

На правах рукописи

УГРЕХЕЛИДЗЕ

Джумбер Тенгизович

**Комплексное фармакоэкономическое исследование лечения
спастического синдрома в неврологии**

14.04.03 – организация фармацевтического дела

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Москва – 2018

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Научный руководитель:

доктор фармацевтических наук, профессор

Ягудина Роза Исмаиловна

Официальные оппоненты:

Скулкова Раиса Сергеевна - доктор фармацевтических наук, профессор, Российский центр фармацевтической и медико-технической информации «ФАРМЕДИНФО» Минздрава России, консультант

Сафиуллин Рустэм Сафиуллович - доктор фармацевтических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра управления и экономики фармации, заведующий кафедрой

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 г. в _____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.040.09 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119019, г. Москва, Никитский бульвар, д. 13.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1и на сайте организации: www.sechenov.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2018 г.

Ученый секретарь
Диссертационного Совета Д 208.040.09
доктор фармацевтических наук,
профессор

Демина Наталья Борисовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования Спастический синдром (СС) отмечается более чем у 12 миллионов больных во всем мире. По эпидемиологическим данным спастичностью страдают 70% пациентов с рассеянным склерозом, около 35% больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, и более 75% пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП). По данным Минздрава России распространённость зарегистрированных случаев ДЦП составляет 23,3 на 1000 новорождённых, при этом в структуре детской неврологической инвалидности данное заболевание занимает первое место.

В условиях ограниченности ресурсов здравоохранения и относительно высокой стоимости пожизненной терапии спастичности у пациентов с ДЦП, всё больший вес приобретают вопросы рационального финансирования лекарственного обеспечения.

В научной литературе достаточно широко представлены результаты фармакоэкономического анализа различных схем лечения нозологий, ассоциированных со спастичностью, таких как инсульт и рассеянный склероз. Вместе с тем комплексная фармакоэкономическая оценка терапии спастичности при ДЦП с учетом анализа не прямых затрат и степени достоверности научных данных ранее не проводилась. Научный интерес представляет разработка методических подходов к определению экономических потерь для всего общества в целом, выраженных как в затратах на оказание медицинской помощи пациентам с СС при ДЦП, так и в затратах на пенсионное и социальное обеспечение.

Для решения данных вопросов представляется необходимым применение ценностно-ориентированного подхода к оценке реальной стоимости заболевания и обоснованию рекомендаций по рациональному лекарственному обеспечению пациентов, страдающих СС при ДЦП, с использованием методов фармакоэкономического анализа.

Степень разработки темы исследования Ежегодно количество проводимых фармакоэкономических (ФЭК) исследований увеличивается как в РФ, так и в зарубежных странах. Информационный поиск позволил обнаружить ряд работ по различным нозологиям, выполненных под руководством Белоусова Ю.Б., Воробьева П.А., Глембоцкой Г.Т., Куликова А.Ю., Лопатина П.В., Петрова В.И., Сбоевой С.Г., Хабриева Р.У., Ягудиной Р.И. и др. Выявлено, что оценка стоимости и эффективности терапии спастичности была проведена отдельными

зарубежными исследователями, однако прямой перенос ФЭК данных в РФ не сможет обеспечить достоверности результатов по ряду объективных причин: гетерогенности популяции пациентов, различий в структурах систем здравоохранения, стратегиях ценообразования на медицинские услуги и оплаты труда медицинского персонала, что обуславливает актуальность проведения ФЭК анализа терапии СС при ДЦП в условиях здравоохранения Российской Федерации.

Цель и задачи исследования Целью настоящего диссертационного исследования являлась разработка методических подходов к оптимизации лекарственного обеспечения больных со спастическими формами ДЦП на основе комплексного ФЭК анализа. Цель потребовала постановки и решения следующих задач:

1. Провести информационный поиск научных работ российских и зарубежных авторов в области эпидемиологии и фармакотерапии СС. Проанализировать проведенные международные и отечественные ФЭК исследования терапии СС в неврологии и отобрать наиболее актуальное заболевание, ассоциированное со СС, для дальнейшего исследования;
2. Разработать методические подходы к проведению анализа потребления, отбору критериев эффективности рассматриваемых схем лечения СС с помощью метода PICO, к оценке достоверности используемых научных данных с помощью метода GRADE и ФЭК анализу лечения СС у пациентов с ДЦП;
3. Проанализировать ассортиментную доступность лекарственных препаратов (ЛП) для лечения СС у пациентов с ДЦП и провести анализ их цен, исследовать объемы и тенденции в динамике потребления исследуемой группы ЛП, провести анализ доступности миорелаксантов для терапии спастичности у пациентов с ДЦП в региональных системах льготного лекарственного обеспечения;
4. Дифференцировать критерии эффективности, наиболее релевантные для проведения ФЭК анализа в соответствии с Международной классификацией функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) и методом PICO, и оценить достоверность полученных данных с помощью адаптированной методики GRADE;
5. Проанализировать и оценить прямые и непрямые затраты, характерные для сравниваемых схем лечения СС при ДЦП при стратификации популяции по

таким показателям как вес, возраст, пол пациента, форма и тяжесть заболевания;

6. С учетом выбранных критериев эффективности провести ФЭК анализ методами «затраты-эффективность», «влияния на бюджет», «упущенных возможностей», «анализ чувствительности», моделирования («дерево решений») для выявления предпочтительных схем лечения СС у пациентов с ДЦП;
7. Провести оценку экономического бремени СС при ДЦП на всю популяцию пациентов в РФ;
8. Разработать комплексную фармакоэкономическую модель оптимизации лекарственного обеспечения пациентов со спастическими формами ДЦП.

Научная новизна Впервые разработана комплексная фармакоэкономическая модель оптимизации лекарственного обеспечения пациентов со спастическими формами ДЦП, функциональные возможности которой позволяют проводить многоаспектный ФЭК анализ на федеральном, региональном и учрежденческом уровнях с целью оптимизации бюджетной нагрузки и обоснования выбора схем терапии СС при ДЦП.

Впервые с помощью метода RICO и в соответствии с Международной классификацией функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) были отобраны наиболее релевантные для СС при ДЦП критерии эффективности лекарственной терапии, применение которых позволило провести ФЭК исследование сравниваемых ЛП для лечения данного заболевания.

Впервые на примере анализа эффективности сравниваемых схем лечения СС у пациентов с ДЦП обосновано, что использование адаптированной методики GRADE и Кокрановского опросника оценки риска систематической ошибки для исследований позволяет с точки зрения доказательной медицины дифференцировать уровень достоверности проведенного анализа эффективности в рамках ФЭК исследования.

Впервые реализация многофакторного подхода к оценке стоимости лекарственной терапии с учетом пола, веса, возраста пациента с ДЦП, тяжести СС и формы церебрального паралича позволила провести сравнительный анализ затрат на терапию миорелаксантами центрального действия (МЦД) по сравнению с терапией миорелаксантами периферического действия (МПД) и установить наиболее экономичную и предпочтительную схему лечения с точки зрения

анализа «затраты-эффективность» для различных моделей пациентов с СС при ДЦП.

В рамках анализа «влияния на бюджет» и «упущенных возможностей» впервые представлены экономические последствия перехода от терапии МЦД к терапии МПД, что позволило спрогнозировать возможность оптимизации государственной бюджетной нагрузки в зависимости от применения инновационных и более эффективных ЛП для терапии СС при ДЦП.

Впервые проведен анализ представленности миорелаксантов для терапии спастичности у пациентов с ДЦП в региональных перечнях льготного лекарственного обеспечения в различных субъектах Российской Федерации.

Теоретическая и практическая значимость исследования Теоретическая значимость данной работы заключается в разработке нового методического подхода к использованию ФЭК анализа с целью оптимизации лекарственного обеспечения больных с СС (на примере ДЦП), учитывающего особенности данной нозологии: хронический характер, обратимость антиспастического эффекта инъекций ботулинического токсина типа А (БТ-А), проведение комплексной терапии, (реабилитационные мероприятия, фармакотерапия и ортопедо-хирургическое лечение), наличие серьезных побочных эффектов у пациентов, получающих терапию МЦД, а также в научном обосновании эффективности использования в ФЭК исследованиях адаптированной методики GRADE, метода PICO и Кокрановского опросника оценки риска систематической ошибки для исследований.

Практическая значимость диссертационного исследования заключается в использовании организаторами здравоохранения результатов ФЭК анализа лечения СС при ДЦП при реализации мероприятий по повышению доступности и качества оказания помощи больным с ДЦП, приоритизации выбора ЛП в рамках бюджетного финансирования, прогнозировании издержек системы здравоохранения при применении различных ЛП для лечения СС при ДЦП, что подтверждается соответствующими актами внедрения. Результаты исследования используются в высших учебных заведениях в процессе обучения по основной образовательной программе 33.05.01 Фармация.

Основные положения, выносимые на защиту:

- Адаптированные к целям ФЭК анализа критерии эффективности лечения СС при ДЦП, отобранные с использованием метода PICO и в соответствии с

Международной классификацией функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ)

- Результаты оценки достоверности научных данных по сравнительной эффективности фармакотерапии СС у пациентов с ДЦП с помощью системы классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций GRADE;
- Результаты анализа ассортиментной доступности, объемов потребления ЛП, анализа представленности миорелаксантов для терапии спастичности у пациентов с ДЦП в региональных перечнях льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО) в субъектах РФ;
- Структура и результаты анализа прямых и непрямых затрат на лечение СС у пациентов с ДЦП при применении МЦД и МПД;
- Результаты фармакоэкономической оценки рассматриваемых схем лечения СС у пациентов с ДЦП с помощью различных методов ФЭК анализа;
- Размер и структура экономического бремени СС при ДЦП в Российской Федерации;
- Комплексная ФЭК модель оптимизации лекарственного обеспечения пациентов со спастическими формами ДЦП.

Методология и методы исследования Методология исследования основывается на общей теории ФЭК анализа и доказательной медицины, адаптированной к целям и задачам исследования, трудах ведущих отечественных и зарубежных ученых в изучаемых областях. В ходе исследования использованы методы сравнительного анализа, а также комплекс математических, статистических методов. ФЭК анализ проведен с использованием методов анализа затрат, эффективности, «затраты-эффективность», «влияния на бюджет», анализ чувствительности. Обработка результатов осуществлена с использованием современных математических методов и программного пакета MS Excel 2013 в среде Windows 7.

Достоверность научных положений и выводов Достоверность полученных результатов устанавливается применением адекватных научных методов исследования и достаточным объемом информации.

Апробация результатов исследования Основные положения работы были доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции «Финансирование системы здравоохранения: проблемы и решения – Финздрав» (Москва, 2014 г.), IX Национальном конгрессе с международным участием

«Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации» (Уфа, 2015 г.), на Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Медицинская Весна-2015» (Москва, 2015 г.), на Межрегиональной научно-практической конференции по ботулинотерапии (Тула, 2015 г.), на Всероссийской встрече специалистов по лечению ДЦП «На пути к всероссийскому консенсусу по ботулинотерапии», (Санкт-Петербург, 2015 г.), на XII Международной (XXI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции (Москва, 2017 г.), на международной конференции по фармакоэкономике и исследованию клинических исходов «ISPOR 18th Annual European Congress» (Милан, Италия 2015 г.), на международной конференции «ISPOR 19th Annual European Congress» (Вена, Австрия 2016 г.).

Апробация диссертации состоялась 8 июня 2017 г. на совместном заседании кафедры управления и экономики фармации, кафедры организации и экономики фармации, кафедры безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф, кафедры фармакологии, кафедры организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), кафедры технологии получения лекарств и организации фармацевтического дела ФПК МР РУДН и сотрудников ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России.

Личный вклад автора Данные, приведенные в диссертации, получены автором на этапах постановки задач и разработки методических подходов для их выполнения, выборе первичных фактических данных, их статистической обработки, анализа полученных результатов и написании публикаций. Диссертация и автореферат написаны лично автором.

Внедрение результатов исследования Результаты диссертационного исследования используются при планировании и организации мероприятий по оказанию медицинской помощи больным с спастическими формами ДЦП Министерством здравоохранения Самарской области и Министерством здравоохранения Ростовской области (Акты внедрения от 05.06.2017 и 04.06.2017 соответственно), а также в государственном автономном учреждении здравоохранения Тюменской области «Детский психоневрологический лечебно-реабилитационный центр «Надежда» (Акт внедрения от 16.06.2017). Материалы диссертационной работы используются в виде методических рекомендаций

«Фармакоэкономическая модель оптимизации оказания лекарственной помощи пациентам со спастическими формами ДЦП» в учебном процессе на кафедре управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (Акт внедрения от 03.06.2017) и в Пятигорском медико-фармацевтическом институте – филиале ГБОУ ВПО ВолгГМУ МЗ РФ (Акт внедрения от 10.11.2017).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.04.03 – организация фармацевтического дела. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3 и 10 паспорта научных специальностей.

Объем и структура диссертации Диссертация изложена на 180 страницах, состоит из введения, четырех глав, включающих обзор литературы, разработку методики исследования и описания результатов собственного исследования, выводов, списка литературы, приложений, содержит 26 таблиц, 35 рисунков. Список библиографических источников включает 134 наименования, в том числе 48 зарубежных.

Публикации По теме диссертационной работы опубликовано 17 печатных работ, в том числе 5 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, и 3 публикации в журналах, индексируемых в международных базах данных Scopus и Web of Science, в которых отражено основное содержание работы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования Объектами настоящего исследования явились схемы лечения СС у пациентов с ДЦП, а предметами исследования – критерии эффективности, затраты на терапию больных со спастическими формами ДЦП. Материалы исследования включали в себя отчеты о проведенных клинических исследованиях анализируемых видов лечения СС у пациентов с ДЦП, стандарты оказания медицинской помощи, клинические руководства и рекомендации по диагностике и лечению больных с ДЦП, материалы Государственного реестра лекарственных средств, Федеральной службы государственной статистики, Государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП, тарифы Фонда обязательного медицинского страхования, законодательные акты, регламентирующие оказание медицинской помощи пациентам с ДЦП,

законодательные акты, связанные с социальным обеспечением детей-инвалидов и их родителей, региональные перечни льготного лекарственного обеспечения в субъектах РФ. Обработка результатов осуществлена с использованием современных математических методов и табличного редактора Excel 2013, входящего в пакет программ Microsoft Office 2013 в среде MS Windows 7.

Результаты исследования

Эпидемиология спастического синдрома и обзор фармакоэкономических исследований терапии спастического синдрома в неврологии

Детский церебральный паралич представляет собой хроническое неврологическое заболевание, влияющее как на различные аспекты физического и психоречевого развития детей с момента рождения, так и на этапы их личностного становления и адаптации в обществе. При этом заболевании развивается спастичность мышц верхних и нижних конечностей, нарушения координации движений, имеют место задержка психоречевого и моторного развития, ортопедическая патология, требующая лекарственной терапии и хирургической коррекции. Согласно статистическим данным Минздрава России по общей заболеваемости детского населения в 2016 г. в РФ насчитывалось более 87 тысяч пациентов с ДЦП, у 75% из них имелись спастические формы заболевания (спастическая диплегия и гемиплегия).

В ходе информационного поиска выявлено 26 исследований по теме данной диссертационной работы, из которых 15 касались проблемы ФЭК терапии острого нарушения мозгового кровообращения, 9 работ посвящены результатам ФЭК анализа схем лечения рассеянного склероза и в двух работах описаны ФЭК аспекты терапии пациентов с ДЦП.

Нами были проанализированы данные, доказывающие эпидемиологическую и экономическую значимость терапии спастичности у пациентов с ДЦП для системы здравоохранения. Вследствие небольшого количества публикаций, посвященных ФЭК ДЦП (по сравнению с ФЭК исследованиями по терапии других неврологических заболеваний), отсутствия комплексного клинико-экономического исследования нами установлено, что весьма актуальной задачей является ФЭК оценка и анализ основных элементов организации лекарственного обеспечения пациентов с ДЦП.

Методические подходы к проведению фармакоэкономического исследования терапии спастического синдрома у пациентов с ДЦП

Критерии отбора подходящих для данного ФЭК анализа исследований были установлены с помощью метода PICO, в ходе которого определили популяцию пациентов, оцениваемую медицинскую технологию и терапию сравнения, клинические результаты (критерии эффективности). С помощью данного метода нами были отобраны критерии эффективности фармакотерапии, в наибольшей степени соответствующие целям и задачам ФЭК исследования, указанным в таблице 1.

Таблица 1

Определение критериев отбора клинических данных с помощью адаптированного метода PICO

<u>Дизайн исследования</u> Учитывались рандомизированные контролируемые исследования и нерандомизированные наблюдательные исследования. Приоритет отдавался исследованиям с наибольшей выборкой пациентов.
<u>Требования к популяции</u> Пациенты детского возраста (от 2 до 14 лет), которым необходима терапия спастических форм ДЦП (динамический эквинус или эквиноварус) без выраженных контрактур. Выбор возрастной категории объясняется данными из инструкций по применению исследуемых ЛС.
<u>Требования к исследуемой терапии</u> Внутримышечные инъекции ботулинического токсина типа А в любой дозировке в мышцы голени (m. Soleus muscle, m. Gastrocnemius) совместно с физиотерапией или терапия пероральным баклофеном совместно с физиотерапией.
<u>Требования к терапии сравнения</u> В качестве терапии сравнения учитывались: отсутствие терапии, применение плацебо, другие лекарственные препараты, используемые при снижении спастичности в других странах, но не одобренные для детской популяции в России.
<u>Требования к клиническим результатам</u> Все клинические результаты, соответствующие Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) - International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)

При этом, расчет общих затрат на лечение одного пациента с ДЦП проводили по формуле (1):

$$\text{Cost}_{\text{ДЦП}} = \text{Cost}_{\text{курс лечения за год, БТ-А/ Баклофен}} + \text{Cost}_{\text{побочные эффекты БТ-А/ Баклофен}} + \text{Cost}_{\text{амб-пол/дн.стац}} + \text{Cost}_{\text{стац}} + \text{Cost}_{\text{санаторно-курорт}} + \text{Cost}_{\text{ортопед-хирург. лечение+ЛС ДЦП}} + \text{Cost}_{\text{пенсии по}} \quad (1)$$

инвалидности + $Cost_{\text{пособия по уходу за детьми-инвалидами}}$

где: $Cost_{\text{курс лечения за год, БТ-А/ Баклофен}}$ -затраты на лекарственную терапию ЛП БТ-А или Баклофен, руб., $Cost_{\text{побочные эффекты БТ-А/ Баклофен}}$ - затраты на коррекцию побочных эффектов, вызванных лекарственной терапией ЛП БТ-А или Баклофен, руб., $Cost_{\text{амб-пол/дн.стац}}$ – затраты на лечение ДЦП в амбулаторно-поликлинических условиях, в том числе в условиях дневного стационара, руб., $Cost_{\text{стац}}$ – затраты на лечение ДЦП в стационарных условиях, руб., $Cost_{\text{санаторно-курорт.}}$ – затраты на лечение ДЦП в санаторно-курортных условиях, руб., $Cost_{\text{ортопед-хирург.лечение+ЛС ДЦП}}$ - затраты на ортопедо-хирургическое лечение при терапии ЛП для лечения СС у пациентов с ДЦП, руб., $Cost_{\text{пенсии по инвалидности}}$ - затраты на выплату пенсий по инвалидности, руб., $Cost_{\text{пособия по уходу за детьми-инвалидами}}$ - затраты на выплату пособий по уходу за детьми-инвалидами, руб.

Из представленной формулы видно, что при определении затрат на фармакотерапию учтены следующие факторы: различные формы заболевания, возраст и масса тела пациентов, обуславливающие необходимость проведения расчетов по единице действующего вещества (для лекарственной формы лиофилизат для приготовления раствора для инъекций). При расчете затрат на ортопедо-хирургические операции учитывали результаты анализа эффективности по частоте проведения данных вмешательств при разных видах терапии спастичности. Учитывали, что необходимая доза ЛП БТ-А и Баклофена различается в зависимости от возраста пациента и формы СС (гемиплегия – мышечная спастичность в нижней и верхней конечностях с одной стороны тела или диплегия – мышечная спастичность с преобладанием в обеих нижних конечностях). Для более точного определения затрат на лекарственную терапию расчеты проводили для 6 моделей пациентов: в возрасте от 2 до 5 лет с гемиплегией, от 2 до 5 лет с диплегией, от 6 до 10 лет с гемиплегией, от 6 до 10 лет с диплегией, от 11 до 14 лет с гемиплегией, от 11 до 14 лет с диплегией, т.к. выбор возрастных групп и форм церебрального паралича обусловлен данными клинических исследований, отобранных для оценки эффективности ЛП. Среднюю массу тела пациентов рассчитывали с использованием центильных таблиц весов пациентов групп I-III по шкале Больших моторных функций, применяемых в исследованиях, в которых были определены средние значения веса и роста для 25 545 пациентов с ДЦП. При расчетах учитывали, что у 60% пациентов были отмечены спастические нарушения обеих нижних конечностей (диплегия) и у 40 % - спастичность нижней и верхней конечности (гемиплегия). Расчеты проводили в трех возрастных группах: от 2 до 5 лет, от 6 до 10 лет, от 11 до 14 лет в группах с разделением на группы по тяжести СС. Принимали во внимание разную частоту возникновения ДЦП у мальчиков и девочек (соотношение 1,4:1) и различную

степень тяжести СС по Шкале больших моторных функций. Для каждой схемы терапии был определен коэффициент «затраты-эффективность» (формулы 2 и 3):

$$CER = Cost_{\text{дцп}} / \Delta MAS_{3 \text{ мес}}, \quad (2)$$

где: CER — коэффициент «затраты-эффективность» изучаемого ЛП (при учете затрат на терапию одного пациента со спастическими формами ДЦП в год); Cost_{дцп} — прямые медицинские, прямые немедицинские и непрямые затраты, связанные с терапией СС при ДЦП; $\Delta MAS_{3 \text{ мес}}$ — снижение спастичности по модифицированной шкале Эшфорта на третий месяц терапии

$$CER = Cost_{\text{дцп}} / (100\% - Ч_{\text{контрактур и деформаций}}), \quad (3)$$

где: CER — коэффициент «затраты-эффективность» изучаемого ЛП (при учете затрат на терапию одного пациента со спастическими формами ДЦП в год); Cost_{дцп} — прямые медицинские, прямые немедицинские и непрямые затраты, связанные с терапией СС при ДЦП; Ч_{контрактур и деформаций} - частота возникновения контрактур и деформаций (ортопедических осложнений), приведших к необходимости проведения ортопедо-хирургических операций, % от общего числа пациентов

Общепринятые подходы к проведению данного вида ФЭК анализа адаптировали к нозологии «детский церебральный паралич». В частности, в качестве критериев эффективности использовали данные о снижении спастичности по модифицированной шкале Эшфорта (МШЭ) и частоте возникновения контрактур и деформаций (ортопедических осложнений), требующих проведения ортопедических операций в процентах от общего числа пациентов. Также были определены наиболее затратно-эффективные технологии для терапии СС при ДЦП у пациентов с массой тела от 10 до 40 кг, как с гемиплегической, так и с диплегической формой церебрального паралича. При проведении анализа «влияния на бюджет» рассматривали ожидаемые изменения размера государственных бюджетных средств при использовании более эффективного ЛП для терапии СС при ДЦП. Для этого учитывали распределение пациентов на МЦД и БТ-А в условиях здравоохранения РФ.

Анализ «влияния на бюджет» проводили по формуле (4):

$$BIA_{\text{дцп пациент/общая популяция}} = (S_{\text{дцп}}(1) * П * 100\%) - ((S_{\text{дцп}}(1) * П * Д1) + (S_{\text{дцп}}(2) * П * Д2)), \quad (4)$$

где: $BIA_{\text{дцп общая популяция}}$ – результат анализа «влияния на бюджет» при лечении СС при ДЦП; $S_{\text{дцп}}(1)$ и $S_{\text{дцп}}(2)$ – суммарные экономические эффекты сравниваемых схем лечения СС при ДЦП в денежном выражении; П – выбранная популяция пациентов детского возраста со спастическими формами, Д1 – доля распределения пациентов на терапии сравнения, Д2 – доля распределения пациентов на наименее затратной схеме лечения

В настоящей работе также была проведена оценка экономического бремени СС при ДЦП для РФ на 1 год. При определении учитываемых затрат

базировались, в первую очередь, на стандарты оказания медицинской помощи, национальных и международных руководствах по лечению СС при ДЦП.

Расчеты проводили по формуле (5):

$$\text{Cost}_{\text{Total_CC при ДЦП}} = \sum (\text{Cost}_{\text{CC при ДЦП}} * N_{\text{CC при ДЦП}}), \quad (5)$$

где: $\text{Cost}_{\text{Total_CC при ДЦП}}$ – суммарное экономическое бремя СС при ДЦП на популяцию, руб.; $\text{Cost}_{\text{CC при ДЦП}}$ – затраты на лечение одного пациента с СС при ДЦП, руб.; $N_{\text{CC при ДЦП}}$ – число пациентов с СС при ДЦП в популяции.

Исследование организации лекарственного обеспечения больных со спастическими формами ДЦП в Российской Федерации

На первом этапе изучили ассортиментную доступность ЛП, применяемых в РФ для лечения СС при ДЦП. В результате анализа Государственного реестра лекарственных средств установлено, что миорелаксанты центрального и периферического действия (МЦД и МПД) в РФ представлены 4 МНН: Ботулинический токсин типа А, Баклофен, Тизанидин, Толперизон. По показанию «динамическая деформация стопы, вызванная спастичностью, у детей с церебральным параличом с двухлетнего возраста» в России зарегистрировано 2 ТН Ботулинического токсина типа А – Диспорт и Ботокс. По итогам анализа клинических рекомендаций и инструкций по применению ЛП среди МЦД для дальнейшего ФЭК анализа был отобран Баклофен.

Анализ динамики потребления ЛП в натуральном и денежном выражении в период с 2012 по 2016 гг. показал, что в целом по фармацевтическому рынку РФ потребление миорелаксантов не имеет четко выраженной тенденции (рисунок 1). В денежном выражении за анализируемый период потребление ЛС в разрезе всего рынка характеризовалось попеременным увеличением (с 2012 по 2013 гг. на 154,81 млн руб. (103,2%) и с 2014 по 2016 гг. на 73,43 млн руб. (26,7%)) и снижением (с 2013 по 2014 гг. на 29,78 млн руб. (9,8%)). Объем потребления миорелаксантов в 2016 г. в натуральном выражении по сравнению с показателями 2012 г. возрос на 24 198 упаковок (на 74,1%).

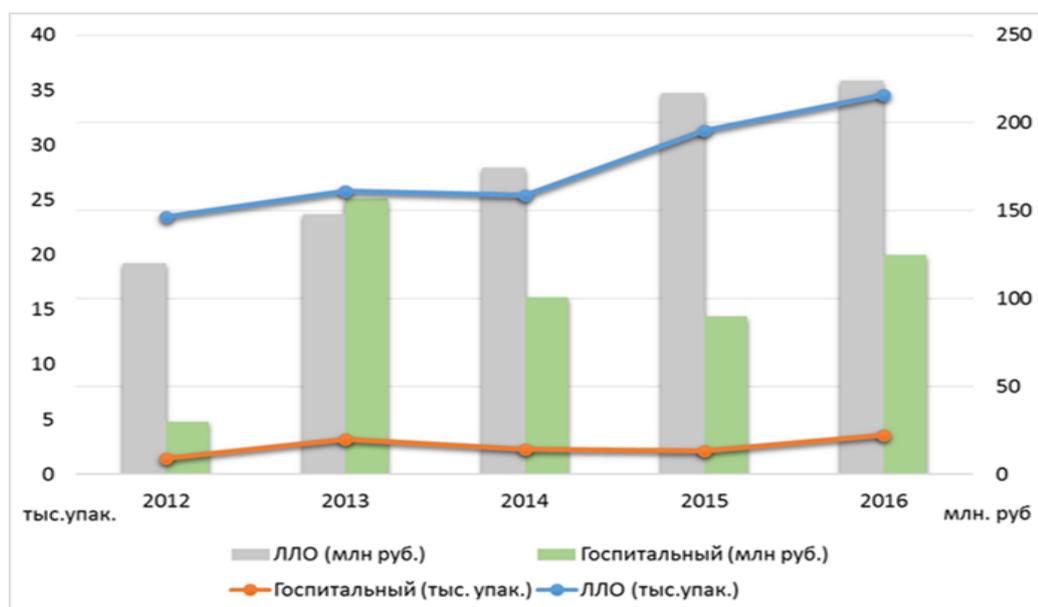


Рисунок 1 – Динамика потребления миорелаксантов для терапии СС при ДЦП, в госпитальном сегменте и сегменте ЛЛО

Нами был проведен анализ представленности ЛП для терапии СС при ДЦП в региональных перечнях ЛП, отпускаемых населению на льготных условиях при амбулаторном лечении по рецептам врачей бесплатно или с 50-процентной скидкой, 85 субъектов Российской Федерации. Было определено, что в 51 субъекте РФ и БТ-А, и МЦД предоставляются пациентам бесплатно или с 50%-ной скидкой, в 19 - миорелаксанты предоставляются без льгот, в 35 субъектах пациенты обеспечены льготами на одну из групп миорелаксантов (рисунок 2).



Рисунок 2 – Результаты оценки представленности миорелаксантов для терапии СС при ДЦП в региональных перечнях ЛЛО

Фармакоэкономический анализ лекарственной терапии спастического синдрома у пациентов с ДЦП

Для выбора критериев эффективности терапии СС у пациентов с ДЦП нами разработан алгоритм (рисунок 3) проведения информационного поиска и анализа отобранных клинических исследований на предмет возможности использования клинических результатов в ФЭК исследовании.

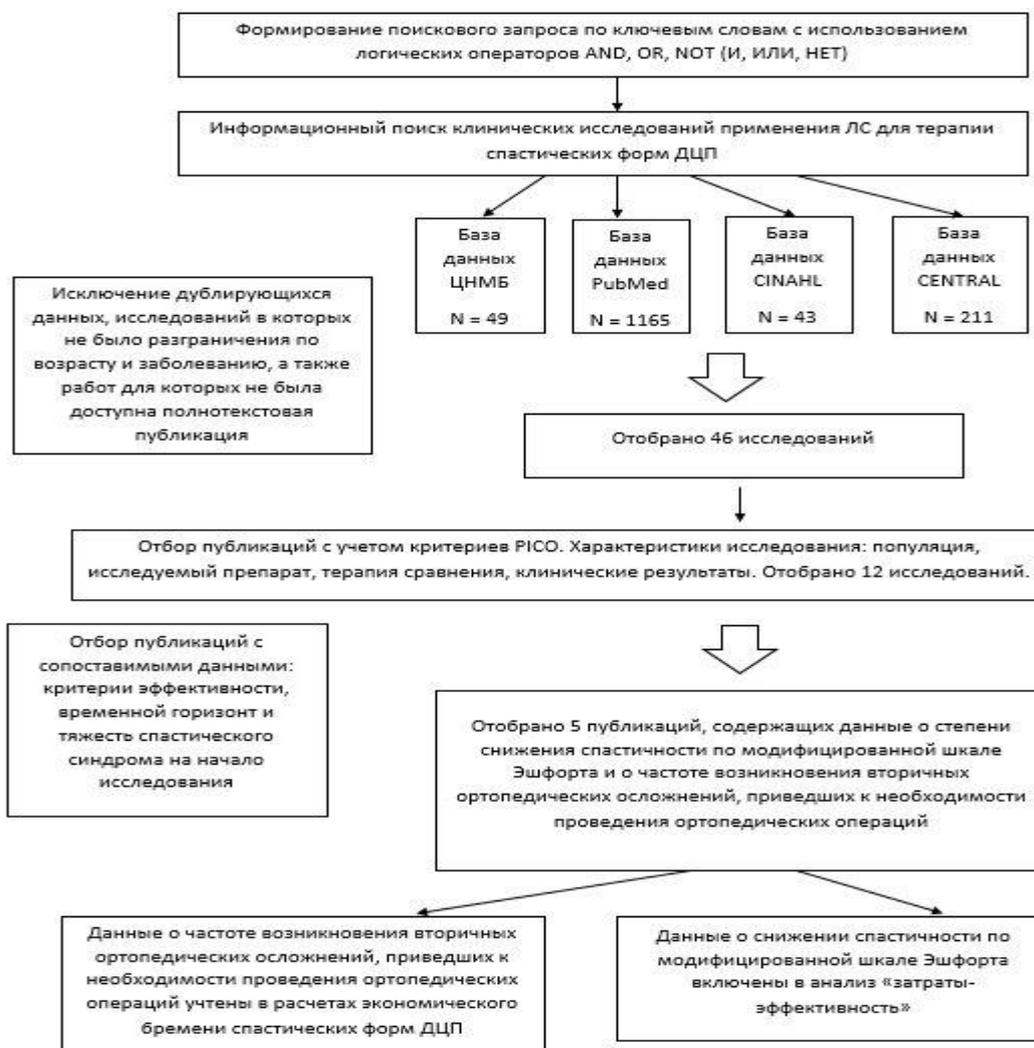


Рисунок 3 – Алгоритм информационного поиска и отбора критериев эффективности с использованием метода PICO

В соответствии с представленным алгоритмом нами были отобраны наиболее приемлемые для целей ФЭК исследования критерии эффективности (степень снижения спастичности по модифицированной шкале Эшфорта и частота возникновения ортопедических осложнений, приведших к необходимости проведения ортопедо-хирургических операций) (таблица 2).

Результаты сравнительного анализа эффективности лекарственных препаратов для терапии спастичности у пациентов с ДЦП

Критерий эффективности	БТ-А (Диспорт®)	БТ-А (Ботокс®)	Баклофен
Снижение спастичности по Модифицированной шкале Эшфорта на 12 неделе	- 0,86	-0,81	-0,53
Частота возникновения ортопедических осложнений, приведших к необходимости проведения ортопедо-хирургических операций	7%	10%	52%

Приведенные в таблице 2 результаты свидетельствуют о том, что применение схемы лечения с использованием БТ-А сопровождается снижением спастичности и частоты возникновения ортопедических осложнений, приводящих к необходимости проведения ортопедо-хирургических операций.

Оценка достоверности сравнительного анализа эффективности ЛП для терапии спастичности у пациентов с ДЦП была проведена с использованием метода GRADE, который предусматривал анализ используемых клинических исследований на предмет общего риска систематических ошибок (СО), корректности рандомизации, информирования об исходах, риска косвенности данных, неточности определения размера эффекта. Это позволило определить уровень достоверности по используемым критериям: «снижение спастичности по МШЭ» (высокий) и «частота возникновения ортопедических осложнений, приведших к необходимости проведения ортопедо-хирургических операций» (средний) и подтвердить валидность дальнейшего расчета клинико-экономических показателей.

С учетом совокупности клинических, эпидемиологических и экономических данных нами была построена модель «дерево решений» (рис.4), в которой желаемым исходом считали отсутствие спастичности, а негативным результатом – развитие ортопедического осложнения, требующего операционного вмешательства.

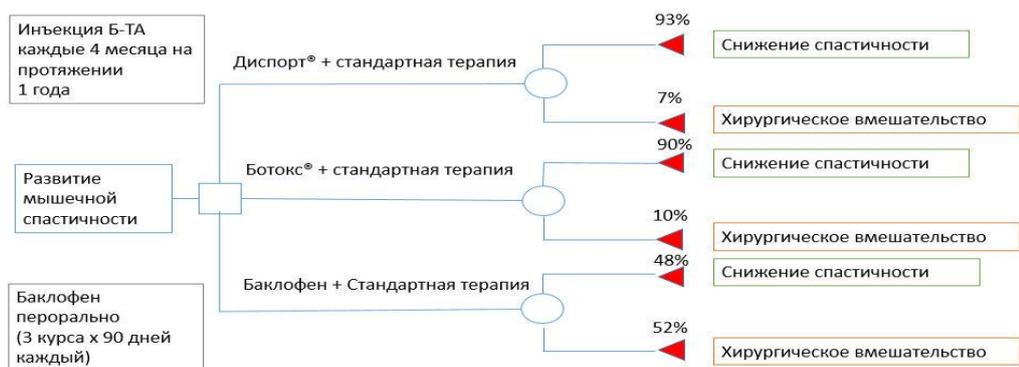


Рисунок 4 – Модель «дерево решений» при терапии спастичности у пациентов с ДЦП

В ходе дальнейшего анализа установлено (таблица 3), что общие затраты на терапию одного пациента со спастическими формами ДЦП в год с использованием БТ-А Диспорт составляют 558 588 руб., что в среднем на 3,5% ниже по сравнению с использованием БТ-А Ботокс - 578 173 руб. и на 16% по сравнению с ЛП Баклофен - 667 584 руб. Это обусловлено сравнительно низкими затратами на ортопедо-хирургическое лечение контрактур и деформаций с учетом частоты возникновения контрактур, а также снижением затрат на купирование побочных эффектов при терапии БТ-А по сравнению с МЦД.

Таблица 3

Результаты анализа затрат из расчета на одного пациента (руб.)

Затраты (руб.)	Диспорт®	Ботокс®	Баклофен
Лекарственная терапия препаратами БТ-А или баклофеном	52 548	66 264	6 480
Коррекция побочных эффектов, вызванных лекарственной терапией препаратами БТ-А и МЦД	9 396	9 522	78 321
Стационарная медицинская помощь	112 393	112 393	112 393
Амбулаторно-поликлиническая помощь, в том числе дневного стационара	81 031	81 031	81 031
Санаторно-курортная медицинская помощь	63 242	63 242	63 242
Ортопедо-хирургическое лечение контрактур и деформаций с учетом частоты проведения операций	13 399	19 142	99 538
Пенсии по инвалидности	160 579	160 579	160 579
Пособие по уходу за детьми-инвалидами	66 000	66 000	66 000
Суммарные затраты	558 588	578 173	667 584

В рамках комплексного подхода к оценке затрат на терапию пациентов с ДЦП определены прямые медицинские и непрямые затраты отдельно для каждой возрастной группы с учетом различных форм ДЦП.

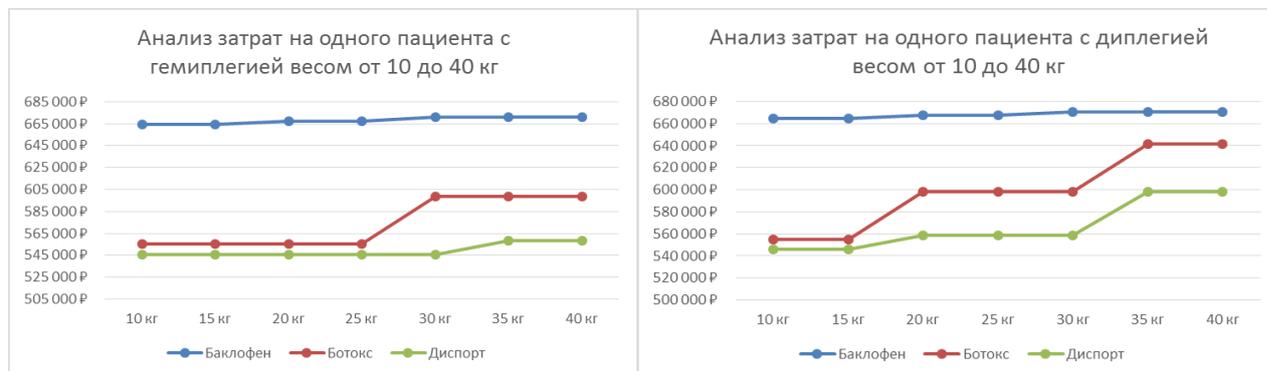


Рисунок 5 – Сравнительный анализ затрат на терапию одного пациента весом от 10 до 40 кг с гемиплегической и диплегической формой ДЦП

Из данных, представленных на рисунке 5, следует, что вне зависимости от массы тела пациента и формы ДЦП терапия ЛП Диспорт является наиболее экономичной по сравнению с Ботоксом и Баклофеном.

Проведение анализа «затраты-эффективность» с использованием отобранных ранее критериев эффективности и средних значений затрат на терапию одного пациента от 2 до 14 лет (таблица 4) показали, что терапия Диспортом является наиболее приемлемой с точки зрения затрат за единицу эффективности.

Таблица 4

Результаты анализа «затраты-эффективность» с учетом средних значений на терапию одного пациента от 2 до 14 лет

ЛП	Общие затраты (руб.)	Снижение спастичности по МШЭ	CER руб/1 балл по МШЭ	Частота возникновения ортопедических осложнений	Частота отсутствия ортопедических осложнений	CER (руб/% пациентов без ортопедических осложнений)
Диспорт	558 588	0,86	649 521	7%	93%	600 632
Ботокс	578 173	0,81	713 794	10%	90%	642 414
Баклофен	667 584	0,53	1 259 592	52%	48%	1 390 800

Отдельно проведены расчеты по весовым показателям от 10 до 40 кг и различным формам ДЦП (гемиплегией и диплегией). Схема с использованием БТ-А Диспорт является доминантной технологией, которая характеризуется меньшими затратами за единицу эффективности для пациентов с гемиплегией и диплегией в диапазоне массы тела от 10 до 40 кг.

С целью определения в денежном выражении последствий внедрения исследуемых ЛП для лечения спастичности у пациентов с ДЦП был проведен анализ «влияния на бюджет» (таблица 5).

Таблица 5

Результаты анализа «влияния на бюджет» при текущем и моделируемом распределении пациентов

Сценарий	Схема лечения	Доля пациентов (%)	Затраты (руб.)
Текущее распределение пациентов	Диспорт	7,5	42 977 913 015
	Ботокс	7,5	
	Баклофен	85	
Моделируемое распределение пациентов	Диспорт	30	40 627 179 538
	Ботокс	20	
	Баклофен	50	
Влияние на бюджет			2 350 733 477

При этом было установлено, что увеличение доли пациентов, получающих терапию препаратом БТ-А на 50% при увеличении частоты применения Диспорта до 30% позволяет сэкономить более 2,35 млрд руб в год. В результате анализа упущенных возможностей было определено, что при потенциальном увеличении доли пациентов, получающих терапию препаратом БТ-А на 50%, возможна экономия денежных средств, достаточных для оказания медицинской помощи 4 208 пациентам. Анализ чувствительности показал, что результаты ФЭК анализа являются стабильными, так как выдерживают десятипроцентные изменения исходных сопоставляемых параметров. Рассчитано экономическое бремя ДЦП на популяцию всех пациентов до 14 лет составило более 42,9 млрд рублей в год, в котором не прямые затраты занимают около 39% расходов.

Для интеграции результатов, полученных на каждом этапе исследования, была разработана комплексная ФЭК модель оптимизации лекарственного обеспечения пациентов со спастическими формами ДЦП (рис.7). Использование данной модели позволяет конкретизировать принятие решений для потребностей отдельного ЛПУ, или региона в целом, благодаря возможности внесения данных о числе, массе тела и возрасте пациентов, количестве курсов, соотношении закупок, уровне цен на МЦД и МПД, и получить корректные данные при формировании бюджета на лекарственное обеспечение пациентов с ДЦП.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. На основании информационного поиска научных работ российских и зарубежных авторов обобщены современные подходы к лечению СС, проанализированы основные эпидемиологические данные по заболеваниям, ассоциированным с СС. По результатам анализа ФЭК работ в качестве наиболее актуального заболевания, ассоциированного со спастическим синдромом, для дальнейшего ФЭК исследования отобран ДЦП.

2. Разработан методический подход к проведению ФЭК исследования СС при ДЦП, основанный на учете особенностей течения заболевания и терапии, и включающий наряду с использованием базовых методов ФЭК анализа адаптированные к терапии СС у пациентов с ДЦП методы доказательной медицины для отбора критериев эффективности с помощью метода PICO и оценки достоверности научных данных с помощью метода GRADE.

3. В результате анализа лекарственного обеспечения больных СС при ДЦП выявлено, что объем потребления МЦД и МПД в период с 2012 по 2016 гг. характеризовался ростом: в периоды с 2012 по 2013 гг. на 39,5% и с 2014 по 2016 гг. на 43,2%. В ходе анализа доступности миорелаксантов в региональных системах ЛЛО определено, что только в 60% регионов РФ (51 регион) миорелаксанты центрального и периферического действия отпускаются бесплатно или на льготных условиях, что свидетельствует о недостаточной лекарственной обеспеченности терапии СС в субъектах РФ.

4. В ходе сравнительного анализа эффективности были дифференцированы наиболее релевантные для проведения ФЭК анализа критерии (степень снижения спастичности, выраженная по МШЭ, и частота возникновения ортопедических осложнений, приведших к необходимости проведения ортопедо-хирургических операций). Выявлено, что применение схемы лечения с использованием БТ-А Диспорт сопровождается снижением спастичности и понижением частоты возникновения ортопедических осложнений. Полученные результаты были оценены по методу GRADE как данные высокого и среднего уровня достоверности.

5. В рамках многофакторного подхода к оценке затрат на терапию пациентов с ДЦП были определены прямые медицинские и непрямые затраты отдельно для каждой весовой группы с учетом различных форм церебрального паралича. Было установлено, что в когорте пациентов от 10 до 40 кг вне

зависимости от формы и тяжести ДЦП терапия МПД является более экономичной по сравнению с МЦД. Исходя из торговых наименований, терапия ЛП Диспорт является наиболее экономичной по сравнению с Ботоксом и Баклофеном. Общие затраты на терапию СС при ДЦП в год с использованием БТ-А Диспорт (558 588 руб.) на 3,5% ниже по сравнению с использованием БТ-А Ботокс (578 173 руб.) и на 16% по сравнению с ЛП Баклофен (667 584 руб.)

6. Анализ «затраты-эффективность», проведенный с помощью многофакторного подхода к оценке затрат на терапию пациентов с ДЦП с учетом пола, веса, возраста, тяжести спастичности и формы церебрального паралича также показал, что схема с использованием БТ-А Диспорт является доминантной технологией, которая характеризуется меньшими затратами на единицу эффективности, имеет место фармакоэкономическое доминирование ЛП Ботокс по сравнению с ЛП Баклофен. Полученные на этапе анализа «влияния на бюджет» результаты свидетельствуют, что увеличение доли пациентов, получающих терапию препаратом БТ-А на 50% при увеличении частоты применения Диспорта до 30% позволяет сэкономить более 2,35 млрд руб.

7. Экономическое бремя СС при ДЦП на всю популяцию пациентов в РФ превышает 42,9 млрд. руб, из них не прямые затраты занимают более 39% расходов. Данные значения могут возрастать ввиду расчета потерь ВВП государства при продлении временного горизонта исследования и учета пациентов трудоспособного возраста.

8. Разработана и апробирована на региональном и учрежденческом уровнях комплексная ФЭЖ модель оптимизации лекарственного обеспечения больных с СС при ДЦП, позволяющая провести автоматизированный ФЭЖ анализ с учетом выбора соответствующих критериев эффективности, анализа затрат, анализов «затраты-эффективность», «влияния на бюджет», анализа чувствительности, применение которой направлено на оптимизацию бюджетной нагрузки, повышение доступности и качества лекарственного обеспечения пациентов с СС при ДЦП.

Практические рекомендации Результаты, полученные в ходе исследования, могут стать основой для обоснования различных организационных инициатив, направленных на улучшение медицинской помощи пациентам с СС при ДЦП. Практическая значимость диссертационного исследования заключается в возможности использования организаторами здравоохранения результатов ФЭЖ

анализа лечения СС при ДЦП при выборе ЛП в рамках бюджетного финансирования, расчете потребности ЛП, прогнозировании издержек системы здравоохранения при применении различных ЛП для лечения СС при ДЦП.

Перспективы дальнейшей разработки темы Проведенное ФЭК исследование позволит в дальнейшем реализовать мероприятия по повышению доступности и качества оказания медицинской помощи пациентам с СС при ДЦП, а также создать образовательные программы для учебного процесса по дополнительному образованию специалистов в сфере обращения ЛС.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Угрехелидзе, Д.Т. Фармакоэкономический анализ различных видов терапии спастических форм детского церебрального паралича / **Угрехелидзе Д.Т., Куликов А.Ю.** // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2015. – Т.3, №3. - С.62-69.
2. Ягудина, Р.И. Фармакоэкономика спастических форм детского церебрального паралича / Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., **Угрехелидзе Д.Т. [и др.]** // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2015. – Т.3, №3. – С.60–64.
3. Ягудина, Р.И. Методологические основы анализа «влияния на бюджет» / Ягудина Р.И., Серпик В.Г., **Угрехелидзе Д.Т.** // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2015. - Т.3, №4. - С.5-8.
4. Ягудина, Р.И. Определение порога «готовности платить» при одобрении медицинских технологий в условиях российского здравоохранения, рассчитанного на основе паритета покупательной способности / Ягудина Р.И., Серпик В.Г., **Угрехелидзе Д.Т.** // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2015. - Т.3, №3. - С.5-9.
5. Свистунов, А.А. Особенности проведения фармакоэкономического анализа при различных нозологиях/ Свистунов А.А., Ягудина Р.И., **Угрехелидзе Д.Т. [и др.]** // **Сеченовский Вестник.** - 2016. - Т.24, №2. - С. 42–50.
6. **Угрехелидзе, Д.Т.** Методологические основы проведения оценки достоверности научных данных с помощью системы классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций GRADE / **Угрехелидзе Д.Т., Ягудина Р.И.** // **Фармакоэкономика: теория и практика.** - 2016. - Т.4, №3. - С.5-11.
7. **Угрехелидзе, Д.Т.** Методологические аспекты проведения фармакоэкономического исследования терапии спастических форм детского церебрального паралича/ **Угрехелидзе Д.Т., Ягудина Р.И.** // **Фармакоэкономика: теория и практика.** - 2017. - Т.5, №2. - С.5-8.
8. **Угрехелидзе, Д.Т.** Актуальность проведения фармакоэкономической оценки комплексной терапии спастических форм детского церебрального паралича в Российской Федерации /**Угрехелидзе Д.Т.** // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Материалы 70 Всероссийской юбилейной научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием – Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2015. – С.329-330.
9. **Угрехелидзе, Д.Т.** Анализ влияния на бюджет различных видов терапии спастических форм детского церебрального паралича в условиях здравоохранения Российской Федерации / **Угрехелидзе Д.Т.** // Сборник тезисов всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным

- участием «Медицинская Весна-2015» – Москва: Издательство Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, 2015. – С. 413.
10. **Угрехелидзе, Д.Т.** Анализ «затраты-эффективность» различных видов терапии спастических форм ДЦП детского церебрального паралича в условиях здравоохранения Российской Федерации / **Угрехелидзе Д.Т.** // Современная организация лекарственного обеспечения. - 2015. - №2. - С.70.
 11. **Угрехелидзе, Д.Т.** Фармакоэкономическое исследование применения ботулинического токсина типа А в терапии спастических форм детского церебрального паралича в Московском регионе / **Угрехелидзе Д.Т.** // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2016. - Т.4, №1. - С.221.
 12. Проценко, М.В. Анализ фармакоэкономических и клиничко-экономических исследований, представленных в базе научной электронной библиотеки «eLIBRARY.RU» (РИНЦ) за период с 2005 по 2015 гг./ Проценко М.В., Зубарев П.Д., **Угрехелидзе Д.Т. [и др.]** // **Фармакоэкономика: теория и практика.** - 2016. - Т.4, №4. - С.5-59.
 13. **Угрехелидзе, Д.Т.** Анализ затрат на терапию пациентов со спастическими формами детского церебрального паралича препаратами ботулинического токсина типа А / **Угрехелидзе Д.Т.**// Сборник тезисов XII Международной (XXI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции. – М.,2017 С. 300
 14. Ягудина, Р.И. Критерии эффективности в фармакоэкономическом анализе / Ягудина Р.И., Серпик В.Г., **Угрехелидзе Д.Т. [и др.]** // **Фармакоэкономика: теория и практика.** - 2017. - Т.5, №3. - С.5-10.
 15. **Ugrekheldze, D.** Cost Analysis of Intrathecal Baclofen Therapy For The Treatment of Spastic Cerebral Palsy In The Russian Federation / **D.Ugrekheldze, R.Yagudina, A. Kulikov** // Value in Health. – 2016. - Vol. 19 , №7. – P.537.
 16. Yagudina, R. Budget Impact Analysis of Botulinum Toxin Type A Treatment for Cerebral Palsy In The Russian Federation. / R. Yagudina, A. Kulikov, **D. Ugrekheldze** // Value in Health. – 2015. - Vol. 18 , №7. – P.752.
 17. Yagudina, R. Cost-effectiveness analysis of Botulinum toxin type A treatment for spastic cerebral palsy / R. Yagudina, A. Kulikov, **D. Ugrekheldze** // Value in Health. – 2015. - Vol. 18 , №7. – P.734.