

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

УГРЕХЕЛИДЗЕ ДЖУМБЕР ТЕНГИЗОВИЧ

**КОМПЛЕКСНОЕ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ЛЕЧЕНИЯ СПАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА В НЕВРОЛОГИИ**

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата фармацевтических наук

14.04.03 – организация фармацевтического дела

Научный руководитель:
доктор фармацевтических наук,
профессор Ягудина Р.И.

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Глава 1. Эпидемиология спастического синдрома и обзор фармакоэкономических исследований терапии спастического синдрома в неврологии.....	12
1.1. Анализ данных по эпидемиологии спастического синдрома. Актуальность фармакоэкономических исследований терапии спастического синдрома в неврологии.....	12
1.2. Анализ современных методов фармакотерапии спастического синдрома у пациентов с ДЦП.....	21
1.3. Обзор фармакоэкономических исследований терапии спастического синдрома у пациентов с ДЦП.....	25
Заключение по главе 1.....	35
Глава 2. Методические подходы к проведению фармакоэкономического исследования терапии спастического синдрома у пациентов с ДЦП.....	37
2.1. Основные элементы организации лекарственного обеспечения больных со спастическими формами ДЦП.....	37
2.2. Методические подходы к анализу эффективности терапии спастического синдрома у пациентов с ДЦП.....	39
2.3. Методические основы оценки достоверности научных данных с помощью системы классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций GRADE.....	49
2.4. Методические подходы к анализу затрат на лечение спастического синдрома у пациентов с ДЦП.....	50
2.5. Методические подходы к анализу «затраты-эффективность», «влияния на бюджет», анализу чувствительности терапии спастического синдрома и оценке экономического бремени спастического синдрома у пациентов с ДЦП.....	65
2.6. Разработка комплексной программы фармакоэкономического исследования.....	71
Заключение по главе 1.....	74
Глава 3. Исследование организации лекарственного обеспечения больных со спастическими формами ДЦП в Российской Федерации.....	75
3.1 Анализ ассортимента и стоимости лекарственных средств, используемых в терапии спастического синдрома у пациентов с ДЦП.....	75
3.2. Исследование объемов потребления лекарственных средств, используемых в терапии спастического синдрома у пациентов с ДЦП.....	85
Заключение по главе 3.....	91

Глава 4. Фармакоэкономический анализ лекарственной терапии спастического синдрома у пациентов с ДЦП.....	92
4.1. Выбор и анализ критериев эффективности и безопасности фармакотерапии спастического синдрома у пациентов с ДЦП.....	92
4.2. Оценка достоверности научных данных по сравнительной эффективности фармакотерапии спастического синдрома у пациентов с ДЦП с помощью системы классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций GRADE.....	98
4.3. Анализ прямых и непрямых затрат на лечение спастического синдрома у пациентов с ДЦП.....	105
4.4. Анализ «затраты-эффективность», анализ «влияния на бюджет», анализ чувствительности при терапии спастического синдрома у пациентов с ДЦП и оценка экономического бремени спастического синдрома у пациентов с ДЦП.....	120
4.5. Разработка комплексной фармакоэкономической модели оптимизации лекарственного обеспечения больных со спастическими формами ДЦП.....	132
Заключение по главе 4.....	139
Общие выводы.....	140
Список сокращений.....	143
Список использованной литературы.....	147
Приложение А.....	163
Приложение Б.....	169
Приложение В.....	176

ВВЕДЕНИЕ

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 косвенные 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 RISCO 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 не прямых 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.

ГЛАВА 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СПАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ОБЗОР ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ТЕРАПИИ СПАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА В НЕВРОЛОГИИ

1.1. Анализ данных по эпидемиологии спастического синдрома.

Актуальность фармакоэкономических исследований терапии спастического синдрома в неврологии

Классическое определение спастического синдрома было дано австралийским ученым Джеймсом Лэнсом в 1980 г.: «Спастичность — это двигательное нарушение, являющееся частью синдрома поражения верхнего мотонейрона, характеризующееся скоростьзависимым повышением мышечного тонуса и сопровождающееся повышением сухожильных рефлексов в результате гипервозбудимости рецепторов растяжения» [109].

По данным ВОЗ общее число пациентов со спастическим синдромом (СС) во всем мире превышает 12 миллионов больных [127]. Данный синдром отмечается у 70% пациентов с рассеянным склерозом [105,125], 35% больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) [118,124] и 75% пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП) [115].

По данным глобального исследования оценки бремени болезней [91] ОНМК занимает пятое место по количеству смертельных исходов среди всех заболеваний (6,5 млн случаев) и является главной причиной инвалидности в мире. В США ежегодно диагностируется 795 000 случаев данного заболевания [91]. По данным ВОЗ, распространенность постинсультной спастичности (ПС) в мире составляет 0,2%, или 200 человек на 100 тысяч жителей [127]. Согласно статистическим материалам Минздрава РФ [14] на конец 2016 года заболеваемость ОНМК составила 350 535 человек. Динамика общей заболеваемости ОНМК с 2012 по 2016 год [13,14,37] представлена на рисунке 1.

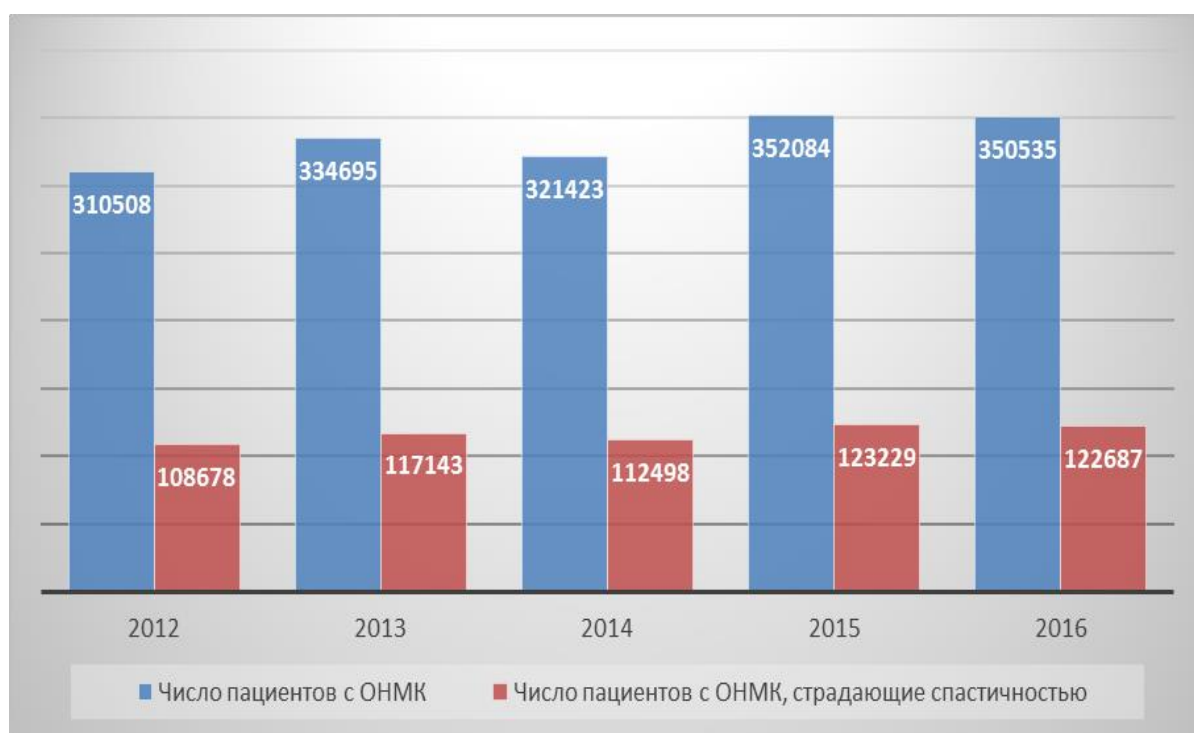


Рис.1 – Динамика общей заболеваемости ОНМК с 2012 по 2016 год

Учитывая данные о средней частоте спастичности у пациентов с ОНМК в 35% можно предположить, что на конец 2016 года общее число пациентов с СС, ассоциированным с ОНМК, составляло 122 687 человек. Согласно проведенному анализу официальных данных Минздрава РФ в период с 2012 по 2016 гг. численность пациентов с ОНМК увеличилась на 13%.

Еще одним заболеванием, ассоциированным с СС, является рассеянный склероз. В настоящее время в мире насчитывается около 2,3 миллионов пациентов с данным заболеванием, из них около 600 тысяч – в Европе [90]. Распространенность РС в целом составляет 1:1000 населения [90]. По сводным данным Международной Федерации Рассеянного Склероза, Россия относится к группе стран со средней распространенностью данного заболевания, составляющей от 20 до 60 человек на 100 000 населения, с тенденцией к увеличению показателя в северных регионах [90]. Согласно статистическим материалам Минздрава РФ общее число больных с РС на конец 2016 года составляет 77 911 человек [14]. Официальная средняя распространенность РС в России на конец 2016 года составила 53,2 человека на 100 000 населения, при этом показатели распространенности колеблются по различным регионам от 10,8

до 230,6 на 100 000 жителей [14]. Динамика заболеваемости РС с 2012 по 2016 гг. [13,14,37] и предполагаемая динамика СС, ассоциированного с РС, представлена на рисунке 2.



Рис.2 – Динамика общей заболеваемости РС с 2012 по 2016 год

Учитывая данные о средней частоте спастичности у пациентов с РС в 70% можно предположить, что общее число пациентов с данным заболеванием в РФ составляет 54 538 человек. По результатам анализа официальных данных Минздрава РФ в период с 2012 по 2016 гг. численность пациентов с РС увеличилась на 27,1%.

СС является неотъемлемой частью симптомокомплекса при ДЦП. По данным зарубежных авторов, распространенность ДЦП в педиатрической популяции в мире варьирует в диапазоне от 2 до 5 случаев на 1000 родов (в среднем, 2,5 случая на 1000 родов) [115]. В группе недоношенных детей частота ДЦП составляет 1%, при этом у новорожденных с массой тела менее 1500 грамм распространенность ДЦП увеличивается до 5-15%, а при массе тела менее 1000 грамм – достигает 25-50% [115].

Согласно статистическим данным МЗ РФ по общей заболеваемости детского населения от 0 до 14 лет распространенность зарегистрированных случаев ДЦП составляет 351,4 случаев на 100 000 детского населения [40], а общее число пациентов с ДЦП Российской Федерации на конец 2016 г. составляет 87 795 пациентов [40]. Необходимо отметить, что число пациентов с диагнозом ДЦП, установленным впервые в жизни, значительно возросло в 2016 году по сравнению с показателями прошлых лет (рисунок 3) с 6,99 тысяч человек в 2012 году до 8,39 тысяч в 2016 г. среди пациентов в возрасте от 0 до 14 лет [38-40].

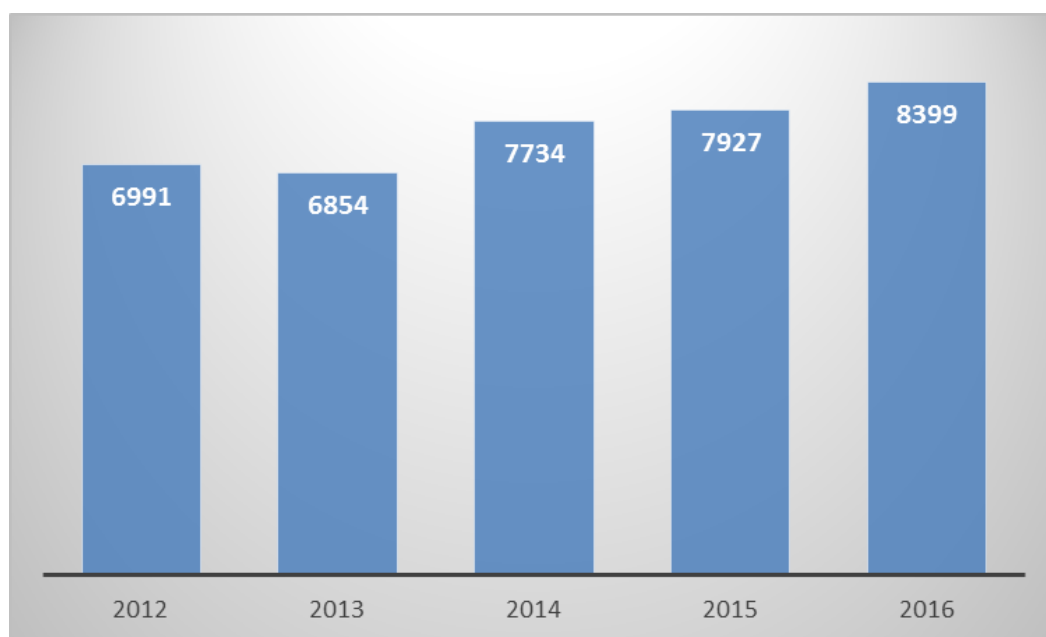


Рис. 3 – Число пациентов среди детей от 0 до 14 лет с диагнозом ДЦП, установленным впервые в жизни

Следует подчеркнуть, что наибольшая распространенность ДЦП отмечена в Сибирском федеральном округе (442,8 случаев на 100 тысяч населения), а наименьшая - в Центральном федеральном округе (301,2 на 100 тысяч населения). Анализ заболеваемости в разрезе субъектов показал, что наибольшая распространенность ДЦП отмечена в Республике Калмыкия (556,6 случаев на 100 тысяч населения), Кемеровской области (543,7 на 100 тысяч населения), Карачаево-Черкесской республике (534,9 на 100 тысяч населения), а наименьшая – в Кировской области (193,5 на 100 тысяч населения), Чукотском автономном округе (204,6 на 100 тысяч населения), Республике Мордовия (206,2 на 100 тысяч населения) [40].

У 75% пациентов с ДЦП отмечены спастические формы заболевания (спастическая диплегия и спастическая тетраплегия) [115]. Динамика роста числа пациентов с ДЦП и спастическими формами ДЦП представлена на рисунке 4.



Рис.4 – Динамика общей заболеваемости ДЦП с 2012 по 2016 год среди детей от 0 до 14 лет

По результатам проведенного анализа доступных эпидемиологических данных и результатов клинических исследований, свидетельствующих о семидесятипроцентной частоте спастического синдрома у пациентов с ДЦП, предполагаемое число пациентов со спастическими формами ДЦП составляет 65 846 человек. В период с 2012 по 2016 гг. число пациентов с ДЦП выросло на 15,1%.

Для определения актуальности ФЭК исследований терапии СС в неврологии и отбора приоритетного направления клинико-экономического анализа был проведен информационный поиск среди русскоязычных публикаций по теме настоящей диссертационной работы по базе данных «eLIBRARY.RU», являющейся крупнейшей электронной библиотекой научной периодики на русском языке в мире. Отдельно был проведен поиск диссертаций и

авторефератов, релевантных теме настоящей диссертационной работы, в каталоге Российской государственной библиотеки [46]. Поисковой запрос включал следующие ключевые слова: «фармакоэкон*», «клинико-экон*», «рассеянный склероз», «инсульт», «острое нарушение коронарного кровообращения», «спастический синдром», «инфаркт мозга», «ишемия мозга», «постинсультная спастичность» и «детский церебральный паралич». Результаты проведенного анализа приведены в таблице 1 и приложении В.

В ходе информационного поиска было обнаружено 26 исследований, касающихся темы данной диссертационной работы, из которых 15 (включая четыре диссертационные работы) затрагивали вопросы ФЭК терапии ОНМК, 10 работ (включая две диссертационные работы) были посвящены результатам ФЭК анализа схем лечения РС и 2 работы (включая одну диссертационную работу) описывали фармакоэкономические аспекты терапии пациентов с ДЦП.

В исследованиях, посвященных фармакоэкономике РС, метод «затраты-эффективность» использовали в 5 работах (56%), «влияния на бюджет» - в 2 исследованиях (22%), а расчет «стоимости болезни» проводили в 4 трудах (44%). Исследователи рассчитывали широкий спектр прямых медицинских затрат, включая затраты на фармакотерапию препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС), оказание медицинской помощи при РС в периоды обострений и ремиссий, лечение обострений РС. В исследовании Татариновой М.Ю. и соавторов [56] были рассчитаны прямые немедицинские затраты, такие как затраты на закупку костылей, памперсов и перевозку пациентов, и не прямые затраты на пациентов с РС: выплаты по больничному листу, потери ВВП и пенсии по инвалидности.

В качестве критериев эффективности наиболее часто использовали частоту обострений в процентах [11,16,24,51,67,77], а в трех работах анализ эффективности не проводился [26,56,57].

Обзор фармакоэкономических исследований терапии спастического синдрома в неврологии

Заболевание	Тип работы	Авторы, год	Методы ФЭК анализа	Схемы лечения	Виды затрат	Критерии эффективности
Инсульт	Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук	Довгун, С.С., 2012 [9]	СЕА	Кавинтон, Пирацетам, Актовегин, Цитофлавин, Семакс, Мексидол	Прямые медицинские затраты на уровне стационара	Оценка эффективности ЛС методом экспертных оценок (55 специалистов врачей-неврологов) Варианты оценки: • очень эффективный препарат • эффективный препарат • эффективный, но имеющий комплекс побочных эффектов • малоэффективный препарат
Инсульт	Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук	Михеева Н.В., 2015 [28]	СЕА	Стандартная терапия в сочетании с тромболитической терапией (ТЛТ); Стандартная терапия	Прямые медицинские затраты на «койко-день» и услуги параклинических отделений Затраты на ТЛТ на основании предельной отпускной цены производителя и предельной розничной цены за июль 2013 г	1. Количество больных (%), у которых был отмечен полный регресс неврологической симптоматики или уменьшение неврологических нарушений не менее, чем на 4 балла по шкале NIHSS в течение первых 24 часов; 2. Количество больных (%), у которых наблюдалось снижение степени функциональных ограничений до 0-1 балла по Модифицированной шкале Ренкина (МШР) через 3 месяца лечения; 3. Количество больных (%), у которых выявлено снижение суммарного уровня инвалидизации (т.е. количества пациентов, у которых через 3 месяца инвалидизация по МШР составила ≤ 1 балл) и смертности за 3 месяца лечения
Инсульт	Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук	Барашков Н. С., 2010 [3]	СЕА, COI	Прием гипотензивных препаратов до ОНМК; Постоянное лечение; Отсутствие лечения; Эпизодическое лечение	Прямые медицинские затраты на госпитальном этапе: затраты на пребывание в отделении, обследование и лечение различных групп пациентов с ОНМК	Разница функционального состояния пациентов на 3 и 28 сутки заболевания по Скандинавской шкале инсульта.

Инсульт	Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук	Исакова Е.В., 2007 [15]	CEA	Госпитализация в стационар больных при развитии церебрального инсульта (в период «терапевтического окна») Госпитализация через «скорую медицинскую помощь»	Затраты на медицинские услуги и на фармакотерапию	МШР по степени регресса балльной оценки, отражающей возможности самообслуживания пациента, показатели которой (до и после лечения) были отражены в карте пациента
Рассеянный склероз	Диссертация кандидата фармацевтических наук	Литвиненко М.М., 2013 [24]	COI, CEA	Инъекционные ПИТРС Авонекс, Бетаферон, Копаксон, Ребиф и пероральный ПИТРС Гилениа	затраты на купирование побочных эффектов фармакотерапии, прямые затраты на оказание медицинской помощи и затраты на фармакотерапию ПИТРС	Снижение ежегодной частоты обострений в сравнении с плацебо, % Снижение числа T2-очагов против плацебо, % Показатель NNN*
Рассеянный склероз	Диссертация кандидата фармацевтических наук	Дун О.А., 2012 [11]	COI, CEA	ПИТРС	Прямые медицинские затраты	Прогнозируемая эффективность базисной терапии РС (%), выраженная в коэффициентах: • Количество пораженных функциональных систем, • Оценка по пирамидной функциональной системе, • Оценка по мозжечковой функциональной системе, • Частота обострений в первые 5 лет заболевания, • Данные зрительных и соматосенсорных вызванных потенциалов, -количество очагов на магнитно-резонансной томограмме (МРТ) на момент постановки диагноза • Степень выраженности побочного действия лекарственных препаратов.
Детский церебральный паралич	диссертация кандидата фармацевтических наук	Солянина В.А., 2005 [54]	COI	Фактическая лекарственная терапия детей с ДЦП в Курской области	Стоимость фармакотерапии и одного койко-дня с учетом категорий стоимости ЛС	Отсутствуют

Информационный поиск выявил только две научные работы, освещающие фармакоэкономические аспекты терапии ДЦП. В диссертационной работе Соляниной В.А. (2005) [54] проводилась ФЭК оценка лекарственной терапии детей с ДЦП в условиях стационара. Автор использовала ФЭК метод анализа «стоимости болезни» в условиях ЛПУ. Расчет затрат включал определение стоимости фактической лекарственной терапии и стоимости одного койко-дня с учетом категорий стоимости лекарственной терапии.

В исследовании Колбина А.С. и соавторов (2014) [66] авторы оценивали ФЭК эффективность ЛП ботулинического токсина типа А с помощью анализа прямых затрат на терапию спастичности у пациентов с ДЦП и анализа «затраты-эффективность». Исследователями была построена модель Маркова, позволившая дать ФЭК оценку применения данной группы ЛС на временной горизонт в пять лет. В качестве критерия эффективности был использован сводный показатель эффективности, полученный из различных исследований (данные по шкале Больших моторных функций GMFM-66, 88 и данные по шкале Эшфорта).

Следует отметить, что данные научные работы описывают лишь часть вопросов, касающихся оценки экономической эффективности терапии СС у пациентов с ДЦП. На момент написания данной диссертационной работы МЗ РФ приняло новые стандарты оказания медицинской помощи пациентам с ДЦП, представляется актуальным проведение расчетов прямых медицинских затрат с использованием этих данных. Нельзя не упомянуть о важности оценки достоверности клинических исследований, используемых в фармакоэкономическом анализе эффективности и в ходе непрямого сравнения. В ходе расчета прямых затрат предпочтительно, чтобы расчеты дозировок исследуемых ЛП соответствовали инструкциям по применению данных ЛС.

Обращает на себя внимание, что при проведении анализа затрат была использована дозировка ЛП ботулинического токсина типа А (Диспорт®) 1000 ЕД, отличающаяся от дозировок, описанных в таблице исследований, используемых в анализе эффективности и ни в одном из исследований, взятых за основу оценки эффективности данного ЛП, не описано использование

максимально разрешенных доз согласно инструкции по медицинскому применению ЛП в количестве 1000 ЕД на цикл лечения. Таким образом, выбор дозировки в количестве 1000 ЕД существенно повлиял на финальный результат фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» и анализ «влияния на бюджет». Предположительно корректный выбор дозировок сравниваемых ЛП, проведение расчетов по актуальным стандартам МЗ РФ на федеральном и региональном уровнях с учетом непрямых затрат позволит дать более точную ФЭК оценку терапии спастических форм ДЦП в условиях здравоохранения Российской Федерации.

Проведенный анализ эпидемиологических данных и фармакоэкономических исследований по терапии спастического синдрома в неврологии позволил обосновать актуальность цели и задач настоящей диссертационной работы. В ходе информационного поиска были найдены сведения, доказывающие эпидемиологическую и экономическую значимость терапии спастичности у пациентов с ДЦП для системы здравоохранения. Ввиду значительно меньшего числа публикаций по ФЭК ДЦП по сравнению с исследованиями по ФЭК терапии других неврологических заболеваний, ассоциированных с СС, дальнейшим направлением диссертационного исследования была выбрана ФЭК оценка и анализ основных элементов организации лекарственного обеспечения пациентов с ДЦП.

1.2. Анализ современных методов фармакотерапии спастического синдрома у пациентов с ДЦП

Детский церебральный паралич – заболевание центральной нервной системы (ЦНС), характеризующееся патологической двигательной активностью и аномальными постуральными нарушениями. Заболевание развивается при поражении ЦНС в перинатальном периоде или вследствие аномалии развития головного мозга [2].

ДЦП проявляется развитием спастичности мышц, нарушением координации движений, задержкой психоречевого и моторного развития, ортопедическими нарушениями, требующим медикаментозного лечения, хирургической коррекции и ортезирования [121,126,130]. ДЦП занимает первое место в структуре детской неврологической инвалидности [4].

Для оценки уровня спастичности используют ряд специальных шкал, наиболее часто используется модифицированная шкала Эшфорта (МШЭ) (таблица 2) [92,93], которая позволяет подробно описать изменения мышечного тонуса, а точнее, сопротивление пассивному растяжению мышцы в каждом из тестируемых сегментов конечности. Преимуществами использования описываемой шкалы являются надежность, простота обработки результатов, корреляция со шкалами инвалидизации.

Таблица 2

Модифицированная шкала Эшфорта

Балл	Описание тонуса
0	Нет повышения мышечного тонуса
1	Небольшое повышение мышечного тонуса - незначительное сопротивление в начале совершаемого пассивного движения с последующим расслаблением
1+	Небольшое повышение мышечного тонуса – сопротивление на протяжении менее чем половины всего объема совершаемого пассивного движения
2	Умеренное повышение мышечного тонуса – сопротивление на протяжении большей части объема совершаемого пассивного движений, однако совершение этого движений не затруднено
3	Значительное повышение мышечного тонуса – совершение пассивного движения затруднено, объем движения в суставе ограничен
4	Пораженный сегмент конечности фиксирован в положении сгибания или разгибания

При повышении мышечного тонуса в нижних конечностях могут формироваться патологические установки и деформации [123]. Наиболее частой патологической установкой в нижних конечностях является эквинусная установка (эквинусная деформация) стоп. Эквинусная установка – это избыточное

подошвенное сгибание стопы, которое обусловлено повышением тонуса сгибателей, что может приводить к формированию контрактуры [20].

Согласно опубликованному в 2010 году Европейскому консенсусу по лечению ДЦП с использованием ботулинотерапии [129], выделяют следующие группы лечебных воздействий при спастических формах ДЦП (таблица 3).

Таблица 3

Классификация и основные характеристики лечебных воздействий, применяемых при ДЦП

Метод	Принцип действия	Цель	Показания	Побочные эффекты
Пероральные медикаменты	Снижение мышечного тонуса (в меньшей степени – спастичности)/ ГАМК-эргическое действие	Снижение мышечного тонуса, увеличение двигательной активности, уменьшение боли, облегчение ухода, профилактика ортопедических осложнений	Используются преимущественно для кратковременного устранения симптомов у пациентов с высокой степенью ограничения функциональной активности	Седация, отрицательное воздействие на когнитивные функции, снижение эффективности при длительном приёме
Ортопедическая хирургия	Операции на костных и мягкотканых структурах	Устранение и профилактика деформаций, контрактур и вывихов, стабилизация позы, оптимизация двигательного стереотипа, снижение боли	Показана при всех уровнях двигательных нарушений	Необратимость вмешательства, недостаток стандартизации процедур, частая необходимость в повторных вмешательствах
Ботулинотерапия	Локальное блокирования нейромuscularной передачи, дозо-зависимое снижение мышечного тонуса и силы, продолжительность эффекта 3-6 и более месяцев.	Снижение мышечного тонуса, коррекция динамических деформаций, оптимизация паттерна движений, уменьшение боли, облегчение занятий ЛФК, ухода и использования ортезов.	Показана при всех уровнях двигательных нарушений.	Эффективна только при динамических деформациях, ограничение дозы, возможные системные побочные эффекты
Инtrateкальное введение баклофена	Воздействие на пре- и постсинаптические GABA-B рецепторы спинного мозга при инtrateкальном введении посредством программируемой помпы. назначения.	Снижение мышечного тонуса, уменьшение боли, улучшение позиционирования сидя и лёжа, облегчение ухода и использования ортезов, профилактика контрактур и вывихов, улучшение качества жизни.	При тяжёлых двигательных нарушениях и высокой генерализованной спастичности	Технические трудности установки и обслуживания помп, риск инфицирования, седация, возможное прогрессирование сколиоза.
Ортезы, технические средства реабилитации	Функциональное позиционирование конечностей, стабилизация и поддержка тела	Улучшение функции, облегчение передвижения, профилактика вторичных деформаций	При всех уровнях двигательных нарушений, назначаются под контролем мультидисциплинарной команды	Отсутствие международных стандартов, недостаточный уровень доказанной эффективности,
Функциональная терапия	Использование физических методов реабилитации (мануального, физиотерапевтического и др. типов воздействия),	Снижение тонуса, подавление патологических рефлексов, профилактика вторичных деформаций, улучшение функции	Сопутствующие методы при всех уровнях двигательных нарушений	Отсутствие международных стандартов, недостаточный уровень доказанной эффективности

Преодоление спастичности и снижение мышечного тонуса является одной из центральных задач большинства реабилитационных методик при ДЦП. Выбор лечебного подхода зависит от тяжести состояния и возраста ребенка. Методы функциональной терапии и консервативное ортопедическое лечение используют с самого раннего возраста. Частью стандартной терапии спастичности является прием миорелаксантов центрального действия (баклофен, толперизон, тизанидин), преимущественно для кратковременного устранения симптомов у пациентов с высокой степенью ограничения функциональной активности [89]. Лечение антиспастическими средствами начинают с минимальной дозы, затем ее медленно повышают для достижения эффекта. Этот метод лечения требует проведения регулярного контроля для оценки эффективности, корректировки доз и определения тяжести побочных эффектов [43].

В ситуации, когда спастичность носит локальный характер и системный эффект пероральных миорелаксантов нежелателен, предпочтительны локальные методы воздействия, одним из которых является локальное введение ботулотоксина. Ботулинотерапия дополняет лечение ДЦП, когда проявления спастичности становятся значимыми и негативно влияют на функциональную активность и двигательное развитие ребенка. Для поддержания эффекта ботулинотерапии обычно проводят повторные инъекции, но не ранее чем через 3 месяца [95,112].

Расчёт дозы БТ-А основан на определении:

- 1) общей дозы на введение;
- 2) общей дозы в расчёте на килограмм массы тела;
- 3) количества единиц ЛП на мышцу;
- 4) количества единиц ЛП на точку введения;
- 5) количества единиц ЛП на килограмм массы тела на мышцу [18,41].

При лечении БТ-А максимальная возможность модификации заболевания отмечается на этапе формирования и закрепления патологического двигательного стереотипа, т. е. в возрасте 2–5 лет [93,100,104]. Для пациентов в дошкольном и младшем школьном возрасте возможно отсрочить или даже избежать

хирургического вмешательства на фоне лечения ЛП БТ-А [43]. В долгосрочной перспективе операции у детей старшего возраста с ДЦП имеют меньший риск рецидивов по сравнению с операциями, проведенными в младшем детском возрасте [8]. В связи с этим особую важность представляет влияние терапии ботулиническим токсином на вероятность снижения частоты проведения ортопедических операций или на возможность переноса на более поздний период за счет снижения спастичности и предупреждения контрактур [97].

Важно отметить, что торговые наименования БТ-А Диспорт® и Ботокс® не являются биоэквивалентными, имеются различия в методиках определения единиц активности (ЕД) и в молекулярной массе токсина [12,107,120].

1.3. Обзор зарубежных фармакоэкономических исследований терапии спастического синдрома у пациентов с ДЦП

С целью обзора зарубежных публикаций по фармакоэкономике ДЦП был проведен информационный поиск с использованием медицинских предметных рубрик (дескрипторов) MESH в базе данных медицинских и биологических публикаций Национальной библиотеки медицины США (PubMed), которая содержит 27 миллионов библиографических ссылок с авторскими резюме на 57 языках и в специализированной базе данных фармакоэкономических исследований Cost-Effectiveness Analysis Registry, которая включает результаты 5 655 исследований с использованием анализов «затраты-эффективность» и «затраты-полезность» для широкого спектра медицинских технологий.

Поисковая стратегия была сформулирована таким образом, чтобы в отобранной публикации встречались следующие ключевые слова: «cerebral palsy», «spasticity», «pharmacoeconomic», «cost-effectiveness», «cost-utility», «economic», «budget impact», «cost-minimization». Поиск по предметным рубрикам включал дескрипторы: "costs and cost analysis"[MeSH Term] OR costs[Title/Abstract] OR cost effective*[Title/Abstract]. Временной горизонт поиска включал публикации с 1 января 2000 года по 1 июня 2017 года. В итоге поисковый запрос выглядел

следующим образом: (((((cerebral palsy) OR spasticity) AND English[lang])) AND (((((((pharmacoeconomic) OR cost-effectiveness) OR cost-minimization) OR cost-utility) OR budget impact) OR economic) AND English[lang]))

Всего по данному запросу обнаружили 450 публикации. Далее исключили исследования, не связанные с ФЭК ДЦП, и работы, в которых не было разграничения по заболеваниям, ассоциированных со спастичностью, дублирующиеся данные, а также работы, для которых не была доступна полнотекстовая публикация (n=419).

Для дальнейшей оценки отбирали исследования, в которых были получены конкретные значения показателей коэффициентов «затраты-эффективность», «затраты-полезность», значения затрат на терапию пациентов с ДЦП с использованием миорелаксантов центрального и периферического действия (n = 4), также учитывали исследования по расчету экономического бремени ДЦП в различных странах (n = 7). Фармакоэкономические исследования хирургических вмешательств, имплантации интратекальной помпы и медицинских программ для профилактики ДЦП не рассматривались.

В исследовании G.Tarías и соавторов [128] был проведен сравнительный анализ «минимизации затрат» для двух ЛП ботулинического токсина А, используемых в Испании по показанию «детский церебральный паралич». Фармакоэкономическая оценка базировалась на данных медицинских карт 895 пациентов педиатрического отделения больницы Ля Пас г.Мадрид в период с 1995 по 2012 год. Возраст пациентов не превышал 18 лет, средний вес пациентов составил 25 кг. В ходе анализа затрат учитывали только прямые затраты: затраты на фармакотерапию и визиты ко врачу. Средние затраты на одного пациента в год составили 839,56 € на ЛП Ботокс® и 631,23€ для ЛП Диспорт®. В исследовании было отмечено, что пациенты, получавшие Ботокс®, чаще обращались ко врачу, инъекции БТ-А у данных больных проводили с меньшим интервалом по сравнению с ЛП Диспорт® [128].

В ходе исследования F.J. Ruiz и соавторов [122] был проведен анализ затрат терапии ДЦП ботулиническим токсином типа А на уровне лечебно-

профилактического учреждения (больница Зипарк, г.Ланген). Были учтены прямые медицинские затраты, включавшие расходы на оказание медицинской помощи, лекарственную терапию, диагностические услуги, физиотерапию, проведение ортопедических операций, мероприятий по реабилитации, а также затраты на закупку и амортизацию ортопедических средств реабилитации. Было отмечено, что применение БТ-А ассоциировалось со снижением числа ортопедических операций на 85%, а также уменьшением числа койко-дней на 60% по сравнению с пациентами, не получавших БТ-А. Общие затраты на одного пациента в год, получающего БТ-А, составили 16 700 € и 33 800 € в контрольной группе без применения БТ-А. Основную долю затрат составили расходы на пребывание в стационаре (51%) и закупку/амортизацию ортопедических аппаратов и вспомогательных средств передвижения (37%). Средняя доза БТ-А (ЛП Ботокс®) составила $5,2 \pm 3.0$ ЕД на 1 кг веса пациента [122].

J. Houltram и соавторы [96] провели сравнительный анализ «затраты-эффективность» применения БТ-А и этапного гипсования в терапии спастичности у пациентов с ДЦП в условиях здравоохранения Австралии. Учитывались прямые медицинские затраты, включавшие расходы на фармакотерапию, рабочее время врачей, среднего и младшего медицинского персонала, использование расходных материалов. Для пациентов с гемиплегией, средние затраты на одного пациента составили 595 австралийских долларов (AUD) при терапии БТ-А и 435 AUD при применении этапного гипсования при временном горизонте в 10 месяцев. Для пациентов с диплегией, средние затраты на одного пациента составили 1045 и 870 AUD соответственно. В качестве критериев эффективности авторы использовали оценку походки врачом с использованием компьютеризированного метода 3D-моделирования и частоту нежелательных явлений. Авторы полагали, что ни один из отобранных критериев эффективности не подходит для применения в анализе «затраты-эффективность» и расчета инкрементального коэффициента, поэтому полученная эффективность не сопоставлялась с затратами. Авторы определили, что БТ-А является эффективной, безопасной и приемлемой схемой терапии,

которая сопровождается средним увеличением затрат по сравнению со стандартной методикой этапного гипсования в Австралии [96].

В исследовании Abogunrin и соавторов [98] был проведен анализ «влияния на бюджет» изменения долей рынка ЛП Диспорт® относительно других лекарственных препаратов БТ-А (Ботокс® и Ксеомин®) и стандартной терапии при лечении спастичности верхних конечностей (СВК) с точки зрения Государственной службы здравоохранения Великобритании на горизонт исследования в 5 лет. В этом исследовании стандартная терапия включала в себя прием анальгетиков, миорелаксантов, госпитализацию и реабилитационное лечение, в том числе визиты ко врачу, лабораторные анализы, наложение шин и транспортировку больных.

Для построения модели «влияния на бюджет» были использованы эпидемиологические данные Британского национального формуляра и Научного Подразделения Системы социального обслуживания Великобритании, данные о стоимости услуг Национальной службы здравоохранения Великобритании и экспертного мнения двух ведущих неврологов страны с продолжительным клиническим опытом ведения больных с СВК.

В данном исследовании включали следующие прямые медицинские и немедицинские затраты:

- Прием врача (врач восстановительной медицины, невролог, физиотерапевт, эрготерапевт, ортопед-ортезист, практикующая медсестра, врач общей практики);
- Лекарственная терапия (анальгетики, габапентин, бензодиазепины, миорелаксанты, такие как пероральный баклофен, тизанидин и пероральный дантролен, а также ботулинический токсин типа А);
- Лабораторные исследования (функциональная проба печени для мониторинга миорелаксантов);
- Диагностические и реабилитационные процедуры (ультразвуковое исследование, наложение шин);

- Другие медицинские затраты (затраты на госпитализацию в отделение скорой помощи, дневной стационар);
- Немедицинские затраты (транспортировка пациентов, услуги по уходу на дому, время сиделки).

Основные различия в частоте использования ресурсов здравоохранения при терапии БТ-А и наилучшей поддерживающей терапии (НПТ) заключались в частоте и продолжительности посещений врача, периодичности лабораторных испытаний, использовании миорелаксантов и в необходимости транспортировки больных. В исследуемой популяции пациенты на наилучшей поддерживающей терапии чаще обращались к физиотерапевту, врачу восстановительной медицины, практической медсестре и врачу общей практики по сравнению с пациентами, получавшими БТ-А. Посещения врача восстановительной медицины, невролога и нейрохирурга длились дольше по сравнению с пациентами, получавшими БТ-А (30 минут по сравнению с 1 часом соответственно). Авторы учитывали, что пациентам на НПТ значительно чаще назначают миорелаксанты (пероральный баклофен, тизанидин, пероральный дантролен) по сравнению с пациентами на БТ-А (70% и 3% популяции соответственно).

По результатам проведенного анализа «влияния на бюджет» было выявлено, что использование БТ-А вместо НПТ может привести к экономии до £4,029 на пациента в год. Постепенное увеличение применения ЛП Диспорт® в сравнении с другими ЛП БТ-А и НПТ может привести к экономии £6,283,829 за период 5 лет в расчете на всю популяцию. При оценке базового сценария общие ожидаемые затраты на терапию пациентов с СВК лекарственными препаратами БТ-А в течение пять лет составили 10,375 млрд £, в то время как при сценарии увеличения долей рынка затраты равнялись 10,369 млрд £. Затраты в группе пациентов, получавших БТ-А (7% популяции), составили £630 млн [98].

В ходе обзора фармакоэкономических публикаций также изучили данные об экономическом бремени ДЦП в различных странах. В частности, согласно анализу «стоимости болезни», проведенного М.А.Нoving и коллегами [108] общие прямые медицинские и немедицинские затраты на одного пациента с ДЦП в

течение одного года составляют 40 265 €. Авторы учитывали затраты на оказание медицинской помощи, фармакотерапию и реабилитационные процедуры, закупку специализированного ортопедического оборудования, включая закупку инвалидных кресел, расходные материалы, транспортировку пациентов, включая возможную покупку автомобиля, адаптированного для ребенка, использующего инвалидную коляску, надомное социальное обслуживание, перепланировку комнат для создания правильного обустройства жизненного пространства больного. В ходе расчетов учитывали данные опросников и дневников расходов родителей и опекунов 15 детей с ДЦП. В результате группы затрат были проранжированы следующим образом: надомное социальное обслуживание (€23,000; 57%), закупка специализированного ортопедического оборудования (€6927; 17%), фармакотерапия и реабилитационные процедуры (€3262; 8%), транспортировка пациентов (€3101; 8%), затраты на оказание медицинской помощи равнялись €1573 или 4% от общего числа затрат. Также авторы установили, что 71% затрат покрываются страховыми компаниями, 24% государством и 5% членами семьи детей с ДЦП [108].

М.Кгусе и соавторы [110] оценили затраты на временной горизонт до конца жизни с использованием данных регистра пациентов с ДЦП. При оценке бремени учитывали затраты системы здравоохранения (оказание медицинской и лекарственной помощи), затраты, связанные с потерей ВВП ввиду отсутствия пациента на потенциальном рабочем месте из-за инвалидности и социальные затраты (таблица 4).

Затраты на одного пациента с ДЦП на временной горизонт до конца жизни составили 861 706 €, при применении ставки дисконтирования в 5% значения колебались в диапазоне от 802 771 € до 1 206 232 € [110].

Результаты анализа затрат на одного пациента с ДЦП в Дании на временной горизонт до конца жизни

Вид затрат	Значение, €
Затраты системы здравоохранения	66 155
Госпитализация	51 968
Первичная медико-санитарная помощь	7 182
Фармакотерапия	7 005
Потери ВВП	332 973
Социальные затраты	462 578
Специализированные программы по уходу за ребёнком и социальной помощи детям и опекунам	219 970
Специализированные образовательные программы	70 330
Другие социальные затраты для пациента детского возраста	63 658
Посещение центра помощи инвалидам и престарелым	21 743
Предоставление социального жилья	78 681
Другие социальные затраты для взрослого населения	8 196
Общие затраты	861 706

В исследовании В.Wang и соавторов [87] была проведена оценка экономического бремени ДЦП, включающая расчет прямых медицинских (медицинская и лекарственная помощь в амбулаторных условиях и условиях стационара, реабилитационные и диагностические процедуры) и немедицинских затрат (транспортировка пациентов), затраты на немедицинские услуги (образовательные программы, услуги социальных служб), также были учтены не прямые затраты (потери ВВП и затраты, ввиду отсутствия опекунов на рабочем месте). В результате определили, что среднее значение затрат на одного пациента с ДЦП на временной горизонт до конца жизни в Китае составило 67 044 \$ (рисунок 5). Авторы установили, что в возрастной группе от 0 до 6 лет затраты составили 1 414 \$, в возрастной группе от 7 до 18 лет – 7 928 \$, затраты в течение

жизни от 19 лет составляет 57 702 \$. Аналогичные затраты на общую популяцию пациентов с ДЦП колебались в диапазоне от 2 до 4 млрд \$ [87].

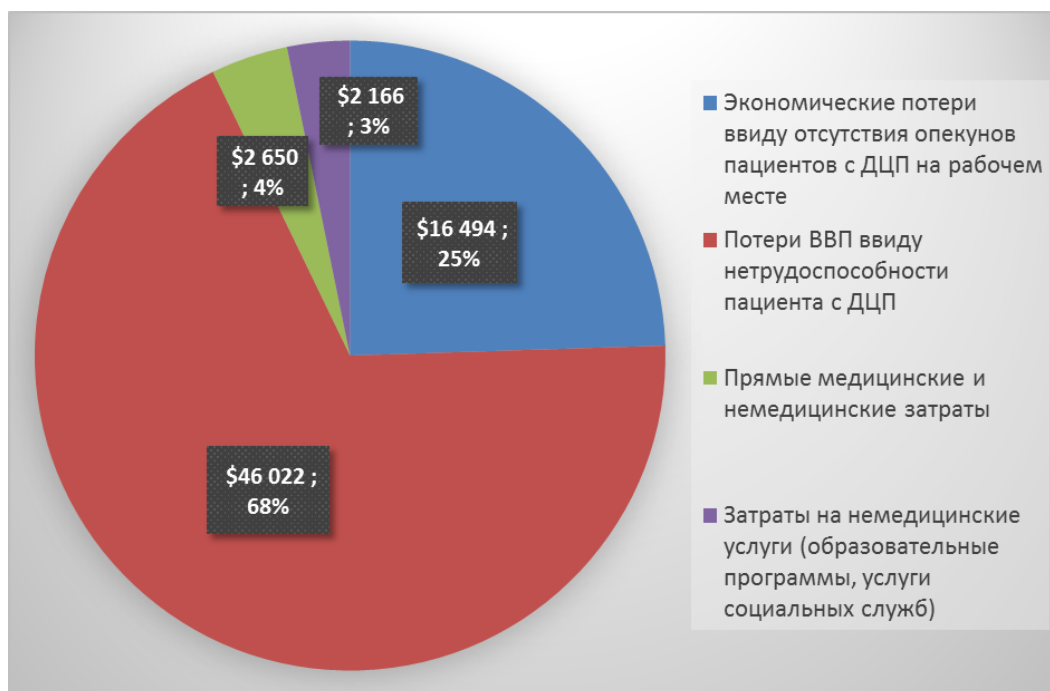


Рис. 5 – Анализ затрат на одного пациента с ДЦП на временной горизонт до конца жизни в Китае

Непрямые затраты занимают 93% от экономического бремени ДЦП в Китае, в то время как прямые затраты системы здравоохранения составили 4%, а затраты на немедицинские услуги (образовательные программы, услуги социальных служб) - 3% от общего числа расходов на временной горизонт до конца жизни.

В исследовании M.S.Park [117] проводили оценку прямых медицинских затрат, связанных с ДЦП (затраты на фармакотерапию, оказание медицинской помощи в стационаре и в амбулаторных условиях, хирургические операции, физиотерапию, реабилитационные мероприятия, этапное гипсование) на протяжении всей жизни пациентов. Моделирование затрат проводили в популяции пациентов с различными типами ДЦП от 5 лет и старше, которые пользовались услугами здравоохранения Республики Корея в период с 2004 до 2008 года. Для расчетов применяли ставку дисконтирования в 3%. В ходе исследования было установлено, что средние затраты на одного пациента с ДЦП на временной горизонт до конца жизни в 1,8 раз превышают аналогичные затраты в группе пациентов без ДЦП (26,383\$ и 14,579\$, соответственно). В то же время

средние затраты на одного пациента со спастическими формами ДЦП составили 34 640\$, что на 137% больше данных расходов на одного пациента без ДЦП [117].

Исследование V. Kancherla и соавторов [114] было посвящено оценке прямых медицинских затрат на терапию ДЦП в действовавшей на момент проведения исследования государственной программе медицинской помощи Medicaid. Согласно данной оценке средние затраты на одного пациента с ДЦП составили 16 721\$ [114]. Данные значения сопоставимы с результатами исследования затрат на уровне ЛПУ N.Murphy и соавторов [101], в котором прямые медицинские затраты на одного пациента с ДЦП составили 15 654 \$. Всего в 2006 году было зарегистрировано 37 000 обращений в стационар пациентов с ДЦП, длительностью в 229 400 койко-дней, а общие затраты на всю популяцию составили 579 198 000 \$ [101]. В исследовании Центра по профилактике и контролю заболеваемости в США определили, что общие затраты на одного пациента с ДЦП на горизонт исследования до конца жизни составляли 921 000 \$, а общие затраты на всю популяцию пациентов с ДЦП составляют 11,470 млрд \$. При этом непрямые затраты составили 9,241 млрд \$ (80,6%), прямые медицинские затраты равнялись 1,175 млрд \$ (10,2%), а прямые немедицинские составили 1,054 млрд \$ (9,2%) [99].

В ходе проведенного обзора фармакоэкономических исследований сопоставили значения прямых медицинских затрат в США, Китае, Дании и Южной Кореи (рисунок 6). При выборе данной категории затрат учитывали, что подобное сравнение наиболее отражает экономические аспекты оказания медицинской помощи в указанных выше странах, а также относительно низкую гетерогенность сравниваемых исследований.

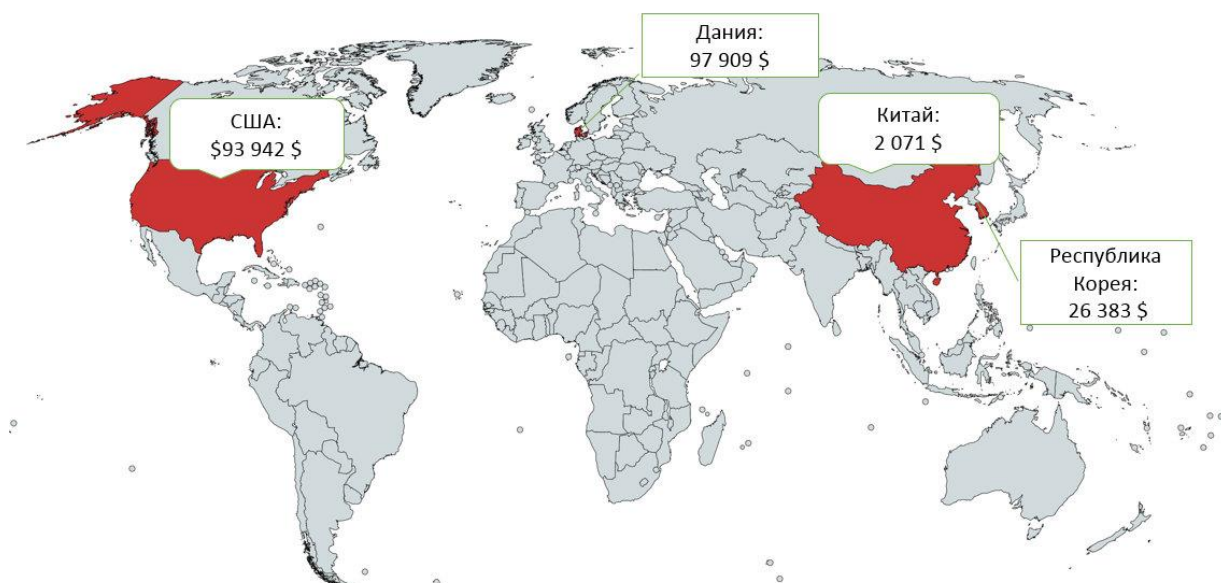


Рис. 6 – Обзор прямых медицинских затрат на одного пациента на временной горизонт до конца жизни в зарубежных странах

В результате установили, что в Дании и США размер прямых медицинских затрат на одного пациента значительно превышает аналогичные расходы в Республике Корея и Китае, в частности, объем расходов на одного пациента с ДЦП в Китае в 45-47 раз ниже по сравнению с Данией и США. Наибольшие затраты на одного пациента с ДЦП в Китае отмечены в возрастной группе от 0 до 6 лет (4 137 \$). Эти данные согласуются с рейтингом ВОЗ по средним затратам на здравоохранение на одного пациента в год, в котором США и Дания занимают 1 и 10 место, а Китай – 94 позицию.

Проведенный обзор показал, что число исследований, посвященных фармакоэкономической оценке терапии спастичности у детей с ДЦП, ограничено. В большинстве работ авторы рассматривали прямые медицинские и немедицинские затраты, оценивая влияние внедрения новых медицинских технологий на бюджет лечебно-профилактических учреждений. Значительно большее число публикаций посвящено расчету экономического бремени ДЦП и анализу «стоимости болезни». В данных работах помимо оценки прямых затрат особое внимание авторы уделили расчетам непрямых затрат, связанных с ДЦП. В частности, были включены такие категории расходов, как: потери ВВП ввиду

отсутствия пациента на потенциальном рабочем месте из-за инвалидности, затраты, связанные со снижением производительности труда опекунов.

Полученные и проанализированные зарубежные данные подтвердили высокое социально-экономическое бремя ДЦП, обусловленное затратами на фармакотерапию, оказание медицинской помощи в стационаре и в амбулаторных условиях, затратами на проведение хирургических операций, реабилитационные мероприятия, этапное гипсование, закупку ортопедического оборудования, а также включающее немедицинские затраты, такие как расходы на образовательные программы, услуги социальных служб, транспортировку пациентов итд. Показанная структура затрат и результаты экономической эффективности различных схем терапии спастичности в описанных выше работах представляются значимой информацией для организации и финансирования лекарственного обеспечения пациентов с ДЦП. Несмотря на это, прямой перенос зарубежных данных не представляется возможным ввиду особенностей популяций пациентов, ценообразования на медицинские услуги и оплаты труда медицинского персонала, а также специфики оказания медицинских услуг и различий структуры системы здравоохранения, что обуславливает необходимость проведения собственного ФЭК исследования.

Заключение по главе 1

Проведенный анализ эпидемиологических данных и фармакоэкономических исследований по терапии СС в неврологии обосновал актуальность цели и задач настоящей диссертационной работы. Ввиду значительно меньшего числа публикаций по фармакоэкономике ДЦП по сравнению с исследованиями по фармакоэкономике терапии других неврологических заболеваний, ассоциированных с СС, дальнейшим направлением диссертационного исследования была выбрана фармакоэкономическая оценка и анализ основных элементов организации лекарственного обеспечения пациентов с ДЦП. В ходе информационного поиска были найдены сведения, доказывающие

эпидемиологическую и экономическую значимость терапии спастичности у пациентов с ДЦП для системы здравоохранения. Учитывая необходимость в пожизненной терапии спастичности у пациентов с ДЦП, ограниченность ресурсов здравоохранения и относительно высокую курсовую стоимость ЛП миорелаксантов периферического действия, всё больший вес приобретают вопросы рационального финансирования лекарственного обеспечения пациентов с СС при ДЦП. Для решения данных вопросов представляется необходимым применение ценностно-ориентированного подхода с использованием методов фармакоэкономического анализа, позволяющего с научной точки зрения оценить реальную стоимость заболевания и обосновать рекомендации по лекарственному обеспечению пациентов с ДЦП.

ГЛАВА 2. МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕРАПИИ СПАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ДЦП

2.1. Основные элементы организации лекарственного обеспечения больных со спастическими формами ДЦП

Одной из задач диссертационного исследования является проведение анализа ассортимента и потребления лекарственных средств, используемых при терапии спастичности у пациентов с ДЦП, а именно миорелаксантов центрального и периферического действия.

На первом этапе анализа была изучена ассортиментная доступность ЛП, применяемых для лечения СС при ДЦП. Информацию о лекарственных методах терапии спастичности брали из клинических рекомендаций по ведению детей с ДЦП [18]. Далее были проанализированы данные Государственного реестра зарегистрированных лекарственных средств на предмет определения количества торговых наименований для каждого из МНН миорелаксантов центрального и периферического действия, используемых у пациентов с ДЦП. В ходе диссертационного исследования был проведен анализ инструкций по применению всех приведенных выше ЛП на предмет сравнения показаний к их применению в Российской Федерации для каждого ТН.

На следующем этапе рассмотрели доступность миорелаксантов центрального и периферического действия с позиции их представленности в перечнях ЛП, необходимых для оказания медицинской помощи. В ходе анализа доступности были изучены Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 год и Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Перечень ОНЛС)) на 2017 год [33]. Перечень ЛС, используемых для лечения заболеваний, входящих в

программу «7 нозологий» не рассматривался, так как изучаемые нозологии в указанную государственную программу не входили.

Для проведения анализа представленности миорелаксантов центрального и периферического действия в стандартах оказания медицинской помощи были детально рассмотрены следующие нормативные акты:

- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 июня 2015 г. № 340н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при детском церебральном параличе" [34];
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 16 июня 2015 г. № 349н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при детском церебральном параличе (фаза медицинской реабилитации)" [36].

Также углубленному изучению были подвергнуты региональные перечни льготного лекарственного обеспечения для оценки доступности в различных субъектах РФ. В ходе информационного поиска по законодательным актам, регулирующим организацию льготного лекарственного обеспечения, изучили перечни ЛП, отпускаемых льготным категориям населения при амбулаторном лечении по рецептам врачей бесплатно или с 50-процентной скидкой для 85 субъектов РФ на предмет включения ЛП миорелаксантов центрального и периферического действия, используемых в терапии ДЦП.

Анализ структуры потребления исследуемых ЛС был выполнен на основании данных аналитического обзора фармацевтического рынка, на период с 2012 по 2016 год (по данным аналитического агентства DSM-Group [72]). Анализ включал следующие стадии:

- Анализ рынка потребления ЛП в целом;
- Анализ секторов рынка потребления ЛП;
- Анализ соотношения секторов рынка потребления ЛП;
- Анализ потребления отдельных МНН;
- Анализ наиболее потребляемых ТН ЛП.

Схема проведения анализа ассортимента и потребления миорелаксантов для лечения СС при ДЦП представлена на рисунке 7.

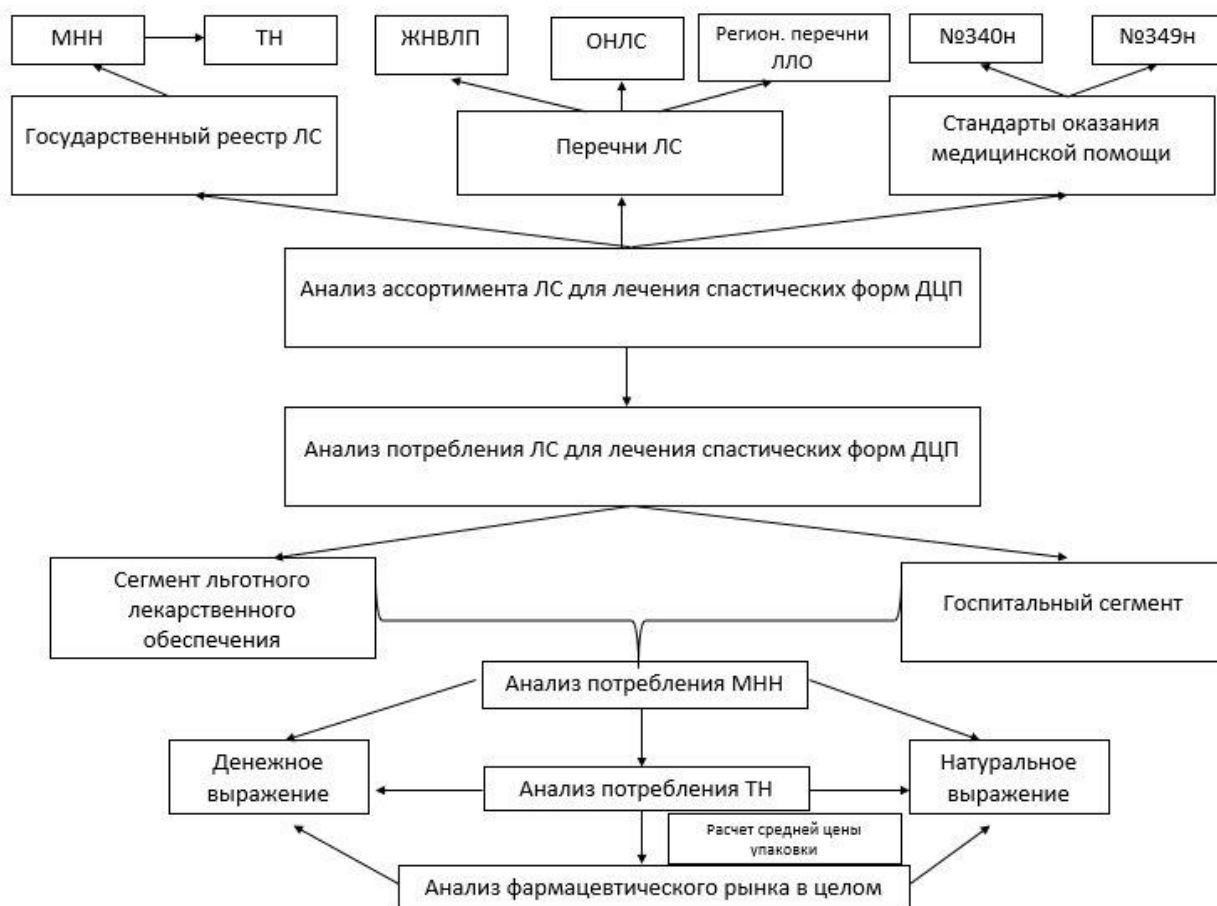


Рис. 7 – Схема проведения анализа ассортимента и потребления миорелаксантов для лечения СС при ДЦП

Следует отметить, что пациенты с ДЦП получают миорелаксанты центрального и периферического действия в рамках льготного лекарственного обеспечения, в том числе в стационарных условиях. Таким образом, исследуемые ЛП присутствуют только в секторе госпитальных закупок и ЛЛО. В связи с этим коммерческий сегмент данных антиспастических ЛП не изучался.

2.2. Методические подходы к анализу эффективности терапии спастического синдрома у пациентов с ДЦП

Для проведения сравнительной оценки данных об эффективности рассматриваемых ЛП был проведен информационный поиск и анализ опубликованных клинических исследований, систематических обзоров и мета-анализов. Информационный поиск проводили в базе данных медицинских и

биологических публикаций Национальной библиотеки медицины США (PubMed), Кокрановском центральном реестре контролируемых исследований (CENTRAL), Сводном индексе литературы для медицинских сестер и вспомогательного персонала (CINAHL) с использованием медицинских предметных рубрик (дескрипторов) MESH. Также в ходе информационного поиска были использованы логические операторы AND, OR, NOT (И, ИЛИ, НЕТ), позволяющие комбинировать в поисковом запросе или исключать из него те или иные термины. Поисковая стратегия была составлена таким образом, чтобы в найденной публикации встречались ключевые слова: «cerebral palsy», «equinus deformity», «equinovarus deformity», «muscle spasticity», «botulinum toxins», «baclofen», «onabotulinumtoxin a», «abobotulinumtoxin a». Также с целью обзора публикаций информационный поиск проводился в базе данных «Российская медицина» Центральной научной медицинской библиотеки Первого МГМУ им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации с использованием следующих ключевых слов: «детский церебральный паралич», «эквинусная деформация», «эквиноварусная деформация», «мышечная спастичность», «ботулинический токсин», «баклофен», «onabotulinumtoxin a», «abobotulinumtoxin a». Поиск проводился среди англоязычной и русскоязычной литературы, данные на других языках не рассматривались.

Критерии отбора подходящих для данного фармакоэкономического анализа исследований были установлены с помощью метода PICO (Patient-Intervention-Comparator-Outcome), в ходе которого определили исследуемую популяцию пациентов, оцениваемую медицинскую технологию и терапию сравнения, клинические результаты (критерии эффективности). Данный метод был модифицирован применительно к фармакотерапии СС при ДЦП и позволил корректно сформулировать интересующий клинический вопрос и подобрать критерии эффективности фармакотерапии в наибольшей степени, отражающие цели и задачи данного фармакоэкономического исследования (таблица 5).

**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)

Следующим этапом анализа эффективности являлся выбор критериев эффективности/клинических результатов, наиболее релевантных для проведения ФЭК анализа [79]. Критерии эффективности, используемые в ФЭК исследовании терапии спастичности у пациентов с ДЦП, были отобраны в соответствии с Международной классификацией функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ), входящей в систему классификаций ВОЗ [134]. Данная классификация описывает функционирование человека как динамическое взаимодействие между ним или его состоянием здоровья, факторами окружающей среды и личностными факторами. МКФ описывает аспекты здоровья человека посредством доменов, т.е. взаимосвязанных

физиологических функций, анатомических структур, действий, задач и сфер жизнедеятельности, включающих: функции и структуры организма, активность и участие. Функции организма – это физиологические функции систем организма (включая психические функции). Структуры организма – это структурные или анатомические части организма, такие как органы, конечности и их компоненты, классифицированные в соответствии с основными системами и функциями организма [49]. В ходе информационного поиска были отобраны наиболее часто встречающиеся клинические результаты, которые рассматривались в качестве возможных критериев эффективности в ФЭК исследовании ЛП для терапии СС при ДЦП (таблица 6).

Таблица 6

Клинические результаты терапии СС при ДЦП по Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ)

Физиологические функции и анатомические изменения Клинический результат представлен как степень нарушения функции. Спастичность • Шкала Эшфорта и модифицированная шкала Эшфорта (Ashworth scale and modified Ashworth scale) • Шкала Тардье и модифицированная шкала Тардье (Tardieu scale and modified Tardieu scale) Частота возникновения вторичных ортопедических осложнений • доля пациентов, которым необходимы ортопедические операции на фоне лекарственной терапии
Активность (выполнение задачи или действия пациентом) Клинический результат представлен как степень ограничения активности. Определение целей, оценка ограничения активности • Шкала оценки больших моторных функций (Gross Motor Function Measure) • Шкала достижения целей (Goal Attainment Scaling) • Педиатрическая шкала ограничения функции (Pediatric Evaluation of Disability Inventory) • Детская шкала функциональной независимости (Functional Independence Measure for Children)
Социальная вовлеченность Клинический результат представлен как степень ограниченности социальной вовлеченности пациента • Клинические результаты отсутствуют
Клинические результаты, которые не могут быть выражены с помощью МКФ Качество жизни, связанное со здоровьем • Опросник для комплексной оценки состояния здоровья детей (Child Health Questionnaire (CHQ)) • Шкала PedsQL оценки качества жизни детей (Pediatric Quality of Life Inventory) • Опросники SF-36 и SF-6D, визуальная аналоговая шкала, метод «стандартных рисков», метод «временных уступок»

Анализ отобранных клинических исследований и мета-анализов показал, что сравнение клинических результатов терапии ЛП ботулинического токсина и миорелаксантом центрального действия баклофен с целью проведения фармакоэкономического анализа возможно с использованием следующих критериев эффективности:

1. Степень снижения спастичности, выраженная по МШЭ;
2. Частота возникновения ортопедических осложнений, приведших к необходимости проведения ортопедо-хирургических операций.

Выбор первого критерия эффективности объясняется тем, что МШЭ является наиболее часто используемым способом оценки мышечного тонуса согласно Европейским рекомендациям по ведению пациентов со спастическими формами ДЦП [129], так она обеспечивает корректное сравнение степени спастичности при различных схемах терапии.

Критерий «Частота возникновения ортопедических осложнений, приведших к необходимости проведения ортопедо-хирургических операций» на фоне лекарственной терапии имеет особую важность, так как в долгосрочной перспективе операции у детей старшего возраста с ДЦП имеют меньший риск рецидивов по сравнению с операциями, проведёнными в младшем детском возрасте. Данный критерий эффективности помимо клинического значения имеет выраженную экономическую важность, так как частота проведения ортопедических хирургических вмешательств может значительно влиять на суммарное значение затрат на терапию спастичности у пациентов с ДЦП.

Следует отметить, что в ходе информационного поиска не было выявлено исследований, включающих прямое сравнение лекарственных препаратов ботулинического токсина типа А - Диспорт®, Ботокс® между собой и с миорелаксантом центрального действия Баклофеном. Это обусловило выбор метода непрямого сравнения для получения данных о сравнительной эффективности данных видов фармакотерапии.

По результатам информационного поиска были выделены клинические исследования ЛП ботулинического токсина типа А и баклофена, в которых

определенные клинические результаты оценивались одинаковым образом и в сопоставимой по возрасту, тяжести заболевания популяции с сравнимой историей предыдущей терапии. Для этого были отобраны клинические исследования, в которых рассматриваемые виды терапии сопоставлялись с терапией сравнения и на основании этих результатов делались выводы об их сравнительной эффективности.

На рисунке 8 приведен алгоритм проведения фармакоэкономического анализа эффективности применения ЛС для терапии спастичности у пациентов с ДЦП.

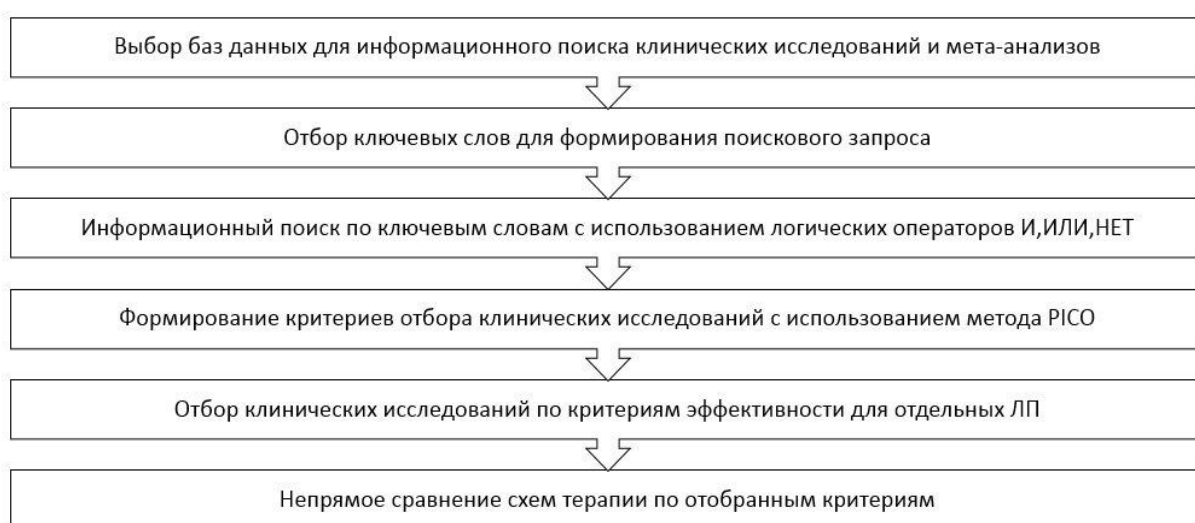


Рис. 8 –Алгоритм выбора критериев эффективности применения ЛС для терапии спастичности у пациентов с ДЦП

Изучив имеющиеся научные данные о проведении непрямых сравнений при проведении фармакоэкономических исследований, были определены следующие стадии, адаптированные к терапии спастичности у пациентов с ДЦП:

- Формирование совокупности исследований, подлежащих дальнейшему анализу, в результате применения критериев включения и исключения исследований.
- Сравнение характеристик отобранных РКИ на предмет сопоставимости данных.
- Определение статистически значимых эффектов терапии спастичности у пациентов с ДЦП и их сопоставление.

2.3. Методические основы оценки достоверности научных данных с помощью системы классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций GRADE

Система классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) сокращенно GRADE, разработанная группой иностранных ученых, специализирующихся на доказательной медицине, из Университета Макмастер, Гарвардского университета, Кокрановских центров Норвегии и Германии используется для оценки достоверности систематических обзоров и клинических рекомендаций, отдельных клинических исследований. GRADE применима для изучения широкого спектра клинических вопросов, включая диагностику, скрининг, профилактику, терапию, реабилитацию. В настоящее время GRADE применяется более чем сотней международных и национальных организаций в сфере организации здравоохранения, клинической фармакологии и доказательной медицины, среди которых Кокрановское сообщество, Всемирная Организация Здравоохранения, Национальный институт охраны здоровья и совершенствования оказания медицинской помощи (NICE) [63].

Целью проведения оценки с помощью системы GRADE является получение доступной и исчерпывающей информации об эффективности медицинской технологии с точки зрения наиболее важных клинических исходов для принятия решений в сфере здравоохранения, получение информации о достоверности научной базы (т.е. о степени уверенности специалиста в том, что оценка эффекта проведена верно). GRADE обеспечивает прозрачный и структурированный процесс оценки систематических обзоров клинических исследований. В ходе оценки достоверности научных данных специалисты определяют вопросы, на которые следует дать ответ при проведении анализа, выбирают приоритетные клинические исходы, как для пациента, так и для специалиста здравоохранения, дают оценку качеству доказательной базы с учетом возможных систематических ошибок, несогласованности результатов в различных исследованиях единой

медицинской технологии, косвенности данных, неточности определения размера эффекта. На рисунке 9 представлен алгоритм проведения оценки достоверности клинических исходов с использованием системы GRADE.



Рис.9 – Алгоритм проведения оценки достоверности клинических исходов с использованием системы GRADE

В соответствии с представленным на рисунке 9 алгоритмом, на первом этапе оценки степени достоверности научных данных по эффективности фармакотерапии СС у пациентов с ДЦП с использованием системы GRADE были отобраны клинические исследования и критерии эффективности с помощью метода PICO, в ходе которого была определена исследуемая популяция пациентов, оцениваемая медицинская технология и терапия сравнения, клинические исходы. Процесс выбора критериев эффективности и фармакоэкономический анализ эффективности были подробно описаны в разделе 2.2 настоящего исследования.

На следующем этапе оценивали степень достоверности отобранных научных данных для наиболее важных клинических исходов. В контексте оценки GRADE для клинических исследований термин «достоверность научных данных» обозначает степень уверенности специалиста в том, что оценка эффективности медицинской технологии в исследуемой публикации проведена верно. В таблице 7 приведена классификация степеней достоверности в системе GRADE и их интерпретация.

Таблица 7

Интерпретация степени достоверности научных данных

Степень достоверности	Интерпретация
Высокая	Специалисты полностью уверены, что настоящий эффект от использования технологии совпадает с данными исследования
Средняя	Уверенность специалистов в оценке эффекта относительна: истинный эффект может незначительно отличаться от ожидаемого эффекта
Низкая	Уверенность специалистов в оценке эффекта ограничена: истинный эффект может существенно отличаться от ожидаемого эффекта
Очень низкая	Уверенность специалистов в оценке эффекта крайне слаба: истинный эффект может полностью отличаться от ожидаемого эффекта

При оценке уровня достоверности клинических исследований и клинических рекомендаций адаптировали четырехбалльную систему, при которой оценку 4 получали научные данные с высоким уровнем качества, а оценку 1 – научные доказательства с низкой достоверностью. Исходные баллы определялись дизайном изучаемого исследования, так рандомизированные контролируемые исследования по умолчанию были оценены как данные с высоким уровнем достоверности, наблюдательные исследования, напротив, имели низкий уровень качества. Далее были учтены пять факторов, которые могут снижать общий балл и три фактора, повышающие значения (таблица 8). С помощью системы GRADE был оценен каждый важный клинический исход, при этом достоверность оценки

разных клинических результатов в одном и том же исследовании или группе исследований (мета-анализе) могли различаться [63].

Таблица 8

Критерии повышения и понижения достоверности данных

Дизайн исследования	Уровень достоверности	Понижение если	Повышение если
Рандомизированные исследования →	Высокий (4 балла)	Риск систематической ошибки -1 Серьезный -2 Очень серьезный	Значительный размер эффекта +1 Значимое +2 Очень значимое
	Средний (3 балла)	Несогласованность результатов -1 Серьезная -2 Очень серьезная	Зависимость эффекта от дозы +1 Ярко выражена
Наблюдательные исследования →	Низкий (2 балла)	Косвенность данных -1 Серьезная -2 Очень серьезная	Неучтенные факторы, исключение которых: +1 уменьшает размер найденного эффекта
	Очень низкий (1 балл)	Неточность определения размера эффекта -1 Серьезная -2 Очень серьезная	
		Систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования -1 Серьезная -2 Очень серьезная	

Достоверность научных данных снижалась, если присутствовали значительные ограничения, влиявшие на общую оценку эффекта терапии. В данной работе была проведена оценка достоверности данных отдельных клинических исследований по следующим параметрам:

- риск систематической ошибки (СО),
- косвенность научных данных,
- неточность определения размера эффекта,

- СО, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов,
- значительный размер эффекта,
- зависимость эффекта от дозы.

Оценка для параметра «несогласованность результатов» не проводилась, так как этот показатель возможно определить только для группы публикаций.

Оценку риска систематической ошибки проводили, используя Кокрановский опросник оценки риска систематической ошибки (Cochrane risk of bias tool). Данный опросник позволяет определить в исследовании наличие следующих СО:

- СО отбора (Selection bias), оценивается уровень сокрытия порядка распределения пациентов по группам и рандомизации;
- СО, связанная с ходом исследования (Performance bias), оценивается соблюдение «ослепления» пациентов и медицинского персонала;
- СО, связанная с выявлением исхода (Detection bias), оценивается соблюдение «ослепления» врача или специалиста, проводящего оценку клинического результата;
- СО, связанная с выбыванием участников (Attrition bias), оценивается возможность последующего наблюдения за пациентом или ее отсутствие;
- СО сообщения информации пациентом (Reporting bias), оценивается наличие выборочного информирования об исходах [103,106].

Каждый вид СО оценивали с использованием вариантов: «низкий риск», «высокий риск», «нет данных». При выборе ответа «высокий риск» по одному или нескольким типам ошибки, клинический исход оценивали, как содержащий риск СО и степень достоверности данных в этом случае снижалась на 1 или 2 балла в зависимости от количества выбранных ответов «высокий риск».

Косвенность научных данных в исследовании определяли по следующим признакам: различия в сравниваемых популяциях, видах лечения, клинических исходах, наличие прямого или непрямого сравнения.

Неточность определения размера эффекта в контексте оценки по системе GRADE определяли в исследованиях с относительно малым числом пациентов и небольшим количеством событий наблюдается широкий доверительный интервал оценки эффекта. Систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, возникает из-за склонности некоторых исследователей, редакторов и других лиц публиковать преимущественно положительные (статистически значимые) результаты научных исследований, опуская статистически незначимые, неоднозначные или противоречащие ожиданиям данные. Такого рода ошибки учитывали в малых «положительных» исследованиях, спонсируемых исследованиях, при систематической публикации положительных или отрицательных эффектов с малой выборкой. При оценке наблюдательных клинических исследований учитывали факторы, повышающие достоверность научных данных, такие как значительный размер эффекта, выраженный в размере популяции свыше 500 пациентов, или данные о дозозависимом эффекте. В зависимости от выраженности факторов повышали оценку за достоверность на 1 или 2 пункта [63].

2.4. Методические подходы к анализу затрат на лечение спастического синдрома у пациентов с ДЦП

При проведении фармакоэкономического анализа выделяют следующие виды затрат:

1) Прямые затраты - затраты, напрямую связанные с системой здравоохранения, пациентами и обществом в целом в ходе оказания медицинской помощи. Прямые затраты подразделяют на медицинские и немедицинские. Примером прямых медицинских расходов, связанных с терапией спастичности у пациентов с ДЦП являются затраты на закупку миорелаксантов, проведение реабилитационных мероприятий, прием врача-физиотерапевта, проведение электроэнцефалографии с нагрузочными пробами. Примерами прямых

немедицинских затрат могут служить расходы на услуги социальных служб, транспортировку пациентов [1,83].

2) Непрямые затраты – затраты, связанные с потерей трудоспособности (оплачиваемой или некомпенсируемой государством) в результате летального исхода или заболевания самого пациента или его родственников [83]. Примером не прямых затрат, связанных с терапией спастичности могут быть: потери ВВП ввиду отсутствия пациента с ДЦП на потенциальном рабочем месте из-за инвалидности, выплаты пенсий по инвалидности итд [25]. Данная группа затрат имеет ключевое значение при оценке экономического бремени инвалидизирующих заболеваний.

При проведении фармакоэкономического анализа терапии спастичности у пациентов с детским церебральным параличом были учтены прямые медицинские, прямые немедицинские и не прямые затраты.

К прямым затратам были отнесены:

- Затраты на лекарственную терапию ЛП ботулинического токсина типа А или миорелаксантами центрального действия;
- Затраты на коррекцию побочных эффектов, вызванных лекарственной терапией ЛП ботулинического токсина типа А или миорелаксантами центрального действия;
- Затраты на стационарную медицинскую помощь;
- Затраты на амбулаторно-поликлиническую медицинскую помощь;
- Затраты на санаторно-курортную медицинскую помощь;
- Затраты на ортопедо-хирургическое лечение контрактур и деформаций.

Длительность горизонта исследования для оценки прямых и не прямых затрат равнялась одному году. При выборе длительности горизонта исследования руководствовались данными клинических исследований, сравниваемых ЛС и принятой практикой ежегодного планирования бюджета здравоохранения и принятия решений по закупкам тех или иных лекарственных средств для лечения спастичности у пациентов с ДЦП. При расчете затрат использовался табличный редактор Excel 2013, входящий в пакет программ Microsoft Office 2013. Одним из

этапов всеобъемлющей и корректной оценки анализа затрат являлась разработка комплекса формул, учитывающих особенности фармакоэкономического анализа лечения СС при ДЦП [62,84].

При расчете затрат на лекарственную терапию спастичности у пациентов с ДЦП использовались данные об оптовых ценах с предельной надбавкой для перечня ЖНВЛП в г. Москве и дозы ЛП в соответствии с клиническими исследованиями, являвшимися источниками данных для анализа эффективности, и инструкциями по применению данных ЛП [6]. Учитывали, что необходимая доза ЛП БТ-А и баклофена различается в зависимости от возраста пациента и характера спастического синдрома (гемиплегия – мышечная спастичность в нижней и верхней конечностях с одной стороны тела или диплегия – мышечная спастичность с преобладанием в обеих нижних конечностях) [20]. Для более точного определения затрат на лекарственную терапию расчеты были проведены для 6 типов пациентов: пациенты от 2 до 5 лет с гемиплегией, пациенты от 2 до 5 лет с диплегией, пациенты от 6 до 10 лет с гемиплегией, пациенты от 6 до 10 лет с диплегией, пациенты от 11 до 14 лет с гемиплегией, пациенты от 11 до 14 лет с диплегией. Выбор возрастных групп и форм церебрального паралича был обусловлен возрастом пациентов в клинических исследованиях, использованных в анализе эффективности. Средний вес пациентов был рассчитан с использованием центильных таблиц весов пациентов групп I-III по шкале Больших моторных функций, взятых из исследования, проведенного ассоциацией педиатров США, в котором были определены средние значения веса и роста для 25 545 пациентов с ДЦП в период с 1988 по 2002 год [113]. При расчетах учитывали, что у 60% пациентов отмечены спастические нарушения обеих нижних конечностей (диплегия) и у 40 % - спастичность нижней и верхней конечности (гемиплегия). Средний вес рассчитывали в популяции мальчиков и девочек в трех возрастных группах: от 2 до 5 лет, от 6 до 10 лет, от 11 до 14 лет в группах с разделением по тяжести спастического синдрома. Учитывали различия в частоте возникновения ДЦП у мальчиков и девочек (соотношение 1,4:1) и долях пациентов с различной степенью тяжести спастического синдрома по Шкале

больших моторных функций (GMFCS I- 34%, GMFCS II- 28%, GMFCS III- 38%) [8].

Расчеты среднего веса детей со спастическими формами ДЦП проводили с использованием формулы (1):

$$\text{Вес}_{\text{средн}} = [((\sum \text{Вес}_{\text{девочек GMFCS1 } x..z \text{ лет}} / N) \times D_{\text{девочки}})) + ((\sum \text{Вес}_{\text{мальчиков GMFCS1 } x..z} / N) \times D_{\text{мальчики}}) \times D_{\text{GMFCS 1-3}}] + [((\sum \text{Вес}_{\text{девочек GMFCS2 } x..z \text{ лет}} / N) \times D_{\text{девочки}})) + ((\sum \text{Вес}_{\text{мальчиков GMFCS2 } x..z} / N) \times D_{\text{мальчики}}) \times D_{\text{GMFCS 2}}] + [((\sum \text{Вес}_{\text{девочек GMFCS3 } x..z \text{ лет}} / N) \times D_{\text{девочки}})) + ((\sum \text{Вес}_{\text{мальчиков GMFCS3 } x..z \text{ лет}} / N) \times D_{\text{мальчики}}) \times D_{\text{GMFCS 3}}], \quad (1)$$

где:

$\text{Вес}_{\text{средн}}$ – средний вес детей со спастическими формами ДЦП

N – число возрастных групп

$D_{\text{мальчики}}$ – доля мальчиков в популяции, %

$D_{\text{девочки}}$ – доля девочек в популяции, %

$D_{\text{GMFCS 1-3}}$ – доля пациентов с уровнем GMFCS 1-3

Затраты на лекарственную терапию гемиплегии ЛП Диспорт® были рассчитаны по формуле (2):

$$\text{Cost}_{\text{курс лечения гемиплегии 3 месяца, Диспорт®}} = (\text{Cost}_{\text{гемиплегии у пациента 2-5 лет}} + \text{Cost}_{\text{гемиплегии у пациента 6-10 лет}} + \text{Cost}_{\text{гемиплегии у пациента 11-14 лет}}) / 3 = ((\text{Cost}_{\text{упаковки, 300 ЕД}} \times Y_{\text{упаковок 300 ЕД}})) + ((\text{Cost}_{\text{упаковки, 300 ЕД}} \times Y_{\text{упаковок 300 ЕД}}) + ((\text{Cost}_{\text{упаковки, 500 ЕД}} \times Y_{\text{упаковок 500 ЕД}}) / 3, \quad (2)$$

где:

$\text{Cost}_{\text{курс лечения гемиплегии 3 месяца, Диспорт®}}$ – стоимость терапии гемиплегии ЛП Диспорт® в течение 3 месяцев

$\text{Cost}_{\text{гемиплегии у пациента 2-5 лет}}$ – стоимость терапии гемиплегии ЛП Диспорт® в течение 3 месяцев у пациента от 2 до 5 лет

$\text{Cost}_{\text{гемиплегии у пациента 6-10 лет}}$ – стоимость терапии гемиплегии ЛП Диспорт® в течение 3 месяцев у пациента от 6 до 10 лет

$\text{Cost}_{\text{гемиплегии у пациента 11-14 лет}}$ – стоимость терапии гемиплегии ЛП Диспорт® в течение 3 месяцев у пациента от 11 до 14 лет

$\text{Cost}_{\text{упаковки, 300 или 500 ЕД}}$ – стоимость упаковки с количеством действующего вещества в 300 или 500 ЕД, руб.

$Y_{\text{упаковок 300 или 500 ЕД}}$ – необходимое количество упаковок с количеством действующего вещества в 300 или 500 ЕД на 1 курс

Затраты на лекарственную терапию диплегии ЛП Диспорт® были рассчитаны по формуле (3):

$$\text{Cost}_{\text{курс лечения диплегии 3 месяца, Диспорт®}} = (\text{Cost}_{\text{диплегии у пациента 2-5 лет}} + \text{Cost}_{\text{диплегии у пациента 6-10 лет}} + \text{Cost}_{\text{диплегии у пациента 11-14 лет}}) / 3 = ((\text{Cost}_{\text{упаковки, 300 ЕД}} \times \text{У}_{\text{упаковок 300 ЕД}})) + ((\text{Cost}_{\text{упаковки, 500 ЕД}} \times \text{У}_{\text{упаковок 500 ЕД}}) + [((\text{Cost}_{\text{упаковки, 500 ЕД}} \times \text{У}_{\text{упаковок 500 ЕД}}) + ((\text{Cost}_{\text{упаковки, 300 ЕД}} \times \text{У}_{\text{упаковок 300 ЕД}}))] / 3, \quad (3)$$

где:

$\text{Cost}_{\text{курс лечения диплегии 3 месяца, Диспорт®}}$ - стоимость терапии диплегии ЛП Диспорт® в течение 3 месяцев

$\text{Cost}_{\text{диплегии у пациента 2-5 лет}}$ - стоимость терапии диплегии ЛП Диспорт® в течение 3 месяцев у пациента от 2 до 5 лет

$\text{Cost}_{\text{диплегии у пациента 6-10 лет}}$ - стоимость терапии диплегии ЛП Диспорт® в течение 3 месяцев у пациента от 6 до 10 лет

$\text{Cost}_{\text{диплегии у пациента 11-14 лет}}$ - стоимость терапии гемиплегии ЛП Диспорт® в течение 3 месяцев у пациента от 11 до 14 лет

$\text{Cost}_{\text{упаковки, 300 или 500 ЕД}}$ - стоимость упаковки с количеством действующего вещества в 300 или 500 ЕД, руб.

$\text{У}_{\text{упаковок 300 или 500 ЕД}}$ - необходимое количество упаковок с количеством действующего вещества в 300 или 500 ЕД на 1 курс

Общие затраты на лекарственную терапию гемиплегии и диплегии ЛП Диспорт® были рассчитаны по формуле (4):

$$\text{Cost}_{\text{курс лечения за год, Диспорт®}} = ((\text{Cost}_{\text{курс лечения гемиплегии 3 месяца, Диспорт®}} \times \text{Д}_{\text{гемиплегия}}) + (\text{Cost}_{\text{курс лечения диплегии 3 месяца, Диспорт®}} \times \text{Д}_{\text{диплегия}})) \times \text{К}, \quad (4)$$

где:

$\text{Cost}_{\text{курс лечения гемиплегии 3 месяца, Диспорт®}}$ - стоимость терапии гемиплегии ЛП Диспорт® в течение 3 месяцев

$\text{Cost}_{\text{курс лечения диплегии 3 месяца, Диспорт®}}$ - стоимость терапии диплегии ЛП Диспорт® в течение 3 месяцев

$\text{Д}_{\text{гемиплегия}}$ — доля пациентов с гемиплегией

$\text{Д}_{\text{диплегия}}$ — доля пациентов с диплегией

К - число курсов применения ботулинического токсина типа А в течение одного года

Затраты на лекарственную терапию гемиплегии ЛП Ботокс® были рассчитаны по формуле (5):

$$\text{Cost}_{\text{курс лечения гемиплегии 3 месяца, Ботокс®}} = (\text{Cost}_{\text{гемиплегии у пациента 2-5 лет}} + \text{Cost}_{\text{гемиплегии у пациента 6-10 лет}}) + (\text{Cost}_{\text{гемиплегии у пациента 11-14 лет}}) / 3 = ((\text{Cost}_{\text{упаковки, 100 ЕД}} \times \text{У}_{\text{упаковок 100 ЕД}})) + ((\text{Cost}_{\text{упаковки, 100 ЕД}} \times \text{У}_{\text{упаковок 100 ЕД}}) + ((\text{Cost}_{\text{упаковки, 200 ЕД}} \times \text{У}_{\text{упаковок 200 ЕД}}))) / 3, \quad (5)$$

где:

$\text{Cost}_{\text{курс лечения гемиплегии 3 месяца, Ботокс®}}$ - стоимость терапии гемиплегии ЛП Ботокс® в течение 3 месяцев

$\text{Cost}_{\text{гемиплегии у пациента 2-5 лет}}$ - стоимость терапии гемиплегии ЛП Ботокс® в течение 3 месяцев у пациента от 2 до 5 лет

$\text{Cost}_{\text{гемиплегии у пациента 6-10 лет}}$ - стоимость терапии гемиплегии ЛП Ботокс® в течение 3 месяцев у пациента от 6 до 10 лет

$\text{Cost}_{\text{гемиплегии у пациента 11-14 лет}}$ - стоимость терапии гемиплегии ЛП Ботокс® в течение 3 месяцев у пациента от 11 до 14 лет

$\text{Cost}_{\text{упаковки, 100 или 200 ЕД}}$ - стоимость упаковки с количеством действующего вещества в 100 или 200 ЕД, руб.

$\text{У}_{\text{упаковок 100 или 200 ЕД}}$ - необходимое количество упаковок с количеством действующего вещества в 100 или 200 ЕД на 1 курс

Затраты на лекарственную терапию диплегии ЛП Ботокс® были рассчитаны по формуле (6):

$$\text{Cost}_{\text{курс лечения диплегии 3 месяца, Ботокс®}} = (\text{Cost}_{\text{диплегии у пациента 2-5 лет}} + \text{Cost}_{\text{диплегии у пациента 6-10 лет}}) + \text{Cost}_{\text{диплегии у пациента 11-14 лет}} / 3 = ((\text{Cost}_{\text{упаковки, 100 ЕД}} \times \text{У}_{\text{упаковок 100 ЕД}})) + ((\text{Cost}_{\text{упаковки, 200 ЕД}} \times \text{У}_{\text{упаковок 200 ЕД}}) + ((\text{Cost}_{\text{упаковки, 200 ЕД}} \times \text{У}_{\text{упаковок 200 ЕД}}))) / 3, \quad (6)$$

где:

$\text{Cost}_{\text{курс лечения диплегии 3 месяца, Ботокс®}}$ - стоимость терапии диплегии ЛП Ботокс® в течение 3 месяцев

$\text{Cost}_{\text{диплегии у пациента 2-5 лет}}$ - стоимость терапии диплегии ЛП Ботокс® в течение 3 месяцев у пациента от 2 до 5 лет

$\text{Cost}_{\text{диплегии у пациента 6-10 лет}}$ - стоимость терапии диплегии ЛП Ботокс® в течение 3 месяцев у пациента от 6 до 10 лет

$\text{Cost}_{\text{диплегии у пациента 11-14 лет}}$ - стоимость терапии диплегии ЛП Ботокс® в течение 3 месяцев у пациента от 11 до 14 лет

$Cost_{\text{упаковки, 100 или 200 ЕД}}$ - стоимость упаковки с количеством действующего вещества в 100 или 200 ЕД, руб.

$U_{\text{упаковок 100 или 200 ЕД}}$ - необходимое количество упаковок с количеством действующего вещества в 100 или 200 ЕД на 1 курс

Общие затраты на лекарственную терапию гемиплегии и диплегии ЛП Ботокс® были рассчитаны по формуле (7):

$$Cost_{\text{курс лечения за год, Ботокс®}} = ((Cost_{\text{курс лечения гемиплегии 3 месяца, Ботокс®}} \times D_{\text{гемиплегия}}) + (Cost_{\text{курс лечения диплегии 3 месяца, Ботокс®}} \times D_{\text{диплегия}})) \times K, \quad (7)$$

где:

$Cost_{\text{курс лечения гемиплегии 3 месяца, Ботокс®}}$ - стоимость терапии гемиплегии ЛП Ботокс® в течение 3 месяцев

$Cost_{\text{курс лечения диплегии 3 месяца, Ботокс®}}$ - стоимость терапии диплегии ЛП Ботокс® в течение 3 месяцев

$D_{\text{гемиплегия}}$ - доля пациентов с гемиплегией

$D_{\text{диплегия}}$ - доля пациентов с диплегией

K - число курсов применения ботулинического токсина типа А в течение одного года

Расчет затрат на лекарственную терапию миорелаксантом центрального действия баклофен проводили по формуле (8):

$$Cost_{\text{курс лечения за год, баклофен}} = ((Cost_{\text{дети 2-5 лет, баклофен}}) + (Cost_{\text{дети 6-10 лет, баклофен}}) + (Cost_{\text{дети 11-14 лет, баклофен}})) / 3) \times K = (((Cost_{\text{баклофен, 1 мг}} \times CСД_{\text{баклофен 2-5 лет}} \times 90) + (Cost_{\text{баклофен, 1 мг}} \times CСД_{\text{баклофен 6-10 лет}} \times 90) + (Cost_{\text{баклофен, 1 мг}} \times CСД_{\text{баклофен 11-14 лет}} \times 90)) / 3) \times K, \quad (8)$$

где:

$Cost_{\text{курс лечения за год, баклофен}}$ - затраты на годовой курс лечения ЛП баклофен, руб.

$Cost_{\text{дети 2-5 лет, баклофен}}$ - затраты на курс лечения ЛП баклофен детей от 2 до 5 лет в течение 3 месяцев, руб.

$Cost_{\text{дети 6-10 лет, баклофен}}$ - затраты на курс лечения ЛП баклофен детей от 6 до 10 лет в течение 3 месяцев, руб.

$Cost_{\text{дети 11-14 лет, баклофен}}$ - затраты на курс лечения ЛП баклофен детей от 11 до 14 лет в течение 3 месяцев, руб.

K - число курсов применения ЛП баклофен в течение одного года

$Cost_{\text{баклофен, 1 мг}}$ - стоимость 1 мг ЛП баклофен, руб.

$ССД_{\text{баклофен 2-5 лет}}$ - средняя суточная доза ЛП баклофен для пациентов от 2 до 5 лет в течение 3 месяцев, мг.

$ССД_{\text{баклофен 6-10 лет}}$ - средняя суточная доза ЛП баклофен для пациентов от 6 до 10 лет в течение 3 месяцев, мг.

$ССД_{\text{баклофен 11-14 лет}}$ - средняя суточная доза ЛП баклофен для пациентов от 11 до 14 лет в течение 3 месяцев, мг.

При расчете стоимости коррекции побочных явлений определялась частота и структура побочных эффектов из данных рандомизированных контролируемых исследований и инструкций по применению ЛП БТ-А и миорелаксанта Баклофен [7,97,102], а также из стандартов оказания медицинской помощи, а стоимость их терапии рассчитывалась согласно тарифам Федерального фонда обязательного медицинского страхования г. Москвы, раздел «Стоимость одного законченного случая» [55].

Затраты на коррекцию побочных эффектов, вызванных лекарственной терапией ДЦП, рассчитывали по формуле (9):

$$Cost_{\text{побочные эффекты БТ-А/ Баклофен}} = Cost_{\text{терапия ПЭ}} \times Ч_{\text{ПЭ}} \times K_{\text{БТ-А/Баклофен}}, \quad (9)$$

где:

$Cost_{\text{побочные эффекты БТ-А/ Баклофен}}$ – затраты на коррекцию побочных эффектов, вызванных лекарственной терапией ЛП ботулинический токсин типа А или баклофен, руб.

$Cost_{\text{терапия ПЭ}}$ – затраты на терапию пациента в случае развития побочного эффекта, руб.

$Ч_{\text{ПЭ}}$ – частота развития побочного эффекта, доля пациентов в %

$K_{\text{БТ-А/Баклофен}}$ – количество курсов терапии ЛП ботулинический токсин типа А или баклофен в течение одного года

Расчет затрат на оказание медицинской помощи состоял из определения сумм затрат на первичную медико-санитарную помощь в амбулаторных условиях/условиях дневного стационара, затрат на специализированную медицинскую помощь в условиях стационара и санаторно-курортную помощь в условиях санаторно-курортных организаций [52,60,64,65]. Для определения

затрат на медицинскую помощь был проведен обширный информационный поиск законодательных актов, регламентирующих оказание медицинской помощи пациентам с ДЦП [34,35,36].

Затраты на лечение ДЦП в амбулаторно-поликлинических условиях были рассчитаны по формуле (10):

$$\text{Cost}_{\text{амб-пол/дн.стац. ДЦП}} = \sum (\text{Cost}_{\text{мед.услуги}} \times \text{Ч}_{\text{мед.услуги}} \times \text{К}_{\text{мед.услуги}}) + \text{Cost}_{\text{ЛС амб-пол/дн.стац ДЦП}} + (\text{Cost}_{\text{койко-день амб-пол/дн.стац}} \times \text{N}_{\text{койко-день амб-пол/дн.стац}}), \quad (10)$$

где:

$\text{Cost}_{\text{амб-пол/дн.стац}}$ – затраты на лечение ДЦП в амбулаторно-поликлинических условиях, в том числе в условиях дневного стационара, руб.

$\text{Cost}_{\text{мед.услуги}}$ – стоимость определенной медицинской услуги при лечении СС при ДЦП, руб.

$\text{Ч}_{\text{мед.услуги}}$ – частота предоставления медицинской услуги при лечении ДЦП согласно стандартам медицинской помощи

$\text{К}_{\text{мед.услуги}}$ – среднее количество назначения медицинской услуги при лечении СС при ДЦП согласно стандартам медицинской помощи

$\text{Cost}_{\text{ЛС амб-пол/дн.стац ДЦП}}$ – затраты на ЛС для лечения ДЦП, применяемые при оказании амбулаторно-поликлинической медицинской помощи, в том числе в условиях дневного стационара руб.

$\text{Cost}_{\text{койко-день амб-пол/дн.стац}}$ – затраты на койко-день в дневном стационаре отделения восстановительного лечения детей

$\text{N}_{\text{койко-день амб-пол/дн.стац}}$ - число койко-дней в дневном стационаре отделения восстановительного лечения детей согласно стандартам

Затраты на ЛС, включенные в стандарты оказания амбулаторно-поликлинической медицинской помощи больным с ДЦП рассчитывали по формуле (11):

$$\text{Cost}_{\text{ЛС амб-пол/дн.стац ДЦП}} = \sum (\text{Cost}_{\text{1ед.ЛС ДЦП}} \times \text{Ч}_{\text{ЛС ДЦП}} \times \text{КД}_{\text{ЛС ДЦП}}), \quad (11)$$

где:

$\text{Cost}_{\text{ЛС амб-пол/дн.стац ДЦП}}$ – затраты на ЛС, руб.

$\text{Cost}_{\text{1ед.ЛС ДЦП}}$ – стоимость одной единицы действия ЛС (мг,мл) для лечения ДЦП, руб.

$\text{Ч}_{\text{ЛС ДЦП}}$ – частота предоставления ЛС для лечения ДЦП

$\text{КД}_{\text{ЛС ДЦП}}$ – курсовая доза ЛС для лечения ДЦП

Затраты на лечение ДЦП в стационарных условиях были рассчитаны по формуле (12):

$$\text{Cost}_{\text{стац}} = \sum (\text{Cost}_{\text{мед.услуги}} \times \text{Ч}_{\text{мед.услуги}} \times \text{К}_{\text{мед.услуги}}) + \text{Cost}_{\text{ЛС стац ДЦП}} + (\text{Cost}_{\text{койко-день стац}} \times \text{N}_{\text{койко-день стац}}), \quad (12)$$

где:

$\text{Cost}_{\text{стац}}$ – затраты на лечение ДЦП в стационарных условиях, руб.

$\text{Cost}_{\text{мед.услуги}}$ – стоимость определенной медицинской услуги при лечении ДЦП, руб.

$\text{Ч}_{\text{мед.услуги}}$ – частота предоставления медицинской услуги при лечении ДЦП согласно стандартам медицинской помощи

$\text{К}_{\text{мед.услуги}}$ – среднее количество назначения медицинской услуги при лечении ДЦП согласно стандартам медицинской помощи

$\text{Cost}_{\text{ЛС стац ДЦП}}$ – затраты на ЛС для лечения ДЦП, применяемые при оказании стационарной медицинской помощи, руб.

$\text{Cost}_{\text{койко-день стац}}$ – затраты на койко-день в отделении восстановительного лечения (медицинской реабилитации) неврологического профиля

$\text{N}_{\text{койко-день стац}}$ – число койко-дней в отделении восстановительного лечения (медицинской реабилитации) неврологического профиля согласно стандартам

Затраты на ЛС для лечения ДЦП, включенные в стандарты оказания стационарной медицинской помощи больным с ДЦП, рассчитывали по формуле (13):

$$\text{Cost}_{\text{ЛС стац ДЦП}} = \sum (\text{Cost}_{\text{1ед.ЛС ДЦП}} \times \text{Ч}_{\text{ЛС ДЦП}} \times \text{КД}_{\text{ЛС ДЦП}}), \quad (13)$$

где:

$\text{Cost}_{\text{ЛС стац ДЦП}}$ – затраты на ЛС для лечения ДЦП, включенные в стандарты оказания стационарной медицинской помощи больным с ДЦП руб.

$\text{Cost}_{\text{1ед.ЛС ДЦП}}$ – стоимость одной единицы действия ЛС (мг,мл) для лечения ДЦП, руб.

$\text{Ч}_{\text{ЛС ДЦП}}$ – частота предоставления ЛС для лечения ДЦП

$\text{КД}_{\text{ЛС ДЦП}}$ – курсовая доза ЛС для лечения ДЦП

Стоимость одной единицы действия ЛС (мг,мл) для лечения ДЦП была рассчитана по формуле (14)

$$\text{Cost}_{\text{1ед.ЛС ДЦП}} = \sum \text{Price}_{\text{ЛС ДЦП}} / \text{КДВ}_{\text{ЛС ДЦП}}, \quad (14)$$

где:

$\text{Cost}_{\text{1ед.ЛС ДЦП}}$ – стоимость одной единицы действия ЛС (мг,мл) для лечения ДЦП, руб.

$\text{Price}_{\text{ЛС ДЦП}}$ – средняя цена упаковки ЛС для лечения ДЦП, руб.

$\text{КДВ}_{\text{ЛС ДЦП}}$ – количество действующего вещества в ЛС (мг,мл,г)

Затраты на оказание санаторно-курортной помощи и стоимость дня пребывания в санаторно-курортных учреждениях для детей со спастическими формами ДЦП и их опекунов были определены согласно Приказу Минэкономразвития России № 695н от 30.11.2016 г. «О стоимости одного дня пребывания в санаторно-курортных организациях, имеющих право на получение государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг, в 2017 году» [32] и Приказу Минздравсоцразвития РФ № 213 от 22.11.2004 г. «Об утверждении стандарта санаторно-курортной помощи больным детским церебральным параличом» [35].

Затраты на лечение ДЦП в санаторно-курортных условиях были рассчитаны по формуле (15):

$$\text{Cost}_{\text{санаторно-курорт.}} = (\text{Cost}_{\text{дня в сан-курорт. ДЦП}} \times \text{Д}_{\text{санаторно-курорт}}) + (\text{Cost}_{\text{дня в сан-курорт. опекун}} \times \text{Д}_{\text{санаторно-курорт}}), \quad (15)$$

где:

$\text{Cost}_{\text{санаторно-курорт.}}$ – затраты на лечение ДЦП в санаторно-курортных условиях, руб.

$\text{Cost}_{\text{дня в санаторно-курорт. ДЦП}}$ – стоимость одного дня пребывания (включая санаторно-курортное лечение) в санаторно-курортных учреждениях детей-инвалидов с ДЦП, руб.

$\text{Cost}_{\text{дня в сан-курорт. опекун}}$ – стоимость одного дня пребывания сопровождающего лица пациента с ДЦП, руб.

$\text{Д}_{\text{санаторно-курорт}}$ – число дней пребывания пациента с ДЦП и сопровождающего лица в санаторно-курортном учреждении

Затраты на ортопедо-хирургическое лечение контрактур и деформаций были рассчитаны согласно Постановлению Правительства РФ от 19.12.2016 г. № 1403 "О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов" [31].

В основу расчета затрат на ортопедо-хирургическое лечение в данном фармакоэкономическом исследовании принимались ортопедические операции, указанные в клинических исследованиях по анализу эффективности. К ним относились стандартные одноуровневые ортопедические вмешательства (удлинение Ахиллова сухожилия) и многоуровневые одномоментные ортопедические операции. Перечень многоуровневых одномоментных операций и частота их проведения в соответствии с российской практикой проведения данных вмешательств взяты из статьи Д.А.Попкова и соавторов [47].

При расчетах затрат были использованы данные о Нормативах финансовых затрат на единицу объема предоставления высокотехнологической медицинской помощи. В структуру затрат в данном документе входят:

- Стоимость операции;
- Затраты на анестезиологическое пособие;
- Стоимость госпитализации;
- Расходы на заработную плату и начисления на оплату труда;
- Расходы на приобретение лекарственных средств, расходных материалов, продуктов питания, мягкого инвентаря, медицинского инструментария, реактивов и химикатов;
- Расходы на оплату стоимости лабораторных и инструментальных исследований, проводимых в других учреждениях (при отсутствии в медицинской организации лаборатории и диагностического оборудования);
- Расходы на организацию питания (при отсутствии организованного питания в медицинской организации);
- Расходы на оплату услуг связи, транспортных услуг, коммунальных услуг, работ и услуг по содержанию имущества;

- Расходы на арендную плату за пользование имуществом, оплату программного обеспечения и прочих услуг;
- Социальное обеспечение работников медицинских организаций, установленное законодательством Российской Федерации;
- Расходы на приобретение основных средств (оборудование, производственный и хозяйственный инвентарь) стоимостью до ста тысяч рублей за единицу).

Для расчетов затрат на ортопедо-хирургическое лечение пациентов с ДЦП была разработана следующая формула (16):

$$\text{Cost}_{\text{ортопед-хирург.лечение}} = \text{Ч}_{\text{контрактур и деформаций}} \times (\text{Cost}_{\text{многоуровн.одномомент.операции}} \times \text{Ч}_{\text{многоуровн.одномомент.операции}}) + (\text{Cost}_{\text{станд. ортопед.операции}} \times \text{Ч}_{\text{станд. ортопед.операции}}), \quad (16)$$

где:

$\text{Cost}_{\text{ортопед-хирург.лечение}}$ - Затраты на ортопедо-хирургическое лечение, руб.

$\text{Ч}_{\text{контрактур и деформаций}}$ - Частота развития контрактур и деформаций во время терапии ЛП для лечения ДЦП, %

$\text{Cost}_{\text{многоуровн.одномомент.операции}}$ - затраты на многоуровневые одномоментные операций

$\text{Ч}_{\text{многоуровн.одномомент.операции}}$ - частота проведения многоуровневых одномоментных операций

$\text{Cost}_{\text{станд. ортопед.операции}}$ - затраты на проведение стандартных ортопедических операций, руб.

$\text{Ч}_{\text{станд. ортопед.операции}}$ - частота проведения стандартных ортопедических операций

При расчете не прямых затрат, в частности, затрат на пенсии по инвалидности и на выплату пособий по уходу за детьми-инвалидами, был проведен тщательный информационный поиск законодательных актов, связанных с социальным обеспечением детей-инвалидов и их родителей в Российской Федерации. Размер социальной пенсии для детей-инвалидов с учетом единовременных денежных выплат был рассчитан согласно статье 18 Федерального закона от 15.12.2001 г. № 166-ФЗ «О государственном пенсионном обеспечении в Российской Федерации» [29]. Единовременные денежные выплаты

(ЕДВ) рассчитывались с учетом того, что пациенты не отказывались от набора социальных услуг (НСУ), который включает в себя:

- ЛП для медицинского применения по рецептам, медицинские изделия по рецептам, специализированные продукты лечебного питания для детей-инвалидов (денежный эквивалент равняется 807,94 руб.) ;
- путевки на санаторно-курортное лечение для профилактики основных заболеваний (денежный эквивалент равняется 124,99 руб.) ;
- бесплатный проезд на пригородном железнодорожном транспорте, а также на междугородном транспорте к месту лечения и обратно (денежный эквивалент равняется 116,04 руб.). Следовательно, денежный эквивалент социальных услуг вычитался из ЕДВ [44].

Размер пособия по уходу за детьми-инвалидами в 5500 рублей был определен согласно Указу Президента РФ от 26.02.2013 г. № 175 «О ежемесячных денежных выплатах неработающим трудоспособным лицам, осуществляющим уход за ребенком-инвалидом в возрасте до 18 лет или инвалидом с детства I группы» [30]. При расчетах было сделано допущение, что уход осуществляется родителем, усыновителем либо опекуном ребенка.

Затраты на выплату пенсий по инвалидности пациентам с ДЦП были рассчитаны по формуле (17):

$$\text{Cost}_{\text{пенсии по инвалидности}} = [\text{СП}_{\text{дети-инвалиды}} + (\text{ЕДВ} - \text{НСУ})] \times \text{М}_{\text{пенсий}}, \text{ где:} \quad (17)$$

$\text{Cost}_{\text{пенсии по инвалидности}}$ - затраты на выплату пенсий по инвалидности, руб.

$\text{СП}_{\text{дети-инвалиды}}$ - размер социальной пенсии для детей-инвалидов, руб.

ЕДВ - размер единовременных денежных выплат, руб.

НСУ - денежный эквивалент набора социальных услуг, руб.

$\text{М}_{\text{пенсий}}$ – количество месяцев выплат пенсий в течение года

Затраты на выплату пособия по уходу за детьми-инвалидами были рассчитаны по формуле (18):

$$\text{Cost}_{\text{пособия по уходу за детьми-инвалидами}} = \text{Cost}_{\text{пособия по уходу за детьми-инвалидами}} \times \text{М}_{\text{пособий}}, \quad (18)$$

где:

$Cost_{\text{пособия по уходу за детьми-инвалидами}}$ - затраты на выплату пособия по уходу за детьми-инвалидами, руб.

$Cost_{\text{пособия по уходу за детьми-инвалидами 1 мес}}$ - размер ежемесячного пособия по уходу за детьми-инвалидами, руб.

$M_{\text{пособий}}$ – количество месяцев выплат пособий в течение года, руб.

Общие затраты на лечение одного пациента с ДЦП были рассчитаны по формуле (19):

$$\begin{aligned} Cost_{\text{ДЦП}} = & Cost_{\text{курс лечения за год, БТ-А/ баклофен}} + Cost_{\text{побочные эффекты БТА/баклофен}} + \\ & Cost_{\text{амб-пол/дн.стац}} + Cost_{\text{стац}} + Cost_{\text{санаторно-курорт}} + Cost_{\text{ортопед-хирург.лечение+ЛС ДЦП}} + \\ & Cost_{\text{пенсии по инвалидности}} + Cost_{\text{пособия по уходу за детьми-инвалидами}}, \end{aligned} \quad (19)$$

где:

$Cost_{\text{курс лечения за год, БТ-А/ баклофен}}$ - затраты на лекарственную терапию ЛП ботулинический токсин типа А или баклофен, руб.

$Cost_{\text{побочные эффекты БТ-А/ баклофен}}$ - затраты на коррекцию побочных эффектов, вызванных лекарственной терапией ЛП ботулинический токсин типа 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.

2.5. Методические подходы к анализу «затраты-эффективность», «влияния на бюджет», анализу чувствительности терапии спастического синдрома и оценке экономического бремени спастического синдрома у пациентов с ДЦП

В настоящее время все более актуальным становится совместное использование методов анализа «затраты-эффективность» и «влияния на бюджет», позволяющих провести комплексную экономическую оценку технологий здравоохранения. Согласно результатам анализа фармакоэкономических и клинико-экономических исследований, представленных в базе научной электронной библиотеки «eLIBRARY.RU» за период времени с 2005 по 2015 гг. число публикаций фармакоэкономических исследований, где совместно используются только два выше перечисленных метода составляет 119 публикаций или 8,4% от общего числа исследований [46].

Анализ «затраты-эффективность» является одним из базовых методов фармакоэкономического исследования, при котором оценивается соотношение суммарного значения затрат, связанного с применением той или иной схемы лечения, к значениям эффективности, выраженных в одних и тех же величинах [25,81]. Общепринятые подходы проведения данного вида ФЭК анализа были адаптированы к нозологии «детский церебральный паралич». В частности, в качестве критериев эффективности использовали: снижение спастичности по МШЭ и частоту возникновения контрактур и деформаций (ортопедических осложнений), приведших к необходимости проведения ортопедических операций в процентах от общего числа пациентов. При анализе затрат учитывали следующие особенности: расчет стоимости фармакотерапии миорелаксантами исходя из формы ДЦП, возраста и веса пациента, учет непрямых затрат, расчет затрат на побочные явления и хронический характер заболевания [61].

В ходе расчетов для каждой схемы терапии был определен коэффициент «затраты-эффективность» с использованием формул (20) и (21):

$$\text{CER} = \text{Cost}_{\text{ДЦП}} / \Delta \text{MAS}_{3 \text{ мес}}, \quad (20)$$

где:

CER — коэффициент «затраты-эффективность» изучаемого ЛС (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 МШЭ на третий месяц терапии.

$$CER = Cost_{дцп} / (100\% - Ч_{\text{контрактур и деформаций}}), \quad (21)$$

где:

CER — коэффициент «затраты-эффективность» изучаемого ЛС (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;

$Ч_{\text{контрактур и деформаций}}$ - частота возникновения контрактур и деформаций (ортопедических осложнений), приведших к необходимости проведения ортопедо-хирургических операций, % от общего числа пациентов.

Анализ «затраты-эффективность» позволил оценить соотношение общих затрат на лечение спастичности у пациентов с ДЦП к сравнительной эффективности, полученной из клинических исследований, и определить наиболее предпочтительный вид терапии, при котором коэффициент «затраты-эффективность» будет минимальным [45].

Целью проведения анализа «влияния на бюджет» является определение последствий внедрения той или иной технологии здравоохранения в денежном выражении [5]. Указанные последствия определяются как сумма (суммарный экономический эффект) всех затрат, связанных с применением технологии здравоохранения, и экономий, которые достигаются на ней как отражение её эффективности. Формула (22) показывает, что с позиции математического описания, анализ «влияния на бюджет» представляет собой аддитивную функцию, число членов которой определяется набором учитываемых в анализе факторов [80].

$$S_{\text{ДЦП}} = \sum \text{cost} - \sum \text{econ} , \quad (22)$$

где:

$S_{\text{ДЦП}}$ - суммарный экономический эффект исследуемой схемы лечения СС при ДЦП в денежном выражении;

Cost – затраты на терапию СС при ДЦП с использованием исследуемой схемы терапии;

Econ – экономия средств, связанная с внедрением исследуемой схемы лечения СС при ДЦП.

Следующей стадией анализа «влияния на бюджет» является попарное сравнение суммарных экономических эффектов внедрения двух или более технологий здравоохранения между собой, посредством вычитания значения суммарного экономического эффекта для одной технологии здравоохранения с учетом моделируемого распределения пациентов на той или иной схемы лечения. Расчеты проводились для временного горизонта в один год в пересчете на одного пациента со спастическими формами ДЦП и на всю популяцию пациентов в Российской Федерации [59].

Расчеты были проведены с использованием формулы (23):

$$BIA_{\text{ДЦП 1 пациент/общая популяция}} = (S_{\text{ДЦП}}(1) \times \Pi \times 100\%) - (((S_{\text{ДЦП}}(1) \times \Pi \times D1) + (S_{\text{ДЦП}}(2) \times \Pi \times D2)) , \quad (23)$$

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;

Π – выбранная популяция пациентов детского возраста со спастическими формами

$D1$ – доля распределения пациентов на терапии сравнения

$D2$ – доля распределения пациентов на наименее затратной схеме лечения

В результате определяется применение какой из исследуемых схем терапии спастичности у пациентов с ДЦП сопровождается наименьшими значениями

прямых и косвенных затрат при различных сценариях распределения долей пациентов.

В рамках фармакоэкономического исследования также был проведен анализ упущенных возможностей, который заключался в расчете числа потенциальных пациентов, которым можно было бы дополнительно оказать медицинскую помощь при изменении схемы лечения на наименее затратную за счет денежных средств, сэкономленных благодаря переходу с более затратной схемы лечения. Расчеты были проведены с использованием формулы (24):

$$L = \text{BIA}_{\text{ДЦП}} / \text{Cost}_{\text{ДЦП}}(\min), \quad (24)$$

где:

L – результат анализа упущенных возможностей;

$\text{BIA}_{\text{ДЦП}}$ – результат анализа «влияния на бюджет» при лечении СС при ДЦП;

$\text{Cost}_{\text{ДЦП}}(\min)$ – расходы на использование наименее затратной схемы лечения СС при ДЦП.

В ходе фармакоэкономического исследования было проведено моделирование «дерево решений» с целью анализа применения различных схем терапии спастичности у пациентов с ДЦП на горизонт в один год. В данном исследовании «дерево решений» представляет собой графическое представление логической структуры принятия решений в условиях неопределенности, включающее все релевантные виды лечения СС при ДЦП, значения ценности и вероятности наступления клинических последствий [73,82].

Данная модель состоит из трех элементов:

- Узлы принятия решений (Decision nodes) указывают варианты, при которых лицо, принимающее решения, может выбрать один или несколько планов действия. Ветви, исходящие из данного узла принятия решений, представляют собой различные варианты выбора.
- Вероятностные узлы (Chance nodes). Ветви, исходящие из данных узлов, представляют собой взаимно исключающие, исчерпывающие и вероятностно определенные события.

- Замыкающие узлы (End notes). Выражаются в единицах, отражающих цели и задачи лиц, принимающих решения, являются заключительным результатом для каждой ветви принятия решений.

Каждая ветвь «дерева решений» в контексте данного фармакоэкономического исследования представляла собой выбор конкретной схемы терапии СС при ДЦП. Данная ветвь заканчивалась получением клинического результата лечения – снижения спастичности или возникновения ортопедических осложнений (контрактур и деформаций), приводящих к необходимости проведения ортопедо-хирургического вмешательства. Вероятности данных событий были взяты из результатов сравнительного анализа эффективности исследуемых ЛП, описанного в главе 4, таблице 16.

С целью определения влияния изменения переменных на устойчивость полученных данных был проведен анализ чувствительности. Применительно к ФЭК исследованию терапии спастичности у пациентов с ДЦП были определены факторы анализа чувствительности, изменение которых может оказать наибольшее влияние на результаты исследования [85]. Был проведен однофакторный анализ чувствительности, заключающийся в последовательном увеличении цен на фармакотерапию спастичности у пациентов с ДЦП при сохранении значений остальных показателей. В ходе анализа чувствительности определяли, как повлияет ли изменение стоимости изучаемых ЛС на значения коэффициентов «затраты-эффективность» при использовании в качестве критериев эффективности «снижение спастичности по МШЭ» и «частота возникновения ортопедических осложнений, приведших к необходимости проведения ортопедических операций». Далее в ходе анализа чувствительности также определили, как повлияет изменение стоимости изучаемых ЛС основной фармакотерапии на результаты исследования, полученные на основании анализа «влияния на бюджет». Таким образом, анализ чувствительности позволил оценить степень достоверности полученных результатов.

Оценка экономического бремени заболевания представляет собой сумму прямых и косвенных затрат, связанных с данным заболеванием, которые

рассчитаны с учетом клинических, демографических, эпидемиологических данных, а также особенностей терапии изучаемого заболевания. В настоящей работе оценка экономического бремени СС при ДЦП для РФ проводилась на основании методологии ФЭК анализа, временной период был равен одному году. Вместе с этим осуществлялось описание совокупности затрат, связанных с проведением лечебно-диагностических мероприятий при СС при ДЦП. Перечень медицинских услуг и учитываемых затрат базировались в первую очередь на стандартах оказания медицинской помощи, национальных и международных руководствах по лечению СС при ДЦП, а также оценке реальной клинической практики.

Оценка экономического бремени СС при ДЦП включала в себя 3 этапа:

- подготовительный этап: сбор и обработка клинических, демографических, эпидемиологических показателей, данных о подходах к терапии СС при ДЦП в Российской Федерации. Задачами первого этапа были: описать структуру затрат при лечении СС при ДЦП, определить список источников информации для использования их в дальнейших этапах данного анализа;
- расчет экономического бремени СС при ДЦП на одного среднестатистического пациента. На данном этапе рассчитывали прямые затраты и непрямые затраты (с учетом пола, возраста, веса пациента, а также тяжести спастического синдрома и формы церебрального паралича);
- определение экономического бремени на всю популяцию больных с СС при ДЦП в РФ. Расчет производился по формуле (25):

$$Cost_{Total_CC \text{ при ДЦП}} = \sum (Cost_{CC \text{ при ДЦП}} \times N_{CC \text{ при ДЦП}}), \quad (25)$$

где:

$Cost_{Total_CC \text{ при ДЦП}}$ – суммарное экономическое бремя СС при ДЦП на популяцию, руб.;

$Cost_{CC \text{ при ДЦП}}$ – затраты на лечение одного пациента с СС при ДЦП, руб.;

$N_{CC \text{ при ДЦП}}$ – число пациентов с СС при ДЦП в популяции.

2.6. Разработка комплексной программы фармакоэкономического исследования

Систематизируя и структурируя изложенные выше методические подходы к проведению фармакоэкономического анализа была разработана комплексная программа фармакоэкономического исследования, позволяющая последовательно и наиболее рационально решить заявленные в настоящей работе задачи и достичь поставленной цели (рисунок 10).

Программа фармакоэкономического исследования была разделена на три стадии: сбор данных, обработка полученной информации и формулирование выводов. В ходе выполнения первого этапа была аккумулирована и проанализирована имеющаяся информация: протоколы клинических исследований, научные статьи, клинические рекомендации по ведению больных, нормативная документация, касающаяся современных методов лечения спастичности у пациентов с ДЦП.

На основе анализа ГРЛС, стандартов, перечней и маркетинговых данных [72] был изучен ассортимент и потребление ЛС для лечения СС при ДЦП. При этом в соответствии с комплексной программой исследования данный этап включал в себя следующую последовательность:

1. Изучение ассортимента ЛС для лечения СС при ДЦП (анализ ГРЛС, анализ стандартов медицинской помощи больным с ДЦП, анализ перечней ЛС).
2. Анализ ассортимента ЛС для лечения СС при ДЦП по МНН, ТН, производителям, фармакотерапевтическим группам, по лекарственной форме.
3. Анализ представленности миорелаксантов для терапии спастичности у пациентов с ДЦП в региональных перечнях льготного лекарственного обеспечения в субъектах РФ.

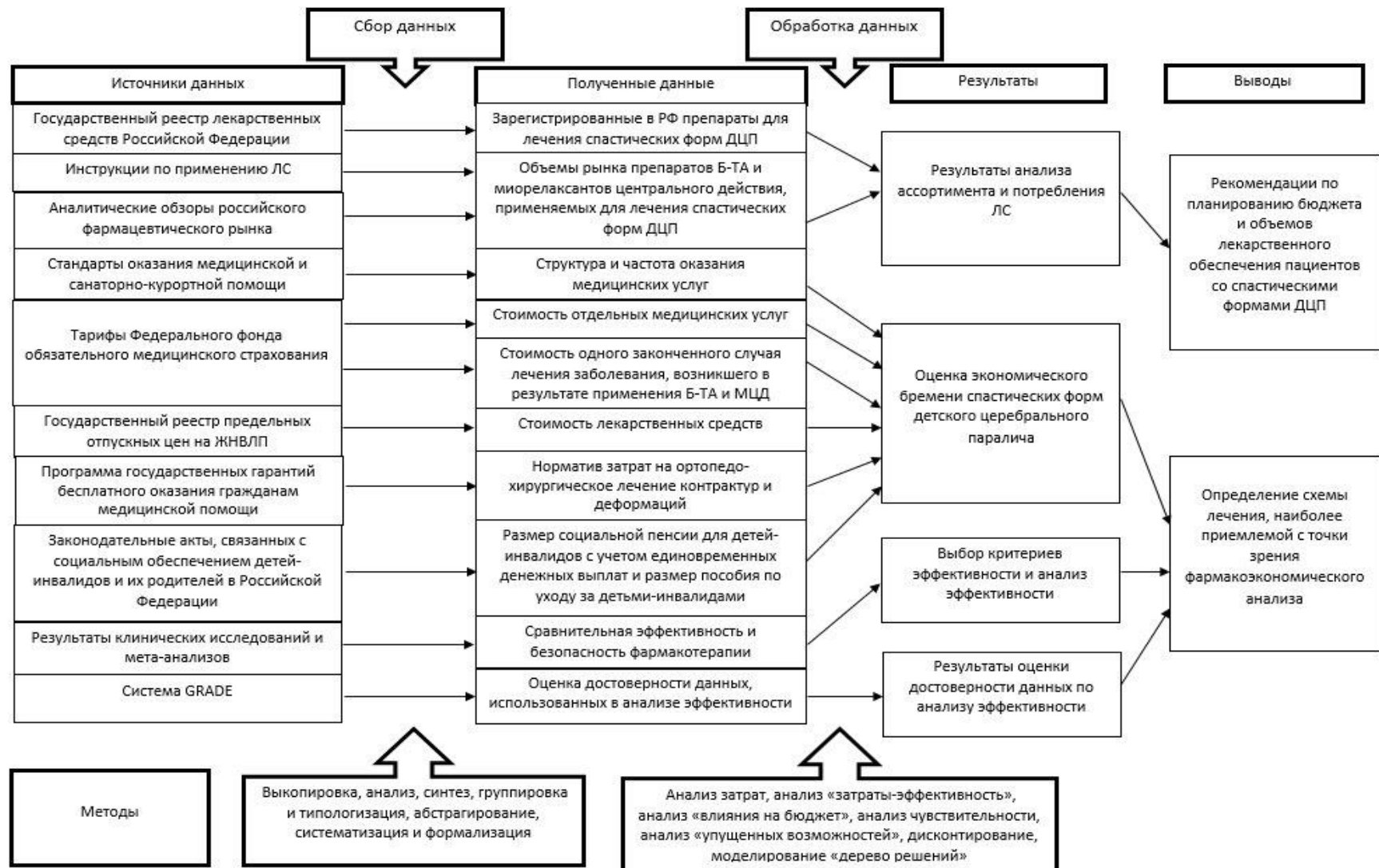


Рис. 10 – Комплексная программа фармакоэкономического исследования

4. Определение основных тенденций развития системы лекарственного обеспечения больных со СС при ДЦП (анализ объема ЛС для лечения спастичности у пациентов с ДЦП в денежном и натуральном выражениях за последние 5 лет в розничном, госпитальном и льготном сегментах и в целом по фармацевтическому рынку).

На этапе анализа данных с применением методов группировки, выкопировки, систематизации и синтеза были выявлены критерии эффективности для исследуемых схем лечения СС при ДЦП. В качестве критериев эффективности были определены степень снижения спастичности, выраженная по МШЭ и частота возникновения ортопедических осложнений, приведших к необходимости проведения ортопедо-хирургических операций.

С помощью таких методов как суммирование и анализ было определено суммарное значение затрат на терапию СС при ДЦП. Прямые и косвенные затраты были разделены на составляющие и классифицированы для отдельного изучения каждой составляющей, были сопоставлены между собой и определены наименее и наиболее весомые виды затрат. После этого был проведен синтез всех затрат для выявления общей суммы прямых и косвенных затрат на лечение СС при ДЦП для системы здравоохранения и определения наименее и наиболее затратных схем лечения. С использованием анализа «затраты-эффективность» оценили сравниваемые альтернативы, как с клинической, так и с экономической точек зрения. Далее проводили синтез всех затрат в рамках проведения анализа «влияния на бюджет», а также оценку «упущенных возможностей». В заключение для оценки влияния неопределенных переменных на надежность полученных результатов анализа «затраты-эффективность» и «влияния на бюджет» был проведен анализ чувствительности. В данной работе был применен однофакторный анализ, в котором последовательно были изменены значения следующих переменных: средняя стоимость упаковки ЛП Диспорт®, средняя стоимость упаковки ЛП Ботокс®; затраты на купирование побочных явлений ЛП Баклофен; эффективность ЛП Баклофен, выраженная в % пациентов без ортопедических осложнений.

В заключение, на этапе формирования выводов на основе проведенного сбора и анализа данных с использованием ФЭК методов, а также разработанного формульного аппарата была не только дана ФЭК оценка сравниваемых ЛС, но и разработана комплексная модель оптимизации лекарственного обеспечения при лечении СС при ДЦП, позволяющая в условиях практического здравоохранения выбрать наиболее приемлемые с точки зрения ФЭК анализа схемы лечения пациентов со спастическими формами ДЦП. Разработанная программа проведения исследования была положена в основу решения всех поставленных на пути достижения цели исследования задач; учесть результаты международных клинических исследований, а также сведения о ценах; комбинированно использовать обширный методический аппарат, содержащий общенаучные и специальные методы анализа.

Заключение по главе 2

Таким образом, разработаны методические подходы к проведению ФЭК исследования СС при ДЦП, учитывавшие особенности терапии и течения заболевания. Кроме базовых методов ФЭК анализа были использованы и адаптированы к терапии СС у пациентов с ДЦП методы доказательной медицины с целью отбора критериев эффективности с помощью метода PICO и оценки достоверности используемых научных данных с помощью метода GRADE. Общепринятые подходы проведения ФЭК анализа эффективности медицинских технологий были адаптированы к нозологии «детский церебральный паралич». Выбор метода анализа «влияния на бюджет» обусловлен необходимостью оценить ожидаемые изменения размера государственных бюджетных средств при использовании более эффективного ЛП для терапии СС при ДЦП. Оценка экономического бремени на основе стандартов оказания медицинской помощи, национальных и международных руководств по лечению СС при ДЦП позволила оценить общие прямые и непрямые затраты в условиях здравоохранения и социального обеспечения пациентов с ДЦП в РФ.

ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СО СПАСТИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ДЦП В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Занимая первое место в структуре детской инвалидности, ДЦП требует всеобъемлющего анализа видов лекарственной терапии спастичности у пациентов с ДЦП при принятии решений об оптимизации лекарственной обеспечения. В соответствии с комплексной программой исследования данный этап включал изучение и анализ ассортимента ЛС для лечения СС при ДЦП, анализа представленности миорелаксантов в региональных перечнях льготного лекарственного обеспечения в субъектах Российской Федерации, определение основных тенденций развития системы лекарственного обеспечения больных со СС при ДЦП.

3.1. Анализ ассортимента и стоимости лекарственных средств, используемых в терапии спастического синдрома у пациентов с ДЦП

На первом этапе изучили ассортиментную доступность ЛП, применяемых для лечения СС при ДЦП. В результате анализа ГРЛС было установлено, что миорелаксанты центрального действия и периферического действия, применяемые в лечении спастичности у пациентов с ДЦП детского возраста в Российской Федерации представлены 4 МНН: ботулинический токсин типа А, баклофен, тизанидин, толперизон. По МНН ботулинический токсин типа А зарегистрировано 6 торговых наименований: Ботокс®, Ботулакс, Диспорт®, Ксеомин®, Лантокс, Релатокс®. В ходе диссертационного исследования было проведено детальное изучение инструкций по применению всех приведенных выше ЛП на предмет сравнения показаний к применению данных препаратов в Российской Федерации для каждого ТН. Результаты приведены в таблице 9.

Таблица 9

Анализ показаний, представленных в инструкциях по применению препаратов ботулинического токсина типа А

Показания	Ботокс®	Ботулакс	Диспорт®	Ксеомин	Лантокс	Релатокс®
Блефароспазм	+	-	+	+	+	+
Гемифациальный спазм	+	-	+	-	+	-
Спастическая кривошея	+	-	+	+	-	-
Динамическая деформация стопы, вызванная спастичностью, у детей с церебральным параличом с двухлетнего возраста	+	-	+	-	-	-
Фокальная спастичность запястья и кисти у взрослых пациентов, перенесших инсульт	+	-	+	+	+	+
Косоглазие (страбизм)	+	-	-	-	+	-
Гиперактивность мочевого пузыря	+	-	-	-	+	-
Облегчение симптомов мигрени, отвечающей критериям хронической мигрени	+	-	-	-	+	-
Временная коррекция внешнего вида морщин верхней трети лица у взрослых	+	+	+	+	+	+
Лечение гипергидроза аксилярной области	-	-	+	-	+	-

«+» - показание включено в инструкцию

«-» - показание не включено в инструкцию

Как видно из представленных в таблице 9 данных, 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®. В дальнейшем анализ потребления проводили для данных ЛП.

Лекарственный препарат Ботокс® зарегистрирован как лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения в дозировках 100 ЕД и 200 ЕД, ЛП Диспорт® также зарегистрирован как лиофилизат, но не только для внутримышечного, но и для подкожного введения в дозировках 300 и 500 ЕД.

МНН тизанидин представлен в ГРЛС шестью торговыми наименованиями: Тизанил®, Сирдалуд®, Сирдалуд® МР, Тизанидин-Тева, Тизалуд, Тизанидин выпускаются в таких лекарственных формах как таблетки в дозировках 2,4,6 мг и капсулы с модифицированным высвобождением в дозировке 6 мг. Анализ инструкций по применению препаратов показал, что МНН тизанидин применяется в терапии спастичности при неврологических заболеваниях, в том числе ДЦП, только у пациентов старше 18 лет. В инструкции по применению ЛП Тизанидин-Тева показаниями к применению являются только «спастичность скелетных мышц при рассеянном склерозе и повреждениях спинного мозга» и, следовательно, отсутствуют данные о возможности приема пациентами с ДЦП.

По МНН баклофен в Российской Федерации зарегистрировано два торговых наименования: Баклосан® в таблетках в дозировках 10 мг и 25 мг и Лиорезал® Интратекальный, выпускаемый в форме раствора для интратекального введения. В связи с тем, что интратекальная баклофеновая терапия относится к дорогостоящей высокотехнологичной медицинской помощи и число операций за 2016 г несопоставимо с общим числом пациентов в РФ, а так же с учетом применения данной медицинской технологии при отсутствии эффективности описанных выше методов лечения, ФЭК оценку проводили только для таблетированной формы МНН баклофен как части стандартной терапии пациентов с ДЦП в Российской Федерации.

МНН толперизон представлен в ГРЛС тремя ТН: Мидокалм®, Толизор, Толперизон в виде следующих ЛФ: таблетки, покрытые пленочной оболочкой и капсулы в дозировках 50 и 150 мг. Анализ инструкций по применению показал, что из всех ЛП толперизона ДЦП является показанием к применению только для ЛП Мидокалм®. Следует отметить, что еще одним МНН, содержащую данное фармацевтическую субстанцию является толперизон+лидокаин (ТН: Мидокалм-Рихтер), однако анализ инструкции по применению также выявил, что данный ЛП не применяется для терапии СС при ДЦП [6].

На следующем этапе анализа рассмотрели доступность миорелаксантов центрального и периферического действия с позиции их представленности в перечнях лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи. Проведенный анализ показал, что ботулинический токсин типа А и баклофен были включены в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 год и в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Перечень ОНЛС)) на 2017 год. Следует отметить, что среди миорелаксантов центрального действия в перечнях ЖНВЛП и ОНЛС присутствует препарат тизанидин, также используемый при терапии спастичности, но не рекомендуемый к использованию пациентами младше 18 лет. МНН толперизон отсутствует в перечнях ЖНВЛП и ОНЛС на 2017 год [33].

Далее были проанализированы зарегистрированные предельные отпускные цены на июнь 2017 года на отобранные ранее миорелаксанты центрального и периферического действия, используемые при терапии пациентов с ДЦП любого возраста и внесенные в Государственный реестр предельных отпускных цен ЖНВЛП (таблица 10) [7]. По результатам анализа предельных отпускных цен установлено, что наиболее дорогостоящей дозировкой ботулинического токсина типа А является Ботокс® 200 ЕД - 23 810,12 руб, наиболее дешевым препаратом, используемым для терапии спастичности у пациентов с ДЦП любого возраста,

является Тизанил® в таблетках 2 мг, 10 шт – 50,79 руб., а среди ЛП, используемых в детской популяции, является Баклосан® в таблетках 10 мг, 50 шт – 200,32 руб.

Таблица 10

**Анализ зарегистрированных предельных отпускных цен на миорелаксанты
центрального и периферического действия**

Препарат		Форма выпуска	Стоимость упаковки (руб.)
МНН	ТН		
Ботулинический токсин типа А	Диспорт®	Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 300 и 500 ЕД	500 ЕД - 14389,26 300 ЕД - 10900,00
	Ботокс®	Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения, 100 и 200 ЕД	100 ЕД - 11905,06 200 ЕД - 23 810,12
Баклофен	Баклосан®	Таблетки 10 мг, 50 шт. Таблетки 25 мг, 50 шт.	25 мг - 391,34 10 мг - 200,32
	Лioresал® Инtrateкальный	Раствор для интратекального введения • 0,05 мг/мл, 1 мл, ампулы (5); • 2 мг/мл, 5 мл – ампулы (1); • 0,5 мг/мл, 20 мл – ампулы (1)	0,05 мг/мл, 1 мл, ампулы (5) – 129,43 2 мг/мл, 5 мл – ампулы (1) - 1604,22 0,5 мг/мл, 20 мл – ампулы (1) - 1604,22
Тизанидин	Сирдалуд®	Табл. 2 мг 10 шт., табл. 4 мг 10 шт.	2 мг - 163,80 4 мг – 241,63
	Сирдалуд® МР	Капсулы с модифицированным высвобождением 6 мг, 10 шт	405,86
	Тизалуд	Табл. 2 мг 10 шт., табл. 4 мг 10 шт.	2 мг – 133,29 4 мг - 187,82
	Тизанидин	Табл. 2 мг 10 шт., табл. 4 мг 10 шт.	2 мг – 118,06 4 мг – 160,90
	Тизанил®	Табл. 2 мг, 10 шт., таблетки 2 мг, 10 шт. (3), таблетки 4 мг, 10 шт., таблетки 4 мг, 10 шт (3), таблетки 6 мг, 10 шт., таблетки 6 мг, 10 шт. (2), таблетки 6 мг, 10 шт. (3), таблетки 6 мг, 10 шт. (4)	2 мг – 50,79; 2 мг (3) - 118,20; 4 мг – 79,73; 4 мг (3) - 176,00; 6 мг – 89,88; 6 мг (2) - 179,76; 6 мг (3) – 261,34; 6 мг (4) - 359,52

Для МНН толперизон исходя из общедоступных результатов изучения рынка были определены следующие средние розничные цены на ЛП Мидокалм®:

- таб. п/обол. 50мг №30 - 364,58 руб.
- таб. п/обол. 150мг №30 - 410,86 руб.

Важное значение в лекарственном обеспечении пациентов с ДЦП имеет представленность ЛП в стандартах оказания медицинской помощи. В ходе анализа представленности МЦД и МПД определили, что в стандарте оказания специализированной медицинской помощи при ДЦП в фазе медицинской реабилитации и в стандарте оказания первичной медико-санитарной помощи при ДЦП указано 19 ЛП в каждом, включая противоэпилептические ЛП, нейролептики, нейропротекторы, антиоксиданты и сосудистые средства, препараты для активизации метаболизма мозга и витамины. В обоих стандартах присутствует МПД - ботулинический токсин типа А и МЦД - баклофен. ЛП толперизон не был включен в стандарты оказания медицинской помощи пациентам с ДЦП, поэтому данный ЛП был исключен из дальнейшего анализа потребления.

По результатам проведенного анализа был составлен контур ассортимента МПД и МЦД, применяемых для терапии СС при ДЦП, по следующим показателям (рисунок 11): представленность в перечнях ОНЛС и ЖНВЛП, стандартах оказания медицинской помощи пациентам с ДЦП, лекарственная форма, путь введения и страна-производитель.

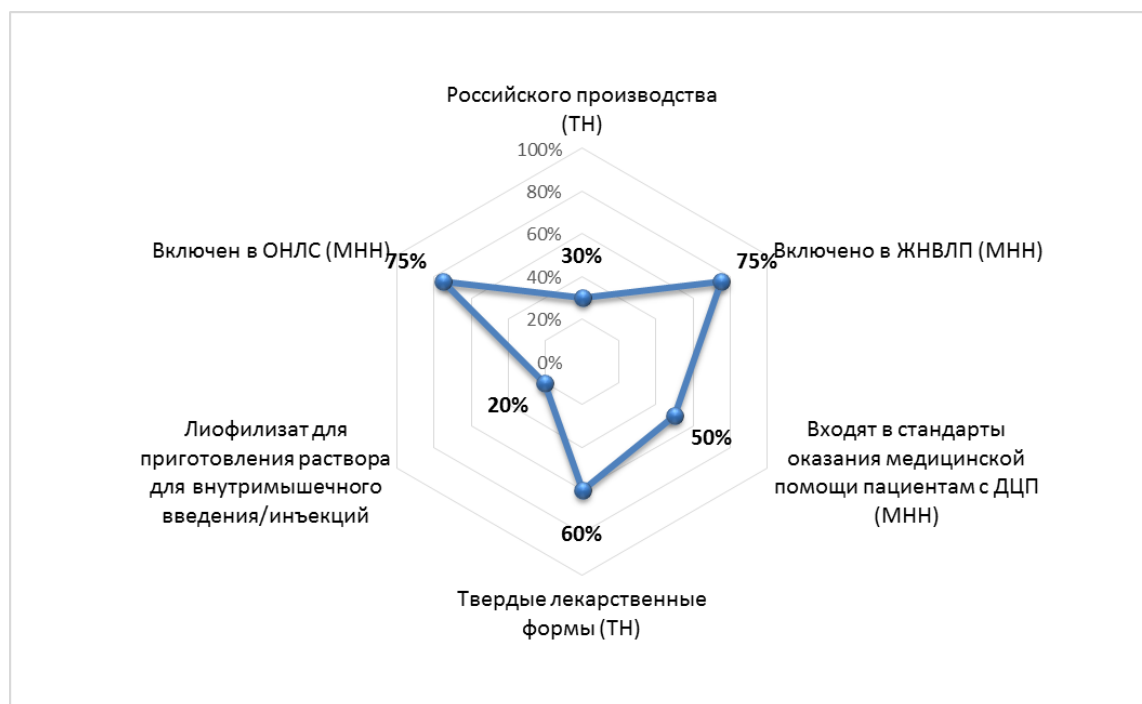


Рис. 11–Ассортиментный контур МЦД и МПД, применяемых для терапии СС при ДЦП

Как видно из отображенного на рисунке 11 ассортиментного контура 30% миорелаксантов для терапии СС при ДЦП - отечественного производства, 60% ТН составляют твердые лекарственные формы, 20% ТН зарегистрированы в виде лиофилизата для приготовления раствора для внутримышечного введения/инъекции.

Ассортиментный анализ по МНН выявил, что 75% МНН включены в перечни ЖНВЛП, ОНЛС и 50% в стандарты оказания медицинской помощи пациентам с ДЦП.

Далее провели анализ представленности ЛП для терапии СС при ДЦП в региональных перечнях ЛЛО в субъектах Российской Федерации. В ходе информационного поиска по законодательным актам, регулирующим организацию ЛЛО, были изучены перечни ЛП, отпускаемых льготным категориям населения при амбулаторном лечении по рецептам врачей бесплатно или с 50-процентной скидкой для 85 субъектов РФ на предмет включения препаратов миорелаксантов центрального и периферического действия, используемых в терапии ДЦП (таблица 11 и рисунок 12). Выделяли четыре группы регионов: регионы, в которых и БТ-А, и баклофен отпускаются бесплатно или с 50%-ной скидкой; регионы, в которых БТ-А отпускается бесплатно или с 50%-ной скидкой, баклофен – без льгот; регионы, в которых БТ-А отпускается без льгот, баклофен – бесплатно или с 50%-ной скидкой; регионы, в которых и БТ-А, и баклофен отпускаются без льгот.

**Результаты анализа представленности миорелаксантов для терапии спастичности у пациентов с ДЦП в региональных перечнях
льготного лекарственного обеспечения в субъектах Российской Федерации**

Статус льготного лекарственного обеспечения миорелаксантами при терапии спастических форм ДЦП	Субъект Российской Федерации		
Б-ТА и баклофен отпускаются бесплатно или с 50%-ной скидкой (51 регион)	Республика Адыгея Республика Башкортостан Республика Бурятия Республика Алтай Республика Ингушетия Кабардино-Балкарская Республика Республика Калмыкия Республика Коми Республика Мордовия Республика Саха (Якутия) Республика Северная Осетия — Алания Удмуртская Республика Республика Хакасия Чувашская Республика Краснодарский край Ставропольский край г. Севастополь	Ленинградская область Магаданская область Московская область Новгородская область Оренбургская область Орловская область Пензенская область Пермский край Псковская область Рязанская область Саратовская область Смоленская область Тульская область Тюменская область Ульяновская область Ярославская область г. Москва Еврейская автономная область	Приморский край Хабаровский край Амурская область Белгородская область Брянская область Владимирская область Волгоградская область Калининградская область Калужская область Камчатский край Кемеровская область Республика Крым Ненецкий автономный округ Ханты-Мансийский автономный округ Югра Чукотский автономный округ Кировская область Курская область
Б-ТА отпускается бесплатно или с 50%-ной скидкой, баклофен – без льгот (4 региона)	Тюменская область	Липецкая область Воронежская область	Ямало-Ненецкий автономный округ
Б-ТА отпускается без льгот, баклофен - бесплатно или с 50%-ной скидкой (11 регионов)	Республика Карачаево-Черкесия Республика Татарстан Республика Тыва Иркутская область	Мурманская область Нижегородская область Вологодская область	Новосибирская область Ростовская область Сахалинская область Томская область
Все препараты отпускаются без льгот (19 регионов)	Республика Дагестан Республика Карелия Республика Марий Эл Алтайский край Красноярский край Архангельская область	Астраханская область Ивановская область Костромская область Курганская область Омская область Самарская область Тамбовская область	Тверская область Челябинская область Свердловская область Забайкальский край г. Санкт-Петербург Чеченская республика

В результате анализа представленности миорелаксантов для терапии спастичности у пациентов с ДЦП в региональных перечнях льготного лекарственного обеспечения в субъектах Российской Федерации установили, что в 60% регионов РФ (51 регион) миорелаксанты центрального и периферического действия отпускаются бесплатно или на льготных условиях, что свидетельствует о полноценной лекарственной обеспеченности терапии спастичности в данных субъектах РФ. Всего препараты миорелаксантов периферического действия отпускаются бесплатно или на льготных условиях в 54 регионах из 85 (63% субъектов РФ).

Согласно проведенному анализу статистических данных МЗ РФ за 2016 г. [40], в данных субъектах, проживало 49 424 пациентов с ДЦП, из которых согласно эпидемиологическим данным в антиспастической терапии могли нуждаться около 37 068 человек.

Соответственно, в 11 регионах пациенты с ДЦП получают на льготных условиях только антиспастическую терапию МЦД, а именно в республиках Карачаево-Черкесия, Тыва и Татарстан, в Иркутской, Мурманской, Нижегородской, Вологодской, Новосибирской, Ростовской, Сахалинской, Томской областях. Всего в данных субъектах проживало 13 419 пациентов, из которых примерно у 10 064 могли быть отмечены спастические формы ДЦП [40].



Рис. 12 – Результаты оценки представленности миорелаксантов для терапии СС при ДЦП в региональных перечнях ЛЛО

По результатам качественной оценки представленности миорелаксантов для терапии спастичности у пациентов с ДЦП в региональных перечнях льготного лекарственного обеспечения в субъектах Российской Федерации определили 19 субъектов РФ (22%) с низким уровнем представленности миорелаксантов для терапии спастичности в ЛЛЮ. Всего в данных регионах проживает 24 952 пациентов, из них пациентов со спастическими формами ДЦП более 18 714, что составляет около 28% всей популяции пациентов со СС ДЦП в РФ [40].

Вслед за анализом ассортимента миорелаксантов центрального и периферического действия, используемых для лечения СС при ДЦП, было проведено исследование объемов потребления данной группы ЛП.

3.2. Исследование объемов потребления лекарственных средств, используемых в терапии спастического синдрома у пациентов с ДЦП

В ходе диссертационного исследования нами были проанализированы тенденции в динамике потребления миорелаксантов, используемых для терапии спастичности у пациентов с ДЦП, в денежном и натуральном выражениях за 2012-2016 гг. (рисунок 13) [72].



Рис. 13 – Динамика потребления миорелаксантов для терапии СС при ДЦП, в разрезе всего фармацевтического рынка

Следует отметить, что пациенты с ДЦП получают миорелаксанты центрального и периферического действия в рамках льготного лекарственного обеспечения и в стационарных условиях, таким образом данные ЛП присутствуют только в секторе госпитальных закупок и ЛЛЮ. В связи с этим коммерческий сегмент данных антиспастических препаратов не изучался.

На основании представленных компанией DSM-Group маркетинговых данных [72] установили, что в денежном выражении за анализируемый период потребление миорелаксантов, используемых для терапии ДЦП, 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%)). При этом, потребление препаратов для лечения спастических форм в 2016 г. значительно выросло по сравнению с потреблением в 2012 г, а именно на 198,45 млн руб. или на 132,3% [72].

При анализе соответствующих показателей в натуральном выражении определили, что потребление данной группы препаратов в период с 2012 по 2016 гг. характеризовалось резким ростом в периоды с 2012 по 2013 гг. – на 12 900 упаковок (39,5%) и с 2014 по 2016 гг. – на 17 147 упаковок (43,2%). Следует отметить, что в 2014 году потребление миорелаксантов снизилось на 5 850 упаковок (12,8%). По сравнению с 2012 годом потребление миорелаксантов в натуральном выражении в 2016 году возросло на 24 198 упаковок (74,1%).

Кроме того, установили, что средняя стоимость упаковки миорелаксанта, применяемого при спастических формах ДЦП, в период с 2012 по 2016 гг. выросла на 33%: с 4 593 руб. до 6 128 руб., соответственно [72].

Далее нами был проведен анализ рынка миорелаксантов, используемых для терапии СС при ДЦП с дифференциацией по госпитальному сектору и сектору льготного лекарственного обеспечения (ЛЛЮ) за период с 2012-2016 гг. (рисунок 14).

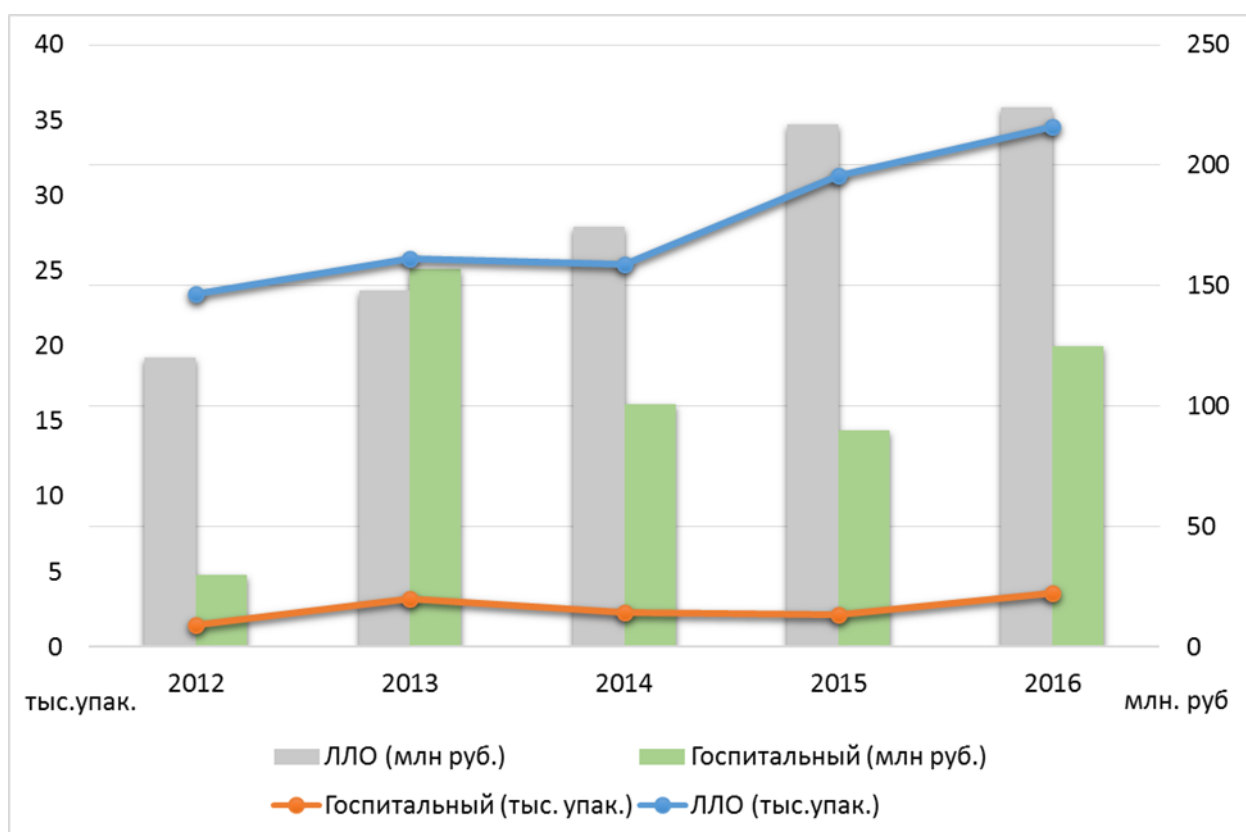


Рис. 14 – Динамика потребления миорелаксантов для терапии СС при ДЦП, в госпитальном сегменте и сегменте ЛЛО

Как видно из представленного рисунка 14, потребление данной группы препаратов в натуральном выражении в период с 2012 по 2016 гг. с точки зрения госпитального сектора характеризовалось резким ростом в периоды с 2012 по 2013 гг. на 10 563 упаковок (87,4%) и с 2015 по 2016 гг. на 8 928 упаковок (66,6%). В течение временного промежутка с 2013 по 2015 гг. выявлено падение потребления антиспастических препаратов при терапии ДЦП на 6 381 упаковку (32,2%). Аналогичные тенденции были отмечены в секторе льготного лекарственного обеспечения в натуральном выражении. Всего в период с 2012 по 2016 гг. потребление в секторе ЛЛО выросло на 11 088 упаковок (47,3%), в 2016 году потребление выросло на 3 214 упаковок (10,3%) по сравнению с 2015 годом [72].

При анализе в денежном выражении были установлены различия в тенденциях потребления в рассматриваемых секторах. В частности, в течение пяти лет в секторе льготного лекарственного обеспечения наблюдался стабильный рост суммарно на 103,56 млн рублей (86,1%). В то же время в

госпитальном секторе наблюдали попеременное увеличение на 126,99 млн рублей (426,9%) в 2013 году и 2016 годах на 34,90 млн рублей (38,9%) и снижение потребления на 67,00 млн рублей (42,7%) в период с 2013 по 2015 годы. Всего в течение пяти лет в госпитальном секторе наблюдали стабильный рост на 94,90 млн рублей (319%) [72].

Следующим этапом являлось определение динамики потребления миорелаксантов, используемых при лечении спастичности у пациентов с ДЦП, в разрезе конкретных ТН, в денежном и натуральном выражениях за 2012-2016 гг. [72] (рисунки 15 и 16).

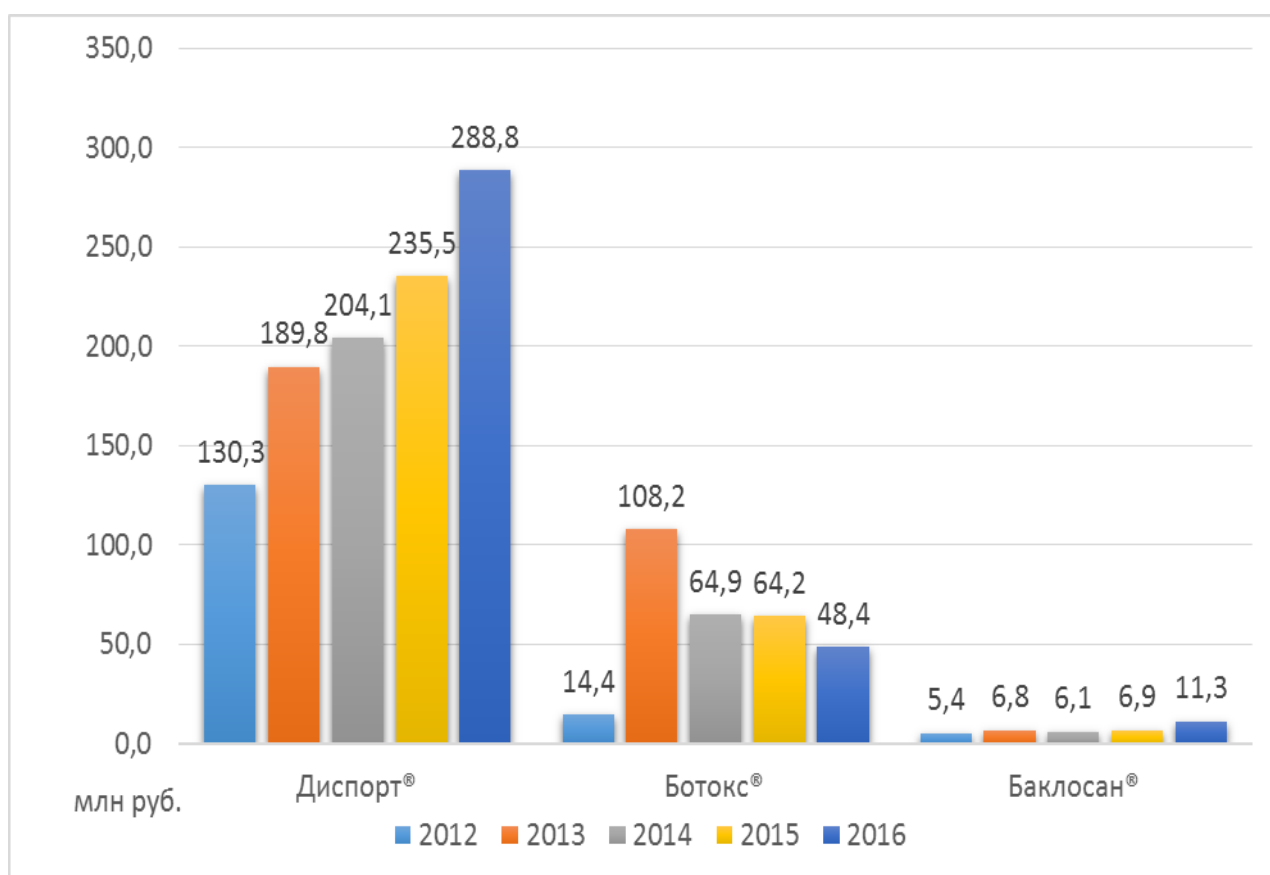


Рис.15 –Динамика потребления торговых наименований миорелаксантов, для терапии СС при ДЦП, в денежном (млн руб.) выражении в целом по фармацевтическому рынку за 2012-2016 гг.

В ходе анализа потребления ТН в денежном выражении мы определили, что наиболее широко используемым ЛП является Диспорт® (288,8 млн руб.). Далее следуют Ботокс® (48,4 млн руб.) и Баклосан® (11,3 млн руб.). Было отмечено, что

в течение пяти лет потребление ЛП Диспорт® выросло на 158,5 млн руб. (121,7%), Ботокс® на 34 млн руб. (235,9%) и Баклосан® на 5,9 млн руб. (109,8%).

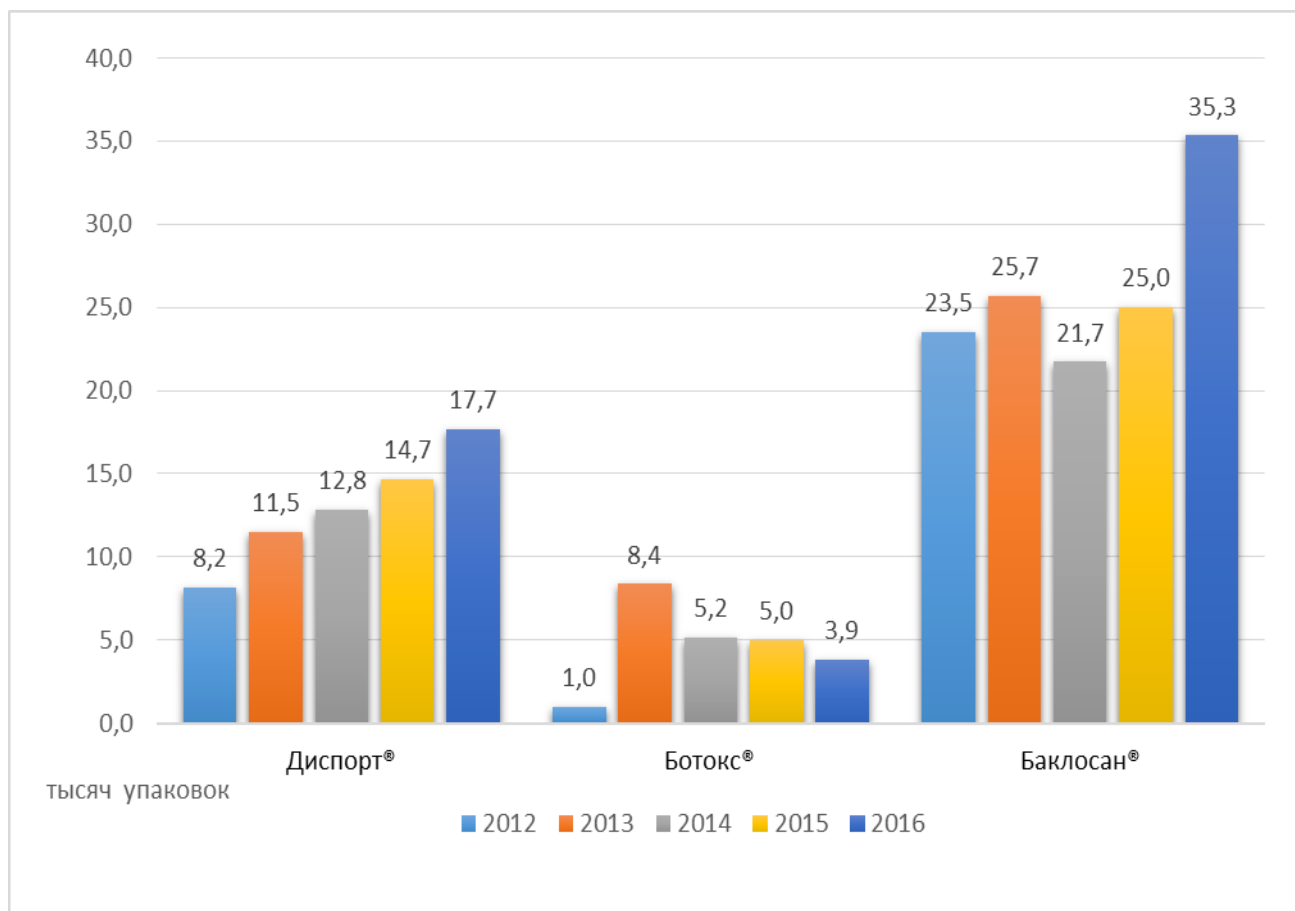


Рис.16 – Динамика потребления торговых наименований миорелаксантов, для терапии СС при ДЦП в натуральном (тысяч упаковок) выражении в целом по фармацевтическому рынку за 2012-2016 гг.

В ходе анализа потребления ТН в натуральном выражении установили, что наиболее потребляемым ЛП в 2016 году являлся Баклосан® (35,3 тыс. упаковок). Далее следуют Диспорт® (17,7 тыс. упаковок) и Ботокс® (3,9 тыс. упаковок). Следует отметить, что с 2012 года в течение пяти лет потребление выросло на ЛП Баклосан® на 11,8 тыс. упаковок (50,4%), Диспорт® на 9,5 тыс. упаковок (116,7%), Ботокс® на 2,8 тыс. упаковок (278,7%).

Далее проводили подробный анализ потребления ТН антиспастических препаратов, применяемых в терапии ДЦП, в сегменте ЛЛЮ и госпитальном сегменте (таблица 12 и 13).

Таблица 12

Динамика потребления миорелаксантов, используемых при лечении спастичности у пациентов с ДЦП по госпитальному сектору в денежном выражении (млн руб.) и в натуральном выражении (тысяч упаковок) за 2012-2016 гг.

Торговое наименование	Объем в млн руб. 2012 г.	Объем в млн руб. 2016 г.	Объем в тыс. упак. 2012 г.	Объем в тыс. упак. 2016г.
Диспорт®	20,48	101,44	1,25	6,30
Ботокс®	7,67	18,90	0,53	1,55
Баклосан®	1,59	4,30	7,45	14,50

По результатам обзора потребления ТН в госпитальном секторе нами было отмечено, что наиболее потребляемым ЛП в натуральном выражении является Баклосан®, показавший увеличение объемов на 95% за последние пять лет. В то же время в денежном выражении ведущим по потреблению является Диспорт®. Потребление данного ЛП выросло более чем в 3,95 раз за последние пять лет.

Таблица 13

Динамика потребления миорелаксантов для лечения спастичности у пациентов с ДЦП по сектору ЛЛО в денежном выражении (руб.) в натуральном выражении (тысяч упаковок) за 2012-2016 гг.

Торговое наименование	Объем в млн руб. 2012 г.	Объем в млн руб. 2016 г.	Объем в тыс. упак. 2012 г.	Объем в тыс. упак. 2016г.
Диспорт®	109,78	187,37	6,91	11,39
Ботокс®	6,75	29,55	0,49	2,31
Баклосан®	3,77	6,96	16,04	20,83

На основании полученных результатов установили, что к концу анализируемого периода (2016г.) наибольший объем потребления в денежном выражении в секторе ЛЛО был у ЛП Диспорт®. По сравнению с началом изучаемого периода отметили прирост потребления данного ЛП, на более чем 70%. В то же время в натуральном выражении самые высокие показатели

потребления отмечены у ЛП Баклосан®. За последние пять лет уровень потребления данного ЛП вырос на 30%.

В целом потребление миорелаксантов центрального и периферического действия для терапии пациентов с ДЦП как в денежном, так и в натуральном выражениях характеризуется положительной динамикой для всех представленных в обзоре альтернатив, что свидетельствует об улучшении лекарственного обеспечения пациентов со спастическими формами ДЦП.

Заключение по главе 3

В результате анализа ассортиментной доступности ЛП, применяемых для лечения СС при ДЦП. В результате анализа ГРЛС было установлено, что МЦД и МПД в Российской Федерации 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.

В результате анализа лекарственного обеспечения больных СС при ДЦП выявлено, что потребление МЦД и МПД в период с 2012 по 2016 гг. характеризовалось ростом в периоды с 2012 по 2013 гг. на 39,5% и с 2014 по 2016 гг. 43,2%. В ходе анализа доступности миорелаксантов в региональных системах ЛЛО определено, что в 51 регионе РФ и БТ-А, и МЦД предоставляются пациентам бесплатно или с 50%-ной скидкой, в 19 регионах ЛП предоставляются без льгот, в 35 регионах пациенты обеспечены льготами на одну из групп миорелаксантов.

ГЛАВА 4. ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ СПАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ДЦП

4.1. Выбор и анализ критериев эффективности и безопасности фармакотерапии спастического синдрома у пациентов с ДЦП

Для анализа эффективности в соответствии с разработанным алгоритмом был проведен выбор критериев эффективности терапии спастичности у пациентов с ДЦП, в котором были определены этапы информационного поиска и анализа отобранных клинических исследований на предмет возможности использования клинических результатов в фармакоэкономическом исследовании.

В ходе информационного поиска в базе данных «Российская медицина» Центральной научной медицинской библиотеки Первого МГМУ им. И.М.Сеченова (ЦНМБ) Министерства здравоохранения Российской Федерации, в базе данных медицинских и биологических публикаций Национальной библиотеки медицины США (PubMed), в Кокрановском центральном реестре контролируемых исследований (CENTRAL), Сводном индексе литературы для медицинских сестер и вспомогательного персонала (CINAHL) с использованием медицинских предметных рубрик (дескрипторов) MESH и логических операторов AND, OR, NOT (И, ИЛИ, НЕТ) по приведенным выше ключевым словам обнаружили 1468 работ. Поиск проводили среди мета-анализов, систематических обзоров и рандомизированных контролируемых исследований. Ввиду относительно ограниченного количества плацебо-контролируемых исследований также были рассмотрены нерандомизированные исследования и ретроспективные обзоры карт пациентов. После исключения дублирующихся данных, исследований, в которых не было разграничения по возрасту и заболеванию, а также работ, для которых не была доступна полнотекстовая публикация, был проведен обзор 46 исследований. Для этих публикаций были применены ранее установленные с помощью метода PICO критерии отбора, включавшие однородность популяции, исследуемой терапии, терапии сравнения и

клинических результатов. При отборе данных приоритет отдавался слепым плацебо-контролируемым исследованиям. Процесс информационного поиска и отбора критериев эффективности представлен на рисунке 17.

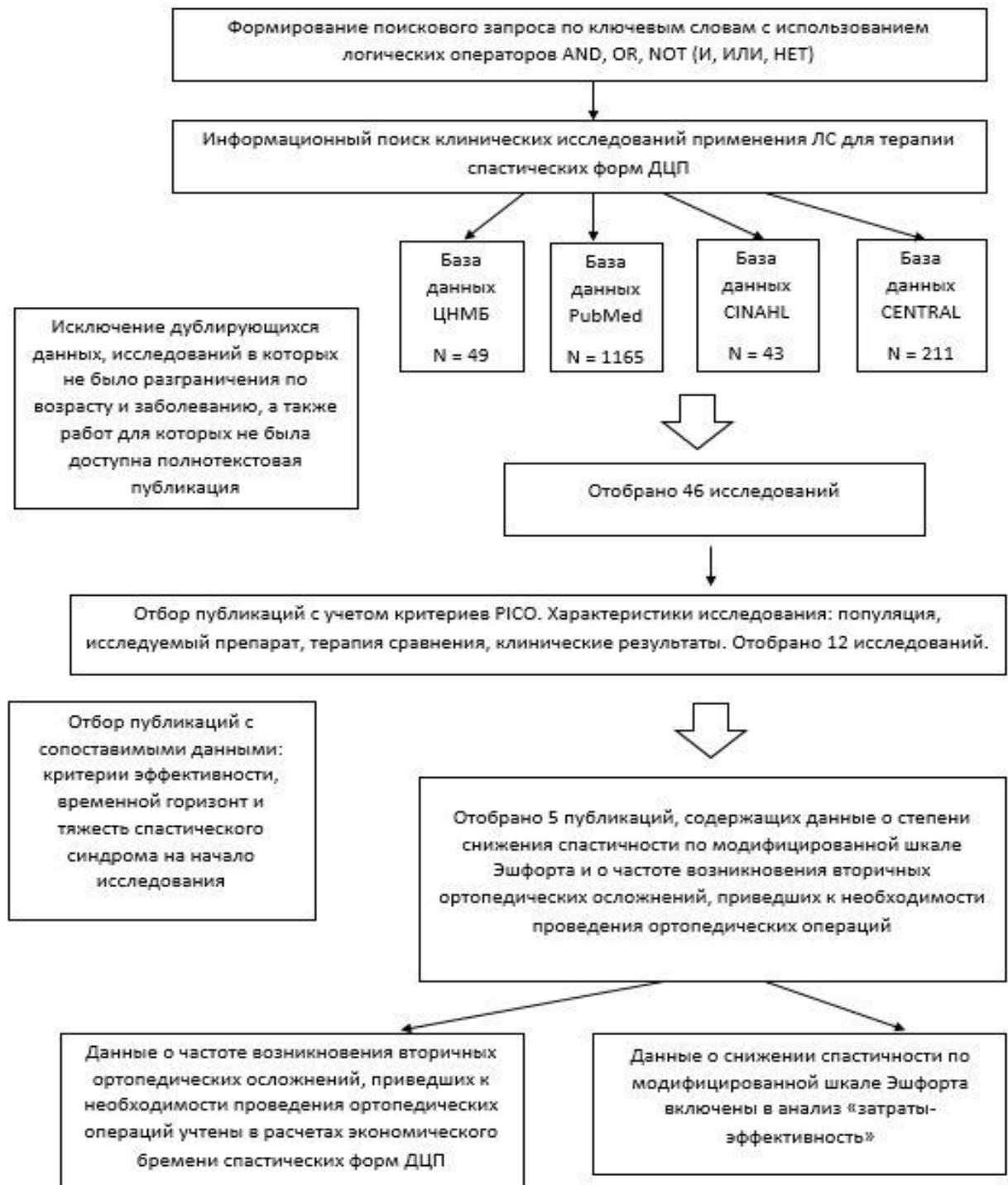


Рис. 17–Алгоритм информационного поиска и отбора критериев эффективности с использованием метода PICO

Анализ отобранных клинических исследований показал, что сопоставление клинических результатов терапии ЛП ботулинического токсина и миорелаксантом центрального действия баклофен с целью проведения фармакоэкономического анализа возможно с использованием двух критериев эффективности:

- Степень снижения спастичности, выраженная по МШЭ.
- Частота возникновения ортопедических осложнений, приведших к необходимости проведения ортопедо-хирургических операций.

Следует отметить, что в ходе информационного поиска не было выявлено исследований, содержащих прямое сравнение ЛП ботулинического токсина Диспорт®, Ботокс® между собой и с миорелаксантом центрального действия баклофен. Следовательно, для получения результатов анализа эффективности было проведено сравнение отобранных исследований, представленное в таблицах 14 и 15.

Сравнительный анализ характеристик клинических исследований, используемых в качестве источников информации об эффективности сравниваемых ЛП для терапии спастичности у пациентов с ДЦП, показал, что отобранные КИ сопоставимы по популяции пациентов, тяжести спастичности, среднему возрасту больных и горизонту исследования. По критерию эффективности «снижение спастичности по МШЭ» все работы являются рандомизированными контролируемыми исследованиями [88,94,119] по критерию «частота возникновения ортопедических осложнений, приведших к необходимости проведения ортопедо-хирургических операций» ввиду отсутствия РКИ по лекарственным препаратам Ботокс® и Баклофен, был использован ретроспективный обзор карт пациентов с ДЦП, содержащий данные об эффективности вышеперечисленных ЛП в период с 1976 по 2001 год [116]. Для оценки эффективности ЛП Диспорт® было доступно рандомизированное контролируемое исследование [111].

Сравнительная характеристика КИ, используемых в качестве источников информации об эффективности сравниваемых ЛП для терапии СС при ДЦП (критерий эффективности – степень снижения спастичности, выраженная по МШЭ)

Название статьи, авторы, год публикации	Delgado et al.,2016	J.Wissel et al,1999	Goyal et al, 2016
Исследуемый препарат, дозировка	Ботулинический токсин типа А (Диспорт®) в дозировке 10 ЕД/кг совместно с физиотерапией (20 ЕД/кг в случае диплегии)	Ботулинический токсин типа А (Ботокс®), 20-40 ЕД на мышцу, средняя доза – 6,1 ЕД/кг + физиотерапия	Баклофен, 2,5 мг 3 раза в день детям до 8 лет и 5 мг 3 раза в день детям старше 8 лет с повышением до 40 мг в день совместно с физиотерапией. Средняя доза – 20 мг.
Препараты сравнения	Плацебо совместно с физиотерапией, Ботулинический токсин типа А (Диспорт®) в дозировке 15 ЕД/кг совместно с физиотерапией (30 ЕД/кг в случае диплегии)	Ботокс®, 40-80 ЕД на мышцу, средняя доза – 11,6 ЕД/кг + физиотерапия	Диазепам, 0,1 мг/кг/день с последующим повышением до 0,8 мг/кг/день совместно с физиотерапией
Дизайн	Двойное-слепое, плацебо-контролируемое	Рандомизированное двойное-слепое исследование	Рандомизированное двойное-слепое исследование
Горизонт исследования	12 недель	12 недель	1 год
Демографические данные	239 пациентов. Дети и подростки от 2 до 17 лет (2-9 лет – 85%, 10-17 лет – 15%), мальчиков -57%, девочек – 43%.	33 пациента. Дети и подростки от 3 до 21 года. Средний возраст пациентов в группе Ботокс® – 8,7 лет.	67 пациентов. Дети и подростки от 2 до 18 лет. Средний возраст в группе баклофена – 5,5 лет Средний возраст в группе диазепама – 5,7 лет
Тяжесть спастического синдрома по шкале модифицированной шкале Эшфорта	Значение MAS на начало исследования – от 2 баллов и выше	Значение MAS на начало исследования – от 2 баллов и выше	Значение MAS на начало исследования – 2
Клинические результаты	Модифицированная шкала Эшфорта (MAS) Шкала Тардье (Tardieu scale) Шкала достижения целей (GAS) Общая оценка врачом (PGA) Все значения получены на 4 и 12 неделях исследования.	Модифицированная шкала Эшфорта (MAS) – 12 неделя Объем активных движений (Range of motion) – 6 и 12 неделя	Модифицированная шкала Эшфорта (MAS) Объем активных движений (Range of motion) Все значения на 4 и 12 неделях исследования.

Сравнительная характеристика КИ, используемых в качестве источников информации об эффективности сравниваемых ЛП для терапии СС при ДЦП (критерий эффективности – частота возникновения ортопедических осложнений, приведших к необходимости проведения ортопедо-хирургических операций)

Название статьи, авторы, год публикации	Kanovsky et al.,2008	Molenaers et al.,2006
Исследуемый препарат, дозировка	Ботулинический токсин типа А (Диспорт®) 10-15 ЕД/кг 1 раз в 4 месяца + физиотерапия	Ботулинический токсин типа А (Ботокс®) 6 – 14 ЕД/кг совместно с физиотерапией и проведением анализа походки
Терапии сравнения	Диспорт® 10-15 ЕД/кг 1 раз в год + физиотерапия	• физиотерапия и проведение анализа походки • физиотерапия и терапия миорелаксантами центрального действия
Дизайн	Рандомизированное слепое для эксперта, проводящего оценку данных исследование в параллельных группах	Ретроспективный анализ карт больных спастическими формами ДЦП с 1976 и 2001 годов.
Горизонт исследования	2 года	7 лет
Демографические данные	214 пациентов. Средний возраст пациентов в группе Диспорт® 1 раз в 4 месяца - 3 года 8 месяцев; Средний возраст пациентов в группе Диспорт® 1 раз в год - 4 года 4 месяцев;	424 пациента. Средний возраст пациентов в группе Ботокс® - 3,3 года
Тяжесть спастического синдрома	Пациенты без контрактур, способные ходить самостоятельно или с помощью ходунков	Пациенты без контрактур, способные ходить самостоятельно или с помощью ходунков
Клинические результаты	• Пассивное тыльное сгибание голеностоп на 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28 месяц. • Время до развития фиксированных контрактур • Доля пациентов, которым необходимы ортопедические операции для коррекции контрактур на 12ый и 24ый месяц • Шкала больших моторных функций 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28 месяц	• Доля пациентов, которым необходимы ортопедические операции для коррекции контрактур на 1,2 и 3 год лечения • Возраст пациентов, которым необходимы ортопедические операции для коррекции контрактур • Число ортопедических операций • Возраст пациентов во время проведения анализа походки, • Возраст во время терапии Б-ТА

В качестве критерия эффективности для проведения анализа «затраты-эффективность» было использовано снижение спастичности, выраженное по МШЭ, так как согласно Европейскому консенсусу терапии пациентов со спастическими формами ДЦП данный клинический результат наиболее релевантен, а МШЭ в настоящее время является наиболее широко используемым методом оценки мышечного тонуса у пациентов с неврологическими расстройствами.

Частота возникновения ортопедических осложнений, приведших к необходимости проведения ортопедо-хирургических операций на фоне лекарственной терапии была использована при расчетах суммарного значения затрат на терапию спастичности у пациентов с ДЦП в графе «затраты на проведение затрат на ортопедо-хирургическое лечение контрактур и деформаций», а также при расчете коэффициента «затраты-эффективность». Проанализированные критерии эффективности ЛП обобщены в таблице 16.

Таблица 16

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%

В ходе проведенного анализа эффективности были получены сопоставимые значения снижения эффективности по МШЭ для рассматриваемых миорелаксантов центрального и периферического действия, в то же время

значительно меньшая частота возникновения вторичных ортопедических осложнений, приведших к необходимости проведения ортопедо-хирургических вмешательств. Далее была проведена оценка достоверности полученных сравнительных данных об эффективности ЛП.

4.2 Оценка достоверности научных данных по сравнительной эффективности фармакотерапии спастического синдрома у пациентов с ДЦП с помощью системы классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций GRADE

Для оценки достоверности научных данных, полученных в ходе сравнительного анализа эффективности нами была использована система классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций GRADE. С этой целью проанализировали риски систематической ошибки (СО) отбора, систематических ошибок, связанных с ходом исследования, с выявлением исхода, с выбыванием пациентов, сообщением информации пациентом. В связи с тем, что в данном исследовании источником информации об эффективности служили отдельные исследования, а не систематические обзоры и мета-анализы, то оценка показателей «косвенность данных» и «несогласованность данных» не проводилась, так как они подлежат оценке только для группы исследований с одним и тем же ЛП и критерием эффективности.

Для проведения оценки GRADE применили компьютерную программу GRADEpro GDT, представляющую собой доступный, объективный инструмент систематизации и представления данных для принятия решений в сфере здравоохранения. Результаты оценки достоверности научных данных по используемым критериям эффективности представлены в таблицах 17 и 18.

Оценка достоверности научных данных для критерия эффективности «снижение спастичности по Модифицированной шкале Эшфорта»

Параметр	Оценка достоверности данных и аргументация		
	Delgado et al.,2016	J.Wissel et al,1999	Goyal et al, 2016.
СО отбора	Низкий риск ошибки	Низкий риск ошибки	Низкий риск ошибки
Рандомизация	Отвечает требованиям. Рандомизация с использованием алгоритма, разработанного компьютерной программой.	Отвечает требованиям. Метод непрозрачных запечатанных и последовательно пронумерованных конвертов.	Отвечает требованиям. Метод генерации случайных чисел проводится специалистом, не участвующим в лечении.
Соккрытие порядка распределения пациентов по группам	Отвечает требованиям. Компьютерный алгоритм.	Отвечает требованиям. Метод непрозрачных запечатанных и последовательно пронумерованных конвертов.	Отвечает требованиям. Метод непрозрачных запечатанных и последовательно пронумерованных конвертов.
СО, связанная с ходом исследования	Низкий риск ошибки	Низкий риск ошибки	Низкий риск ошибки
Соблюдение «ослепления» пациентов и медицинского персонала	Отвечает требованиям. Пациенты не знали, какой именно препарат они получают. Визуально флаконы с Б-ТА и плацебо были идентичны. Раствор для инъекций был приготовлен медицинским персоналом, не имеющим отношения к оценке клинических результатов.	Отвечает требованиям. Пациенты не знали, какой именно препарат они получают. Визуально флаконы с Б-ТА и плацебо были идентичны. Медицинская сестра, готовившая растворы для инъекций, не принимала участие в введении препаратов или в оценке клинических результатов.	Отвечает требованиям. Пациенты не знали, какой именно препарат они получают. Визуально таблетки баклофена и диазепама были идентичны.
СО, связанная с выявлением исхода	Низкий риск ошибки	Низкий риск ошибки	Низкий риск ошибки
Соблюдение «ослепления» врача или специалиста, проводящего оценку клинического результата	Отвечает требованиям. Специалист, проводивший оценку MAS, не знал, получал ли пациент Б-ТА или плацебо.	Отвечает требованиям. Специалист, проводивший оценку MAS, не знал, получал ли пациент Б-ТА или плацебо.	Отвечает требованиям. Специалист, проводивший оценку MAS, не знал, получал ли пациент баклофен или диазепам

СО, связанная с выбыванием участников	Низкий риск ошибки	Низкий риск ошибки	Низкий риск ошибки
Неполные данные о клинических результатах, невозможность последующего наблюдения за пациентом	Отвечает требованиям. Из 241 пациентов прошедших рандомизацию, 228 завершили исследование, 13 выбыли из него. Последующее наблюдение невозможно для 3 (1,3%) пациентов.	Отвечает требованиям. 33 пациента прошли рандомизацию. Все пациенты завершили исследование, последующий наблюдение за пациентами было обеспечено для всей популяции.	Отвечает требованиям. 67 пациентов прошли рандомизацию, из них 7 выбыли. Последующее наблюдение было невозможно для 4 пациентов (5,9%).
СО сообщения информации пациентом	Низкий риск ошибки	Низкий риск ошибки	Низкий риск ошибки
Выборочное информирование об исходах	Отвечает требованиям	Отвечает требованиям	Отвечает требованиям
1.Общий риск систематической ошибки	Низкий риск ошибки (0 баллов)	Низкий риск ошибки (0 баллов)	Низкий риск ошибки (0 баллов)
2.Дизайн исследования	Рандомизированное (+4 балла)	Рандомизированное (+4 балла)	Рандомизированное (+4 балла)
3.Несогласованность результатов	Не оценивалась (0 баллов)	Не оценивалась (0 баллов)	Не оценивалась (0 баллов)
4.Косвенность данных	Отсутствует. Прямое сравнение (0 баллов)	Отсутствует. Прямое сравнение (0 баллов)	Отсутствует. Прямое сравнение (0 баллов)
5.Неточность определения размера эффекта	Отсутствует (0 баллов)	Отсутствует (0 баллов)	Отсутствует (0 баллов)
6.СО, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования	Отсутствует (0 баллов) Исследователи упомянули об отсутствии конфликта интересов и финансовой информации, подлежащей обнародованию.	Отсутствует (0 баллов) Исследователи упомянули об отсутствии конфликта интересов и финансовой информации, подлежащей обнародованию.	Отсутствует (0 баллов) Исследователи упомянули об отсутствии конфликта интересов и финансовой информации, подлежащей обнародованию.
7.Факторы, повышающие достоверность данных	Отсутствуют (0 баллов)	Отсутствуют (0 баллов)	Отсутствуют (0 баллов)
Итоговый уровень достоверности данных	Высокий (4 балла)	Высокий (4 балла)	Высокий (4 балла)

Оценка достоверности научных данных для критерия эффективности «снижение спастичности по Модифицированной шкале Эшфорта» проводилась по трем КИ, лежавших в основе анализа эффективности: Delgado и соавторы, 2016 [88] – для БТ-А Диспорт, J.Wissel и соавторы, 1999 [94] для Баклофена, Goyal и соавторы, 2016 [119] – для БТ-А Ботокс.

По параметру «систематическая ошибка отбора» все исследования были оценены как «научные данные с низким риском ошибки», так как отвечали требованиям по рандомизации и сокрытию порядка распределения пациентов по группам. Авторы использовали метод непрозрачных запечатанных и последовательно пронумерованных конвертов и компьютерный алгоритм.

С точки зрения СО, связанных с ходом исследования и выявлением исходов рассматриваемые исследования также были оценены как «научные данные с низким риском ошибки», так как была обеспечена идентичность флаконов или таблеток исследуемого ЛП и препарата сравнения, а специалисты, проводившие оценку по МШЭ, не знали, получал ли пациент исследуемый препарат или препарат сравнения.

В ходе оценки были выявлены низкие риски СО, связанных с выбыванием участников и сообщением информации пациентом, так как данные о клинических результатах, возможность последующего наблюдения за пациентом и информирование об исходах отвечали требованиям методики GRADE. Общий риск СО был оценен как низкий, исследования были рандомизированными, отсутствовала несогласованность и косвенность данных, не было выявлено неточностей определения размера эффекта. В ходе оценки не было определена СО, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования.

Следовательно, сравнение по критерию эффективности «снижение спастичности по Модифицированной шкале Эшфорта» проводилось по данным с высокой степенью достоверности.

Таблица 18.

Оценка достоверности научных данных для критерия эффективности «частота возникновения ортопедических осложнений, приведших к необходимости проведения ортопедо-хирургических операций»

Параметр	Оценка достоверности данных и аргументация	
	Kanovsky et al.,2008	Molenaers et al.,2006
Систематическая ошибка отбора	Низкий риск ошибки	Высокий риск ошибки
Рандомизация	Отвечает требованиям. Процедура рандомизации на основе метода генерации случайных чисел проводится специалистом, непосредственно не участвующим в лечении пациента.	Отсутствует
Соккрытие порядка распределения пациентов по группам	Отвечает требованиям. Метод генерации случайных чисел.	Отсутствует
Систематическая ошибка, связанная с ходом исследования	Высокий риск ошибки	Высокий риск ошибки
Соблюдение «ослепления» пациентов и медицинского персонала	Врач, вводивший препарат, знал о том, вводит ли он Б-ТА или препарат сравнения	Отсутствует
Систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода	Низкий риск ошибки	Высокий риск ошибки
Соблюдение «ослепления» врача или специалиста, проводящего оценку клинического результата	Отвечает требованиям. Специалист, проводивший оценку MAS, не знал, получал ли пациент Б-ТА или препарат сравнения	Отсутствует
Систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников	Низкий риск ошибки	Низкий риск ошибки
Неполные данные о клинических результатах, невозможность последующего наблюдения за пациентом	Отвечает требованиям. Из 214 пациентов, прошедших рандомизацию, 177 завершили исследование и 37 преждевременно выбыли из него. Из 214 пациентов с четырьмя (1,8%) был потерян контакт уже после окончания исследования.	Отвечает требованиям.

Систематическая ошибка сообщения информации пациентом	Низкий риск ошибки	Низкий риск ошибки
Выборочное информирование об исходах	Отвечает требованиям.	Отвечает требованиям.
1.Общий риск систематической ошибки	Высокий риск ошибки (-1 балл)	Очень высокий риск ошибки объясняется дизайном исследования (снижение баллов включено в п.2)
2. Дизайн исследования	Рандомизированное (4 балла)	Наблюдательное (2 балла)
3.Несогласованность результатов	Не оценивалась (0 баллов)	Не оценивалась (0 баллов)
4.Косвенность данных	Отсутствуют (0 баллов). Прямое сравнение	Отсутствуют (0 баллов). Прямое сравнение
5.Неточность определения размера эффекта	Отсутствуют (0 баллов)	Отсутствуют (0 баллов)
6.Систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования	Отсутствуют (0 баллов). Исследователи упомянули об отсутствии конфликта интересов и финансовой информации, подлежащей обнародованию.	Отсутствуют (0 баллов). Исследователи упомянули об отсутствии конфликта интересов и финансовой информации, подлежащей обнародованию.
7.Факторы, повышающие достоверность научных данных	Отсутствуют (0 баллов)	Значительный размер эффекта (+1 балла) Популяция свыше 400 пациентов (424).
Итоговый уровень достоверности данных	Средний (3 балла)	Средний (3 балла)

Оценка достоверности научных данных по критерию эффективности «частота возникновения ортопедических осложнений, приведших к необходимости проведения ортопедо-хирургических операций» проводилась для двух исследований: Kanovsky и соавторы, 2008 [111] – для БТ-А Диспорт, Molenaers и соавторы, 2006 [116] – для БТ-А Ботокс и Баклофена.

С точки зрения дизайна исследования, работа Kanovsky и соавторов, 2008 [111] представляет собой рандомизированное слепое для эксперта, проводящего оценку данных исследование в параллельных группах. Несмотря на корректное проведение рандомизации, а именно на основе метода генерации случайных чисел специалистом, непосредственно не участвующим в лечении пациента, оно отличалось общим низким риском СО, так как не было соблюдено «ослепление» медицинского персонала и врачей, вводивших препарат (т.е. они знали о том, вводят ли они БТ-А или препарат сравнения). С точки зрения остальных показателей, данное исследование было оценено как удовлетворяющее требованиям и содержащее научные данные средней степени достоверности.

Исследование Molenaers и соавторов, 2006 [116] представляет собой ретроспективный анализ карт больных спастическими формами ДЦП с 1976 и 2001 гг., следовательно, здесь имело место снижение баллов за отсутствие рандомизации, общий риск СО оценивался как очень высокий. Однако в данном исследовании отмечен значительный размер эффекта (популяция свыше 400 пациентов, а именно 424), что является фактором, повышающим достоверность научных данных.

Следовательно, можно сделать заключение о том, что при сравнении научных данных по критерию эффективности «частота возникновения ортопедических осложнений, приведших к необходимости проведения ортопедо-хирургических операций» были использованы данные средней степени достоверности.

4.3. Анализ прямых и косвенных затрат на лечение спастического синдрома у пациентов с ДЦП

При проведении фармакоэкономического анализа учитывались прямые и косвенные затраты.

К прямым затратам были отнесены затраты на:

- Лекарственную терапию ЛП ботулинического токсина типа А или миорелаксантом центрального действия баклофен;
- Коррекцию побочных эффектов, вызванных лекарственной терапией ЛП ботулинического токсина типа А или баклофеном;
- Стационарную медицинскую помощь;
- Амбулаторно-поликлиническую медицинскую помощь;
- Санаторно-курортную медицинскую помощь;
- Ортопедо-хирургическое лечение контрактур и деформаций.

Косвенные затраты включали в себя затраты на выплату:

- Пенсий по инвалидности;
- Пособий по уходу за детьми-инвалидами.

Для проведения анализа затрат были использованы методологический аппарат и расчетные формулы, описанные во второй главе диссертации.

Анализ затрат на лекарственную терапию препаратами ботулинического токсина типа А или миорелаксантами центрального действия

При расчете затрат на лекарственную терапию спастичности у пациентов с ДЦП учитывались данные оптовых цен с предельной надбавкой для перечня ЖНВЛП в г. Москве и дозы ЛП в соответствии с клиническими исследованиями, использованными в качестве источника данных для анализа эффективности и инструкциями по применению данных ЛП.

Ориентируясь на диапазон доз, использованных в клинических исследованиях по анализу эффективности, а также в соответствии с инструкциями

по применению и клиническими рекомендациями по ботулинотерапии в неврологии, при расчете стоимости лечения БТ-А авторы исходили из того, в течение года пациент получал три курса ЛП БТ-А Диспорт® в дозе 20 ЕД на 1 кг веса или БТ-А Ботокс® в дозе 6 ЕД на 1 кг веса с интервалом в 16 недель для пациентов с диплегией и Диспорт® в дозе 10 ЕД на 1 кг веса или БТ-А Ботокс® в дозе 4 ЕД на 1 кг веса с той же частотой для пациентов с гемиплегией. При расчетах затрат на терапию пероральным миорелаксантом центрального действия ориентировались на схему лечения ЛП баклофен 20 мг в сутки для детей от 2 до 5 лет и 40 мг в сутки для детей от 6 до 10 лет в течение 90 дней, при повторении курса лечения три раза в год [4,7,18].

В основе расчета стоимости фармакотерапии лежало определение среднего веса у пациентов со спастическими формами ДЦП в трех возрастных группах: от 2 до 5 лет, от 6 до 10 лет, от 11 до 14 лет. Выбор возрастных групп был обусловлен возрастом пациентов в клинических исследованиях, использованных для анализа эффективности. В основу расчетов легли результаты исследования, проведенного ассоциацией педиатров США, в котором были определены средние значения веса и роста для 25 545 пациентов с ДЦП в период с 1988 до 2002 года [113]. При расчетах учитывали, что у 60% пациентов отмечены спастические нарушения обеих нижних конечностей (диплегия) и у 40 % - спастичность нижней и верхней конечности (гемиплегия). С использованием центильных таблиц весов пациентов групп 1-3 по шкале Больших моторных функций, был рассчитан средний вес в популяции мальчиков и девочек в трех возрастных группах: от 2 до 5 лет, от 6 до 10 лет, от 11 до 14 лет в группах с разделением по тяжести спастического синдрома.

Расчеты проводили с использованием формулы (1):

Средний вес детей со спастическими формами ДЦП 2-5 лет =

$$\begin{aligned}
 & [(((11+13+15+16)/4)) \times 41,7\%] + [(((12,5+13,5+15+17)/4)) \times 58,3\%] \times 34 \% \\
 & + [(((11+12+14+15)/4)) \times 41,7\%] + [(((12+13+14,5+16)/4)) \times 58,3\%] \times 28\% \\
 & + [(((10+11,5+13+14,5)/4)) \times 41,7\%] + [(((11+12+13+15)/4)) \times 58,3\%] \times 38\%) = 13,35 \\
 & \text{кг}
 \end{aligned}$$

Средний вес детей со спастическими формами ДЦП 6-10 лет =

$$(((18+20+22+25+28)/5)) \times 41,7\% + (((19+21+23+25,5+29)/5)) \times 58,3\% \times 34\% \\ + (((17+19+21+23+25,5)/5)) \times 41,7\% + (((18+19,5+21,5+24+26)/5)) \times 58,3\% \times 28\% \\ + (((16+17+19+20,5+22)/5) \times 41,7\% + (((16,5+18+19,5+21+22,5)/5)) \times 58,3\% \times 38\%) = 21,20 \text{ кг}$$

Средний вес детей со спастическими формами ДЦП 11-14 лет =

$$(((32+35+39+42)/4)) \times 41,7\% + (((32+36+40+43)/4)) \times 58,3\% \times 34\% \\ + (((28+31+34+37)/4)) \times 41,7\% + (((28,5+32+35+38)/4)) \times 58,3\% \times 28\% \\ + (((24,5+26+29+31,5)/4)) \times 41,7\% + (((25+26,5+29+32)/4)) \times 58,3\% \times 38\%) = 32,58 \text{ кг}$$

В результате расчетов были получены данные о том, что средний вес мальчиков и девочек в трех группах в зависимости от тяжести спастического синдрома у пациентов от 2 до 5 лет составил 13,35 кг, от 6 до 10 лет - 21,20 кг, а средний вес мальчиков и девочек от 11 до 14 лет равнялся 32,58 кг.

Затраты на терапию ЛП БТ-А рассчитывались как произведение стоимости одной упаковки ЛП, количества упаковок ЛП за курс и частоты назначения ЛП. Данный способ расчета объясняется тем, что лекарственная форма лиофилизат для приготовления раствора для инъекций не позволяет вести расчеты по единице действующего вещества, так как после вскрытия ампула с раствором должна быть утилизирована.

Для ЛП Диспорт® (МНН - ботулинический токсин типа А) с количеством действующего вещества в 500 ЕД во флаконе оптовая цена с учетом предельной надбавки для перечня ЖНВЛП с НДС в г. Москве составляет 17411,01 руб, для ЛП в дозировке 300 ЕД – 13189 руб.

Для ЛП Ботокс® (МНН - ботулинический токсин типа А) с количеством действующего вещества в 200 ЕД во флаконе оптовая цена с учетом предельной надбавки для перечня ЖНВЛП с НДС в г. Москве составляет 28810,26 руб, для ЛП в дозировке 100 ЕД – 14405,13 руб.

Учитывая данные о среднем весе пациентов в 13,5, 21,6 и 32,58 кг для групп 2-5, 6-10 и 11-14 лет было рассчитано число упаковок ЛП БТ-А на курс лечения.

Для ЛП Диспорт® средняя доза на курс лечения динамической деформации стопы, вызванной спастичностью при ДЦП составит 135 ЕД и 215 ЕД в группах пациентов с гемиплегией соответственно 2-5 и 6-10 лет, что равняется 1 упаковке в 300 ЕД для каждой возрастной группы пациентов. Для группы пациентов от 11-14 лет средняя доза составит 325 ЕД, что соответствует 1 упаковке в 500 ЕД. Для пациентов с диплегией средняя доза составит 267 ЕД (1 упаковка в 300 ЕД) для пациентов в группе 2-5 лет, 424 ЕД (1 упаковка в 500 ЕД) в группе 6-10 лет и 651 ЕД (1 упаковка в 500 ЕД и 1 упаковка в 300 ЕД) в группе 11-14 лет. Расчет стоимости годового курса терапии ЛП Диспорт® был проведен для использования формул (2,3,4):

$$\text{Cost}_{\text{курс лечения гемиплегии 3 месяца, Диспорт®}} = (\text{Cost}_{\text{гемиплегии у пациента 2-5 лет}} + \text{Cost}_{\text{гемиплегии у пациента 6-10 лет}} + \text{Cost}_{\text{гемиплегии у пациента 11-14 лет}}) / 3 = ((13189 \times 1)) + ((13189 \times 1)) + ((17411 \times 1)) / 3 = 14596 \text{ руб. (3)}$$

$$\text{Cost}_{\text{курс лечения диплегии 3 месяца, Диспорт®}} = (\text{Cost}_{\text{диплегии у пациента 2-5 лет}} + \text{Cost}_{\text{диплегии у пациента 6-10 лет}} + \text{Cost}_{\text{диплегии у пациента 11-14 лет}}) / 3 = ((13189 \times 1)) + ((17411 \times 1)) + ((17411+13189)) / 3 = 20\,400 \text{ руб. (4)}$$

$$\text{Cost}_{\text{курс лечения за год, Диспорт®}} = ((13\,189 \times 40\%) + (20\,400 \times 60\%)) \times 3 = 17\,516 \times 3 = 52\,548 \text{ руб. (2)}$$

Средняя доза ЛП Ботокс® на курс лечения динамической деформации стопы, вызванной спастичностью при ДЦП, составит 53 ЕД и 85 ЕД в группах пациентов с гемиплегией соответственно 2-5 и 6-10 лет, что равняется 1 упаковке в 100 ЕД для каждой возрастной группы пациентов. Для группы пациентов 11-14 лет средняя доза составляет 130 ЕД (2 упаковки в 100 ЕД). Для пациентов с диплегией средняя доза составит 80 ЕД (1 упаковка в 100 ЕД) для пациентов в группе 2-5 лет, 127 ЕД (1 упаковка в 200 ЕД) в группе 6-10 лет и 195 ЕД (2 упаковки в 100 ЕД) в группе 11-14 лет. Расчет стоимости годового курса терапии ЛП Ботокс® был проведен для использования формул (5,6,7)

$$\text{Cost}_{\text{курс лечения гемиплегии 3 месяца, Ботокс®}} = (\text{Cost}_{\text{гемиплегии у пациента 2-5 лет}} + \text{Cost}_{\text{гемиплегии у пациента 6-10 лет}} + \text{Cost}_{\text{гемиплегии у пациента 11-14 лет}}) / 3 = ((14405 \times 1)) + ((14405 \times 1)) + ((28810 \times 1)) / 3 = 19\,207 \text{ руб. (5)}$$

$$\text{Cost}_{\text{курс лечения диплегии 3 месяца, Ботокс®}} = (\text{Cost}_{\text{диплегии у пациента 2-5 лет}} + \text{Cost}_{\text{диплегии у пациента 6-10 лет}} + \text{Cost}_{\text{диплегии у пациента 11-14 лет}}) / 2 = ((14405 \times 1)) + (28810 \times 1) + (28810 \times 1) / 3 = 24\,008 \text{ руб. (6)}$$

$$\text{Cost}_{\text{курс лечения за год, Ботокс®}} = ((\text{Cost}_{\text{курс лечения гемиплегии 3 месяца, Ботокс®}} \times \text{Д}_{\text{гемиплегия}}) + (\text{Cost}_{\text{курс лечения диплегии 3 месяца, Ботокс®}} \times \text{Д}_{\text{диплегия}})) \times \text{К} = ((19207 \times 40\%) + (24\,008 \times 60\%)) \times 3 = 22\,088 \times 3 = 66\,264 \text{ руб. (7)}$$

При определении затрат на терапию пероральными МЦД учитывали информацию о том, для ЛП Баклосан (МНН – Баклофен) таблетки 10 мг, 50 шт. оптовая цена с учетом предельной надбавки для перечня ЖНВЛП с НДС в г. Москве составляет 253,41 руб. Для перорального МЦД Баклофен проведен расчет средней стоимости 1 мг с использованием формулы (14):

$$\text{Cost}_{1 \text{ мг, баклофен}} = (253,41 / (20 \times 21)) = 0,60 \text{ руб.}$$

Следующей стадией было получение данных о годовой стоимости терапии ЛП Баклофен с использованием формулы (8):

$$\text{Cost}_{\text{курс лечения за год, баклофен}} = ((0,60 \times 20 \times 90) + (0,60 \times 40 \times 90) + (0,60 \times 60 \times 90)) / 3 \times 3 = 1350 \times 3 = 6\,480 \text{ руб.}$$

Результаты анализа затрат на фармакотерапию спастичности у пациентов с ДЦП представлены в таблицах 19 и 20.

Таблица 19

Результаты анализа затрат на фармакотерапию СС при ДЦП с использованием ЛП Баклофен

МНН (ТН)	Баклофен (Баклосан®)
Форма выпуска	Таблетки 10 мг, 50 шт.
Дозировка и кратность приема ЛП	10 мг 2 раза в день
Средняя суточная доза	20 мг – дети 2-5 лет 40 мг – дети 6-10 лет 60 мг – дети 11-14 лет
Стоимость упаковки (руб.)	253,41
Стоимость 1 мг ЛП (руб.)	0,60
Стоимость курса в 90 день (руб.)	1350
Стоимость терапии за год (руб.)	6 480

По данным анализа затрат на фармакотерапию СС с использованием баклофена, стоимость годовой терапии данным ЛП составляет 6 480 руб.

Таблица 20

Результаты анализа затрат на фармакотерапию спастичности у пациентов с ДЦП с использованием ЛП Ботулинический токсин типа А

ЛП ботулинического токсина типа А					
ЛП	Форма выпуска	Дозировка и кратность приема ЛП	Стоимость упаковки (руб.)	Средняя стоимость четырех-месячного курса (руб.)	Средняя стоимость годового курса (руб.)
Диспорт®	Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 300 и 500 ЕД	20 ЕД на 1 кг веса пациента с диплегией и 10 ЕД с гемиплегией с интервалами в 16 недель	17411,01 (500 ЕД) 13189,00 (300 ЕД)	17 516	52 548
Ботокс®	лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 100 и 200 ЕД	6 ЕД на 1 кг веса пациента с диплегией и 4 ЕД с гемиплегией с интервалами не менее 16 недель	14405,13 (100 ЕД) 28810,26 (200 ЕД)	22 088	66 264

Как видно из представленной таблицы средняя стоимость годового курса ЛП Ботокс® на одного пациента превышает аналогичные затраты на ЛП Диспорт® на 12 513 руб.

Согласно анализу затрат на фармакотерапию спастичности у пациентов с ДЦП использование ЛП Баклофен является наименее затратной схемой лечения в течение одного года на одного пациента по сравнению с ЛП БТ-А.

Анализ затрат на коррекцию побочных эффектов вследствие лекарственной терапии МЦД и МПД

Затраты на коррекцию побочных эффектов вследствие лекарственной терапии МЦД и МПД были рассчитаны согласно формуле (9):

$$\text{Cost}_{\text{Диспорт®}} = ((3\,235 \times 5\%) + (6\,986 \times 7\%) + (49\,611 \times 5\%)) \times 3 = 9\,396 \text{ руб.}$$

$$\text{Cost}_{\text{Ботокс®}} = ((3\,235 \times 2\%) + (6\,986 \times 9\%) + (49\,611 \times 5\%)) \times 3 = 9\,552 \text{ руб.}$$

$$\text{Cost}_{\text{Баклофен}} = (6\,986 \times 35\%) + (35\,257 \times 52\%) + (49\,611 \times 8\%) + (15\,213 \times 10\%) \times 3 = 78\,321 \text{ руб.}$$

Данные о частоте возникновения побочных эффектов были получены из РКИ применения данных ЛП. Затраты на терапию одного законченного случая были взяты из тарифов ФОМС г. Москвы, раздел «Стоимость одного законченного случая» (таблица 21).

Таблица 21

Результаты анализа затрат на коррекцию побочных эффектов вследствие лекарственной терапии препаратами МЦД и МПД, руб.

Побочный эффект	Затраты на 1 случай, руб.	Диспорт®		Ботокс®		Баклофен	
		Частота	Затраты с учетом частоты возникновения	Частота	Затраты с учетом частоты возникновения	Частота	Затраты с учетом частоты возникновения
Боль в конечностях	3 235	5%	162	2%	64	0%	0
Травмы вследствие слабости мышц	6 986	7%	489	9%	629	35%	2 424
Недержание мочи	49 611	5%	2 481	5%	2 481	8%	3 969
Синдромы головокружения	35 257	-	0	-	0	52%	18 193
Судорожный синдром	15 213	-	0	-	0	10%	1 521
Затраты на 1 курс			3 132		3 174		26 107
Затраты на 1 год			9 396		9 522		78 321

Данные, представленные в таблице 20, свидетельствуют о том, что затраты на купирование побочных эффектов, возникающих в течение одного года лечения ЛП Баклофен в 8,3 раз выше по сравнению с аналогичными затратами на препаратах ботулинического токсина типа А. Наиболее затратными побочными эффектами с учетом высокой частоты возникновения для ЛП Баклофен являются синдромы головокружения, недержание мочи, травмы вследствие слабости мышц и судорожный синдром.

Анализ затрат на стационарное, амбулаторно-поликлиническое лечение и санаторно-курортное лечение спастичности у пациентов с ДЦП

Расчет затрат на оказание медицинской помощи состоял из определения сумм расходов на первичную медико-санитарную помощь в амбулаторных условиях/условиях дневного стационара, на специализированную медицинскую помощь в условиях стационара и санаторно-курортную помощь в условиях санаторно-курортных организаций [131].

Для стационарного и амбулаторно-поликлинического лечения были выделены следующие составляющие:

- Медицинские услуги для диагностики заболевания, состояния
- Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением
- Фармакотерапия
- Стоимость койко-дней

Для определения затрат на санаторно-курортное лечение рассчитали стоимость восстановительного лечения и среднюю цену путевки в санатории лечебно-восстановительного профиля на территории РФ.

Стоимость затрат на первичную медико-санитарную помощь в амбулаторно-поликлинических условиях/условиях дневного стационара вычисляли по формуле (10) (Приложение А):

$Cost_{\text{амб-пол/дн.стац.}} =$

$$(\Sigma_{\text{диагн}}(1 \times 1 \times 175,52 + \dots + 0,8 \times 1 \times 1500) + \Sigma_{\text{лечение}}(1 \times 2 \times 85,18 + \dots + 0,3 \times 10 \times 51,06) + \Sigma_{\text{фармакотерапия}}(0,4 \times 125 \times 0,0474 + \dots + 1 \times 4304 \times 27,9077)) + (21 \times 1016,19) = 4\,331 + 39\,614 + 15\,746 + 21\,340 = 81\,031 \text{ руб.}$$

Таблица 22

Результаты анализа затрат на оказание первичной медико-санитарной помощи в амбулаторно-поликлинических условиях/условиях дневного стационара на протяжении одного года пациентам с ДЦП, из расчета на одного ребенка, руб.

	Диагностика	Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением	Фармакотерапия (без Б-ТА и МЦД)	Пребывание в дневном стационаре отделения восстановительного лечения детей (из расчета на 21 день)
Прием (осмотр, консультация) и наблюдение врача-специалиста	2041	1 898	15 746	21 340
Лабораторные методы исследования	491	19		
Инструментальные методы исследования	299	4		
Иные методы исследования	1500	1500		
Немедикаментозные методы профилактики, лечения и медицинской реабилитации	-	36 192		
Общие затраты	4331	39 614		
Всего	81 031			

Согласно проведенным расчетам (таблица 22) установили, что наибольшую долю в структуре затрат на оказание первичной медико-санитарной помощи в амбулаторно-поликлинических условиях/условиях дневного стационара на протяжении одного года пациентам с детским церебральным параличом занимают медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением. В частности, немедикаментозные методы профилактики, лечения и медицинской

реабилитации составляют 44,7% в общей структуре расходов. Доля затрат на фармакотерапию и пребывание в дневном стационаре отделения восстановительного лечения детей составляет 19,4% и 26,3% соответственно.

Затраты на специализированную медицинскую помощь пациентам с ДЦП в фазе реабилитации в условиях стационара вычисляли по формуле (12) (Приложение Б):

$$\text{Cost}_{\text{стационар}} = (\Sigma_{\text{диагн}} (1 \times 1 \times 70,17 + \dots + 0,8 \times 1 \times 1500) + \Sigma_{\text{лечение}} (1 \times 2 \times 41,07 + \dots + 0,8 \times 1 \times 1500) + \Sigma_{\text{фармакотерапия}} (0,4 \times 125 \times 0,05 + \dots + 0,9 \times 21 \times 100) + (1944 \times 21) = 4\,380 + 49\,263 + 17\,926 + 40\,824 = 112\,393 \text{ руб.}$$

Таблица 23

Результаты анализа затрат на оказание специализированной медицинской помощи в фазе реабилитации в условиях стационара на протяжении одного года пациентам с ДЦП, из расчета на одного ребенка, руб.

	Диагностика	Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением	Фармакотерапия (без Б-ТА и МЦД) и виды лечебного питания	Пребывание в отделении восстановительного лечения (медицинской реабилитации) неврологического профиля (из расчета на 21 день)
Прием (осмотр, консультация) и наблюдение врача-специалиста	1 709	2 234	17 926	40 824
Наблюдение и уход за пациентом медицинскими работниками со средним профессиональным образованием	-	2 604		
Лабораторные методы исследования	191	38		
Инструментальные методы исследования	830	62		
Иные методы исследования	1 650	1 650		
Немедикаментозные методы профилактики, лечения и медицинской реабилитации	-	42 675		
Общие затраты	4380	49 263		
Всего	112 393			

Согласно проведенным расчетам установили, что наибольшую долю в структуре затрат на оказание специализированной медицинской помощи в фазе реабилитации в условиях стационара на протяжении одного года пациентам с детским церебральным параличом занимают медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением (43,8%). Затраты на пребывание в отделении восстановительного лечения (медицинской реабилитации) неврологического профиля и фармакотерапию (без БТ-А и МЦД) с учетом обеспечения лечебным питанием составляют 36,3% и 15,9% соответственно от общего значения затрат.

Согласно формуле (15) были определены значения стоимости санаторно-курортного лечения пациента с ДЦП в условиях здравоохранения Российской Федерации:

$$\text{Cost}_{\text{санаторно-курорт.}} = (1174,80 \times 21) + (1\,837,50 \times 21) = 63\,242 \text{ руб.}$$

Расчеты проводили на период в 21 день с учетом получения путевок как для ребенка, так и для родителя/опекуна.

По итогам анализа медицинских затрат выявили, что наиболее значительной статьей расходов являются затраты на оказание специализированной медицинской помощи в фазе реабилитации в условиях стационара на протяжении одного года.

Анализ затрат на ортопедо-хирургическое лечение контрактур и деформаций

Первым этапом анализа затрат на ортопедо-хирургическое лечение контрактур и деформаций было определение расходов на проведение стандартных ортопедических операций. Для этого были изучили данные раздела «Устранение дефектов и деформаций методом кожной и сухожильно-мышечной пластики» Программы государственных гарантий (ПГГ). В итоге, сумма затрат составила 176 430 руб. на единицу объема высокотехнологичной медицинской помощи [31].

При определении затрат на многоуровневые одномоментные операций были суммированы затраты на такие виды вмешательств, как корригирующие

остеотомии костей нижних конечностей (123 357 руб.) и реконструктивно-пластические хирургические вмешательства на костях стопы, с использованием ауто- и аллотрансплантатов, имплантатов, остеозамещающих материалов, металлоконструкций (176 430 руб.) и устранение дефектов и деформаций методом кожной и сухожильно-мышечной пластики, костной ауто- и аллопластики с использованием наружных и внутренних фиксаторов (176 430 руб.). Всего, затраты на одномоментные многоуровневые операции составили 476 217 руб [47].

При проведении расчетов были учтены данные о различиях в частоте возникновения контрактур и, следовательно, необходимости в проведении ортопедо-хирургического лечения. Затраты на проведение ортопедических операций для каждой группы пациентов были рассчитаны с использованием формулы (16):

$$\text{Cost}_{\text{ортопед-хирург.лечение+Диспорт®}} = 7\% \times [(0,95 \times 176\,430) + (476\,217 \times 0,05)] = 13\,399 \text{ руб.}$$

$$\text{Cost}_{\text{ортопед-хирург.лечение+Ботокс®}} = 10\% \times [(0,95 \times 176\,430) + (476\,217 \times 0,05)] = 19\,142 \text{ руб.}$$

$$\text{Cost}_{\text{ортопед-хирург.лечение+баклофен}} = 52\% \times [(0,95 \times 176\,430) + (476\,217 \times 0,05)] = 99\,538 \text{ руб.}$$

Данные значения свидетельствуют о меньшем значении затрат, связанных с проведением ортопедо-хирургических операций на препаратах БТ-А по сравнению с баклофеном за счет более низкой частоты возникновения контрактур.

Анализ не прямых затрат на лечение пациентов со спастическими формами детского церебрального паралича

Первым этапом анализа не прямых затрат было получение актуальных данных о социальной помощи государства пациентам с ДЦП и их родителям (опекунам). В результате были выделены две основные группы не прямых затрат:

- Затраты на выплату пенсий по инвалидности
- Затраты на выплату пособий по уходу за детьми-инвалидами

Размер социальной пенсии для детей-инвалидов был определен согласно статье 18 Федерального закона от 15.12.2001 года № 166-ФЗ «О государственном пенсионном обеспечении в Российской Федерации» и составлял 11903,51 руб [29]. Согласно данной статье единовременные денежные выплаты составляли 2527,06 руб., а денежный эквивалент Набора социальных услуг, вычитаемый из ЕДВ равнялся 1048,97 руб. Согласно Указу Президента РФ от 26.02.2013 № 175 «О ежемесячных денежных выплатах неработающим трудоспособным лицам, осуществляющим уход за ребенком-инвалидом в возрасте до 18 лет или инвалидом с детства I группы» размер пособия по уходу за детьми-инвалидами равнялся 5500 руб [30].

Далее были проведены расчеты на год на одного пациента с использованием формул (17) и (18):

$$\text{Cost}_{\text{пенсии по инвалидности}} = [11903,51 + (2527,06 - (807,94 + 124,99 + 116,04))] \times 12 = 160\,579 \text{ руб. (17)}$$

$$\text{Cost}_{\text{пособия по уходу за детьми-инвалидами}} = 5500 \times 12 = 66\,000 \text{ руб. (18)}$$

На заключительном этапе анализа затрат на основании полученных значений и с использованием формулы (1) были рассчитаны итоговые результаты применительно к исследуемым методам терапии спастичности у пациентов с ДЦП.

$$\text{Cost}_{\text{ДЦП Диспорт}} = 52\,548 + 9\,396 + 81\,031 + 112\,393 + 63\,242 + 13\,399 + 160\,579 + 66\,000 = 558\,588 \text{ руб. (1)}$$

$$\text{Cost}_{\text{ДЦП Ботокс}} = 66\,264 + 9\,522 + 81\,031 + 112\,393 + 63\,242 + 19\,142 + 160\,579 + 66\,000 = 578\,173 \text{ руб. (1)}$$

$$\text{Cost}_{\text{ДЦП Баклофен}} = 6\,480 + 78\,321 + 81\,031 + 112\,393 + 63\,242 + 99\,538 + 160\,579 + 66\,000 = 667\,584 \text{ руб. (1)}$$

Результаты анализа затрат представлены в таблице 24.

Результаты анализа затрат на одного пациента со спастическими формами ДЦП при использовании Диспорта, Ботокса и Баклофена на временной горизонт в 1 год

Затраты (руб)	Диспорт®	Ботокс®	Баклофен
Лекарственная терапия препаратами ботулинического токсина типа А или баклофеном	52 548	66 264	6 480
Коррекция побочных эффектов, вызванных лекарственной терапией препаратами ботулинического токсина типа А или миорелаксантами центрального действия	9 396	9 522	78 321
Стационарная медицинская помощь	112 393	112 393	112 393
Амбулаторно-поликлиническая медицинская помощь, в том числе в условиях 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 оперативных вмешательств	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

Затраты на оказание медицинской помощи на стационарном этапе в группе Диспорта® оказались меньше по сравнению с аналогичными затратами в группе Ботокса® и Баклофена. Это объясняется тем, что применение Диспорта®

ассоциируется с меньшей частотой возникновения контрактур и, следовательно, с менее выраженной необходимостью проведения ортопедо-хирургических вмешательств по сравнению с другими лекарственными препаратами.

Следует отметить, что стоимость курсовой терапии ЛП ботулинического токсина А в течение года значительно выше по сравнению с терапией миорелаксантом центрального действия баклофен, в то же время затраты на купирование побочных эффектов баклофена существенно выше по сравнению с аналогичной группой затрат для Диспорта® и Ботокса®.

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 (рисунки 18 и 19).

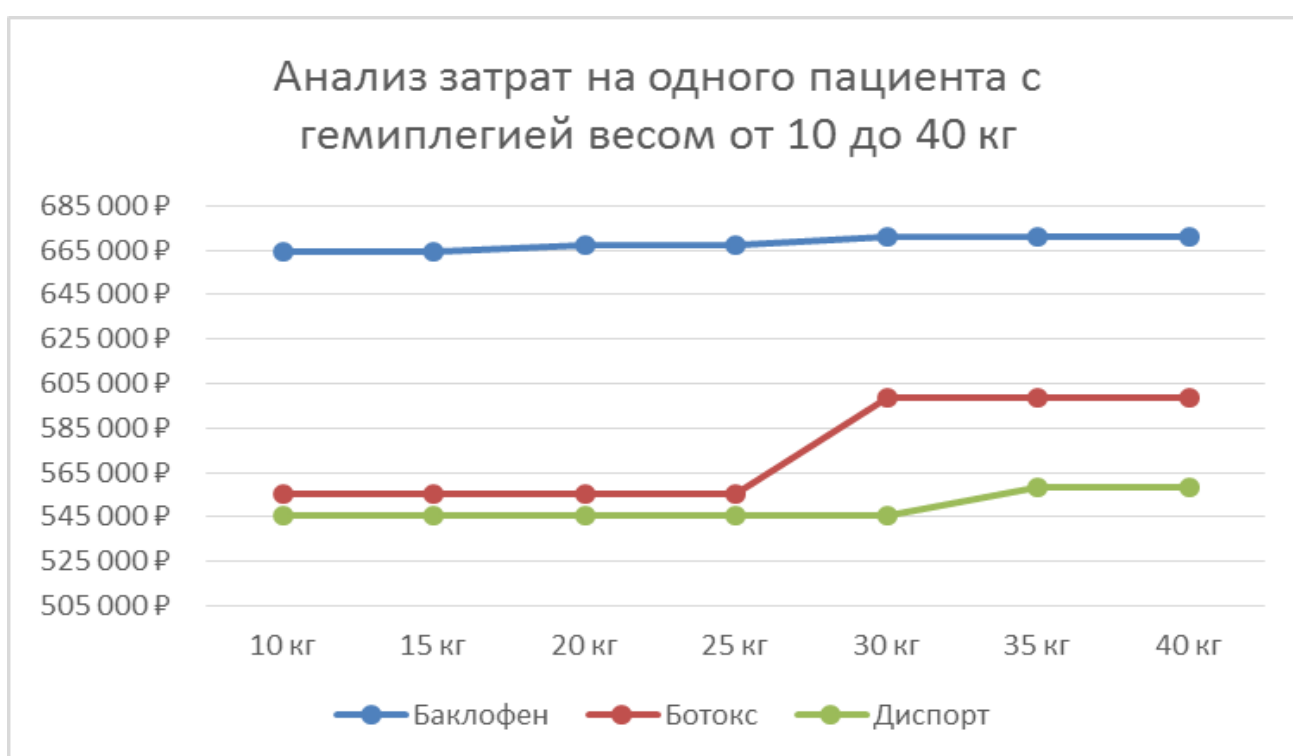


Рис. 18– Сравнительный анализ затрат на терапию одного пациента от 2 до 14 лет с гемиплегической формой церебрального паралича

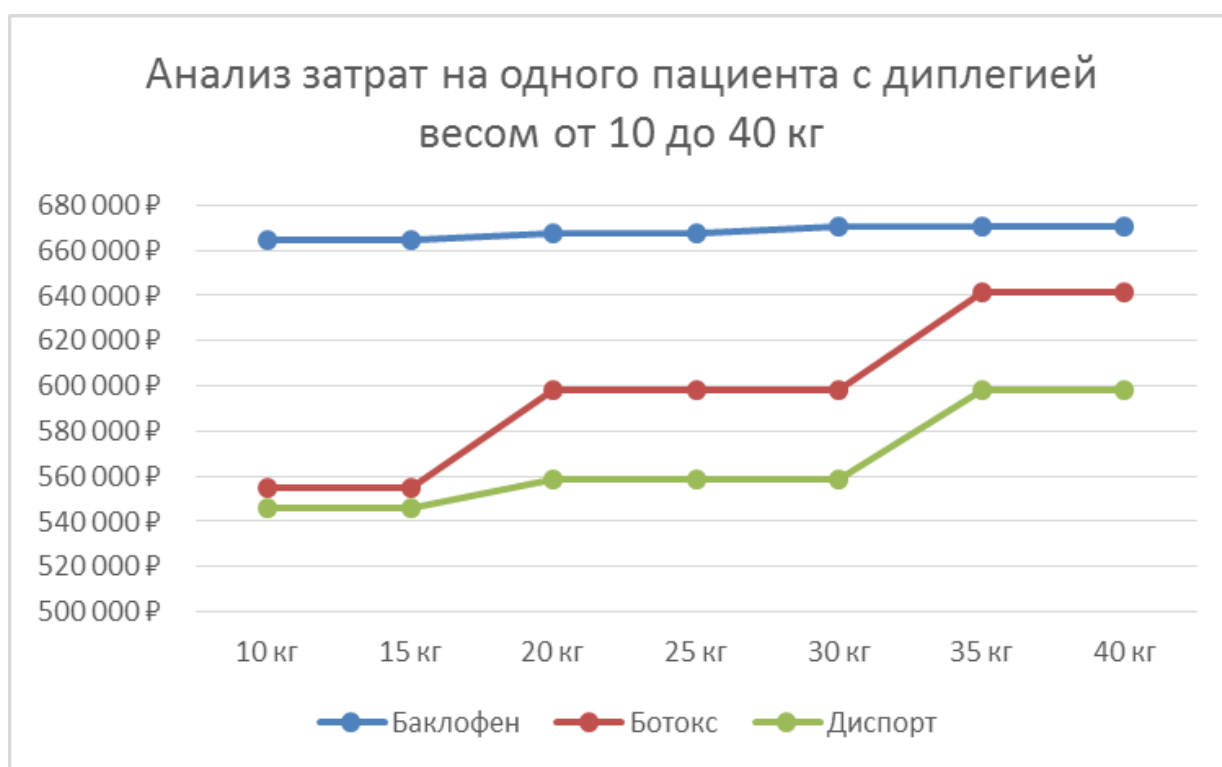


Рис. 19 – Сравнительный анализ затрат на терапию одного пациента весом от 10 до 40 кг с диплегической формой церебрального паралича

На основании представленных на рисунках 19 и 20 данных можно утверждать, что вне зависимости от веса пациента и формы церебрального паралича терапия ЛП Диспорт остается самой экономичной по сравнению с Ботоксом и Баклофеном.

В соответствии с целью и задачами данного исследования после получения результатов анализа эффективности терапии и оценки значения общих затрат на терапию спастичности у пациентов с ДЦП была проведена оценка сравниваемых ЛП с использованием анализа «затраты-эффективность», анализа «влияния на бюджет» и анализа чувствительности.

4.4. Анализ «затраты-эффективность», анализ «влияния на бюджет», анализ чувствительности при терапии спастического синдрома у пациентов с ДЦП и оценка экономического бремени спастического синдрома у пациентов с ДЦП

Для проведения фармакоэкономического анализа была построена модель «дерево решений» (рисунок 20), в которой каждая ветвь представляла собой

выбор определенной схемы терапии спастичности у пациентов с ДЦП. Данная ветвь заканчивалась достижением клинического результата лечения – снижение спастичности или возникновения ортопедических осложнений (контрактур и деформаций), приводящих к необходимости проведения хирургического вмешательства. Вероятности данных событий были взяты из результатов анализ эффективности, описанного в главе 2.



Рис.20 – Модель «дерево решений» при терапии спастичности у пациентов с ДЦП

Анализ «затраты-эффективность»

Основанием для выбора метода анализа «затраты – эффективность» были различия в эффективности медицинских технологий, полученные в исследованиях с высоким и средним уровнем достоверности. В связи с этим метод, сопоставлявший клиническую эффективность рассматриваемых схем лечения с соответствующими затратами на эти медицинские технологии, явился наиболее корректным.

Расчеты проводились отдельно для каждого ЛП с учетом значений снижения спастичности по МШЭ на конец третьего месяца терапии и частоты

возникновения ортопедических осложнений, которые приводят к необходимости проведения ортопедо-хирургических операций [133].

На первом этапе результат анализа «затраты-эффективность» был выражен в виде коэффициента «затраты-эффективность» (cost-effectiveness ratio), представлявшего собой значения относительных затрат для достижения снижения спастичности на 1 балл по МШЭ. Сравнительный анализ полученных коэффициентов «затраты-эффективность» позволил сделать вывод о том, какая из исследуемых схем терапии являлась доминирующей с точки зрения фармакоэкономического анализа, т.е. будет ассоциируется с наименьшими затратами для достижения снижения спастичности на 1 балл по МШЭ. Расчеты проводились с учетом данных, полученных на конец первого года терапии по формуле (20), графическое отображение результатов приведено на рисунке 21:

$$\text{CER Диспорт®} = 558\,588 / 0,86 = 649\,521 \text{ руб/балл по МШЭ}$$

$$\text{CER Ботокс®} = 578\,173 / 0,81 = 713\,794 \text{ руб/балл по МШЭ}$$

$$\text{CER Баклофен} = 667\,584 / 0,53 = 1\,259\,592 \text{ руб/балл по МШЭ}$$

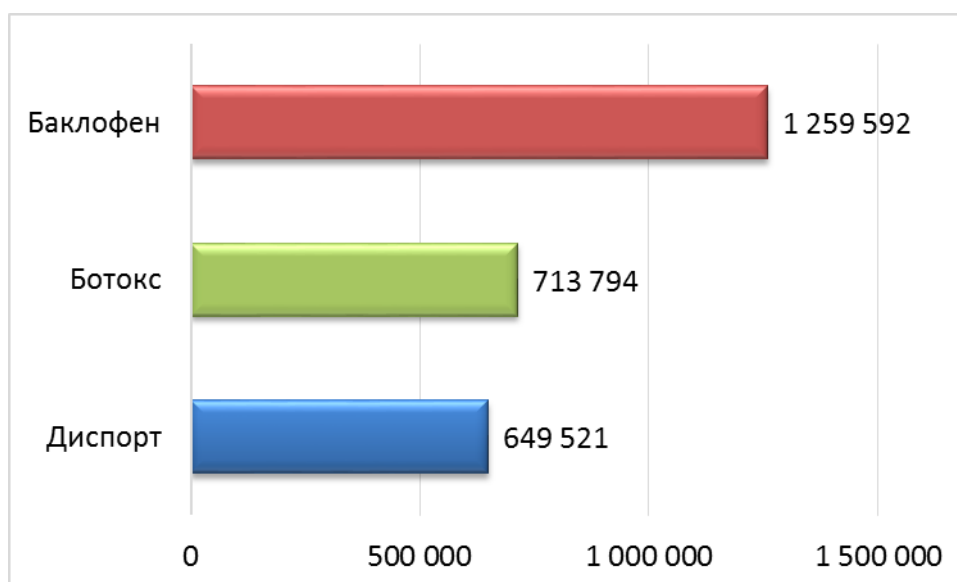


Рис. 21– Результаты анализа «затраты-эффективность» по критерию «снижение спастичности по модифицированной шкале Эшфорта»

Как видно из представленных на рисунке 20 данных затраты на достижение снижения спастичности на 1 балл по МШЭ на конец первого года терапии явились наименьшими для пациентов, получающих ЛП Диспорт® и наибольшими для пациентов, получающих Баклофен. Ботокс® является более затрато-эффективной альтернативой по сравнению со стандартной терапией, но при этом уступает по этому показателю Диспорту®.

На втором этапе был проведен анализ «затраты-эффективность» с использованием данных о частоте возникновения ортопедических осложнений, которые приводят к необходимости проведения ортопедо-хирургических операций. При этом учитывали средние значения долей пациентов без возникновения ортопедических осложнений, которые приводят к необходимости проведения ортопедо-хирургических операций у пациентов в возрасте от двух до четырнадцати лет.

Расчеты были проведены по формуле (21), графическое выражение результатов приведено на рисунке 21:

$$CER = \text{Cost}_{\text{ДЦП}} / (100\% - \text{Ч}_{\text{контрактур и деформаций}})$$

$CER \text{ Диспорт®} = 558\,588 / 93\% = 600\,632 \text{ руб/\% пациентов без ортопедических осложнений}$

$CER \text{ Ботокс®} = 578\,173 / 90\% = 642\,414 \text{ руб/\% пациентов без ортопедических осложнений}$

$CER \text{ Баклофен} = 667\,584 / 48\% = 1\,390\,800 \text{ руб/\% пациентов без ортопедических осложнений}$

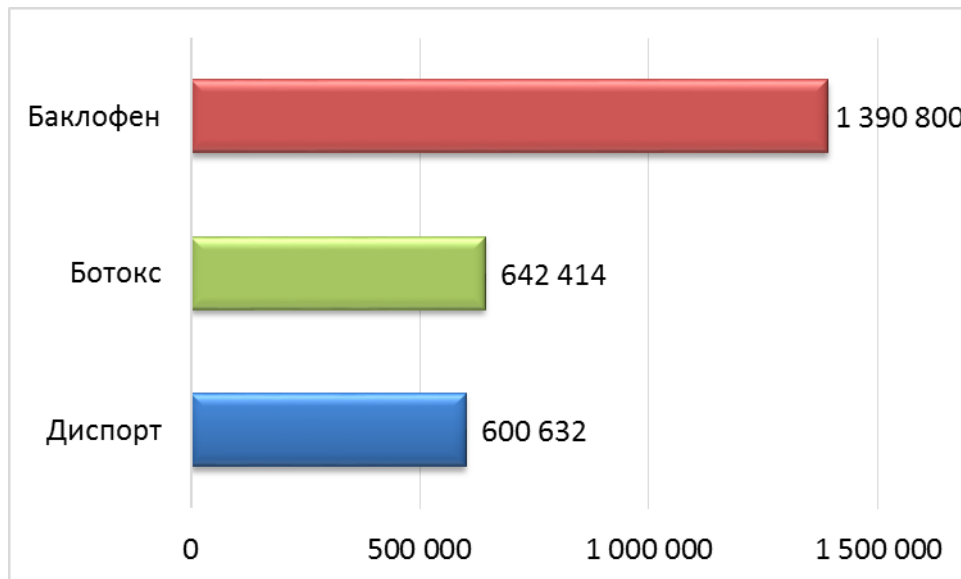


Рис. 22 – Результаты анализа «затраты-эффективность» по критерию «частота возникновения ортопедических осложнений, приведших к необходимости проведения ортопедо-хирургических операций»

Также были проведен анализ «затраты-эффективность» с помощью многофакторного подхода к оценке затрат на терапию пациентов с ДЦП (рисунок 23 и 24) с учетом пола, веса, возраста, тяжести спастичности и формы церебрального паралича.

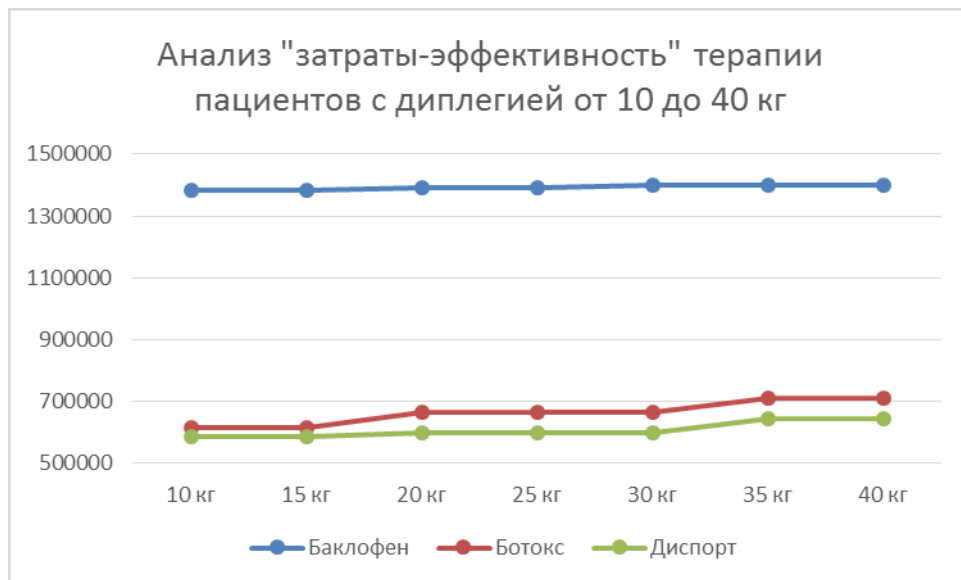


Рис. 23 - Результаты анализа «затраты-эффективность» с использованием критерия «частота возникновения ортопедических осложнений, приведших к необходимости проведения ортопедо-хирургических операций» для пациентов от 10 до 40 кг с диплегией

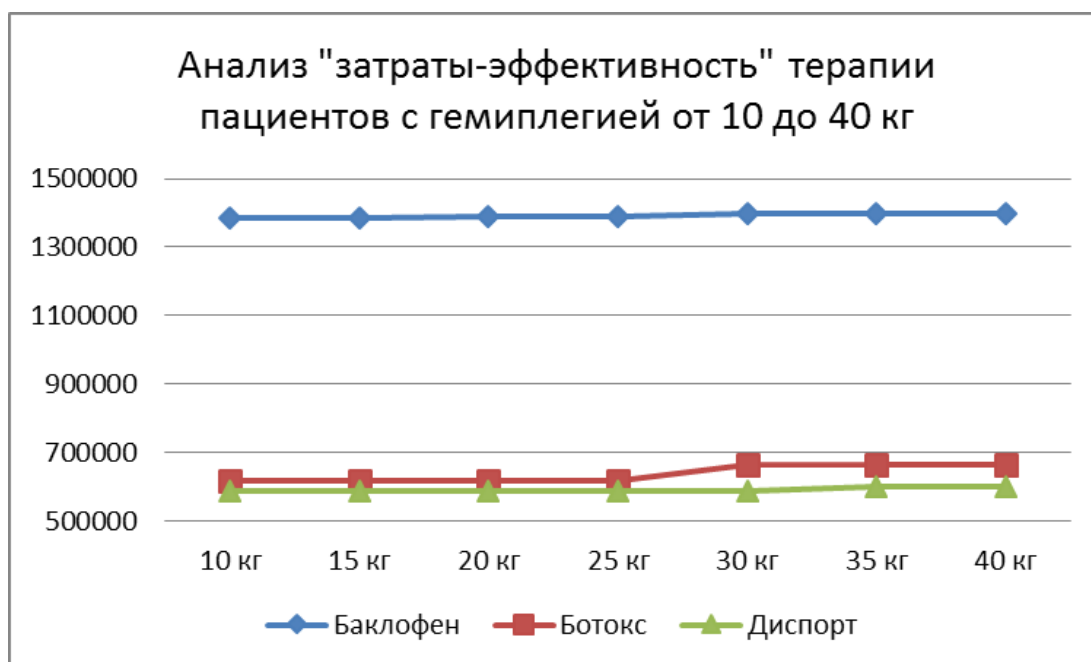


Рис.24 -Результаты анализа «затраты-эффективность» с использованием критерия «частота возникновения ортопедических осложнений, приведших к необходимости проведения ортопедо-хирургических операций» для пациентов от 10 до 40 кг с гемиплегией

Данные на рисунках 23 и 24 свидетельствуют о том, что затраты на профилактику ортопедических осложнений, которые приводят к необходимости проведения ортопедо-хирургических операций, являются наименьшими для пациентов, получающих ЛП Диспорт® и наибольшими для пациентов, получающих Баклофен вне зависимости от веса и формы СС у пациентов с ДЦП.

В итоге, по результатам анализа «затраты-эффективность» двух критериев эффективности, отражающих как клинический, так и экономический аспект терапии спастичности у пациентов с ДЦП был получен единый фармакоэкономический результат – доминирование схемы лечения ЛП Диспорт® по сравнению с ЛП Ботокс® и ЛП Баклофен. Также при расчетах по двум критериям эффективности сохранялось фармакоэкономическое доминирование ЛП Ботокс® по сравнению с ЛП Баклофен [86].

Анализ чувствительности

Для проверки результатов фармакоэкономического исследования на предмет стабильности и валидности полученных данных был проведен однофакторный анализ чувствительности, в ходе которого были определяли степень влияния на результат анализа «затраты-эффективность» следующих показателей:

- Стоимость упаковки ЛП Диспорт®;
- Стоимость упаковки ЛП Ботокс®;
- Затраты на купирование побочных явлений ЛП Баклофен;
- Эффективность ЛП Баклофен, выраженная в снижении спастичности по МШЭ.

Графическое изображение полученных результатов представлено на рисунке 25.

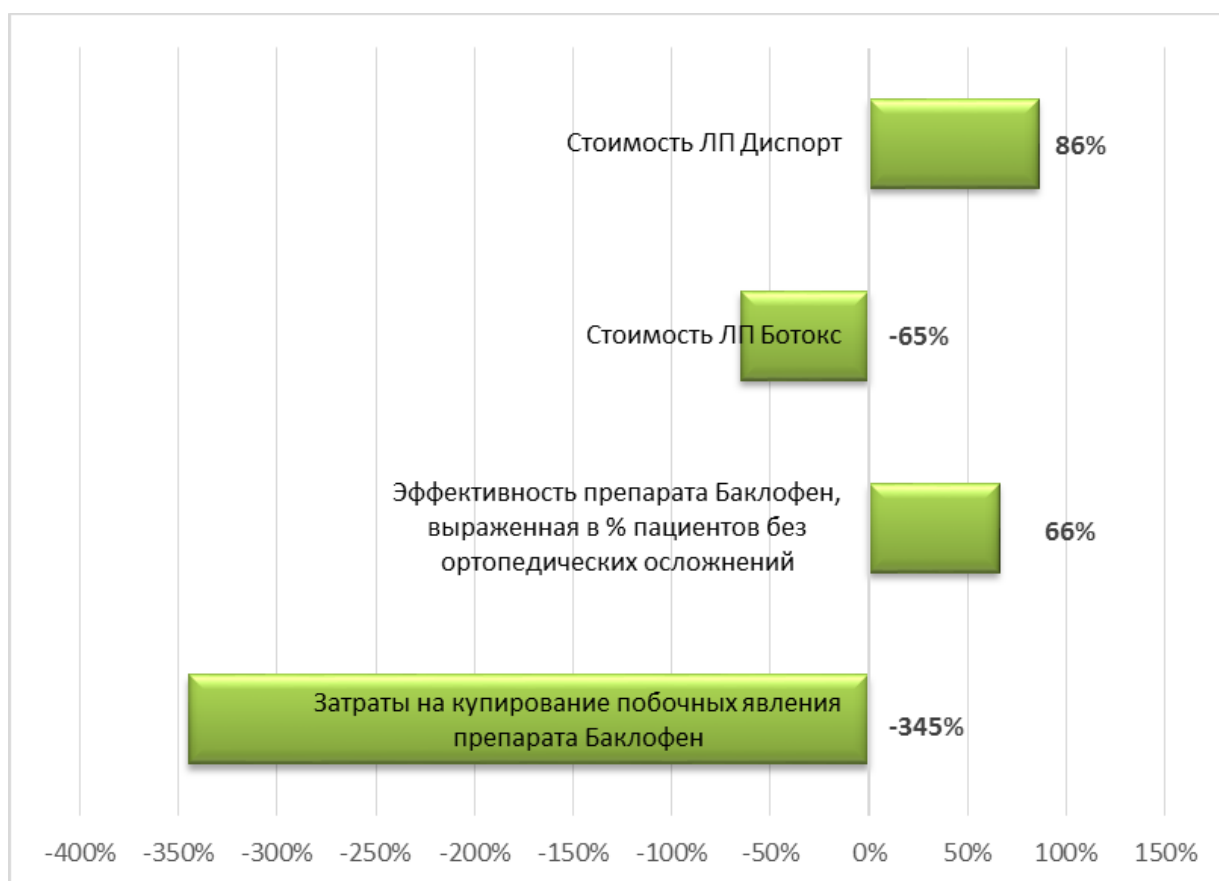


Рис. 25—Результаты однофакторного анализа чувствительности по коэффициентам «затраты-эффективность»

В итоге было выявлено, что результаты фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» терапии спастичности у пациентов с ДЦП являются стабильными, так как выдерживают десятипроцентный порог изменения исходных сопоставляемых параметров. Полученный в исследовании

фармакоэкономический результат, а именно доминирование ЛП Диспорт® с точки зрения анализа «затраты-эффективность» сохранялось при следующем изменении параметров:

- Повышение стоимости упаковки ЛП Диспорт® на 86%
- Снижение стоимости упаковки ЛП Ботокс® на 65%
- Снижение затрат на купирование побочных явлений ЛП Баклофен на 345%
- Повышение эффективности ЛП Баклофен на 66%

Также однофакторный анализ чувствительности был использован для оценки результатов анализа «влияния на бюджет» для следующих показателей:

- Стоимость упаковки ЛП Диспорт®
- Стоимость упаковки ЛП Ботокс®
- Снижение затрат на купирование побочных явлений ЛП Баклофен

Графическое изображение полученных результатов представлено на рисунке 26.

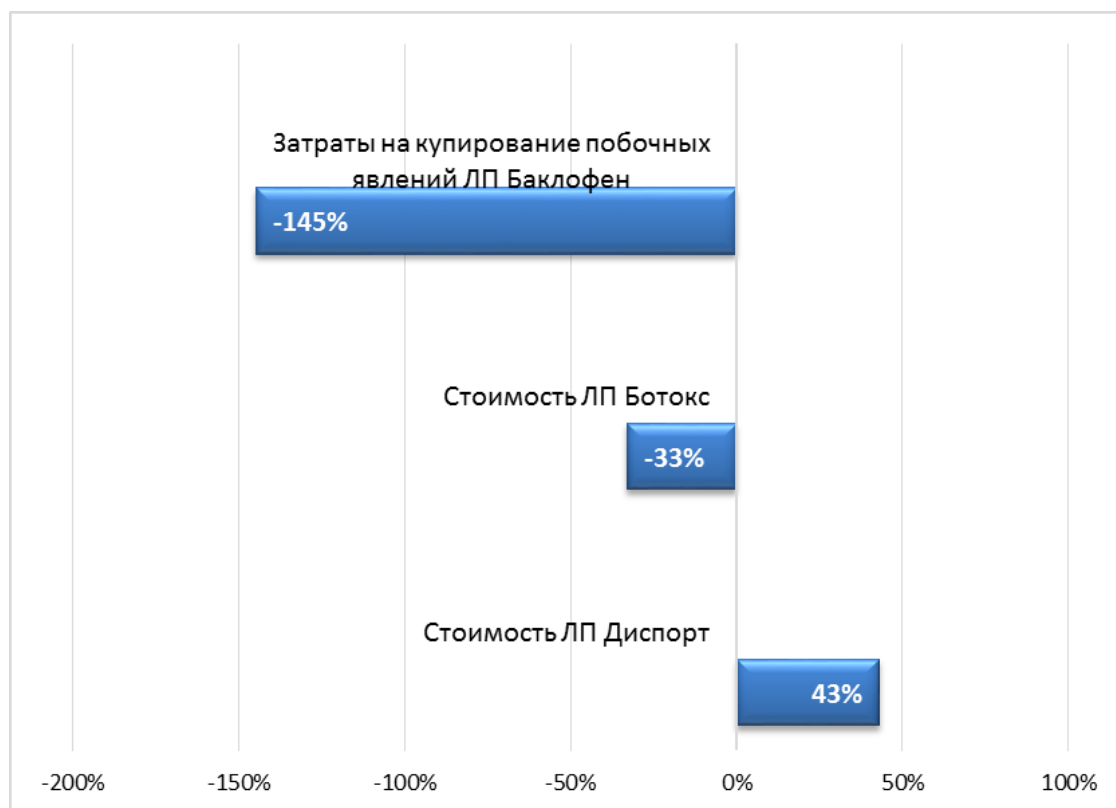


Рис. 26– Результаты однофакторного анализа чувствительности по результатам анализа «влияния на бюджет»

В результате было определено, что результаты фармакоэкономического анализа «влияния на бюджет» терапии спастичности у пациентов с ДЦП являются стабильными, так как выдерживают десятипроцентный порог изменения исходных сопоставляемых параметров.

Полученный в исследовании фармакоэкономический результат, а именно доминирование ЛП Диспорт®, с точки зрения анализа «влияния на бюджет», сохранялся при следующем изменении параметров:

- Повышение стоимости упаковки ЛП Диспорт® на 43%
- Понижение стоимости упаковки ЛП Ботокс® на 33%
- Снижение затрат на купирование побочных явлений ЛП Баклофен на 145%

Анализ «влияния на бюджет»

С целью определения последствий внедрения исследуемых ЛП для лечения спастичности у пациентов с ДЦП в денежном выражении был проведен анализ «влияния на бюджет». Расчет указанных экономических последствий проводился на временной горизонт в 1 год в пересчете на одного пациента и на общую популяцию детей до четырнадцати лет со спастическими формами ДЦП в Российской Федерации, равную 65 846 больным. Расчеты проводились по формуле 23:

$$ВИА_{дцп} = (S_{дцп} \text{ Ботокс®} \times 1 \times 1) - (S_{дцп} \text{ Диспорт®} \times 1 \times 1) = (66\,264 + 9\,522 + 81\,031 + 112\,393 + 63\,242 + 19\,142 + 160\,579 + 66\,000) - (52\,548 + 9\,396 + 81\,031 + 112\,393 + 63\,242 + 13\,399 + 160\,579 + 66\,000) = 578\,173 - 558\,588 = 19\,585 \text{ руб.}$$

$$ВИА_{дцп} = (S_{дцп} \text{ Баклофен} \times 1 \times 1) - (S_{дцп} \text{ Диспорт®} \times 1 \times 1) = (6\,480 + 78\,321 + 81\,031 + 112\,393 + 63\,242 + 99\,538 + 160\,579 + 66\,000) - (52\,548 + 9\,396 + 81\,031 + 112\,393 + 63\,242 + 13\,399 + 160\,579 + 66\,000) = 667\,584 - 558\,588 = 108\,996 \text{ руб.}$$

По результатам анализа «влияния на бюджет» было установлено, что при переходе одного пациента с ЛП Диспорт® на ЛП Ботокс® достигается экономия в 19 585 руб., а при переходе с ЛП Диспорт® на ЛП Баклофен – 108 996 руб [132].

По результатам анализа «влияния на бюджет» для всей популяции пациентами со спастическими формами с ДЦП было установлено, что при потенциальном переходе всей популяции пациентов с ЛП Диспорт® на ЛП Ботокс® достигается экономия в 1 289 593 910 руб., а при переходе с ЛП Диспорт® на ЛП Баклофен – 7 176 950 616 руб.

Результаты приведены в таблице 25.

Таблица 25

Результаты анализа «влияния на бюджет» при распределении 100% пациентов с ЛП Диспорт® на ЛП Баклофен или на Ботокс®

Лекарственный препарат	Доля пациентов	Общие затраты на 1 пациента (руб.)	Общие затраты на всю популяцию (руб.)
Диспорт®	100%	558 588	36 780 785 448
Ботокс®	100%	578 173	38 070 379 358
Влияние на бюджет Диспорт®/Ботокс®		19 585 (экономия)	1 289 593 910 (экономия)
Баклофен	100%	667 584	43 957 736 064
Влияние на бюджет Диспорт®/Баклофен		108 996 (экономия)	7 176 950 616 (экономия)

На следующем этапе исследования было проведено моделирование распределения пациентов на схемах лечения при двух сценариях: текущего и моделируемого (таблица 26).

**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

Таким образом, по результатам анализа «влияния на бюджет» 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 ходе ФЭК исследования также был проведен анализ упущенных возможностей, который заключается в расчете числа потенциальных пациентов, которым можно было бы дополнительно оказать медицинскую помощь при изменении схемы лечения на наименее затратную за счет денежных средств, сэкономленных благодаря переходу с более затратной терапии.

Расчеты были проведены с использованием формулы (24):

$$L = BIA_{\text{дцп}} / Cost_{\text{дцп}}(\min) \quad (24)$$

L – результат анализа упущенных возможностей;

$BIA_{\text{дцп}}$ – результат анализа «влияния на бюджет» при лечении спастичности у пациентов с ДЦП;

$Cost_{\text{дцп}}(\min)$ – расходы на использование наименее затратной схемы лечения спастичности у пациентов с ДЦП.

В результате были получены значения анализа упущенных возможностей при потенциальном изменении распределения пациентов: увеличение доли пациентов, получающих терапию препаратом БТ-А на 50% при увеличении частоты применения Диспорта до 30%.

Расчеты проводились по формуле (24).

$$L = 2\,350\,733\,477 / 558\,588 = 4\,208 \text{ пациентов}$$

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.

Оценка экономического бремени спастического синдрома у пациентов с ДЦП

Анализ российских фармакоэкономических исследований, посвященных фармакоэкономической оценке терапии СС при ДЦП, показал, что расчет экономического бремени данного заболевания в масштабах страны ранее не становился предметом оценки отечественных ученых.

В данном исследовании расчет бремени был проведен на популяцию всех пациентов до четырнадцати лет с учетом долей больных, получающих терапию ботулиническим токсином и пероральными миорелаксантами равными 15% и 85% соответственно. Распределение между торговыми наименованиями БТ-А было принято равным. При расчете бремени ДЦП учитывали как прямые, так и не прямые затраты на горизонт в один год. В качестве источника информации о числе пациентов с ДЦП в РФ апеллировали данными Министерство здравоохранения Российской Федерации по общей заболеваемости детского населения России до 14 лет.

Расчеты проводились по формуле (25).

$$Cost_{Total_CC \text{ при ДЦП}} = \sum (Cost_{CC \text{ при ДЦП}} \times N_{CC \text{ при ДЦП}}) \times Д,$$

$\text{Cost}_{\text{Total_CC при ДЦП}} = ((558\,588 \times 0,075) + (578\,173 \times 0,075) + (667\,584 \times 0,85)) \times 65\,846 = 42\,977\,913\,015 \text{ руб.}$

В результате расчетов были получены значения о общем бремени ДЦП среди пациентов до 14 лет в размере более чем 42,9 млрд рублей в год. В совокупном бремени не прямые затраты (пенсионные выплаты и льготы) занимают около 39% расходов, однако данные значения могут возрастать ввиду потерь ВВП государства при продлении временного горизонта исследования и учета пациентов трудоспособного возраста.

По результатам исследования была разработана комплексная ФЭК модель оптимизации лекарственного обеспечения, которая позволяет получить ФЭК результат для рассматриваемых схем терапии применительно к определенным параметрам системы здравоохранения.

4.5.Разработка комплексной фармакоэкономической модели оптимизации лекарственного обеспечения больных со спастическими формами ДЦП

Комплексная ФЭК модель оптимизации лекарственного обеспечения больных со спастическими формами ДЦП представляет собой компьютерную программу на базе табличного редактора Excel 2013, входящего в пакет программ Microsoft Office 2013. Функциональные возможности данной модели позволяют проводить ФЭК анализ на федеральном и региональном уровне, а также на уровне лечебно-профилактического учреждения. На рисунке 27 представлена схема данной комплексной ФЭК модели с указанием двух блоков: фармакоэкономического (выделен зеленым) и организационно-аналитического (выделен фиолетовым). В фармакоэкономическом блоке в соответствии с программой исследования и с использованием адаптированных методов ФЭК анализа приведены результаты фармакоэкономической части диссертационного исследования. В организационно-аналитическом блоке подробно приведены результаты и источники данных для определения объемов потребления миорелаксантов и их представленности в региональных перечнях ЛЛО.

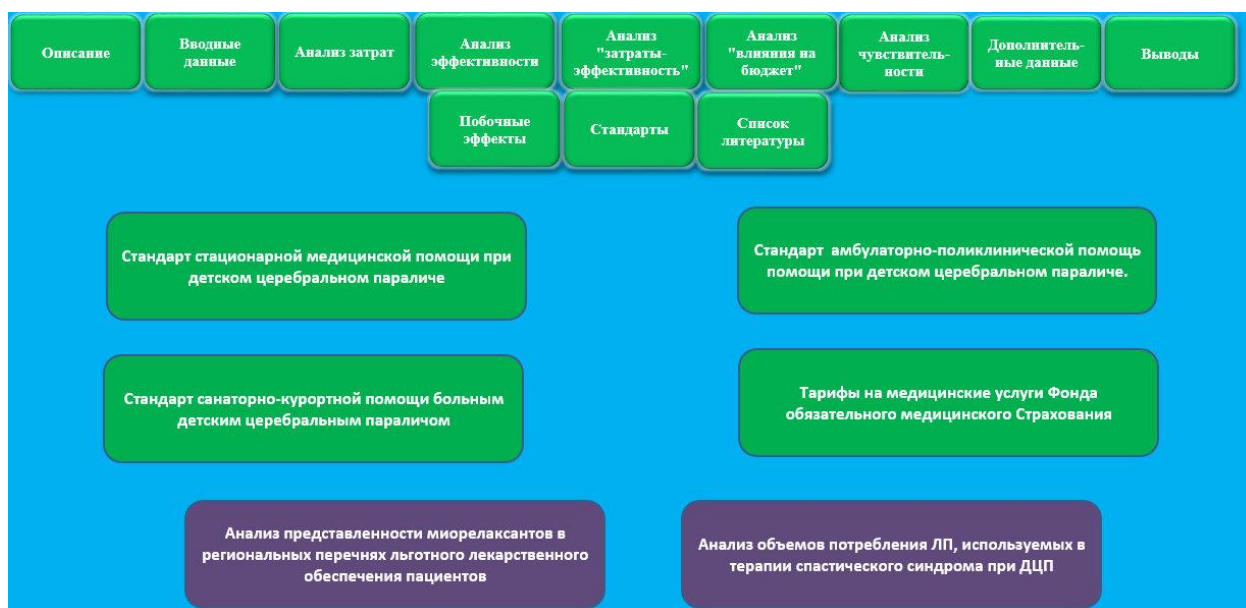


Рис. 27– Схема комплексной фармакоэкономической модели оптимизации лекарственного обеспечения больных со спастическими формами ДЦП

Стартовая страница фармакоэкономической модели, представленная на рисунке 28, содержит информацию о цели и задачах ФЭК исследования, использованных ФЭК методах, сравниваемых схемах терапии.

Комплексная фармакоэкономическая модель оптимизации лекарственного обеспечения больных со спастическими формами ДЦП

Комплексная фармакоэкономическая модель предназначена для фармакоэкономической оценки применения препаратов миорелаксантов центрального и периферического действия при лечении динамической деформации стопы, вызванной спастичностью при ДЦП у детей старше 2 лет с помощью анализа затрат, анализа "влияние на бюджет", "затраты - эффективность", анализа чувствительности, анализа упущенных возможностей. Функционал модели также позволил рассчитать общее экономическое бремя спастических форм ДЦП в РФ.

Второй блок модели включал анализ объемов потребления лекарственных средств, используемых в терапии спастического синдрома у пациентов с ДЦП и анализ представленности исследуемых ЛП в региональных перечнях ЛЛО.

В исследовании сравнивались:

- 1) Ботулинический токсин Диспорт® + стандартная терапия
- 2) Ботулинический токсин Ботокс® + стандартная терапия
- 3) Баклофен + стандартная терапия

Разработчик:
Кафедра организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики Первого МГМУ им. И.М.Сеченова
Руководитель НИР - зав. кафедрой организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики, д.фарм.н, профессор, Ягудина Р.И
Исполнитель - аспирант кафедры организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики Угрехелидзе Д.Т.

Рис. 28– Стартовая страница

В разделе «Описание» представлены основные характеристики настоящей модели – данные о целевой популяции, временном горизонте

модели, дизайне и методологии исследования, источниках и данных об эффективности, затратах, и описание пользовательского интерфейса модели (рисунок 29).



Рис.29 –Раздел «Описание»

Страница «Вводные данные» (рисунок 30) содержит элементы управления, которые позволяют выбрать необходимый регион РФ из выпадающего меню, для которого будет проведен ФЭК анализ лечения больных со спастическими формами ДЦП. На этой странице расположены поля для заполнения актуальными данными для того или иного региона, например, о численности пациентов со спастическими формами ДЦП, или о частоте применения ЛП БТ-А или Баклофена. Функционал модели позволяет персонифицировать данный инструмент принятия решений для потребностей конкретного ЛПУ, занимающегося терапией пациентов с ДЦП благодаря возможности внесения данных о весе и возрасте пациентов, количестве курсов МЦД и МПД, числе пациентов с СС при ДЦП, что позволяет получить корректные данные при оценке затрат на терапию пациентов с ДЦП в ЛПУ или в регионе в целом. Так как в данном исследовании мы изучали обширный спектр не прямых затрат, в модели предусмотрена возможность обновления данных о льготах и пенсиях больным с ДЦП и их опекунам.

Рис. 30 – Страница «Вводные данные»

Страница «Результаты» демонстрирует количественные показатели ФЭК оценки применения ЛП БТ-А и Баклофена в терапии спастичности у пациентов с ДЦП. В разделе «Результаты анализа затрат» (рисунок 31), в котором представлены затраты на одного пациента с ДЦП с учетом возраста и формы заболевания и на всю популяцию пациентов в РФ за год.

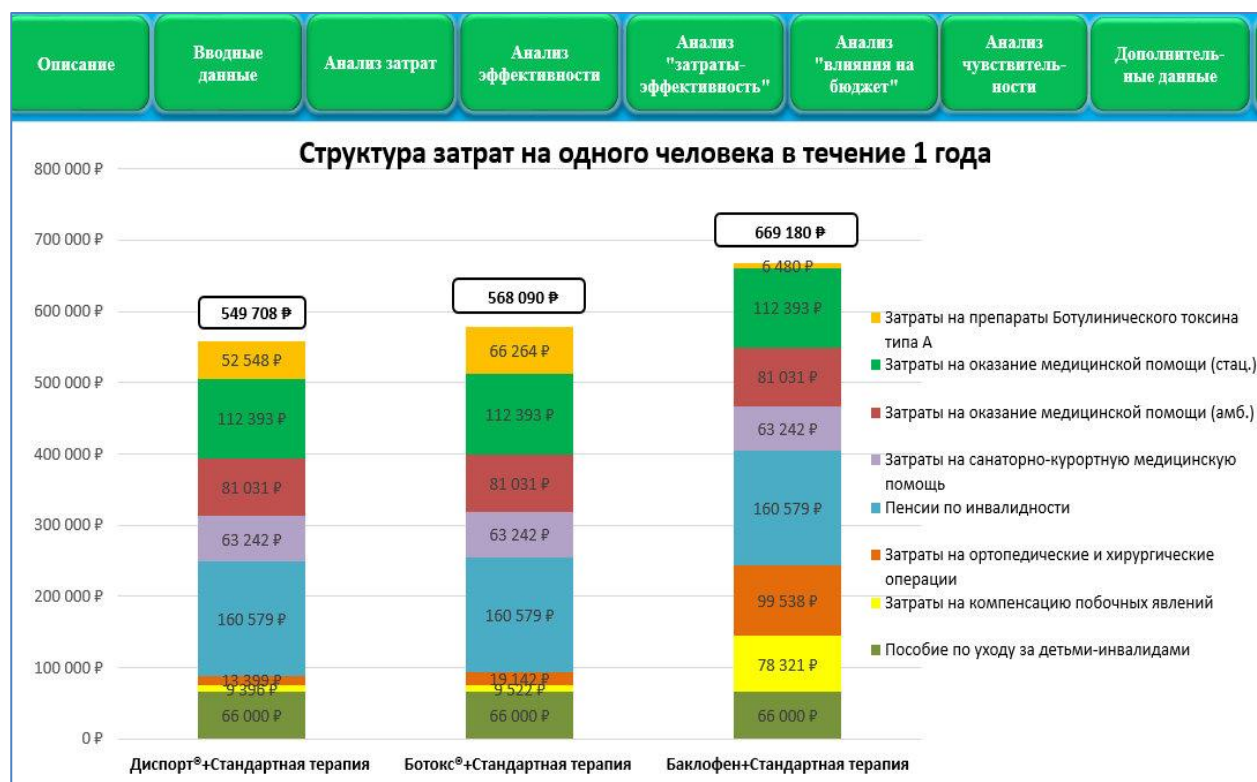


Рис.31– Раздел «Результаты анализа затрат»

Раздел «Анализ влияния на бюджет» (рисунок 32) включает элемент управления, позволяющий выбрать соотношение изучаемых миорелаксантов центрального и периферического действия, демонстрируя изменение бюджета, необходимого для лечения пациентов при соответствующих долях потребления каждого из ЛП. Использование данного вида анализа позволяет предположить каким образом внедрение новых технологий здравоохранения повлияет на имеющийся бюджет для лечения спастичности у пациентов с ДЦП.

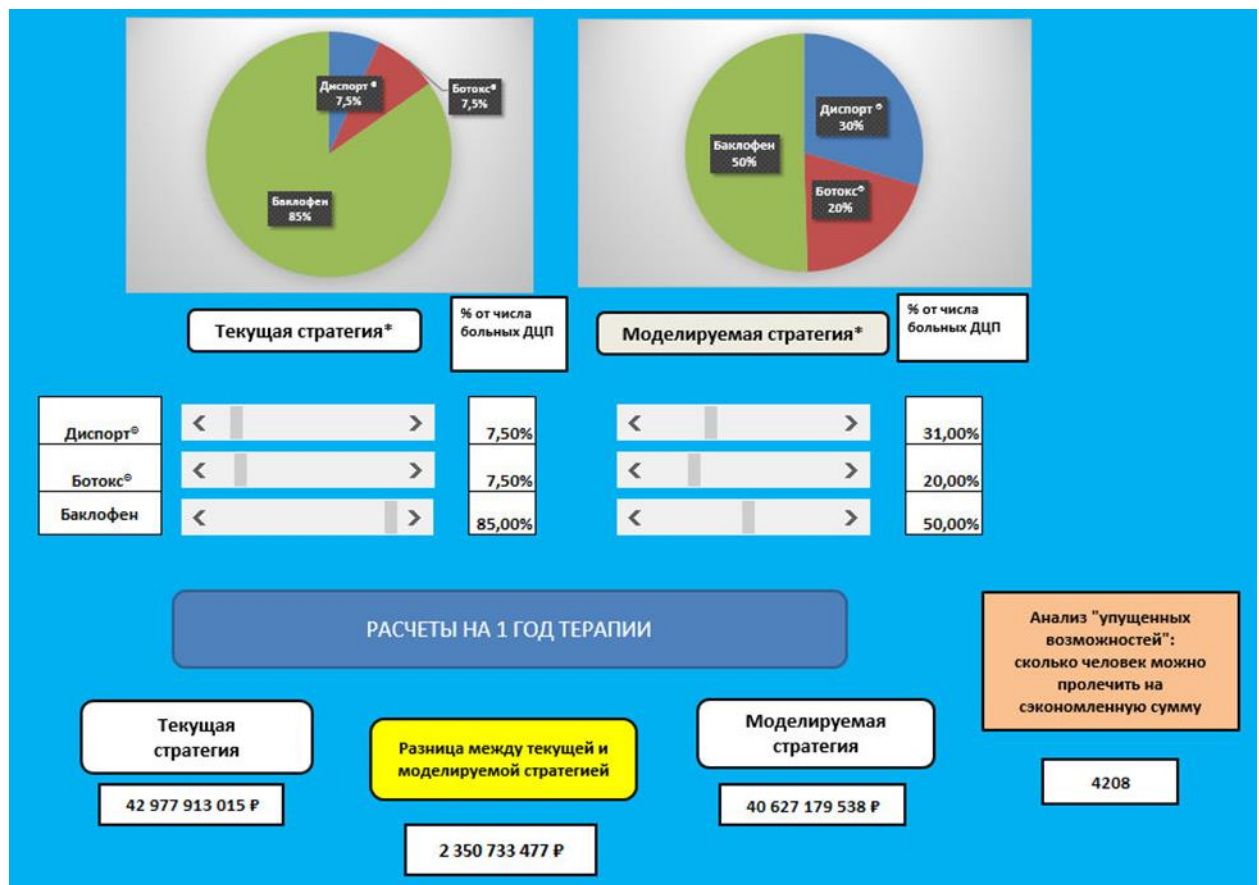


Рис. 32– Раздел «Анализ влияния на бюджет»

Раздел «Анализ «затраты-эффективность»» (рисунок 33) демонстрирует рассчитанные коэффициенты «затраты-эффективность», позволяющие определить, насколько затраты на то или иное вмешательство соответствуют его эффективности, а также выбрать наиболее предпочтительную альтернативу, при которой соотношение «затраты-эффективность» будет минимальным.

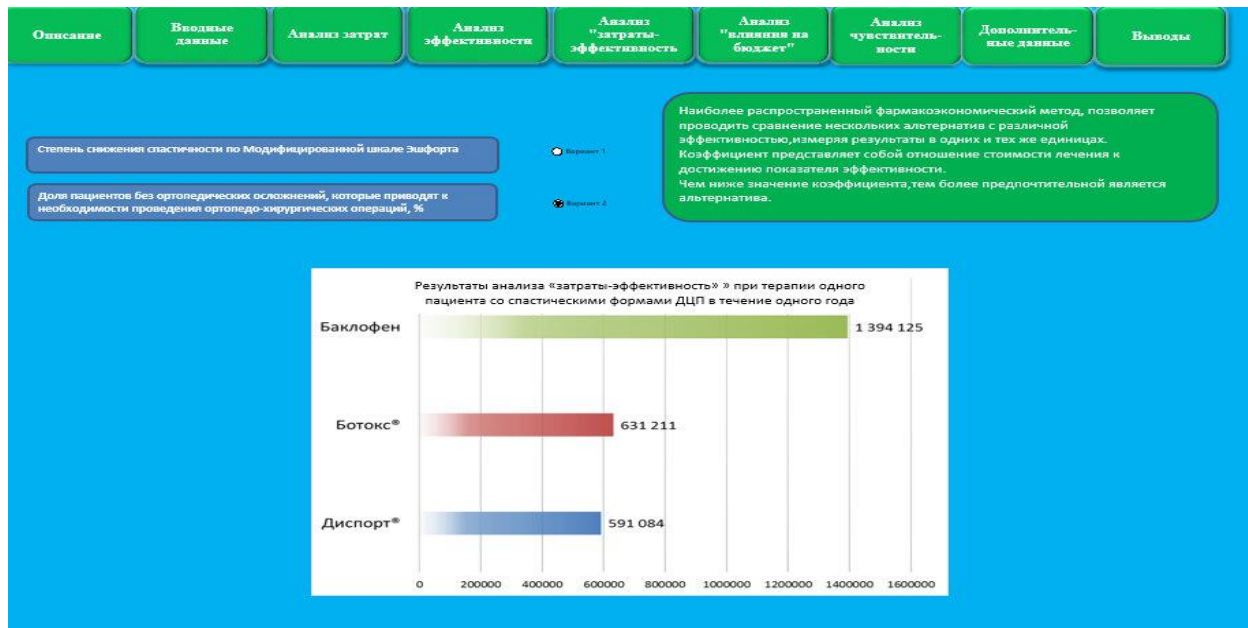


Рис. 33 – Страница «Анализ «затраты-эффективность»

На странице «Анализ чувствительности» (рисунок 34) представлены результаты анализа чувствительности, характеризующие устойчивость и стабильность полученных данных анализа «влияния на бюджет» и анализа «затраты-эффективность» в зависимости от изменения переменных параметров:

- Средняя стоимость упаковки ЛП Диспорт®;
- Средняя стоимость упаковки ЛП Ботокс®;
- Затраты на купирование побочных явлений ЛП Баклофен;
- Эффективность ЛП Баклофен, выраженная в % пациентов без ортопедических осложнений.



Рис. 34 – Страница «Анализ чувствительности»

На странице «Анализ представленности миорелаксантов в региональных перечнях льготного лекарственного обеспечения» (рис. 35) приведены результаты анализа нормативной документации ЛЛО для пациентов с СС при ДЦП, систематизированы актуальные электронные источники данных (интернет-сайты министерств здравоохранения субъектов), определено количество МНН миорелаксантов центрального и периферического действия в каждом субъекте. Функционал данного инструмента позволил выявить определить субъекты с высоким, средним и низким уровнем представленности миорелаксантов в перечнях ЛЛО.

Описание Вводные данные Анализ затрат Анализ эффективности Анализ "затраты-эффективность" Анализ "влияния на бюджет" Анализ чувствительности Дополнительные данные Выводы Анализ представленности миорелаксантов в региональных перечнях льготного лекарственного обеспечения пациентов					
№	Субъект федерации	Наименование приказа	№ приложения	Название приложения	Примечания
1	Республика Адыгея	Постановление Кабинета Министров Республики Адыгея от 25 декабря 2015 г. N 290 "О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Республике Адыгея на 2016 год"	3	Перечень лекарственных препаратов, отпускаемых населению в соответствии с перечнем групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства и изделия медицинского назначения отпускаются по рецептам врачей бесплатно, а также в соответствии с перечнем групп населения, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства отпускаются по рецептам врачей с 50-процентной скидкой	
2	Республика Башкортостан	Постановление Правительства Республики Башкортостан от 30.12.2015 № 565 Об утверждении Программы госгарантий бесплатного оказания медпомощи на 2016г.	7	Перечень лекарственных препаратов, отпускаемых населению в соответствии с перечнем групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства и изделия медицинского назначения отпускаются по рецептам врачей бесплатно за счет средств бюджета Башкортостан	
			8	Перечень лекарственных препаратов, отпускаемых населению в соответствии с перечнем групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные препараты отпускаются по рецептам врачей с 50-процентной скидкой за счет средств бюджета Башкортостан	
3	Республика Бурятия	Постановление Правительства Республики Бурятия от 30 декабря 2015 г. N 679 О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на территории республики Бурятия на 2016 год	3	Перечень лекарственных препаратов, отпускаемых населению в соответствии с перечнем групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные препараты и изделия медицинского назначения отпускаются по рецептам врачей бесплатно, а также в соответствии с перечнем групп населения, при амбулаторном лечении которых лекарственные препараты отпускаются по рецептам врачей с 50-процентной скидкой	

Рис. 35 – Страница «Анализ представленности миорелаксантов в региональных перечнях льготного лекарственного обеспечения»

Таким образом, разработанная модель позволит в дальнейшем реализовать мероприятия по повышению доступности и качества лекарственного обеспечения пациентов СС при ДЦП, а также разрабатывать учебно-методические материалы для дополнительного образования специалистов в области здравоохранения.

Заключение по главе 4

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 ДЦП. 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. С точки зрения ТН, терапия ЛП Диспорт является наиболее экономичной по сравнению с Ботоксом и Баклофеном.

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 ДЦП показал, что схема с использованием БТ-А Диспорт® является доминантной технологией, которая характеризуется меньшими затратами за единицу эффективности, также отмечено ФЭК доминирование ЛП Ботокс® по сравнению с ЛП Баклофен. Полученные на этапе анализа «влияния на бюджет» результаты свидетельствуют, что при увеличении доли пациентов, получающих МПД вместо МЦД будет отмечено снижение расходов бюджетных средств. Экономическое бремя СС при ДЦП на всю популяцию пациентов превышает 42,9 млрд. руб. Непрямые затраты занимают более 39% расходов, однако данные значения могут возрастать ввиду расчета потерь ВВП государства при продлении временного горизонта исследования и учета пациентов трудоспособного возраста. По результатам ФЭК исследования была разработана комплексная ФЭК оптимизации лекарственного обеспечения, которая позволяет получить ФЭК результат для рассматриваемых схем терапии применительно к определенным параметрам системы здравоохранения.

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 непрямые 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 ФЭК модель оптимизации лекарственного обеспечения больных с СС при ДЦП, позволяющая провести автоматизированный ФЭК 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БТ-А – Ботулинический токсин типа А

ВВП – Валовой внутренний продукт

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГРЛС – Государственный реестр лекарственных средств

ДЭ – Дисциркуляторная энцефалопатия

ЕД – Единица действия

ЕДВ – Единовременная денежная выплата

ЖНВЛП – Жизненно-необходимые и важнейшие лекарственные препараты

КИ – Клиническое исследование

ЛС – Лекарственное средство

ЛП – Лекарственный препарат

ЛЛО – Льготное лекарственное обеспечение

ЛПУ – Лечебно-профилактическое учреждение

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МКФ – Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья

МНН – Международное непатентованное наименование

МПД – Миорелаксанты периферического действия

МРТ – Магнитно-резонансная томограмма

МЦД – Миорелаксанты центрального действия

МШР – Модифицированная шкала Ренкина

МШЭ – Модифицированная шкала Эшфорта

НДС – Налог на добавленную стоимость

НПТ – Наилучшая поддерживающая терапия

НСУ – Набор социальных услуг

НЯ – Нежелательное явление

ОИТиР – Отделение интенсивной терапии и реанимации

ОНЛС – Обеспечение необходимыми лекарственными средствами

ОНМК – Острые нарушения мозгового кровообращения

ПГП – Порог готовности платить

ПИТРС – Препараты, изменяющие течение рассеянного склероза

ПС – Постинсультная спастичность

РКИ – Рандомизированное контролируемое исследование

РС – Рассеянный склероз

РФ – Российская Федерация

СВК – Спастичность верхней конечности

СО – Систематическая ошибка

СП – Социальная пенсия

СКД – Средняя курсовая доза

ССД – Средняя суточная доза

США – Соединённые Штаты Америки

ТЛТ – Тромболитическая терапия

ТН – Торговое наименование

ФОМС – Фонд обязательного медицинского страхования

ФЭК – Фармакоэкономика, фармакоэкономический (-ая, -ое)

ЦНМБ – Центральная научная медицинская библиотека

ЦНС – Центральная нервная система

AUD (Australian dollar) – австралийский доллар

BIA (Budget Impact Analysis) – Анализ «влияния на бюджет»

CEA (Cost-Effectiveness Analysis) – Анализ «затраты-эффективность»

CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials) – Кокрановский центральный реестр контролируемых исследований

CER (Cost-Effectiveness Ratio) – Коэффициент «затраты-эффективность»

CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature) – Сводный индекс литературы для медицинских сестер и вспомогательного персонала

CMA (Cost-minimization analysis) – Анализ «минимизации затрат»

COI (Cost-of-illness analysis) – Анализ «стоимости болезни»

FDA (Food and Drug Administration) – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Правительства США

ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) – Международное Общество по фармакоэкономике и исследованию исходов

GMFM-66, 88 – Оценка больших моторных функций - 66, 88

GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)– Система классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций

LYG (Life years gained) – Сохраненные годы жизни

MAS (Modified Ashworth Scale) – Модифицированная шкала Эшфорта

MeSH (Medical Subject Headings) – Медицинские предметные рубрики

The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) scale – Субъективная шкала оценки астении

NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) – Национальный институт охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании

The NIH Stroke Scale (NIHSS) - Шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США

PICO (Patient-Intervention-Comparison-Outcome) – Пациент-Вмешательство-Терапия сравнения-Клинический исход

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авксентьева, М.В. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) / М.В. Авксентьева, П.А. Воробьев, В.А. Герасимов. -М., Ньюдиамед.-2000.- 80с.
2. Бадалян, Л.О. Детские церебральные параличи / Л.О.Бадалян, Л.Т.Журба, О.В.Тимонина. – Киев: «Здоровье», 1988.- 328 с.
3. Барашков, Н.С. Клинико-экономические аспекты острых нарушений мозгового кровообращения у больных с артериальной гипертензией: дис... канд. мед. наук: 14.01.11 / Никита Сергеевич Барашков. - Москва, 2010.- 155 с.
4. Батышева, Т.Т. Лечение и реабилитация детей со спастическими формами церебрального паралича. Методические рекомендации № 26./ Батышева Т.Т. // – Москва, 2016. – 24 с
5. Воробьев, П.А. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи) / П.А. Воробьев, М.В. Авксентьева, А.С. Сура. - М.: Ньюдиамед, 2004. – 404 с.
6. Государственный реестр лекарственных средств / [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru> / Загл. с экрана.
7. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов/ [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>/ Загл. с экрана.
8. Длительное применение препарата ботулинического токсина типа А: Диспорт® в комплексной реабилитации детей со спастическими формами церебрального паралича/ В.А.Змановская [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2014. - №7. – С.33-36.
9. Довгун, С.С. Фармакоэкономический анализ применения ноотропных препаратов при остром нарушении мозгового кровообращения : дис... канд. биол. наук : 14.03.06 / Светлана Станиславовна Довгун. - Тверь, 2012.- 153 с.
10. Домбровский, В.С. Клинико-экономический анализ эффективности программ нейрореабилитации пациентов, перенесших черепно-мозговую травму и острые

нарушения мозгового кровообращения /Домбровский В.С., Омеляновский В.В.// Медицинские технологии. Оценка и выбор. - 2015. -№ 4. - С. 62-70.

11. Дун, О.А. Методические подходы к оптимизации управленческих процессов при оказании лекарственной помощи больным рассеянным склерозом (на примере Республики Татарстан): дис... канд. фармац. наук : 14.04.03 / Ольга Александровна Дун. - Москва, 2012.- 187 с.

12. Дутикова, Е.М. Ботулотоксин типа А (диспорт) в лечении детского церебрального паралича/ Дутикова Е.М., Лильин Е.Т. // Фарматека. - 2007; №7. – С.37-42.

13. Заболеваемость всего населения России в 2014 году. Статистические материалы. Часть II. - ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. – Москва. - 2015.

14. Заболеваемость всего населения России в 2016 году. Статистические материалы. Часть II. - ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. – Москва. - 2017.

15. Исакова, Е.В. Клинико-экономические и организационные аспекты оказания помощи больным церебральным инсультом в Московской области : автореф. дис... д-ра мед. наук : 14.00.13, 14.00.33 / Елена Валентиновна Исакова. - Москва, 2007. - 48 с.

16. Клинико-экономический анализ применения диметилфумарата в лечении рассеянного склероза. / Мкртчян В.Р. [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2016.- № 4.- С.98-103.

17. Клинико-экономический анализ эффективности кортексина у больных с полушарным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периоде в условиях специализированных сосудистых центров / Зырянов С.К. [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии.- 2012. –Т.39. - № 3 - С. 69-74.

18. Клинические рекомендации по ведению детей с детским церебральным

параличом. /Исполком профессиональной ассоциации детских врачей Союза педиатров России.— М., 2013. — 24 с.

19. Коленчик, О.В. Фармакоэкономические исследования лекарственного обеспечения больных рассеянным склерозом /Коленчик О.В., Бреднева Н.Д., Зевакова В.А. // Фармация. - 2007. - №6. - С. 23-25

20. Комплексная оценка двигательных функций у пациентов с детским церебральным параличом: учебно-методическое пособие / Баранов А.А. [и др.]. — Москва: ПедиатрЪ, 2014. — 84 с.

21. Куликов, А.Ю. Фармакоэкономический анализ лечения пациентов с ишемическим инсультом средней и тяжелой степени тяжести (с показателем более 12 баллов по шкале nihss) / Куликов А.Ю., Абдрашитова Г.Т. // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2015. -Т. 3. - № 4. - С. 30-51.

22. Куликов, А.Ю. Фармакоэкономический анализ нейропротективных лекарственных средств в лечении острого нарушения мозгового кровообращения / Куликов А.Ю., Зинчук И.Ю. // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. - 2013. - №3. - С.17-22.

23. Куликов, А.Ю. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного средства целлекс в лечении острого нарушения мозгового кровообращения / Куликов А.Ю., Абдрашитова Г.Т. // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2016. - Т.4, №2. - С.55-59

24. Литвиненко, М.М. Фармакоэкономические аспекты лекарственного обеспечения больных рассеянным склерозом: дис.... канд. фармац. наук: 14.04.03 / Мария Максимовна Литвиненко. - Москва, 2013. -152 с.

25. Лопатин, П.В. Методики фармакоэкономических исследований / П.В. Лопатин // Фармация. — 2000. - Т.49, №5-6. - С. 34-35.

26. Макарова, Е.И. Фармакоэкономический анализ лекарственного средства Копаксон® 40 в лечении рассеянного склероза / Макарова Е.И., Куликов А. Ю. // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2016. - Т.4, №3. - С.30-34.

27. Мартынчик, С.А. Медико-экономическая оценка и обоснование совершенствования организационных форм оказания стационарной помощи при

мозговом инсульте [Электронный ресурс] / С.А. Мартынчик, О.В. Соколова // Социальные аспекты здоровья населения. – 2013. – №2 (30). – Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/473/30/lang,ru/>

28. Михеева, Н.В. Фармакоэпидемиологический и фармакоэкономический анализ лекарственных средств, применяемых для фармакотерапии инфаркта мозга: автореф. дис... канд. мед. наук : 14.03.06 / Наталья Викторовна Михеева. - Волгоград, 2015. - 25 с.

29. О государственном пенсионном обеспечении в Российской Федерации: Федеральный закон от 15 дек. 2001 г. № 166-ФЗ // [Электронный ресурс] // Официальный интернет-портал правовой информации. – Электрон. текст.дан. – [Москва], 2017. – Режим доступа: www.publication.pravo.gov.ru/. – Загл. с экрана.

30. О ежемесячных денежных выплатах неработающим трудоспособным лицам, осуществляющим уход за ребенком-инвалидом в возрасте до 18 лет или инвалидом с детства I группы: Указ Президента РФ от 26 фев. 2013 г. № 175 // [Электронный ресурс] // Официальный интернет-портал правовой информации. – Электрон. текст.дан. – [Москва], 2017. – Режим доступа: www.publication.pravo.gov.ru/. – Загл. с экрана.

31. О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов: постановление Правительства РФ от 19 дек. 2016 г. N 1403 [Электронный ресурс] // Официальный интернет-портал правовой информации. – Электрон. текст.дан. – [Москва], 2017. – Режим доступа: www.publication.pravo.gov.ru/. – Загл. с экрана.

32. О стоимости одного дня пребывания в санаторно-курортных организациях, имеющих право на получение государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг, в 2017 году: приказ Минэкономразвития России от 30 нояб. 2016 г. N 695н // [Электронный ресурс] // Официальный сайт Министерства экономического развития Российской Федерации. - Электрон. текст.дан. – [Москва], 2017. – Режим доступа: <https://www.economy.gov.ru/> – Загл. с экрана

33. Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших

лекарственных препаратов на 2017 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи: распоряжение Правительства РФ от 28 дек. 2016 г. № 2885-р // [Электронный ресурс] // Официальный интернет-портал правовой информации. – Электрон. текст.дан. – [Москва], 2017. – Режим доступа: www.publication.pravo.gov.ru/. – Загл. с экрана.

34. Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при детском церебральном параличе: приказ МЗ РФ от 15 июня 2015 г. №340н [Электронный ресурс] // Официальный сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации. - Электрон. текст.дан. – [Москва], 2017. – Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/> – Загл. с экрана

35. Об утверждении стандарта санаторно-курортной помощи больным детским церебральным параличом: приказ Минздравсоцразвития РФ от 22 нояб. 2004 г. № 213 // [Электронный ресурс] // Официальный сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации. - Электрон. текст.дан. – [Москва], 2017. – Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/> – Загл. с экрана

36. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при детском церебральном параличе (фаза медицинской реабилитации): приказ МЗ РФ от 15 июня 2015 г. №349н // [Электронный ресурс] // Официальный сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации. - Электрон. текст.дан. – [Москва], 2017. – Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/> – Загл. с экрана

37. Общая заболеваемость всего населения России в 2012 году. Статистические материалы. Часть II. - ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. – Москва. - 2013.

38. Общая заболеваемость детского населения России (0 – 14 лет) в 2012 году. Статистические материалы. Часть VI. - ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. – Москва. - 2013.

39. Общая заболеваемость детского населения России (0 – 14 лет) в 2014 году. Статистические материалы. Часть VI. - ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. – Москва. - 2015.
40. Общая заболеваемость детского населения России (0 – 14 лет) в 2016 году. Статистические материалы. Часть VI. - ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. – Москва. - 2017.
41. Орлова, О.Р. Применение Ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике: руководство для врачей. /Орлова О. Р., Яхно Н.Н. — М.: Каталог, 2001 – С.91-122.
42. Островская, В.О. Фармакоэпидемиологическая структура назначений лекарственных средств больным с острым нарушением мозгового кровообращения: ошибки и пути оптимизации терапии : дис... канд. мед. наук : 14.03.06 / Виктория Олеговна Островская. - Волгоград, 2011. - 178 с.
43. Парфенов, В.А. Патогенез и лечение спастичности / Парфенов В.А. // РМЖ. - 2001. - №25. - С. 1170.
44. Пенсионный фонд Российской Федерации / [Электронный ресурс] // Режим доступа: www.pfrf.ru. / Загл. с экрана.
45. Петров, В. И. Прикладная фармакоэкономика. Учебное пособие для вузов / Петров. В. И. - М.:ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 336 с.
46. Проценко, М.В. Анализ фармакоэкономических и клинико-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
47. Результаты многоуровневых одномоментных ортопедических операций и ранней реабилитации в комплексе с ботулинотерапией у пациентов со спастическими формами церебрального паралича. / Попков Д.А [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. - 2015. – Т.115, № 4. - С.

41-48.

48. Решетько, О.В. Фармакоэпидемиология лекарственных средств, применяемых для лечения инфаркта мозга в стационарах различного типа / Н.В. Михеева, О.В. Решетько // Фармакоэкономика: современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. - 2012. - Т.5. - №.1 - С. 66.

49. Романова, З.А. Использование Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья при экспертизе детей и подростков / Романова З.А., Науменко Л.Л. // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. - 2014. - №1. - С.51-56.

50. Рудакова, А.В. Вторичная профилактика инсульта: фармакоэкономические аспекты проблемы / Рудакова А.В. // Российский кардиологический журнал. - 2007. –Т 67, № 5. -С. 79-82.

51. Сабанов, А.В. Фармакоэкономический анализ эффективности применения натализумаба при рецидивирующе-ремиттирующем рассеянном склерозе / Сабанов А.В., Лунева А.В., Матвеев Н.В. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. - Т. 114. № 5. - С. 65-69.

52. 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.

53. Системный анализ клинико-фармакоэкономической эффективности реамберина при ишемическом инсульте / Мазина Н.К. [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. - 2006. - № 1. - С. 35-42.

54. Солянина, В.О. Социально-экономические аспекты медицинской и лекарственной помощи детям-инвалидам (на примере ДЦП): дис... канд. фармац. наук : 15.00.01 / Виктория Александровна Солянина. - Курск, 2005. - 220 с.

55. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2017 год. Приложение № 6 к Тарифному соглашению на 2017 год от 29 декабря 2016 года. // [Электронный ресурс] // Официальный интернет-портал Московского городского фонда обязательного медицинского страхования. –

Электрон. текст. дан. – [Москва], 2017. – Режим доступа: <http://www.mgfoms.ru/>. – Загл. с экрана.

56. Татаринова, М.Ю. Расчет общей стоимости лечения рассеянного склероза. / Татаринова М.Ю. // Качественная клиническая практика. -2003. -№2. – С.44-47

57. Толкушин, А.Г. Сравнительное фармакоэкономическое исследование препаратов изменяющих течение рассеянного склероза (авонекс, бетаферон ребиф, копаксон) / Толкушин А.Г. // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. - 2008. - № 1. - С. 18-21.

58. 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

59. Угрехелидзе, Д.Т. Анализ влияния на бюджет различных видов терапии спастических форм детского церебрального паралича в условиях здравоохранения Российской федерации / Угрехелидзе Д.Т. // Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых и студентов с международным участием «Медицинская Весна-2015». Сборник материалов. – М.: Издательство Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, 2015. – С. 413

60. 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 студентов и молодых ученых - С. 300

61. 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.

62. 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
63. 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
64. 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
65. 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
66. Фармакоэкономика применения препаратов ботулинического токсина в комплексной терапии ДЦП /Колбин А.С. [и др.] // Качественная клиническая практика. - 2014.- № 1. - С.14-23.
67. Фармакоэкономический анализ применения лекарственных средств первой и второй линии в лечении рассеянного склероза. / Мкртчян В.Р. [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2015. - №7. - С.35-39
68. Фармакоэкономический анализ применения препаратов ботулинического токсина в комплексной терапии постинсультной спастичности / Колбин А.С [и др.] //Качественная клиническая практика. - 2015. - № 3.- С.19-29
69. Фармакоэкономический анализ применения цитофлавина у больных с острым нарушением мозгового кровообращения / Кетлинская О.С. [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. - 2005. - № 4. - С. 178.
70. Фармакоэпидемиологический анализ фармакотерапии пациентов с инфарктом мозга в Республике Татарстан./ Хабриев Р.У [и др.] //

Фармакоэкономика: теория и практика. - 2014. - Т. 2. - № 1. - С. 67.

71. Фармацевтический рынок России: ежемесячный аналитический отчёт компании DSM Group. / [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://www.dsm.ru/>. Загл. с экрана.

72. ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России». Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи / ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России. - 2016. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://rosmedex.ru>.

73. Хабриев, Р.У. Методологические основы фармакоэкономического анализа / Р.У. Хабриев, А.Ю. Куликов, Е.Е. Аринина. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2011. - 128 с.

74. Хатькова, С.Е. Лечение спастичности после инсульта / Хатькова С.Е. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2010. - №3. - С.76-80.

75. Чеберда, А.Е. Фармакоэкономический анализ нафтидрофурила при хронической ишемии мозга. / Чеберда А.Е. Белоусов Д.Ю., Боголепова А.Н. // Качественная Клиническая Практика. - 2016.- № 2.- С. 29-37

76. Чуканова, Е.И. Сравнительный анализ эффективности церебролизина при лечении пациентов с хронической ишемией мозга. фармакоэкономические аспекты / Чуканова Е.И. // Трудный пациент. - 2011. - Т. 9. - № 1. - С. 32-37.

77. Шварц, Г.Я. Фармакоэкономическое обоснование применения лекарственных препаратов превентивного ряда в лечении больных рассеянным склерозом / Шварц Г.Я. // Неврологический журнал. - 2001. - №1. - С. 43–47.

78. Ягудина, Р.И. Комбинированное фармакоэпидемиологическое и фармакоэкономическое исследование по оценке реальной распространенности и социально-экономического ущерба рассеянного склероза в условиях Российской Федерации / Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Литвиненко М.М. // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. -2011. -Т. 4. -№ 1. -С. 89-90.

79. 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
80. 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
81. Ягудина, Р.И. Методологические основы анализа «затраты-эффективность» / Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Сороковиков И.В. // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2014. – Т.2, №2. – С.23-26.
82. Ягудина, Р.И. Методологические основы фармакоэкономического моделирования / Ягудина Р.И., Серпик В.Г. // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2016. - Т.4, №1. - С.7-12
83. Ягудина, Р.И. Методология проведения анализа «затрат» при проведении фармакоэкономических исследований/Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, И.А. Комаров//Фармакоэкономика. – 2011. – №3. – С. 3-6.
84. Ягудина, Р.И. Определение порога «готовности платить» при одобрении медицинских технологий в условиях российского здравоохранения, рассчитанного на основе паритета покупательной способности /Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Угрехелидзе Д.Т. // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2015. - Т.3, №3. - С.5-9.
85. Ягудина, Р.И. Современная методология анализа чувствительности в фармакоэкономических исследованиях/Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, И.В. Новиков//Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2010. – Том 3, №4. – С.8-12.
86. 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. - №3 –С. 60–64
87. A preliminary study into the economic burden of cerebral palsy in China. / Wang B [et al.] // Health Policy. – 2008. – Vol.87. – №2. – P.223-234.
88. AbobotulinumtoxinA for Equinus Foot Deformity in Cerebral Palsy: A

- Randomized Controlled Trial. / Delgado MR [et al.] // Pediatrics. – 2016. – Vol.137.- P.2-9
89. Albright, A. L. Topical Review: Baclofen in the Treatment of Cerebral Palsy./ A. L. Albright. // J Child Neurol. -1996. -№11.- P.77-83
90. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity./Browne P [et al.] //Neurology.-2014.-Vol.83.-№11.-P.1022-1024.
91. Benjamin EJ. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association./ Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE..//Circulation. – 2017. Vol.135. - №10. – P.146-e603.
92. Bohannon, RW. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. / Bohannon RW, Smith MB. // Phys Ther. – 1987. – Vol.67. - №2. –P.206-207.
93. Bottos, M. Botulinum toxin with and without casting in ambulant children with spastic diplegia: a clinical and functional assessment./Bottos M, Benedetti M, Salucci P// Developmental Medicine & Child Neurology. – 2003. – Vol.45. - №11. – P.758–762.
94. Botulinum toxin A in the management of spastic gait disorders in children and young adults with cerebral palsy: a randomized, double-blind study of "high-dose" versus "low-dose" treatment./ Wissel J [et al.]// Neuropediatrics. – 1999. – Vol.30. №3.-P.120-124.
95. Botulinum toxin type A for the treatment of the spastic equinus foot in cerebral palsy. / Cardoso ES [et al.] //Pediatr Neurol. – 2006. – Vol.34. - №2.-P.106-109.
96. Botulinum toxin type A in the management of equinus in children with cerebral palsy: an evidence-based economic evaluation. / Houltram J [et al.] // European Journal of Neurology. – 2001. – Vol.8. –Suppl.5. – P.194-202
97. Botulinum toxin type a neuromuscular blockade in the treatment of equinus foot deformity in cerebral palsy: a multicenter, open-label clinical trial. / Koman LA [et al.] // Pediatrics. – 2001. – Vol.108. - №5. – P.1062-1071.
98. Budget impact analysis of botulinum toxin A therapy for upper limb spasticity in the United Kingdom. / Abogunrin S [et al.] // ClinicoEconomics and Outcomes

Research. – 2015. - №7. – P.185–193

99. Center for Disease Control and Prevention - [Электронный ресурс] –Режим доступа: <https://www.cdc.gov/>./ Загл. с экрана.

100. Comparing botulinum toxin A with casting for treatment of dynamic equinus in children with cerebral palsy. Shriners Hospitals BTX-A Study Group. / Ackman JD [et al.] // Dev Med Child Neurol. – 2005. - Vol.47. -№9.- P.620-627

101. Costs and complications of hospitalizations for children with cerebral palsy. / Murphy, N.A. [et al.] //Pediatric Rehabilitation. – 2006. – Vol. 9. - №1. – P.47–52.

102. Dai, AI. Comparison of Efficacy and Side Effects of Oral Baclofen Versus Tizanidine Therapy with Adjuvant Botulinum Toxin Type A in Children With Cerebral Palsy and Spastic Equinus Foot Deformity. / Dai AI, Aksoy SN, Demiryürek AT.// J Child Neurol. – 2016. – Vol.31 - №2. – P.184-189.

103. Drummond, M.F. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes / M.F. Drummond, M.J. Sculpher, G.W. Torrance. - London: Oxford University Press, 2005 – P. 23-27.

104. Graham, H. Botulinum toxin A in cerebral palsy: functional outcomes. / Graham, H. //Journal of Paediatrics. – 2000. – Vol.137. - №3. – P.300–303.

105. Goodin DS. Survey of multiple sclerosis in northern California. Northern California MS Study Group./Goodin DS.// MultScler. – 1999. – Vol.5 – P.78-88.

106. Higgins, J. P. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.0.1. The Cochrane Collaboration, 2008.

107. Huang W. Pharmacology of botulinum toxin. / Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS. // J Am AcadDermatol. – 2000. – Vol.43. - P.249–259

108. Intractable spastic cerebral palsy in children: a Dutch cost of illness study.; Dutch Group on Child Spasticity / Hoving MA [et al.] // Dev Med Child Neurol. – 2007. – Vol.49. -№5. -P.397-398.

109. Lance, J. Spasticity: Disordered motor control. / Lance J. // Chicago: Year Book Medical Publishers, 1980. – P.335–344.

110. Lifetime costs of cerebral palsy. / Kruse, M., [et al.]// Developmental Medicine & Child Neurology. -2009. – Vol.51.- P.622–628.

111. Long-term efficacy and tolerability of 4-monthly versus yearly botulinum toxin type A treatment for lower-limb spasticity in children with cerebral palsy. / Kanovsky P. [et al.] // *Dev Med Child Neurol.* – 2009. – Vol. 51. - № 6. – P.436-445
112. Long-term effect of botulinum toxin (A) in the management of calf spasticity in children with diplegic cerebral palsy. / Hawamdeh ZM, [et al.] // *EuraMedicophys.* – 2007. - Vol.43. -№3. – P.311-318
113. Low weight, morbidity, and mortality in children with cerebral palsy: new clinical growth charts. / Brooks J [et al.] // *Pediatrics.* – 2011.- Vol.128. - №2. – P.299-307
114. Medical expenditures attributable to cerebral palsy and intellectual disability among Medicaid-enrolled children. / Kancherla V [et al.] // *Res Dev Disabil.* – 2012. – Vol.33. -№3. – P.832-840
115. Miller F. Cerebral palsy / F. Miller // N. Y., 2005. P. 387–432.
116. Molenaers, G. The effects of quantitative gait assessment and botulinum toxin a on musculoskeletal surgery in children with cerebral palsy. / Molenaers G, Desloovere K, Fabry G.. // *J Bone Joint Surg Am.* – 2006. – Vol.88. - №1. –P.161-170.
117. Park, MS. Prevalence and lifetime healthcare cost of cerebral palsy in South Korea. / Park MS, Kim SJ, Chung C. // *Health Policy.* – 2011. – Vol.100. - №2. – P.234-238.
118. Prevalence of spasticity post stroke. / Watkins CL [et al.] // *ClinRehabil.* – 2002. - Vol.16. - P.515-522
119. Prospective Randomized Study of Oral Diazepam and Baclofen on Spasticity in Cerebral Palsy. / Goyal V [et al.] // *J ClinDiagn Res.*- 2016. – Vol.10. - №6. -RC01- RC05
120. Rosales, RL. Pharmacology of botulinum toxin: differences between type A preparations. / Rosales RL, Bigalke H, Dressler D. // *Eur J Neurol.* – 2006. – Vol.13. Suppl. 1. – P.2–10.
121. Rosenbaum, P. A report: the definition and classification of cerebral palsy. / Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A. // - 2006. - *Developmental Medicine and Child Neurology.* – Vol.109 (Suppl.). – P.8–14.

122. Ruiz, FJ. Costs and consequences of botulinum toxin type A use. Management of children with cerebral palsy in Germany. / Ruiz FJ, Guest JF, Lehmann A. // Eur J Health Econ. – 2004. – Vol.5. - №3. – P.227-235.
123. Spasticity: clinical perceptions, neurological realities and meaningful measurement. / Pandyan AD [et al.] // Disabil Rehabil. – 2005. – Vol.27. - №1.-P.2–6.
124. Spasticity and its association with functioning and health-related quality of life 18 months after stroke. / Welmer AK [et al.] // Cerebrovasc Dis. – 2006. – Vol.21. – P.247-253.
125. Spasticity in multiple sclerosis. / Barnes MP [et al.] // Neurorehabil Neural Repair. – 2003. - №17. –P.66-70.
126. Stanley F. Cerebral Palsies: Epidemiology and Causal Pathways. / Stanley F, Alberman E. // London: Mac Keith, 2000.
127. Stroke incidence and mortality correlated to stroke risk factors in the WHO MONICA Project. An ecological study of 18 populations. / Stegmayr B [et al.] // Stroke. – 1997. – Vol.28. - №7. – P.1367-74
128. Tapias, G. Cost-minimization analysis in the treatment of spasticity in children with cerebral palsy with botulinum toxin type A: an observational, longitudinal, retrospective study. / G.Tapias // Farm Hosp. – 2016. – Vol.40. - №5. P.412-426
129. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. / Heinen F [et al.] // Eur. J. Paediatr. Neurol. – 2010. - Vol.14. - №1. – P.45–66.
130. Two-year placebo-controlled trial of botulinum toxin A for leg spasticity in cerebral palsy./Moore AP. [et al.] // - Neurology. – 2008. – Vol.71. - №2. – P.122-128.
131. Ugrekhelidze, D. Cost Analysis of Intrathecal Baclofen Therapy For The Treatment of Spastic Cerebral Palsy In The Russian Federation/ D.Ugrekhelidze, R.Yagudina, A. Kulikov. // Value in Health. – 2016. – Vol. 19. - №7. - A537.
132. Yagudina, R. Budget Impact Analysis of Botulinum Toxin Type A Treatment for Cerebral Palsy In The Russian Federation./ R. Yagudina, A. Kulikov, D. Ugrekhelidze. //Value in Health. – 2015. - Vol. 18. - № 7. - A752.

133. Yagudina, R. Cost-effectiveness analysis of Botulinum toxin type A treatment for spastic cerebral palsy / R. Yagudina, A. Kulikov, D. Ugrekhelidze. // Value in Health. – Vol. 18. - № 7. - A734
134. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health. / World Health Organization. – 2001. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.who.int/icf Vol. 2001>.

Приложение А

Затраты на ведение пациента по стандарту первичной медико-санитарной помощи при детском церебральном параличе (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 июня 2015 г. №340н)

Модель пациента:

Категория возрастная: дети

Пол: любой

Фаза: любая

Стадия: любая

Осложнения: вне зависимости от осложнений

Вид медицинской помощи: первичная медико-санитарная помощь

Условия оказания медицинской помощи: амбулаторно; в дневном стационаре

Форма оказания медицинской помощи: плановая

Средние сроки лечения (количество дней): 21

1. Медицинские услуги для диагностики заболевания, состояния					
Код услуги	Наименование услуги	Частота предоставления	Среднее количество	Цена, руб.	Стоимость, руб.
B01.020.001	Прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре	1	1	175,52р.	176 Р
B01.023.001	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	1	1	134,34р.	134 Р
B01.029.001	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный	0,1	1	156,84р.	16 Р
B01.031.001	Прием (осмотр, консультация) врача-педиатра первичный	0,3	1	140,56р.	42 Р
B01.050.001	Прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда первичный	0,5	1	112,11р.	56 Р
B01.054.001	Осмотр (консультация) врача-физиотерапевта	1	1	116,98р.	117 Р
B02.069.001	Прием (осмотр, консультация) медицинского психолога первичный	1	1	1 500,00р.	1 500 Р

Лабораторные методы исследования					
Код услуги	Наименование услуги	Частота предоставления	Среднее количество	Цена, руб.	Стоимость, руб.
B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	0,5	1	222	111 Р
B03.016.006	Анализ мочи общий	0,5	1	160,23	80 Р

Инструментальные методы исследования					
Код услуги	Наименование услуги	Частота предоставления	Среднее количество	Цена, руб.	Стоимость, руб.
A04.23.001	Нейросонография	0,05	1	327,28	16 Р
A05.23.001.001	Электронцефалография с нагрузочными пробами	0,5	1	438,06	219 Р
A06.03.042	Рентгенография головки и шейки бедренной кости	0,3	1	175	53 Р
A06.30.002	Описание и интерпретация рентгенографических изображений	0,3	1	38,54	12 Р

Иные методы исследования					
Код услуги	Наименование услуги	Частота предоставления	Среднее количество	Цена, руб.	Стоимость, руб.
A13.23.001	Медико-логопедическое исследование при дисфагии	0,2	1	1500	300 Р
A13.23.003	Медико-логопедическое исследование при дизартрии	0,8	1	1500	1 200 Р

2. Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением					
Прием (осмотр, консультация) и наблюдение врача-специалиста					
Код услуги	Наименование услуги	Частота предоставления	Среднее количество	Цена, руб.	Стоимость, руб.
B01.020.001	Прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре	1	2	85,18	170 Р
B01.023.002	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный	1	5	125,39	627 Р
B01.029.002	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный	0,05	1	123,22	6 Р

B01.031.002	Прием (осмотр, консультация) врача-педиатра повторный	0,1	2	127,98	26 ₽
B01.050.002	Прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда повторный	0,3	1	96,18	29 ₽
B01.054.001	Осмотр (консультация) врача-физиотерапевта	0,9	2	77,74	140 ₽
B02.069.002	Прием (осмотр, консультация) медицинского психолога повторный	0,9	1	1000	900 ₽

Лабораторные методы исследования					
Код услуги	Наименование услуги	Частота предоставления	Среднее количество	Цена, руб.	Стоимость, руб.
B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	0,05	1	222	11 ₽
B03.016.006	Анализ мочи общий	0,05	1	160,23	8 ₽

Инструментальные методы исследования					
Код услуги	Наименование услуги	Частота предоставления	Среднее количество	Цена, руб.	Стоимость, руб.
A05.23.001.001	Электроэнцефалография с нагрузочными пробами	0,01	1	438,06	4 ₽

Иные методы исследования					
Код услуги	Наименование услуги	Частота предоставления	Среднее количество	Цена, руб.	Стоимость, руб.
A13.23.001	Медико-логопедическое исследование при дисфагии	0,2	1	1500	300 ₽
A13.23.003	Медико-логопедическое исследование при дизартрии	0,8	1	1500	1 200 ₽

Немедикаментозные методы профилактики, лечения и медицинской реабилитации					
Код услуги	Наименование услуги	Частота предоставления	Среднее количество	Цена, руб.	Стоимость, руб.
A13.23.004	Медико-логопедическая процедура при дисфагии	0,3	6	1000	1 800 Р
A13.23.006	Медико-логопедическая процедура при дизартрии	0,8	6	1000	4 800 Р
A13.29.005.001	Арттерапия	0,9	10	1000	9 000 Р
A13.29.007	Психологическая коррекция	0,9	10	1000	9 000 Р
A13.29.013	Процедуры по адаптации к условиям микросреды	0,8	4	500	1 600 Р
A13.29.014	Процедуры по адаптации к условиям макросреды	0,8	4	500	1 600 Р
A17.23.002	Дарсонвализация местная при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга	0,2	10	71,05	142 Р
A17.23.005	Воздействие токами надтональной частоты (ультратонотерапия) головы, шеи, воротниковой зоны	0,2	10	42,34	85 Р
A17.23.006	Воздействие токами ультравысокой частоты транскраниально	0,1	10	71,05	71 Р
A17.30.004	Воздействие синусоидальными модулированными токами (СМТ)	0,7	10	99,55	697 Р
A17.30.016	Воздействие высокочастотными электромагнитными полями (индуктометрии)	0,1	10	65,05	65 Р
A17.30.019	Воздействие переменным магнитным полем (ПеМП)	0,8	10	34,09	273 Р

A19.23.002	Лечебная физкультура при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга	1	10	60,71	607 Р
A19.23.002.0 16	Механотерапия при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга	0,8	10	71,45	572 Р
A19.23.004	Коррекция нарушения двигательной функции с использованием компьютерных технологий	0,3	6	2000	3 600 Р
A20.23.002	Воздействие парафином (озокеритом) при заболеваниях центральной нервной системы	0,6	10	47,59	286 Р
A20.30.001	Ванны минеральные лечебные	0,1	10	82,14	82 Р
A20.30.008	Ванны вихревые лечебные	0,1	10	23,24	23 Р
A21.23.001	Массаж при заболеваниях центральной нервной системы	0,9	10	193	1 737 Р
A22.23.003	Воздействие ультразвуковое при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга	0,3	10	51,06	153 Р

3. Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных на территории Российской Федерации, с указанием средних суточных и курсовых доз

Код	АТХ - классификация	МНН	Частота	Единицы измерения	ССД	СКД	Стоимость единицы ЛС, руб	Затраты на курс, руб
A11DA	Витамин В1	Тиамин	0,4	мг	12,5	125	0,0474	2,37
A11HA	Другие витаминные препараты	Пиридоксин	0,4	мг	20	200	0,0523	4,19

A16AA	Аминокислоты и их производные	Левокарнитин	0,5	мг	20	200	0,0253	2,53
B03BA	Витамин B12 (цианокобаламин и его аналоги)	Цианокобаламин	0,4	мг	0,2	2	6,7391	5,39
N03AE	Производные бензодиазепина	Клоназепам	0,1	мг	10	210	2,9293	61,52
N03AG	Производные жирных кислот	Гамма-аминомасляная кислота	0,3	г	2	42	0,7974	10,05
N03AG	Производные жирных кислот	Вальпроевая кислота	0,3	мг	1200	25200	0,0286	215,91
N03AX	Другие противосудорожные препараты	Топирамат	0,2	мг	100	2100	0,44	184,74
N03AX	Другие противосудорожные препараты	Левитирацетам	0,2	мг	1600	33600	0,08	520,25
N05BX	Другие анксиолитики	Аминофенилмасляная кислота	0,3	мг	300	6300	0,0384	72,53
N06BX	Другие психостимуляторы и ноотропные препараты	Пиритинол	1	мг	300	6300	0,12	775,56
N06BX	Другие психостимуляторы и ноотропные препараты	Пирацетам	1	мг	800	16800	0,01	141,20
N06BX	Другие психостимуляторы и ноотропные препараты	Гопантеновая кислота	1	мг	1000	21000	0,02	317,25

N06BX	Другие психостимуляторы и ноотропные препараты	Глицин	1	г	0,30	6,30	8,1676	51,46
N06BX	Другие психостимуляторы и ноотропные препараты	Никотиноил гамма-аминомасляная кислота	1	г	0,05	1,05	43,5733	45,75
N06BX	Другие психостимуляторы и ноотропные препараты	Полипептиды коры головного мозга	1	мг	10	100	13,3524	1335,24
N06BX	Другие психостимуляторы и ноотропные препараты	Церебролизин	1	мг	430	4304	27,9077	12000,30

Дневной стационар	Стоимость одного койко-дня, руб.	Кол-во дней	Цена, руб.
	1016,19	21	21340

Общая сумма затрат по стандарту без учета миорелаксантов	81 031 Р
---	-----------------

Приложение Б

Затраты на ведение пациента по стандарту специализированной медицинской помощи при детском церебральном параличе (фаза медицинской реабилитации) (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 16 июня 2015 г. №349н)

Модель пациента:

Категория возрастная: дети

Пол: любой

Фаза: медицинская реабилитация

Стадия: любая

Осложнения: вне зависимости от осложнений

Вид медицинской помощи: специализированная медицинская помощь

Условия оказания медицинской помощи: амбулаторно

Форма оказания медицинской помощи: стационарно; в дневном стационаре

Средние сроки лечения (количество дней): 21

1. Медицинские услуги для диагностики заболевания, состояния					
Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста					
Код услуги	Наименование услуги	Частота предоставления	Среднее количество	Цена, руб.	Стоимость, руб.
B01.020.0 01	Прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре	1	1	70,17	70,17
B01.022.0 01	Прием (осмотр, консультация) врача мануальной терапии первичный	0,1	1	118,06	11,806
B01.023.0 01	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	1	1	174,45	174,45
B01.029.0 01	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный	0,2	1	136,48	27,296
B01.031.0 01	Прием (осмотр, консультация) врача-педиатра первичный	1	1	165,73	165,73
B01.050.0 01	Прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда первичный	0,8	1	160,82	128,656

B01.054.0 01	Осмотр (консультация) врача-физиотерапевта	1	1	117,4	117,4
B01.054.0 06	Прием (осмотр, консультация) врача-рефлексотерапевта первичный	0,1	1	131,84	13,184
B02.069.00 1	Прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный	1	1	1000	1000

Лабораторные методы исследования

Код услуги	Наименование услуги	Частота предоставления	Среднее количество	Цена, руб.	Стоимость, руб.
B03.016.00 3	Общий (клинический) анализ крови развернутый	0,5	1	222	111
B03.016.00 6	Анализ мочи общий	0,5	1	160,23	80,12

Инструментальные методы исследования

Код услуги	Наименование услуги	Частота предоставления	Среднее количество	Цена, руб.	Стоимость, руб.
A04.03.003	Ультразвуковая денситометрия	0,2	1	805,02	161,00
A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	0,05	1	228,01	11,41
A05.02.001 .002	Электромиография накожная одной анатомической зоны	0,1	1	325,62	32,56
A05.23.001 .001	Электроэнцефалография с нагрузочными пробами	0,5	1	383	191,50
A05.23.001 .002	Электроэнцефалография с видеомониторингом	0,05	1	6 000	300
A05.23.007	Стабиллометрия	0,2	1	290	58
A06.03.018	Рентгенография позвоночника, специальные исследования и проекции	0,05	1	197,8	9,89
A06.03.042	Рентгенография головки и шейки бедренной кости	0,3	1	175	52,50
A06.30.002	Описание и интерпретация рентгенографических изображений	0,35	1	38,54	13,49

Иные методы исследования

Код услуги	Наименование услуги	Частота предоставления	Среднее количество	Цена, руб.	Стоимость, руб.
A13.23.001	Медико-логопедическое исследование при дисфагии	0,3	1	1500	450
A13.23.003	Медико-логопедическое исследование при дизартрии	0,8	1	1500	1200

2. Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением					
Прием (осмотр, консультация) и наблюдение врача-специалиста					
Код услуги	Наименование услуги	Частота предоставления	Среднее количество	Цена, руб.	Стоимость, руб.
B01.020.00 5	Прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре повторный	1	2	41,07	82,14
B01.022.00 2	Прием (осмотр, консультация) врача мануальной терапии повторный	0,05	2	118,06	11,81
B01.023.00 2	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный	1	5	174,45	872,25
B01.029.00 2	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный	0,05	1	135,48	6,77
B01.031.00 2	Прием (осмотр, консультация) врача-педиатра повторный	0,2	2	165	66
B01.050.00 2	Прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда повторный	0,3	1	96,18	28,85
B01.054.00 1	Осмотр (консультация) врача-физиотерапевта	0,9	2	77,74	139,93
B01.054.00 7	Прием (осмотр, консультация) врача-рефлексотерапевта повторный	0,1	2	131,84	26,37
B02.069.00 2	Прием (тестирование, консультация) медицинского психолога повторный	0,9	1	1000	1000
Наблюдение и уход за пациентом медицинскими работниками со средним профессиональным образованием					
Код услуги	Наименование услуги	Частота предоставления	Среднее количество	Цена, руб.	Стоимость, руб.
B01.023.00 3	Ежедневный осмотр врачом-неврологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	1	21	124	2604
Лабораторные методы исследования					
Код услуги	Наименование услуги	Частота предоставления	Среднее количество	Цена, руб.	Стоимость, руб.
B03.016.00 3	Общий (клинический) анализ крови развернутый	0,1	1	222	22,20
B03.016.00 6	Анализ мочи общий	0,1	1	160,23	16,02

Инструментальные методы исследования					
Код услуги	Наименование услуги	Частота предоставления	Среднее количество	Цена, руб.	Стоимость, руб.
A05.23.001.001	Электроэнцефалография с нагрузочными пробами	0,01	1	438,05	4,38
A05.23.007	Стабиллометрия	0,2	1	290	58
Иные методы исследования					
Код услуги	Наименование услуги	Частота предоставления	Среднее количество	Цена, руб.	Стоимость, руб.
A13.23.001	Медико-логопедическое исследование при дисфагии	0,3	1	1500	450
A13.23.003	Медико-логопедическое исследование при дизартрии	0,8	1	1500	1200
Немедикаментозные методы профилактики, лечения и медицинской реабилитации					
Код услуги	Наименование услуги	Частота предоставления	Среднее количество	Цена, руб.	Стоимость, руб.
A13.23.004	Медико-логопедическая процедура при дисфагии	0,3	6	1000	1800
A13.23.006	Медико-логопедическая процедура при дизартрии	0,8	6	1000	4800
A13.29.005.001	Арттерапия	0,9	10	1000	9000
A13.29.007	Психологическая коррекция	0,9	10	1000	9000
A13.29.013	Процедуры по адаптации к условиям микросреды	0,8	4	500	1600
A13.29.014	Процедуры по адаптации к условиям макросреды	0,8	4	500	1600
A17.02.002	Автоматизированная электромиостимуляция с вертикализацией	0,2	10	328	656
A17.23.002	Дарсонвализация местная при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга	0,2	10	71,05	142,1
A17.23.005	Воздействие токами надтональной частоты (ультратонотерапия) головы, шеи, воротниковой зоны	0,2	10	42,34	84,68
A17.23.006	Воздействие токами ультравысокой частоты транскраниально	0,1	10	71,05	71,05

A17.30.004	Воздействие синусоидальными модулированными токами (СМТ)	0,7	10	99,55	696,85
A17.30.016	Воздействие высокочастотными электромагнитными полями (индуктотермия)	0,1	10	65,05	65,05
A17.30.019	Воздействие переменным магнитным полем (ПеМП)	0,8	10	34,09	272,72
A19.23.002	Лечебная физкультура при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга	1	10	60,71	607,1
A19.23.002.016	Механотерапия при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга	0,8	10	71,45	571,6
A19.23.002.017	Роботизированная механотерапия при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга	0,05	10	1500	750
A19.23.002.026	Гидрокинезотерапия при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга	0,4	10	800	3200
A19.23.003	Коррекция нарушения двигательной функции при помощи биологической обратной связи	0,3	6	800	1440
A19.23.004	Коррекция нарушения двигательной функции с использованием компьютерных технологий	0,3	6	2000	3600
A20.23.001	Воздействие лечебной грязью при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга (озокерит)	0,2	10	47,59	95,18
A20.23.002	Воздействие парафином (озокеритом) при заболеваниях центральной нервной системы	0,6	10	47,59	285,54
A20.30.001	Ванны минеральные лечебные	0,2	10	82,14	164,28
A20.30.002	Ванны сероводородные лечебные	0,2	10	83	166
A20.30.008	Ванны вихревые лечебные	0,2	10	23,24	46,48
A21.23.001	Массаж при заболеваниях центральной нервной системы	0,9	10	193	1737
A21.23.002	Рефлексотерапия при заболеваниях центральной нервной системы	0,1	10	32	32
A21.23.003	Мануальная терапия при заболеваниях центральной нервной системы	0,05	8	96	38,4
A22.23.003	Воздействие ультразвуковое при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга	0,3	10	51	153

Код	АТХ - классификация	МНН	Частота	Единицы измерения	ССД	СКД	Стоимость единицы ЛС, руб	Затраты на курс, руб
A11DA	Витамин B1	Тиамин	0,4	мг	12,5	125	0,05	2,37
A11HA	Другие витаминные препараты	Пиридоксин	0,4	мг	20	200	0,05	4,19
A16AA	Аминокислоты и их производные	Левокарнитин	0,5	мг	300	6300	0,03	79,63
B03BA	Витамин B12 (цианокобаламин и его аналоги)	Цианокобала- мин	0,4	мг	0,2	2	6,74	5,39
N03AE	Производные бензодиазепаина	Клоназепам	0,1	мг	10	210	2,93	61,52
N03AG	Производные жирных кислот	Гамма- аминомасляная кислота	0,3	г	2	42	0,80	10,05
N03AG	Производные жирных кислот	Вальпроевая кислота	0,3	мг	1200	25200	0,0286	215,91
N03AX	Другие противоэпилепти- ческие препараты	Топирамат	0,2	мг	100	2100	0,44	184,74
N03AX	Другие противоэпилепти- ческие препараты	Леветирацетам	0,2	мг	1600	33600	0,08	528,25
N05BX	Другие анксиолитики	Аминофенил- масляная кислота	0,3	мг	300	6300	0,04	72,53
N06BX	Другие психостимуляторы и ноотропные препараты	Гопантенловая кислота	1	мг	1000	21000	0,02	317,25
N06BX	Другие психостимуляторы и ноотропные препараты	Пиритинол	1	мг	300	6300	0,12	775,56
N06BX	Другие психостимуляторы и ноотропные препараты	Пирацетам	1	мг	800	1680	0,01	141,20
N06BX	Другие психостимуляторы и ноотропные препараты	Глицин	1	г	0,30	6,30	8,17	51,46
N06BX	Другие психостимуляторы и ноотропные препараты	Никотиноил гамма- аминомасляная кислота	1	г	0,05	1,05	43,57	45,75
N06BX	Другие психостимуляторы и ноотропные препараты	Полипептиды коры головного мозга скота	1	мг	10	100	13,352	1335,24
N06BX	Другие психостимуляторы и ноотропные препараты	Церебролизин	1	мг	430,40	4304	27,9077	12011,47

Госпитализация	Стоимость одного дня (руб.)	Кол-во койко-дней	Затраты, руб.
	1944	21	40 824

4. Виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания

Наименование вида лечебного питания	Усредненный показатель частоты предоставления	Количество	Цена	Затраты
Вариант диеты с механическим и химическим щажением	0,1	21	100	210
Основной вариант стандартной диеты	0,9	21	100	1890

Общая сумма затрат по стандарту без учета миорелаксантов	112 393 Р
---	------------------

Приложение В

Обзор российских фармакоэкономических исследований, посвященных фармакоэкономике терапии заболеваний, ассоциированных со спастическим синдромом

Таблица 1

Заболевание	Тип работы	Авторы, год	Методы ФЭК анализа	Схемы лечения	Виды затрат	Критерии эффективности
Инсульт	Научная статья	Чеберда А.Е. и соавторы, 2016 [75]	СМА, ВИА	Схемы с применением нафтидрофурила и без него	Прямые медицинские затраты, не прямые немедицинские затраты (потери бюджета в связи с временной нетрудоспособностью, пенсии по инвалидности)	Отсутствуют
Инсульт	Научная статья	Домбровский В.С. и соавторы, 2015 [10]	COI	Применение программ нейрореабилитации; стандартное ведение пациентов без реабилитации	Стоимость программ нейрореабилитации; затраты на выплату пенсии по инвалидности, пособия по уходу за инвалидом в РФ); потери ВВП.	Отсутствует
Инсульт	Научная статья	Зырянов С.К. и соавторы, 2012 [17]	COI, CEA	Кортексин; Стандартная терапия.	Прямые медицинские затраты на диагностические и лечебные мероприятия	Процент больных, ответивших на лечение по шкале Бартела; Процент больных, ответивших на лечение по шкале NIHSS
Инсульт	Научная статья	Кетлинская О.С. и соавторы, 2005 [69]	CEA	Цитофлавин; Плацебо-базовая терапии	Затраты на пребывание и лечение в отделении неврологии или профилированных отделениях для больных с ОНМК в острый период (21 день)	Уровень летальных исходов в течение острого периода (21 день) в %; Длительность пребывания в стационаре, (койко-день)

Инсульт	Научная статья	Куликов А.Ю. и соавторы,2013 [22]	СМА, СЕА	Цитофлавин, Актовегин, Глиатилин, Мексидол, Цераксон и Церебролизин	Затраты на фармакотерапию, оказание скорой медицинской помощи, в амбулатории и стационаре, затраты на раннюю нейрореабилитацию	Выживаемость на 21 день
Инсульт	Научная статья	Куликов А.Ю. и соавторы,2015 [21]	СЕА,ВІА,	Церебролизин+ Стандартная терапия; Стандартная терапия	Прямые затраты: затраты на фармакотерапию ЛП Церебролизин, стоимость вызова скорой медицинской помощи, затраты на диагностику, лечение и лекарственную терапию. Непрямые затраты: потери ВВП, пенсии по инвалидности выплаты по больничным листам	LYG (сохраненные годы жизни) Количество дней пребывания в стационаре
Инсульт	Научная статья	Мазина Н.К. и соавторы,2006 [53]	СОІ, СЕА	Стандартная терапия+реамберин; Стандартная терапия	Прямые медицинские затраты (стоимость койко-дня в ОИТиР, в неврологическом отделении, затраты на лекарства)	Срок выхода из критического состояния постинсультной реабилитации в стационаре (дни)
Инсульт	Научная статья	Куликов А.Ю. и соавторы,2016 [23]	СЕА,ВІА	Целлекс + рутинная клиническая практика; Рутинная клиническая практика.	Затраты на фармакотерапию, оказание медицинской помощи, затраты на пенсии по инвалидности и ежемесячные денежные выплаты (ЕДВ), потери ВВП, выплаты по больничным листам	Степень восстановления по шкале NІHNS на 21 день; Количество пациентов, которых необходимо пролечить для достижения 1 случая возвращения речи на 21 день

Инсульт	Научная статья	Хабриев Р.У. и соавторы, 2014 [70]	Фармако-эпидемиологический анализ, анализ эффективности	антикоагулянты, антиагреганты, тромболитики, ноотропы, корректоры нарушений мозгового кровообращения	отсутствуют	выживаемость
Инсульт	Научная статья	Чуканова Е.И. и соавторы, 2011 [76]	СЕА	Церебролизин + базовая терапия; Базовая терапия	Прямые медицинские затраты (стоимость койко-дней, консультации специалистов, обследования и немедикаментозной лечение; а также прямые немедицинские затраты	Риск прогрессирования ДЭ и возникновения острых сосудистых эпизодов, шкала MFI-20, шкала Тиннетти, шкала тревоги Спилбергера, шкала Гамильтона, скрининг-оценка умственного состояния, опросник «Восстановление Локуса Контроля»
Инсульт	Научная статья	Колбин А.С. и соавторы, 2015 [68]	СЕА, ВИА,	Препараты ботулинического токсина типа А: Диспорт®; Ботокс®; Ксеомин®; Стандартная клиническая практика.	Стоимость курса терапии спастичности препаратами БТ-А и стандартной клинической практики; сопутствующего восстановительного лечения; стоимость санаторно-курортного лечения	Достижение эффекта терапии с общей оценкой по шкале успеха терапии в виде «улучшение», «значительное улучшение»; Длительность сохранения эффекта от проведенного лечения; Количество повторных курсов терапии Б-ТА в течение года.

Рассеянный склероз	Научная статья	Коленчик О.В., и соавторы, 2007 [19]	CMA,ABC, VEN, XYZ - методы	копаксон, бетаферон, преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, актовегин, пирацетам, трентал	Стоимость основной фармакотерапии	Экспертная оценка терапевтической эффективности перечня ЛС, применяемого для лечения больных РС (по МНН и ТН) по пятибалльной системе
Рассеянный склероз	Научная статья	Макарова Е.И., и соавторы, 2012 [26]	CMA, BIA	Копаксон 20 мг/мл Копаксон 40 мг/мл	Стоимость основной фармакотерапии, компенсации затрат на лечение обострений РС, нежелательных реакций оказания амбулаторно-поликлинической помощи	Отсутствуют
Рассеянный склероз	Научная статья	Мкртчян В.Р. и соавторы, 2015 [67]	CEA, BIA	интерферон $\beta 1a$, интерферон $\beta 1b$, глатирамера ацетат, натализумаб, финголимод,	Прямые медицинские; немедицинские затраты (кровати, коляски, костыли и т. д.); не прямые затраты: в связи с выплатами по листам нетрудоспособности, по инвалидности; потери, обусловленные нетрудоспособностью из-за потребности ухода за больным РС.	Частота обострений, в %
Рассеянный склероз	Научная статья	Мкртчян В.Р. и соавторы, 2016 [16]	CEA	диметилфумарат; терифлуномид; финголимод; натализумаб	Прямые медицинские затраты	Частота обострений, %
Рассеянный склероз	Научная статья	Сабанов А.В. и соавторы, 2014 [51]	CEA,COI	Авонекс, Бетаферон, Ребиф, Копаксон, Тизабри.	Прямые затраты на терапию в периоды ремиссий, затраты на медицинские услуги и фармакотерапию в периоды обострений	Относительное снижение риска, %

Рассеянный склероз	Научная статья	Татаринова М.Ю. и соавторы, 2003 [56]	COI	Лекарственная терапия пациентов с РС	Прямые медицинские и немедицинские (закупка костылей, памперсов и затраты на транспорт), не прямые затраты (выплаты по больничному листу, потери ВВП, пенсии по инвалидности)	Отсутствуют
Рассеянный склероз	Научная статья	Толкушин А.Г. и соавторы, 2008 [57]	CMA	Авонекс, Бетаферон Ребиф, Копаксон	Затраты на фармакотерапию, купирование побочных эффектов (грипп и депрессия)	Отсутствуют
Рассеянный склероз	Научная статья	Шварц Г.Я. и соавторы, 2001 [77]	CEA	ПИТРС	Прямые медицинские затраты	Частота обострений, %
Детский церебральный паралич	Научная статья	Колбин, А. С. и соавторы, 2014 [66]	CEA, BIA	Препараты ботулинического токсина типа А: Диспорт®, Ботокс®	Прямые медицинские затраты на терапию спастичности у пациентов с ДЦП	Сводный показатель эффективности, полученный из различных исследований (данные по шкале Больших моторных функций GMFM-66, 88 и данные по шкале Эшфорта).