к применению во всем мире» [13].

Однако применение рекомендаций ВОЗ не всегда гарантирует достижение всеобщего охвата населения, что в первую очередь связано с экономическими и политическими приоритетами конкретной страны. Например, среди стран, которые стремятся расширить охват медицинской помощи на пациентов с ограниченными финансовыми возможностями, существует опасность сужения перечня бесплатно оказываемых медицинских услуг. Некоторые специалисты рассматривают здоровье населения как вопрос индивидуальной ответственности самого пациента, а не коллективные действия общества, основанные на солидарности. Как показали ретроспективные исследования, в т.ч. отчеты Комиссии по социальным детерминантам здоровья ВОЗ, выборочное медицинское обслуживание является самой распространенной формой общественного здравоохранения в мире [14].

Формирование государственных гарантий бесплатной медицинской помощи в России

В России, в рамках программы «Цели развития тысячелетия», в области здравоохранения основные усилия были сконцентрированы на программах профилактики и лечения социально значимых заболеваний в рамках национального приоритетного проекта «Здоровье». Наряду с уже осуществляемыми мероприятиями по борьбе с сосудистыми заболеваниями, комбинированной травмой при ДТП, ВИЧ-инфекцией, гепатитом, были успешно внедрены широкомасштабные программы по формированию здорового образа жизни, борьбе с онкологическими заболеваниями и туберкулезом, подготовлены к внедрению программы, направленные на развитие сельского здравоохранения, ядерной медицины, биомедицинских технологий [15].

Наряду с мировым опытом, концепцию всеобщего охвата населения можно описать, используя следующую терминологию [16]:

- *Широта охвата* – доля населения, имеющего право на гарантированные объемы бесплатно оказываемой медицинской помощи – социальный пакет;
- *Объем оказываемой помощи* – услуги, охваченные гарантиями бесплатного оказания медицинской помощи;
- *Глубина охвата* – финансовое покрытие услуг; степень, в которой услуги или доля их стоимости покрываются гарантиями бесплатного оказания медицинской помощи.

Исходя из представленной классификации для достижения всеобщего охвата населения медицинской помощью (ширина охвата – 100% населения страны), в зависимости от финансовых и ресурсных возможностей должна быть определена:

- Необходимая медицинская помощь (объем), которая должна быть направлена на решение вопросов профилактики, укрепления здоровья, лечения, реабилитации и оказания паллиативной помощи, и эти услуги должны быть достаточными для удовлетворения потребностей в охране здоровья как в количественном, так и в качественном отношении. Соответствующие государственные службы, отвечающие за здравоохранение, должны быть готовы к чрезвычайным ситуациям – экологическим катастрофам, авариям на химических предприятиях или ядерных объектах, пандемиям и т.п., а также должны оказывать достаточный уровень медицинской помощи соответствующего качества, для того чтобы защитить здоровье населения;
- Глубина покрытия медицинской помощи, которая удовлетворяет потребность в защите от финансовых рисков и определяется долей расходов, которые обязаны нести граждане путем прямых и косвенных платежей в систему здравоохранения. В условиях

всеобщего охвата не должно быть прямой оплаты наличными в сумме, которая превышает установленный порог доступности по цене, как правило, равный нулю для беднейших и наиболее социально не защищенных групп населения.

Цель всеобщего охвата заключается в том, чтобы у каждого человека была возможность пользоваться необходимыми медицинскими услугами по приемлемой для него и всего населения стоимости [5].

Основы государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи заложены в Конституции РФ. В соответствии со статьей 2 Конституции РФ обязанностью государства является признание, соблюдение и защита прав и свобод человека и гражданина, а человек, его права и свободы являются высшей ценностью [1]. Статья 7 Конституции РФ определяет Россию как социальное государство, в котором охраняется труд и здоровье людей.

В части 1 статьи 41 Конституции РФ закреплена норма, по которой каждый человек, вне зависимости от пола, возраста, расы, гражданства и отношения к тем или иным социальным группам, имеет право на охрану здоровья и медицинскую помощь [1]. Также данная статья регламентирует, что «медицинская помощь в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения оказывается гражданам бесплатно за счет средств соответствующего бюджета, страховых взносов, других поступлений» [1]. Эта норма фактически гарантирует всеобщий охват населения РФ медицинской помощью, которая оказывается бесплатно в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения.

Частью 2 статьи 41 Конституции РФ закреплена норма, по которой в обязанности государства входит:

- финансирование федеральных программ охраны и укрепления здоровья населения;
- развитие государственной, муниципальной и частной систем здравоохранения.

Дальнейшее развитие норм, заложенных в конституцию, приводится в Федеральном законе Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Федеральный закон 323-ФЗ). Так, в статье 1 данного закона подробно описан предмет его регулирования. В частности, Федеральный закон 323-ФЗ регулирует отношения, возникающие в сфере охраны здоровья граждан в РФ, и определяет [17]:

- 1) правовые, организационные и экономические основы охраны здоровья граждан;
- 2) права и обязанности человека и гражданина, отдельных групп населения в сфере охраны здоровья, гарантии реализации этих прав;
- 3) полномочия и ответственность органов государственной власти Российской Федерации, органов государственной власти субъектов Российской Федерации и органов местного самоуправления в сфере охраны здоровья;
- 4) права и обязанности медицинских организаций, иных организаций, индивидуальных предпринимателей при осуществлении деятельности в сфере охраны здоровья;
- 5) права и обязанности медицинских работников и фармацевтических работников.

Также одним из основных принципов охраны здоровья, приведенных в статье 4 Федерального закона 323-ФЗ, является соблюдение прав граждан в сфере охраны здоровья и обеспечение связанных с этими правами государственных гарантий, которые подробно раскрываются в статье 5 настоящего закона. Так, под соблюдением прав граждан в сфере охраны здоровья и обеспечением связанных с этими правами государственных гарантий в статье 5 Федерального закона 323-ФЗ подразумевается, что при проведении мероприятий по охране здоровья должны признаваться, соблюдаться и защищаться права граждан в соответствии с обще-

признанными принципами и нормами международного права. Государство обеспечивает гражданам охрану здоровья независимо от пола, расы, возраста, национальности, языка, наличия заболеваний, состояний, происхождения, имущественного и должностного положения, места жительства, отношения к религии, убеждений, принадлежности к общественным объединениям и от других обстоятельств (пункт 2 статьи 5 Федерального закона 323-ФЗ). Государство гарантирует гражданам защиту от любых форм дискриминации, обусловленной наличием у них каких-либо заболеваний (пункт 2 статьи 5 Федерального закона 323-ФЗ).

Для реализации этих принципов настоящим законом устанавливается ответственность органов государственной власти и органов местного самоуправления, должностных лиц организаций за обеспечение прав граждан в сфере охраны здоровья, определяются критерии доступности и качества медицинской помощи и закрепляется недопустимость отказа в оказании медицинской помощи.

В соответствии с главой 3 Федерального закона 323-ФЗ устанавливаются полномочия федеральных органов государственной власти, органов государственной власти субъектов Российской Федерации и органов местного самоуправления в сфере охраны здоровья. Так, в статье 14 настоящего закона приведены основные полномочия федеральных органов государственной власти в сфере охраны здоровья, которые направлены на обеспечение защиты прав и свобод человека и гражданина в сфере охраны здоровья. Частью 2 статьи 14 Федерального закона 323-ФЗ определяются полномочия федерального органа исполнительной власти, осуществляющего функции по выработке и реализации государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере здравоохранения, первой из которых является проведение единой государственной политики в сфере здравоохранения, разработка и реализация программ формирования здорового образа жизни и других программ в сфере охраны здоровья, реализация мер по развитию здравоохранения, профилактике заболеваний, санитарно-эпидемиологическому благополучию населения, оказанию медицинской помощи и т.д. [17]. Федеральные органы исполнительной власти определяют «базовый» уровень гарантий, который реализуется на всей территории РФ. В свою очередь, органы государственной власти субъектов РФ вправе расширить данные гарантии в рамках своих полномочий (статья 16 Федерального закона 323-ФЗ) путем разработки, утверждения и реализации территориальной программы государственных гарантий (ТПГГ) бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. В статье 17 настоящего закона также приведены полномочия органов местного самоуправления в сфере охраны здоровья, которые в части государственных гарантий сводятся к созданию условий для оказания медицинской помощи населению в соответствии с ТПГГ в пределах полномочий, установленных Федеральным законом от 6 октября 2003 года N 131-ФЗ «Об общих принципах организации местного самоуправления в Российской Федерации».

Таким образом, вопросы планирования объемов медицинской помощи и ее финансового обеспечения в государственном секторе здравоохранения в настоящее время регулируются федеральными законами и Постановлением Правительства России, при этом последний документ утверждается ежегодно, регламентирует установление средних нормативов объема и финансовых затрат, критерии качества и доступности медицинской помощи как на федеральном, так и на региональном уровнях.

Основной программой, нацеленной на обеспечение доступности и качества медицинской помощи, на сегодняшний день является Программа государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи [18].

Программа государственных гарантий является важнейшим и единственным на сегодняшний день механизмом государственного регулирования мер, обеспечивающих соблюдение равных

конституционных прав граждан на медицинскую помощь за счет государственных источников финансирования. Более 85% всех средств, отпускаемых государством на финансирование здравоохранения, расходуется ежегодно именно на реализацию Программы государственных гарантий. Основные нормативные показатели видов и объемов медицинской помощи населению, а также финансовые нормативы являются основой для перехода от сметного финансирования к формированию государственных годовых заданий медицинским организациям и оплате медицинской помощи, ориентированной на результат [19-21].

Согласно Федеральному закону 323-ФЗ, Программа государственных гарантий формируется с учетом порядков оказания медицинской помощи и на основе стандартов медицинской помощи, а также с учетом особенностей половозрастного состава населения, уровня и структуры заболеваемости населения Российской Федерации, основанных на данных медицинской статистики. В соответствии со статьей 81 Федерального закона 323-ФЗ, органы государственной власти субъектов Российской Федерации утверждают территориальные программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, включающие в себя территориальные программы обязательного медицинского страхования, установленные в соответствии с законодательством Российской Федерации об обязательном медицинском страховании.

Обсуждение и заключение

Общемировым подходом к защите населения от финансовых рисков является использование различных форм «предоплаты» за медицинскую помощь. К таким видам «предоплаты» можно отнести различные целевые налоги и взносы на здравоохранение, добровольные страховые платежи или приобретение предоплаченного пакета медицинских услуг. Целью сбора «предоплаты» является формирование пула финансовых средств, которые можно перераспределять для снижения финансовых рисков для тех, кто нуждается в медицинской помощи, но не может оплатить ее полную стоимость.

Дискуссии о расширении объема гарантированной медицинской помощи в разных странах мира связаны в первую очередь с противоположными видениями по поводу соответствующих ролей государственного и частного сектора; правил рынка и государственного контроля; местного и центрального управления; обязанностей и льгот для молодежи и пожилых людей, больных и здоровых, богатых и бедных; а также общий вклад здравоохранения в развитие общества. Но каждая страна должна осознавать, что столкнется с уникальными политическими, социальными и экономическими задачами при реформировании системы здравоохранения, которые должны быть приняты во внимание при применении опыта других стран.

Исходя из этого, правительства конкретных стран должны решить, какой набор медицинских услуг им необходим, и как сделать так, чтобы они были в наличии на всей территории страны, доступны по цене, эффективны и качественны. Набор медицинских услуг может отличаться в зависимости от территории, что обусловлено в первую очередь эпидемиологией, но приоритет должен отдаваться профилактике и первичной медико-санитарной помощи. Дальнейшее развитие видов помощи напрямую зависит от технического прогресса и финансовых возможностей конкретной страны, территории или региона.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что объем гарантированной населению медицинской помощи устанавливается каждым конкретным государством самостоятельно, исходя из множества факторов, присущих каждой конкретной стране. Международные договоры и декларации в данном случае носят рекомендательный характер и задают минимальный уровень, которому должны соответствовать все страны-участники договоров.

Основными направлениями, рекомендуемыми ООН и ВОЗ, являются следующие:

- приоритет профилактических мероприятий и пропаганда здорового образа жизни;
- максимально широкий доступ к качественной медицинской помощи в первичном звене (первичная медико-санитарная помощь) и более высоких уровнях;
- оказание отдельным нуждающимся гражданам услуг по реабилитации и паллиативной медицинской помощи;
- развитие отдельных программ по снижению материнской и детской смертности;
- борьба с ВИЧ/СПИДом, малярией, туберкулезом и другими заболеваниями, представляющими опасность для всего населения;

Литература:

1. Конституция Российской Федерации (принята всенародным голосованием 12.12.1993) (с учетом поправок, внесенных Законами РФ о поправках к Конституции РФ от 30.12.2008 N 6-ФКЗ, от 30.12.2008 N 7-ФКЗ, от 05.02.2014 N 2-ФКЗ, от 21.07.2014 N 11-ФКЗ).
2. Устав (Конституция) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (принят в г. Нью-Йорке 22.07.1946).
3. Устав Международной организации труда (принят в 1919 г.) (с изм. и доп. 1972 г.).
4. Устав Организации Объединенных Наций (Принят в г. Сан-Франциско 26.06.1945).
5. Научные исследования в целях достижения всеобщего охвата населения медицинскими услугами. Доклад о состоянии здравоохранения в мире, 2013 г. URL: <http://www.who.int/whr/2013/report/ru/>. Дата обращения: 22.08.2017.
6. The world health report 2010. Health systems financing: the path to universal coverage. Geneva, World Health Organization, 2010
7. World social security report 2010/11. Providing coverage in times of crisis and beyond. Geneva, International Labour Office, 2010.
8. Rodin J., de Ferranti D. Universal health coverage: the third global health transition? *Lancet*. 2012; 380: 861-862. DOI: [dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61340-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61340-3) PMID:22959371.
9. Бобылев С.Н., Соловьева С.В. ООН: смена целей. *Мировая экономика и международные отношения*. 2016; 60 (5): 30-39.
10. Busse R., Schreyogg J., Gericke C. Analysing changes in health financing arrangements in high-income countries. A comprehensive framework approach. Washington, DC. The World Bank. 2007.
11. WHO Model List of Essential Medicines. <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>. Дата обращения: 22.08.2017.
12. World Health Organization. The 2008 World Health Report: Primary Health Care: Now more than ever. Geneva. 2008.
13. Frenk J. Strengthening health systems to promote security. *Lancet*. 2009 Jun 27; 373 (9682): 2181-2.
14. Cueto M. The origins of primary health care and selective primary health care. *American Journal of Public Health*. 2004; 94 (11): 1864-74.
15. Доклад о развитии человеческого потенциала в Российской Федерации 2010. Цели развития тысячелетия в России: взгляд в будущее. URL: http://www.undp.ru/nhdr2010/National_Human_Development_Report_in_the_RF_2010_RUS.pdf. Дата обращения: 22.08.2017.
16. Федяев Д.В., Лукьянцева Д.В., Игнатьева В.И. Предложения и рекомендации по оптимизации Программы государственных гарантий РФ бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2016; 4: 31-37.

Обеспечение всего населения чистой пресной водой и повсеместное соблюдение санитарно-гигиенических норм.

Реформы в сфере определения гарантированного государством набора медицинских услуг являются неизбежным и непрерывным процессом согласования обязательств государства с доступными ресурсами. Прозрачность набора гарантированных государством медицинских услуг и информированность граждан об этих услугах являются решающими факторами для населения при реализации его права на бесплатную медицинскую помощь. Реформы в сфере определения гарантированного государством набора медицинских услуг важны, но для достижения успеха они должны реализовываться последовательно и быть частью комплексной стратегии реформирования системы здравоохранения.

17. Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

18. Омеляновский В.В., Максимова Л.В., Татиринов А.П. Зарубежный опыт: модели финансирования и организации систем здравоохранения. *Финансовый журнал*. 2014; 3: 22-34.

19. Канева М.А., Авксентьев Н.А., Байдин В.М., Готовность платить за добровольное медицинское страхование на условиях софинансирования: регрессионный анализ *Финансовый журнал*. 2015; 5: 80-90.

20. Кравченко Н.А., Розанов В.Б., Рагозин А.В. Одиннадцатилетний опыт реализации программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи (успехи и проблемы). Обязательное медицинское страхование в российской Федерации. 2013; 3: 22-35.

21. Флек В.О., Зинланд Д.А. Модернизация российского здравоохранения – основа обеспечения доступности и качества медицинской помощи населению. СПб. 2011; 440 с.

References:

1. The Constitution of the Russian Federation (adopted by popular vote on 12.12.1993) (taking into account the amendments introduced by the Laws of the Russian Federation on Amendments to the Constitution of the Russian Federation No. 6-FKZ of December 30, 2008, No. 7-FKZ of December 30, 2008, N 2 -FKZ, from July 21, 2014 N 11-FKZ). [*Konstitutsiya Rossiiskoi Federatsii (prinyata vsenarodnym golosovaniem 12.12.1993) (s uchetom popravok, vnesennykh Zakonami RF o popravkakh k Konstitutsii RF ot 30.12.2008 N 6-FKZ, ot 30.12.2008 N 7-FKZ, ot 05.02.2014 N 2-FKZ, ot 21.07.2014 N 11-FKZ)*] (in Russian)].
2. Constitution of the World Health Organization (WHO) (adopted in New York on July 22, 1946) [*Ustav (Konstitutsiya) Vsemirnoi organizatsii zdavoookhraneniya (VOZ) (prinyat v g. N'yu-lorke 22.07.1946)*] (in Russian)].
3. The Charter of the International Labor Organization (adopted in 1919) (*amended and supplemented in 1972*) [*Ustav Mezhdunarodnoi organizatsii truda (prinyat v 1919 g.) (s izm. i dop. 1972 g.)*] (in Russian)].
4. Charter of the United Nations (Adopted in San Francisco on 26.06.1945) [*Ustav Organizatsii Ob"edinennykh Natsii (Prinyat v g. San-Frantsisko 26.06.1945)*] (in Russian)].
5. Research to achieve universal coverage of health services. World health report 2013. URL: <http://www.who.int/whr/2013/report/en/> (in Russian). Accessed: 22.08.2017.
6. The world health report 2010. Health systems financing: the path to universal coverage. Geneva, World Health Organization, 2010
7. World social security report 2010/11. Providing coverage in times of crisis and beyond. Geneva, International Labor Office, 2010.

8. Rodin J., de Ferranti D. Universal health coverage: the third global health transition? *Lancet*. 2012; 380: 861-862. DOI: dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61340-3 PMID: 22959371.
9. Bobylev S.N., Soloveva S.V. The United Nations: change of goals. *World economy and international relations* (in Russian). 2016; 60 (5): 30-39.
10. Busse R., Schreyogg J., Gericke C. Analyzing changes in health financing arrangements in high-income countries. A comprehensive framework approach. Washington. DC. The World Bank. 2007.
11. WHO Model List of Essential Medicines. <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>. Accessed: 22.08.2017
12. World Health Organization. The 2008 World Health Report: Primary Health Care: Now more than ever. Geneva; 2008.
13. Frenk J. Strengthening health systems to promote security. *Lancet*. 2009 Jun 27; 373 (9682): 2181-2.
14. Cueto M. The origins of primary health care and selective primary health care. *American Journal of Public Health*. 2004; 94 (11): 1864-74.
15. Human Development Report in the Russian Federation 2010. Millennium Development Goals in Russia: Looking to the Future. http://www.undp.ru/nhdr2010/Nationa_Human_Development_Report_in_the_RF_2010_GBpdf. (in Russian). Accessed: 22.08.2017.
16. Fedyayev D.V., Lukyantseva D.V., Ignatyeva V.I. Suggestions and recommendations on optimization of the Program of state

- guarantees of the Russian Federation for free medical care to citizens. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* (in Russian). 2016; 4: 31-37.
17. Federal'nyi zakon Rossiiskoi Federatsii ot 21 noyabrya 2011 g. N 323-FZ «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiiskoi Federatsii» [*Federal Law of the Russian Federation of November 21, 2011 N 323-FZ "On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation"*] (in Russian)].
18. Omelyanovsky V.V., Maksimova L.V., Tatarinov A.P. Foreign experience: models of financing and organization of health systems. *Financial Journal* (in Russian). 2014; 3; 22-34.
19. Kaneva M.A., Avksentyev N.A., Baidin V.M., Willingness to pay for voluntary medical insurance on co-financing terms: regression analysis. *Financial Journal* (in Russian). 2015; 5; 80-90.
20. Kravchenko N.A., Rozanov V.B., Ragozin A.V. Eleven-year experience in implementing the program of state guarantees for providing free medical care to citizens of the Russian Federation (successes and problems). *Mandatory medical insurance in the Russian Federation* (in Russian). 2013; 3; 22-35.
21. Flek V.O., Zinland D.A. Modernization of Russian healthcare is the basis for ensuring the accessibility and quality of medical care to the population. St. Petersburg. 2011; 440 s.

Сведения об авторах:

Дайхес Аркадий Николаевич – научный сотрудник Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ. Адрес: Настасьинский переулок, д. 3, стр. 2, Москва, Россия, 127006. E-mail: arkady.daykhes@gmail.com.

Федяев Денис Валерьевич – научный сотрудник Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХиГС, научный сотрудник Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ. Адрес: проспект Вернадского, д. 82, Москва, Россия, 119571. E-mail: denis.fedyayev@gmail.com.

About the authors:

Daykhes Arkady Nikolaevich – Researcher at the Finance Research Institute of the RF Ministry of Finance. Address: Nastasyinsky per., 3-2, Moscow, Russia, 127006. E-mail: arkady.daykhes@gmail.com.

Fedyayev Denis Valeryevich – Researcher at the Center for Health Technology Assessment of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Researcher at the Center for Healthcare Funding at the Finance Research Institute of the RF Ministry of Finance. Address: prosp. Vernadskogo, 82, Moscow, 119571. Email: denis.fedyayev@gmail.com.

Обзор существующих зарубежных подходов к определению и оценке инновационности лекарственных препаратов

Мусина Н. З.^{1,2,4}, Федяева В. К.^{3,4}, Омеляновский В. В.^{3,4},
Хачатрян Г. Р.^{3,4}, Герасимова К. В.^{1,2}, Лемешко В. А.^{1,2},
Кончиц К. П.¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский финансовый институт» Министерства финансов Российской Федерации, Москва

Резюме

В зарубежных странах разработаны и широко используются критерии оценки степени инновационности лекарственных препаратов (ЛП) (терапевтической ценности), которые позволяют государству, как плательщику, оценить клиническую значимость нового ЛП и принять обоснованное решение о его возмещении, определении его стоимости и приоритетности на стадии регистрации. В настоящее время в РФ не разработаны в достаточной степени критерии и методология проведения данной оценки. В статье описаны основные методологические подходы к оценке инновационности ЛП в зарубежных странах.

Ключевые слова

Инновационность, терапевтическая ценность, комплексная оценка, оценка технологий здравоохранения.

Статья поступила: 03.08.2017 г.; в доработанном виде: 07.09.2017 г.; принята к печати: 20.10.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Мусина Н. З., Федяева В. К., Омеляновский В. В., Хачатрян Г. Р., Герасимова К. В., Лемешко В. А., Кончиц К. П. Обзор существующих зарубежных подходов к определению и оценке инновационности лекарственных препаратов. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2017; 10 (3): 66-74. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.3.066-074.

REVIEW OF THE CURRENT APPROACHES TO THE ASSESSMENT OF THE DRUG INNOVATIVE POTENTIAL WORLDWIDE

Musina N. Z.^{1,2}, Fedyayeva V. K.^{3,4}, Omel'yanovskii V. V.^{3,4}, Khachatryan G. R.^{3,4}, Gerasimova K. V.^{1,2}, Lemeshko V. A.^{1,2}, Konchits K. P.¹

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

² Centre of Expertise and quality control of Russian Ministry of Health care, Moscow

³ The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow

⁴ Research Institute of Finance, Ministry of Finance of the Russian Federation, Moscow

Summary

A set of criteria for assessing the innovative potential of drugs (therapeutic value) have been developed and are widely used elsewhere. These approaches allow the state (the payer) to assess the clinical significance of a new medical product and make an educated decision on the

reimbursement, cost and priority at the stage of registration. In the Russian Federation though, such criteria and methods are not sufficiently developed. This review describes the principle approaches to assessing the drug innovative potential in countries outside Russia.

Key words

Innovative potential, therapeutic value, integrated assessment, health technology assessment.

Received: 03.08.2017; **in the revised form:** 07.09.2017; **accepted:** 20.10.2017.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. All authors contributed equally to this article.

For citation

Musina N.Z., Fedyaeva V.K., Omel'yanovskii V.V., Khachatryan G.R., Gerasimova K.V., Lemeshko V.A., Konchits K.P. Review of the current approaches to the assessment of the drug innovative potential worldwide. PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya]. 2017; 10 (3): 66-74 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.3.066-074.

Corresponding author

Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moscow, Russia, 119991.
E-mail address: musina@rosmedex.ru (Musina N.Z.).

Введение

В настоящее время наблюдается стремительное развитие медицины и фармации. Инновации в фармацевтической отрасли являются чрезвычайно важными как для врачей и пациентов, так и для государства, так как влияют на общее здоровье и благополучие граждан. Ежемесячно публикуются отчеты о высокоэффективных инновационных лекарственных препаратах, но далеко не все из них действительно являются таковыми для пациентов и врачей. Интересы потребителей к инновационности препарата определяются его терапевтической ценностью, которая может быть связана с появлением нового метода лечения, изменением тактики лечения заболевания, что обеспечивает добавленный терапевтический эффект. То есть инновационный препарат должен обеспечивать реальные преимущества для пациента за счет большей эффективности, безопасности и удобства применения.

Оценка терапевтической ценности инновационного лекарственного препарата крайне важна для государства, как плательщика, так как перед ним стоит сложная задача – с одной стороны, соблюсти баланс между интересами фармацевтических компаний, которые несут затраты по исследованию и разработке действительно инновационных лекарственных препаратов, а с другой – обеспечить доступность лекарственных препаратов для населения. Применение такого критерия, как степень инновационности (терапевтической ценности) лекарственного препарата, позволяет реализовывать дифференцированные подходы к регистрации, ценообразованию и возмещению, тем самым стимулируя фармацевтические компании к разработке прорывных лекарственных препаратов и способствуя переходу на инновационную модель развития фармацевтической промышленности.

В зарубежных странах разработаны и используются критерии оценки инновационности, которые позволяют учесть данный параметр нового лекарственного препарата в процессе оценки технологий здравоохранения с последующим принятием решения о необходимости его финансирования.

В этой связи государству, как плательщику, необходимо проводить оценку инновационности новых медицинских технологий и лекарственных препаратов, в частности, для определения значимости заявленных инновационных свойств для пациентов и системы здравоохранения в целом, для последующего определения готовности платить за данный лекарственный препарат.

Инновации могут касаться различных характеристик ЛП, а значит, не может быть выбран единственный критерий оценки инновационности, что диктует необходимость разработки специальных методик и инструментов. На данный момент в России не существует единой методики оценки инновационности ЛП и данный критерий не используется в процессе принятия решений о возмещении или в процессе ценообразования. Разработка и внедрение данной методики позволит создать дополнительный стимул для фармацевтических компаний к разработке прорывных инновационных ЛП. В связи с этим в данной статье проведен обзор литературы и обобщен опыт зарубежных стран по оценке инновационности лекарственных препаратов.

Применяемые в мировой практике подходы к оценке инновационности медицинских технологий отличаются значительной разнородностью. Кроме того, также различаются и цели, с которыми она проводится. Некоторые страны проводят оценку инновационности для принятия решений по возмещению цены и включения препаратов в ограничительные перечни (Франция, Германия, Италия, Швеция, Австралия), другие – для оценки приоритетности регистрации, например, в США такая оценка проводится на этапе маркетинговой авторизации службой Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) [5]. Также инновационность может быть оценена для выбора подходов к ценообразованию (Италия, Франция, Германия).

Анализ литературных данных показал, что при всем многообразии используемых в зарубежных странах критериев для оценки инновационности их можно объединить в три группы [1,2]:

- польза для здоровья (улучшение в любой области воздействия, являющееся результатом применения нового, предположительно инновационного ЛП);
- удобство для пациента (зачастую связано с лучшими результатами лечения, повышение удовлетворенности пациента);
- другие социальные выгоды (например, показатели распространенности, влияние на бюджет, изменение качества жизни пациентов).

По результатам оценки инновационности, ЛП классифицируются на различные классы (табл. 1). Наиболее часто новые ЛП делят на прорывные (англ. – “breakthrough”) и препараты-аналоги (англ. – “me-too”). Согласно данной классификации, к термину «прорывной препарат», то есть значительная инновация, можно

Страна	Агентство, проводящее оценку	Оценка/классификация	Интерпретация
Канада	PMPRB	Три класса: препарат-прорыв, улучшенный состав препарата, небольшое улучшение препарата, минимальное улучшение	Чем больше определена новизна препарата, тем выше устанавливается на него цена
Франция	HAS	I. Наибольшая степень: «наибольший терапевтический прогресс» II. Значительная степень: «существенные улучшения» III. Умеренная степень: «умеренные улучшения» IV. Незначительная степень: «незначительные улучшения» V. «Нет улучшений»	Классам I-III определяют максимальные цены, сопоставительно с производством и анализом другим стран
Германия	G-BA	Определенный эффект, значительный добавленный эффект Небольшой добавленный эффект Неизмеримый добавленный эффект Неочевидный добавленный эффект Эффект меньше, чем у препарата-сравнения	В зависимости от степени инновационности, и определяется стоимость препарата в ходе переговоров
Италия	AIFA	Важная инновация, умеренная, малая	Ценовое преимущество предоставляется для заявленных инновационных препаратов

Таблица 1. Оценка добавленной терапевтической ценности на примере различных стран [4,7,11].

Примечание. PMPRB – The federal Patented Medicine Prices Review Board (англ.) – Федеральная комиссия по регистрации цен на лекарственные препараты; HAS – Haute autorite de sante (франц.) – Верховная комиссия по делам здравоохранения; G-BA – Gemeinsame Bundesausschuss (нем.) – центральная ревизионная комиссия; AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco (итал.) – Агентство по контролю лекарственных средств.

Table 1. Assessment of the added therapeutic value according to international reports [4,7,11].

Note. PMPRB – The Federal Patented Medicine Prices Review Board; HAS – The Supreme Healthcare Commission; G-BA – The Central Auditing Committee; AIFA – The Drug Control Agency.

отнести новый агент со специфическим клиническим или фармакологическим действием либо новый препарат с таким же клиническим эффектом, как у существующих агентов, но с другим механизмом фармакологического действия [1].

Препарат-аналог, или инкрементная (дающая приращение эффективности) инновация – это продукт модификации молекулярной структуры существующего препарата, имеющий похожее, но неидентичное фармакологическое действие, либо отличающийся по уровню абсорбции, скорости метаболизма или по профилю выведения и, соответственно, по дозировке [1].

Далее рассмотрен опыт стран с наиболее разработанными и широко применяемыми методами оценки инновационности.

США

В США степень инновационности ЛП определяется при рассмотрении заявления на регистрацию – на этапе маркетинговой авторизации. Служба Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (англ. – Food and Drug Administration, FDA) оценивает не только новизну ЛП как химического вещества, но и терапевтические преимущества, которыми обладает препарат. В зависимости от особенностей применения и терапевтических преимуществ, которыми обладает или не обладает (по данным исследований) препарат, FDA выделяет три группы ЛП: «Р»-приоритетные, «S»-стандартные и «О»-орфанные. Принятие решений основано на трех принципах: ценности для пациента; необходимости и социальной справедливости; затратной (экономической) эффективности [6]. FDA использует следующие критерии оценки терапевтических преимуществ препаратов:

- новая молекулярная структура (или новое химическое соединение, ранее не присутствовавшие на рынке США в какой-либо форме);
- химическое производное одобренного ранее лекарственного вещества (но не являющееся новой молекулярной структурой);

- новая форма выпуска одобренного ранее ЛП (но не новое химическое соединение и не новая соль известного вещества);
- новая комбинация двух и более лекарственных веществ;
- воспроизведенные ЛП (то есть от нового производителя);
- известные препараты, применяемые по новым показаниям (включая переход препарата из группы рецептурных в группу безрецептурных);
- находящиеся в обращении ЛП, которые ранее не были одобрены FDA.

Италия

В Италии уровень инновационности определяется как добавленная терапевтическая ценность ЛП (то есть клиническая польза по сравнению с доступными опциями лечения или стандартной терапией), предназначенного для лечения серьезного заболевания, которое является жизнеугрожающим, требует госпитализации или продления госпитализации, приводит к инвалидности и значительно ухудшает качество жизни. ЛП, определенные как инновационные, могут относиться к двум категориям [7]:

- ЛП, включение которых в перечни инновационных ЛП предполагает экономические выгоды. Такие ЛП включаются в соответствующие перечни на 36 месяцев, затем происходит пересмотр данных ЛП.
- ЛП, включаемые в соответственные перечни на 18 месяцев с последующим пересмотром их эффективности.

При оценке уровня инновационности ЛП учитываются следующие критерии:

1. Терапевтическая потребность – наличие уже используемых в лечении пациентов с данной нозологией эффективных медицинских технологий (как правило, рассматриваемых в качестве компаратора);
2. Дополнительная терапевтическая ценность – дополнительный клинический эффект по сравнению с компаратором;

3. Качество доказательств – надежность клинических исследований, в которых оценивался эффект вмешательства.

Терапевтическая потребность может относиться к одному из пяти уровней:

- Максимальная – терапевтические альтернативы для рассматриваемого показания отсутствуют;
- Значительная – существуют терапевтические альтернативы для конкретного показания, не оказывающие влияния на клинически значимые исходы;
- Умеренная – существуют терапевтические альтернативы с ограниченным влиянием на клинически значимые исходы;
- Низкая – существует один или более ЛП с высокой клинической эффективностью и хорошим профилем безопасности;
- Отсутствует – существуют ЛП, изменяющие течение заболевания, имеющий хороший профиль безопасности.

Добавленная терапевтическая ценность также может относиться к одному из пяти уровней:

- Максимальная – большая клиническая эффективность по сравнению с существующими альтернативами (при наличии). ЛП может привести к выздоровлению пациента или существенно изменить течение заболевания;
- Значительная – ЛП изменяет течение заболевания или имеет значимое клиническое преимущество для пациентов по сравнению с имеющимися альтернативами, при этом выполняются одно из четырех условий:
 - ЛП имеет большую клиническую эффективность при оценке клинически значимых исходов;
 - применение ЛП приводит к снижению уровня инвалидности или риска жизнеугрожающих осложнений;
 - ЛП имеет лучшее соотношение риска и пользы по сравнению с альтернативными ЛП;
 - применение ЛП позволяет избегать медицинских манипуляций, связанных с высоким риском.
- Умеренный – более высокая клиническая эффективность вмешательства, выявленная в некоторых субпопуляциях пациентов или основанная только на суррогатных исходах, при этом влияние на качество жизни пациентов является ограниченным;
- Плохое – более высокая клиническая эффективность по исходам, имеющим небольшую клиническую ценность. ЛП предоставляет меньшие выгоды (например, более благоприятный путь введения), чем доступные альтернативы;
- Отсутствие – никакой дополнительной клинической пользы в отношении доступной альтернативы.

Качество доказательств оценивается согласно системе GRADE как высокое, умеренное, низкое или очень низкое.

Итоговая оценка уровня инновационности осуществляется на основании трех указанных критериев:

- Инновационные ЛП – терапевтическая потребность и добавленная терапевтическая ценность должны быть оценены как максимальная или важная, при этом качество доказательств должно быть высоким;
- Не инновационные ЛП – терапевтическая потребность и/или добавленная терапевтическая ценность оценены как плохие или отсутствующая, при этом качество доказательств является низким или очень низким;
- Потенциально инновационные ЛП – все остальные ЛП.

Следует отметить, что в некоторых случаях (например, при оценке ЛП, предназначенных для лечения редких заболеваний – то есть в случаях, когда терапевтическая необходимость является априори максимальной и при показаниях, для которых минимальный эффект окажется терапевтически ценным) ЛП может быть признан инновационным даже при отсутствии доказательств клинической эффективности надлежащего качества [7].

Германия

В Германии закон о реформе рынка лекарственных средств [8] гласит, что компании-производители ЛП должны продемонстрировать дополнительную терапевтическую ценность ЛП в структурированном досье, которое будет оцениваться Институтом качества и эффективности в области здравоохранения (нем. – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG). Следует отметить, что для всех ЛП, проходящих экспертизу, необходимо наличие компаратора (то есть медицинской технологии, по которой сравнивается рассматриваемый ЛП – как правило, стандартная терапия), а эффект рассматриваемого ЛП должен быть доказан в прямых сравнительных исследованиях.

Существуют шесть категорий, на основании которых классифицируются ЛП по выраженности наличия дополнительной терапевтической ценности (по сравнению с компаратором):

- Сильная дополнительная терапевтическая ценность – устойчивое и значительное улучшение состояния здоровья пациентов в плане частоты выздоровления, существенного увеличения продолжительности жизни, снижения тяжести симптомов заболевания, предотвращения серьезных нежелательных явлений;
- Значительная дополнительная терапевтическая ценность – значительное улучшение состояния здоровья пациентов в плане уменьшения серьезных симптомов, увеличения продолжительности жизни, снижения тяжести заболевания, предотвращения серьезных нежелательных явлений и существенного снижения частоты нежелательных явлений;
- Незначительная дополнительная терапевтическая ценность – небольшое улучшение состояния здоровья пациента в плане снижения симптомов нетяжелых форм заболевания, предотвращения нежелательных явлений;
- Не поддающаяся количественной оценке дополнительная терапевтическая ценность – отсутствие научных данных, на основании которых возможно сделать заключение;
- Отсутствие дополнительной терапевтической ценности;
- Меньшая терапевтическая ценность;

При оценке вероятности наличия дополнительной терапевтической ценности в оценке IQWiG анализируется также качество доказательств, полученных в прямых сравнительных клинических исследованиях [8]:

- Доказанная вероятность выявления дополнительной терапевтической ценности – два или более рандомизированных контролируемых испытания (РКИ) с низким риском систематического смещения и наличием статистически значимых различий по изучаемым исходам;
- Умеренная вероятность выявления дополнительной терапевтической ценности – два и более РКИ со средним риском систематического смещения и наличием статистически значимых различий по изучаемым исходам или одно РКИ с низким риском систематического смещения и наличием статистически значимых различий по изучаемым исходам;
- Низкая вероятность выявления дополнительной терапевтической ценности – два и более РКИ с высоким риском систематического смещения и наличием статистически значимых различий по изучаемым исходам или одно РКИ со средним риском систематического смещения и наличием статистически значимых различий по изучаемым исходам.

Таким образом, IQWiG классифицирует ЛП по выраженности дополнительной терапевтической ценности и вероятности того, что наличие дополнительной терапевтической ценности будет доказано в клинических исследованиях надлежащего качества.

Результаты оценок IQWiG затем используются в переговорах об установлении цены на ЛП между Федеральной ассоциацией обязательных медицинских страховых фондов и соответствующей компанией-производителем на основе предполагаемого

уровня дополнительной терапевтической ценности ЛП. ЛП, которые не могут продемонстрировать дополнительные преимущества, относятся к группе ЛП, цены которых формируются на основе референтных цен [9].

Франция

Во Франции [11] уровень терапевтической ценности ЛП относится к одному из пяти уровней, согласно оценке дополнительной терапевтической ценности (франц. – Amélioration du service médical rendu, ASMR), при этом к 1-4-му уровням относятся ЛП, приводящие к улучшению состояния здоровья пациентов, к 5-му уровню – ЛП, которые не обеспечивают улучшения состояния здоровья пациентов [12]. ЛП, обладающие 1-3-м уровнями, могут претендовать на цену, определенную производителем, а ЛП с уровнями 4-5 определяются как ЛП с ограниченным рыночным потенциалом [13].

Процесс обоснования уровня терапевтической ценности заключается в оценке следующих критериев в контексте клинической эффективности и переносимости ЛП по сравнению с зарегистрированными опциями лечения данного заболевания. В процессе оценки рассматриваются прямые сравнительные клинические исследования рассматриваемого ЛП и соответственного компаратора, в частности исходы пациентов, их количественная оценка и клиническая значимость. Непрямые сравнения рассматриваются только в том случае, если они проведены с использованием надлежащей методологии.

В случае если рассматриваемый ЛП не демонстрирует превосходства в клинической эффективности перед компаратором, данный ЛП может относиться только к ASMR V (в таком случае цена на ЛП устанавливается ниже, чем на компаратор).

В случае если ЛП демонстрирует превосходство в клинической эффективности перед компаратором, возможны следующие ситуации:

- ASMR I присваивается ЛП, применение которых приводит к сокращению смертности у пациентов с тяжелыми заболеваниями;

- Малый, умеренный, или важный ASMR (II-IV) присваивается ЛП, демонстрирующим преимущества в плане клинической эффективности и переносимости ЛП (в различной степени).

ЛП, получившие ASMR I-IV, могут претендовать на установление более высокой цены по сравнению с компаратором, при этом ЛП, получившие ASMR I-III, имеют более быстрый доступ на рынок: по данным ЛП не ведутся переговоры о цене.

Последующее возмещение стоимости находится в прямой зависимости от шкалы инновационности. Препараты первой категории ценности (наибольший терапевтический прогресс) возмещаются национальным фондом страхования здоровья (The National Union of Complementary Health Insurance Funds) на 65%, умеренной степени ценности – на 30% и незначительной ценности – на 15%. Препараты, не обладающие терапевтической ценностью, не возмещаются [14].

Канада

Регистрацию и контроль цены на лекарственные препараты во время действия их патентной защиты осуществляет Федеральная комиссия по регистрации цен на лекарственные препараты (англ. – The federal Patented Medicine Prices Review Board, PMPRB). PMPRB проводит оценку терапевтической ценности новых запатентованных препаратов в соответствии с категорией (научная оценка) и затем контролирует, чтобы цена, предложенная производителем, не была завышенной (экономическая оценка). Оценка терапевтической ценности проводится на основе информации, предоставленной из исследования центра информации о лекарственных препаратах (англ. – Drug Information Center), исследований, непосредственно проведен-

ных сотрудниками PMPRB или консультационного совета по лекарственным препаратам (англ. – Human Drug Advisory Panel, HDAP), и других источников. При этом в заявке производитель сам указывает предполагаемую им категорию своего препарата и соответствующую ей цену. В настоящее время выделяют четыре категории инновационности препаратов [15]:

- «прорывные» препараты – препараты, впервые продаваемые на рынке Канады, эффективные в случае конкретного заболевания или показания;

- препараты, обладающие значительной эффективностью по сравнению с уже продающимися в Канаде препаратами;

- препараты, обладающие умеренной эффективностью по сравнению с уже продающимися в Канаде препаратами;

- препараты, обладающие незначительной или одинаковой эффективностью относительно уже продающихся в Канаде препаратов.

В процессе оценки новых препаратов выделяют две группы факторов, влияющих на принятие решения о присвоении препарату той или иной категории [15]:

1. Первичные факторы (повышенная эффективность, снижение риска развития побочных эффектов или степени их тяжести).

2. Вторичные факторы: способ применения, удобство для пациента, улучшение комплаентности, удобство для лиц, ухаживающих за больными до достижения оптимального терапевтического эффекта, продолжительность курса терапии, коэффициента эффективности лечения, доля успешно вылеченных пациентов, соотношение снижения потерь трудоспособности/экономию.

Первичным факторам должен быть присвоен наибольший вес, на основе их оценивания ЛП присваивается соответствующая категория. Вторичные факторы используются как дополнительные критерии для дальнейшей оценки. Они оцениваются на основе анализа обоснованных клинических данных и могут поднять уровень ЛП до препарата с умеренной эффективностью по сравнению с уже продающимися аналогами. При этом такие факторы, как механизм действия, новое химическое соединение и фармакокинетические характеристики учитываются только в том случае, если они влияют на эффективность или профиль безопасности препарата [15].

В случае ЛП с несколькими зарегистрированными показаниями к применению, их оценка проводится по показанию, в отношении которого он показывает наибольшую эффективность по сравнению с альтернативными методами лечения.

Процесс экономической оценки заключается в том, чтобы определить максимальную среднюю цену на новый запатентованный препарат при его внедрении и оценить, не является ли она для него чрезмерной. Таким образом, после присвоения ЛП какой-либо категории, по специальной категории определяется соответствие ей предлагаемой цены на него. Экономическая оценка основывается на предоставляемых производителям ценах для четырех классов покупателей (больницы, аптеки, оптовые организации и др.) во всех провинциях Канады, а также ценах на ДП в семи странах, на основе уровня которых проводится внешнее референтное ценообразование). Несмотря на то, что PMPRB учитывает средние фактические цены продаж, она сохраняет за собой право действовать на основе любого производителя, цена которого кажется ей чрезмерной в отношении любого класса покупателя на любом рынке Канады [15].

Япония

Система ценообразования ЛП в Японии регулируется различными органами здравоохранения, такими как Комиссия по регулированию цен на ЛП (англ. – Drug Pricing Organization, DPO), Министерство здравоохранения, труда и благополучия (англ. – Ministry of Health, Labor and Welfare, MHLW) и Центральный совет по медицинскому страхованию (англ. – Central Health Insurance Medical Council, Chuikyō). В общей

Вид надбавки	Критерии начисления
Инновационность	– ЛП обладает новым клинически эффективным механизмом действия (доказательная база) – ЛП обладает большей клинической эффективностью и безопасностью, чем референтный препарат – Достоверно подтверждено, что ЛП улучшает терапию указанных заболеваний
Полезность (I)	ЛП удовлетворяет двум из трех критериев для надбавки «инновационность»
Полезность (II)	ЛП соответствует одному из следующих критериев: – ЛП обладает новым клинически эффективным механизмом действия – ЛП обладает большей клинической эффективностью и безопасностью, чем референтный препарат (достоверная доказательная база) – Достоверно подтверждено, что ЛП улучшает терапию указанных заболеваний – Обладает большей терапевтической ценностью по сравнению с референтным ЛП за счет улучшенного состава / лекарственной формы
Конкурентоспособность (I)	– ЛП для лечения орфанных заболеваний – Референтный ЛП не получил надбавку «конкурентоспособность (I)»
Конкурентоспособность (II)	– Основные показания нового ЛП соответствуют некоторым показаниям ЛП с маленьким рынком – Референтный ЛП не получил надбавку «конкурентоспособность» (I) или (II)
Педиатрическая	ЛП, соответствующие требованиям (кроме ЛП, не изучаемых на японских детях): – основные показания или дозы для них подразумевают возможность использования у детей (включая младенцев, детей грудного вскармливания, новорожденных и детей с низким весом при рождении); – референтный ЛП не получил педиатрическую надбавку Если ЛП также проходит по критериям на получение надбавки «конкурентоспособность» II, он получает только педиатрическую
«SAKIGAKE»	– Инновационность ЛП: механизм действия отличается от механизма действия ранее зарегистрированных ЛП (или впервые применяется для конкретного заболевания) – Тяжесть целевого заболевания: тяжелое заболевание, которое без радикальной терапии сильно влияет на качество жизни пациента или его социальную жизнь – Значительная эффективность в отношении целевого заболевания: ранее не были одобрены ЛП для данного заболевания или же недостаточная эффективность ранее одобренных ЛП – Препараты, предназначенные для разработки на раннем этапе в Японии, с целью впервые зарегистрироваться в Японии (включая одновременную подачу на регистрацию в других странах)

Таблица 2. Критерии начисления надбавок на новый лекарственный препарат (ЛП).

Table 2. The criteria for estimating additional costs of a new drug.

структуре ценообразования Комиссия по регулированию цен консультирует Министерство здравоохранения, а окончательно одобряет определенные цены совет по медицинскому страхованию. Пересмотр цен проводится один раз в два года [16].

В основе принятия решений об установлении цены на новый препарат также лежит разделение ЛП на категории, для каждой из которой определен свой подход к ценообразованию [17]:

- ЛП, для которых нет аналогичных – используется метод учета затрат (затраты на производство и продажу, общие административно-хозяйственные расходы, затраты на маркетинг, потребительский налог и т.д.);
- ЛП, у которых есть аналоги:
 - Метод сравнения 1 – система надбавок;
 - Метод сравнения 2 (ЛП с незначительной новизной) – на основании референтных цен аналогичных препаратов.

После первичного определения цены проводится ее корректировка с учетом средней цены в референтных странах (США, Великобритания, Германия, Франция).

Метод сравнения 1, включающий в себя систему надбавок, осуществляется в два этапа. На первом этапе рассчитывается цена за суточную дозу нового ЛП пропорционально цене суточной дозы референтного препарата. При этом референтным может быть препарат со следующими сопоставимыми характеристиками [18]:

- показания/эффективность;
- фармакологическое действие;
- состав и химическая структура;
- способ применения, технология изготовления, лекарственная форма.

На втором этапе, в случае если ЛП превосходит референтный, устанавливаются надбавки к рассчитанной стоимости [18]. Система надбавок была создана в 2010 г. и предназначена для защиты новых препаратов от снижения цен каждые два года до выхода на рынок дженериков. Она включает в себя следующие виды надбавок [17]:

- инновационность – 70-120%;
- полезность (I) – 35-60%;
- полезность (II) – 5-30%;
- конкурентоспособность (I) – 10-20%;
- конкурентоспособность (II) – 5%;
- педиатрическая – 5-20%;
- «SAKIGAKE» – 10-20%.

В таблице 2 приведены критерии, по которым ЛП могут быть назначены перечисленные виды надбавок.

Одной из перечисленных выше надбавок является надбавка, предусмотренная системой «SAKIGAKE». Данная система была запущена в 2015 г. и переназначена для предоставления пациентам лучшего доступа к инновационным ЛП, а также продуктам регенеративной медицины, предоставляя компаниям-разработчикам значительную нормативно-правовую и научную поддержку на ранних этапах разработки ЛП. Попадание ЛП в эту категорию, кроме надбавки при расчете цены, обеспечивает им следующие преимущества [19]:

- приоритетная консультация Агентства по лекарственным препаратам и медицинским изделиям (англ. – Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA);
- предварительный анализ заявки;

- приоритетное рассмотрение заявки на предмаркетинговое одобрение;
- индивидуальное рассмотрение, назначенное PMDA;
- Обсуждение периода повторного рассмотрения препарата (защита данных) после регистрации.

Метод сравнения 2 подразумевает установление самой низкой цены после сравнения с ценами аналогичных препаратов за последние несколько лет. С помощью данного метода устанавливается цена на ЛП по следующим критериям [20]:

- не соответствуют критериям системы надбавок;
- существуют три и более аналогичных ЛП с таким же фармакологическим действием;
- прошло более трех лет с момента, когда системой государственного страхования был составлен прейскурант цен на аналогичные ЛП с самым старым фармакологическим действием.

При установлении цены чаще всего руководствуются двумя принципами: или самая низкая цена за суточную дозу аналогичного ЛП за последние 6 лет, или средняя цена за суточную дозу аналогичного ЛП за последние 10 лет [20].

Заключение

Таким образом, проведенный анализ литературы показал, что в большинстве развитых стран применяют оценку инновационно-

сти для последующего принятия решения о возмещении стоимости препарата, определения его стоимости, а также для определения приоритетности на стадии регистрации препаратов.

При этом страны используют разные критерии инновационности и разные методы их агрегации. Отнесение ЛП к той или иной группе, в зависимости от степени инновационности, позволяет государству, как плательщику, реализовывать дифференцированные подходы к возмещению и ценообразованию, тем самым поощряя и стимулируя фармацевтические компании к инвестициям в разработку прорывных инновационных ЛП. В настоящее время в РФ не разработаны в достаточной степени методология и критерии оценки инновационности медицинских технологий. В то же время, согласно действующему постановлению правительства РФ от 15 апреля 2014 г. № 305, в стране реализуется государственная программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 годы», целью которой является создание инновационной российской фармацевтической и медицинской промышленности мирового уровня и обеспечение перехода на инновационную модель развития фармацевтической промышленности [21]. В связи с этим представляется целесообразным провести подробный анализ зарубежного опыта и разработать собственные критерии оценки терапевтической ценности инновационных ЛП для последующего использования в процессе комплексной оценки ЛП.

Литература:

1. Дремова Н. Б. Инновационные лекарственные средства. Новая аптека. 2006; 8: 65–79.
2. Медынский В. Г. Инновационный менеджмент: учебник. М. 2005; 293 с.
3. U.S. Food and Drug Administration: Drug Development and Review Definitions. Режим доступа: <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/>. Дата обращения: 25.07.2017.
4. AIFA, Model for ranking the therapeutic innovation for a new drug. Режим доступа: https://www.agenziafarmaco.it/allegati/intergral_document.pdf Дата обращения: 28.07.2017.
5. The Use of Health Technology Assessments (HTA) to evaluate Medicines. Principles and guidance for implementation in different healthcare environments. EFPIA HTA Toolkit – Final. 04.02.2008.
6. Хачатрян Г. Р., А. В. Лулева А. В. Инновации в медицине и определение их ценности в зарубежных странах: обзор литературы. Медицинские технологии: оценка и выбор. 2013; 4 (14): 23–29.
7. Senatore P., Chalmers M., Cyrus A. The New AIFA Algorithm For Assessing 'Innovativeness' Of New Products In Italy: So What? 18 August 2017. Режим доступа: <http://cbpartners.com/blog/new-aifa-algorithm-assessing-innovativeness-new-products-italy.html>. Дата обращения: 02.07.2017.
8. Schlenkrich S. The Act on the Reform of the Market for Medicinal Products (AMNOG): A Question of Power?! Anchor Academic Publishing (aap_verlag), 2015.
9. Pricing & Reimbursement of drugs and HTA policies in France. National Authority for health (Haute Autorité de Santé), France march 2014. Режим доступа: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/pricing_reimbursement_of_drugs_and_hta_policies_in_france.pdf. Дата обращения: 01.07.2017.
10. Haute autorite de sante (HAS). Режим доступа: www.has-sante.fr. Дата обращения: 29.07.2017.
11. Pricing & Reimbursement of drugs and HTA policies in France. National Authority for health (Haute Autorité de Santé), France march 2014. Режим доступа: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/pricing_reimbursement_of_drugs_and_hta_policies_in_france.pdf. Дата обращения: 01.07.2017.
12. Paris V., Belloni A. Value in pharmaceutical pricing. 2013. Режим доступа: <https://www.oecd.org/canada/Value-in-Pharmaceutical-Pricing-Canada.pdf> Дата обращения: 29.07.2017.
13. World Health Organization et al. Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research. WHO Regional Office for Europe. 2015.
14. Омеляновский В. В., Сура М. В., Свешникова Н. Д. Новые лекарственные препараты. Как оценить инновационность? Медицинские технологии: оценка и выбор. 2011; 1 (3): С. 40
15. Paris V., Belloni A. Value in pharmaceutical pricing – country profile: Canada. 2014. Режим доступа: <https://www.oecd.org/canada/Value-in-Pharmaceutical-Pricing-Canada.pdf>. Дата обращения: 05.07.2017.
16. Market Access Challenges in 2017: Impacts of Japan's Drug Pricing Policy Reforms. Режим доступа: <https://decisionresourcesgroup.com/drg-blog/market-access-challenges-2017-impacts-japans-drug-pricing-policy-reforms/>. Дата обращения: 05.07.2017
17. Hirashima S., T. Shigihara. JPMA Challenges Updates. JPMA meeting 2016.
18. Drug Pricing System in Japan. Ministry of Health, Labour, and welfare Insurance Bureau, 2016. Режим доступа: http://www.jpma.or.jp/english/pari/pdf/17_supplement.pdf Дата обращения: 05.07.2017.
19. Hideyuki K., Toshiyuki H., Konomi I., Hisashi K., Noriatsu K. The Current Status of Sakigake Designation in Japan, PRIME in the European Union, and Breakthrough Therapy Designation in the United States. Therapeutic Innovation & Regulatory Science. 2016; 51 (1): 51–54.
20. Matsunaga Y. National Health Insurance (NHI) pricing formula in Japan. Improvement in methodology of pricing for new drugs and orphan drugs, 2014. Режим доступа: <https://www.pmda.go.jp/files/000152228.pdf>. Дата обращения: 06.07.2017.
21. Постановление Правительства РФ от 15.04.2014 N 30 (ред. от 31.03.2017) «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 годы». Режим доступа: <http://www.pravo.gov.ru>. Дата обращения: 29.07.2017.

References:

1. Dremova N. B. *Novaya apteka* (in Russian). 2006; 8: 65-79.
2. Medynskii V. G. *Innovative management: a textbook [Innovatsionnyi menedzhment: uchebnik]* (in Russian). Moscow. 2005; 293 s.
3. U.S. Food and Drug Administration: Drug Development and Review Definitions. URL: <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/>. Accessed: 25.07.2017.
4. AIFA, Model for ranking the therapeutic innovation for a new drug. URL: https://www.agenziafarmaco.it/allegati/intergral_document.pdf. Accessed: 28.07.2017.
5. The Use of Health Technology Assessments (HTA) to evaluate Medicines. Principles and guidance for implementation in different healthcare environments. EFPIA HTA Toolkit – Final. 04.02.2008.
6. Khachatryan G. R., A. V. Luneva A. V. *Innovatsii v meditsine i opredelenie ikh tsennosti v zarubezhnykh stranakh: obzor literatury. Meditsinskie tekhnologii: otsenka i vybor*. 2013; 4 (14): 23-29.
7. Senatore P., Chalmers M., Cyrus A. The New AIFA Algorithm For Assessing 'Innovativeness' Of New Products In Italy: So What? 18 August 2017. URL: <http://cbpartners.com/blog/new-aifa-algorithm-assessing-innovativeness-new-products-italy.html>. Accessed: 02.07.2017.
8. Schlenkrich S. The Act on the Reform of the Market for Medicinal Products (AMNOG): A Question of Power?! Anchor Academic Publishing (aap_verlag), 2015.
9. Pricing & Reimbursement of drugs and HTA policies in France. National Authority for health (Haute Autorité de Santé), France march 2014. URL: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/pricing_reimbursement_of_drugs_and_hta_policies_in_france.pdf. Accessed: 01.07.2017.
10. Haute autorite de sante (HAS). URL: www.has-sante.fr. Accessed: 29.07.2017.
11. Pricing & Reimbursement of drugs and HTA policies in France. National Authority for health (Haute Autorité de Santé), France march 2014. URL: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/pricing_reimbursement_of_drugs_and_hta_policies_in_france.pdf. Accessed: 01.07.2017.
12. Paris V., Belloni A. Value in pharmaceutical pricing. 2013. URL: <https://www.oecd.org/canada/Value-in-Pharmaceutical-Pricing-Canada.pdf>. Accessed: 29.07.2017.
13. World Health Organization et al. Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research. WHO Regional Office for Europe. 2015.
14. Omel'yanovskii V. V., Sura M. V., Sveshnikova N. D. *Meditsinskie tekhnologii: otsenka i vybor* (in Russian). 2011; 1 (3): 40
15. Paris V., Belloni A. Value in pharmaceutical pricing – country profile: Canada. 2014. URL: <https://www.oecd.org/canada/Value-in-Pharmaceutical-Pricing-Canada.pdf>. Accessed: 05.07.2017.
16. Market Access Challenges in 2017: Impacts of Japan's Drug Pricing Policy Reforms. URL: <https://decisionresourcesgroup.com/drg-blog/market-access-challenges-2017-impacts-japans-drug-pricing-policy-reforms/>. Accessed: 05.07.2017
17. Hirashima S., T. Shigihara. JPMA Challenges Updates. JPMA meeting 2016.
18. Drug Pricing System in Japan. Ministry of Health, Labour, and welfare Insurance Bureau, 2016. URL: http://www.jpma.or.jp/english/par/pdf/17_supplement.pdf. Accessed: 05.07.2017.
19. Hideyuki K., Toshiyuki H., Konomi I., Hisashi K., Noriatsu K. The Current Status of Sakigake Designation in Japan, PRIME in the European Union, and Breakthrough Therapy Designation in the United States. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2016; 51 (1): 51-54.
20. Matsunaga Y. National Health Insurance (NHI) pricing formula in Japan. Improvement in methodology of pricing for new drugs and orphan drugs, 2014. URL: <https://www.pmda.go.jp/files/000152228.pdf>. Accessed: 06.07.2017.
21. Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 15.04.2014 N 30 (red. ot 31.03.2017) «Ob utverzhdenii gosudarstvennoi programmy Rossiiskoi Federatsii «Razvitie farmatsevticheskoi i meditsinskoj promyshlennosti» na 2013-2020 gody». URL: <http://www.pravo.gov.ru>. Accessed: 29.07.2017.

Сведения об авторах:

Мусина Нурия Загитовна – к.ф.н., доцент кафедры фармакологии ОД ИФИТМ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский университет). Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991; старший научный сотрудник Центра финансов здравоохранения НИФИ Минфина РФ, Москва, Россия. Адрес: 117335, Москва, а/я 90. Тел.: +7 (499)956-9528; начальник отдела развития и внешних коммуникаций ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России. Адрес: Хохловский переулок, д. 10, стр. 5, Москва, Россия, 109028. Тел.: +7(495)6900480. E-mail: nuriyamusina@gmail.com.

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

Омельяновский Виталий Владимирович – д.м.н., профессор, директор Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, руководитель Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ. Адрес: Настасьинский переулок, д. 3 стр. 2, Москва, Россия, 127006. Тел.: +7(499)9569528. E-mail: vitvladom@gmail.com.

Хачатрян Георгий Рубенович – научный сотрудник Лаборатории оценки технологий здравоохранения Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, младший научный сотрудник Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ. Адрес: проспект Вернадского, д. 82 стр.1, Москва, Russia, 119571. Тел.: +7(499)9569528. E-mail: khachatryan-george@ya.ru.

Герасимова Ксения Владимировна – к.м.н., доцент Высшей школы управления здравоохранением ИЛИУЗ, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский университет). Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991; заместитель начальника отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России. Адрес: Хохловский переулок д. 10, стр. 5, Москва, Россия, 109028. Тел.: +7(495)6900480. E-mail: kvgerasimova@gmail.com.

Лемешко Валерия Александровна – специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России. Адрес: Хохловский переулок, д. 10, стр. 5, Москва, Россия, 109028. Тел.: +7(495)6900480; аспирант кафедры фармакологии ОД ИФИТМ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский университет). Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991 E-mail: lera.lemeschko@yandex.ru.

Кончиц Софья Павловна – студент ОД ИФИТМ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский университет). Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991. E-mail: sofyako148@gmail.com.

About the authors:

Musina Nuriya Zagitovna – PhD, Lecturer at the Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, the First Moscow Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moscow, Russia, 119991; Senior researcher at the Healthcare Finance Center of the Research Financial Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation, Moscow, Russia. Address: 117335, Moscow, POB 90. Tel.: +7 (499) 9569528; Chief of the development and communications department, the Center of Healthcare Quality Assessment and Control, the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: Khokhlovsky per., 10-5, Moscow, Russia, 109028. E-mail: nuriyamusina@gmail.com.

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

Omelyanovskiy Vitaliy Vladimirovich – MD, Professor, Director of the Center for Healthcare Technology Assessment at the Institute of Applied Economic Research of RANEP, Head of the Healthcare Finance Center of the Research Financial Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation. Address: Nastiinskii pereulok, 3-2, Moscow, Russia, 127006. Tel.: +7(499)9569528. E-mail: vitvladom@gmail.com.

Khachatryan Georgii Rubenovich – MD, Researcher at the Laboratory for Healthcare Technology Assessment at the Institute of Applied Economic Research of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Junior researcher at the Center for Healthcare Funding of the Financial Scientific Research Institute at the Ministry of Finance of the Russian Federation. Address: Vernadskogo prospect, 82-1, Moscow, Russia, 119571. Tel.: +74999569528. E-mail: khachatryan-george@ya.ru.

Gerasimova Kseniya Vladimirovna – PhD, Associate professor at High School of Healthcare administration at the Sechenov First Moscow state medical university. Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moscow, Russia, 119991. Deputy chief of the Department of Methodological Support for Comprehensive Healthcare Technology Assessment, Center of Healthcare Quality Assessment and Control, the Ministry of Health of Russian Federation. Address: Khokhlovsky per., 10-5, Moscow, Russia, 109028. E-mail: kvgerasimova@gmail.com.

Lemeshko Valeriya Alexandrovna – Specialist at the Department of Methodological Support for Comprehensive Healthcare Technology Assessment, Center of Healthcare Quality Assessment and Control, The Ministry of Health of Russian Federation. Address: Khokhlovsky per., 10-5, Moscow, Russia, 109028; Graduate student at the Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, First Moscow Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moscow, Russia, 119991. E-mail: lera.lemeschko@yandex.ru.

Konchits Sophya Pavlovna – Student at the Faculty of Pharmacy, the First Moscow Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moscow, Russia, 119991. E-mail: sofya148@gmail.com.