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

Макарова Елена Ивановна

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРЕИМУЩЕСТВ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗИХЕЙЛЕРОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

14.04.03 – организация фармацевтического дела

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук
по специальности

Научный руководитель:
профессор,
доктор фармацевтических наук
Ягудина Роза Исмаиловна

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4

ГЛАВА 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ФАРМАКОТЕРАПИЯ И ОБЗОР ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ... 13

1.1. Эпидемиологические аспекты бронхиальной астмы в России и мире 13

1.2. Современные методы фармакотерапии бронхиальной астмы. Роль ингаляционной терапии в достижении контроля заболевания 23

1.3. Эволюция технологий ингаляционной терапии. Дозированный порошковый ингалятор Изихейлер 33

1.4. Обзор фармакоэкономических исследований Изихейлеров и других устройств доставки 37

Выводы к главе 1 43

ГЛАВА 2. МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОВЕДЕНИЯ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗИХЕЙЛЕРОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ 45

2.1. Разработка программы фармакоэкономического исследования применения Изихейлеров 45

2.2. Методические подходы к исследованию лекарственного обеспечения больных бронхиальной астмой, в зависимости от особенностей применения Изихейлеров 47

2.3. Методические основы проведения анализа конкурентоспособности Изихейлеров 55

2.4. Моделирование оценки качества жизни больных бронхиальной астмой, учитывающее влияние использования Изихейлеров 61

2.5. Адаптация методов анализа затрат на терапию бронхиальной астмы 69

2.6. Методические подходы к мультисценарному фармакоэкономическому анализу с учетом особенностей применения Изихейлеров при терапии бронхиальной астмы 75

Выводы к главе 2 80

ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ 81

3.1. Анализ нормативно-правовой базы, регламентирующей лекарственное обеспечение больных бронхиальной астмой 81

3.2. Анализ ассортимента лекарственных средств и устройств их доставки, используемых в терапии бронхиальной астмы 87

3.3. Анализ доступности противоастматических лекарственных средств на уровне субъектов РФ 94
3.4. Изучение объемов потребления ИГКС и ДДБА, используемых в терапии бронхиальной астмы 98
Выводы к главе 3 106
ГЛАВА 4. ИЗУЧЕНИЕ КОНКУРЕНТОСПОСОБНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗИХЕЙЛЕРОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ 108
4.1. Сравнение доступности Изихейлеров на зарубежном и отечественном фармацевтическом рынке 108
4.2. Анализ преимуществ и недостатков устройств доставки лекарственных средств для лечения бронхиальной астмы 117
4.3. SWOT-анализ Изихейлеров 123
Выводы к главе 4 128
ГЛАВА 5. ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ 129
5.1. Выбор критериев эффективности лечения бронхиальной астмы с помощью различных ингаляционных устройств доставки лекарственных средств 129
5.2. Расчет затрат на лечение больных бронхиальной астмой 142
5.3. Проведение анализа «затраты-эффективность» и анализа чувствительности при применении Изихейлеров 156
5.4. Результаты анализа «влияния на бюджет» терапии больных бронхиальной астмой с использованием Изихейлеров 159
5.5. Разработка мультисценарной аналитической модели принятия решений сравнительной фармакоэкономической оценки преимуществ применения Изихейлеров при бронхиальной астме 162
Выводы к главе 5 164
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ 166
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 169
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ 171
Приложение А 189
Приложение Б 193
Приложение В 202
Приложение Г 207
Приложение Д 209
Приложение Е 211

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Бронхиальная астма (БА) представляет собой серьезную проблему здравоохранения всех стран. В мире около 440 млн. человек разных возрастных групп страдают данным заболеванием, при этом его распространенность ежегодно увеличивается, особенно среди детей. По итогам 2017 г. в нашей стране, согласно статистическим материалам Минздрава России, общая заболеваемость населения составила более 1,5 млн. человек, что на 12% выше, чем в 2010 г. Кроме того, по мнению отечественных пульмонологов, в соответствии с данными эпидемиологических исследований, распространенность болезни значительно недооценена и превышает официальные показатели в три и более раза.

БА – хроническое заболевание, которое может характеризоваться легким, средне тяжелым и тяжелым течением. Ключевой принцип лечения БА заключается в достижении и поддержании контроля над клиническими проявлениями заболевания. С этой целью в современной медицине используется большой арсенал ингаляционных лекарственных средств (ЛС) и устройств их доставки. Важными факторами достижения контроля БА является не только правильное определение эффективной терапии, но и правильный выбор ингаляционной системы доставки ЛС. Особенности устройства ингаляторов обуславливают различную технику их использования, что сказывается на количестве ошибок, совершаемых пациентом при их применении. Критические ошибки в технике ингаляции приводят к вариабельности доставляемой дозы, что ухудшает контроль БА, снижает эффективность терапии, ограничивает качество жизни пациента, повышает число местных побочных эффектов и обострений, а значит увеличивает частоту потребления ресурсов здравоохранения, что в результате приводит к росту общих затрат на лечение заболевания.

Ежегодно количество различных ингаляционных систем доставки ЛС на российском фармацевтическом рынке увеличивается. Больные БА наиболее часто отдают предпочтение удобным и простым в применении устройствам, в числе

которых дозирующие порошковые ингаляторы (ДПИ) Изихейлеры. В целях оптимизации процесса выбора необходимого типа ингалятора следует также учитывать потребительские предпочтения врачей и возможности системы здравоохранения. С позиций экономической эффективности выбора устройства доставки ЛС актуальным является проведение фармакоэкономического исследования (ФЭКИ).

Степень разработанности темы исследования

Количество проводимых фармакоэкономических исследований (ФЭКИ) как в мире, так и России, с каждым годом возрастает. В ходе информационного поиска были найдены ФЭКИ различных нозологий, выполненные под руководством Белоусова Ю.Б., Воробьева П.А., Глембоцкой Г.Т., Колбина А.С., Куликова А.Ю., Петрова В.И., Сбоевой С.Г., Серпика В.Г., Хабриева Р.У., Ягудиной Р.И. и др.

Несмотря на то, что оценка стоимости и эффективности противоастматических видов терапии была выполнена многими российскими и зарубежными исследователями, фармакоэкономическая оценка непосредственного влияния устройства доставки ЛС на результат лечения БА отечественными исследователями ранее не проводилась. Отдельные зарубежные авторы уделяли внимание вопросам зависимости затрат и эффективности терапии БА от переключения на другие виды ингаляторов. Однако ранее не осуществлялся всесторонний фармакоэкономический анализ систем доставки, учитывающий их применение при различной степени тяжести и контроля БА у взрослых и детей.

Вышеизложенные положения подтвердили актуальность данной темы и необходимость проведения фармакоэкономической оценки различных устройств доставки ЛС. В том числе Изихейлеров, а также определили цель исследования и последовательность решения поставленных задач.

Цель и задачи исследования

Целью диссертационного исследования явилась разработка методических основ мультисценарного фармакоэкономического моделирования результатов применения различных ингаляционных устройств доставки ЛС для лечения БА.

Цель потребовала постановки и решения следующих **задач:**

1. Изучить, обобщить и проанализировать опубликованные данные отечественных и зарубежных исследователей, отражающие эпидемиологию БА, современные методы лечения заболевания, подходы к выбору ингаляционных устройств доставки ЛС, а также к методологии проведения ФЭКИ.

2. Разработать методические подходы к проведению мультисценарного фармакоэкономического моделирования применения Изихейлеров и других устройств доставки ЛС.

3. Определить объекты ФЭКИ с помощью исследования организации лекарственного обеспечения больных БА, в т.ч. анализ нормативно-правовой базы, регулирующей доступность противоастматических ЛС, оценку ассортимента, объемов потребления ингаляционных ЛС и устройств их доставки.

4. Изучить ассортиментную, организационную и финансовую доступность Изихейлеров на российском и зарубежном фармацевтических рынках, определить их конкурентные позиции, преимущества и недостатки по итогам SWOT анализа.

5. Рассчитать и оценить прямые и непрямые затраты на лечение больных БА с помощью Изихейлеров и других ингаляционных устройств доставки ЛС, характерные для различных моделей пациентов.

6. Согласно выбранным критериям эффективности и результатам анализа затрат, выполнить анализ «затраты-эффективность», «влияния на бюджет», анализ чувствительности, позволяющие сравнить применение Изихейлеров и различных ингаляторов в терапии больных БА.

7. Разработать мультисценарную аналитическую модель принятия решений (АМПР) сравнительной фармакоэкономической оценки использования Изихейлеров и других ингаляционных устройств доставки ЛС при БА, демонстрирующей влияние выбора ингалятора на последствия проводимой терапии у различных моделей пациентов.

Научная новизна

Впервые:

- разработана мультисценарная АМПР всесторонней сравнительной фармакоэкономической оценки последствий применения Изихейлеров и других ингаляционных устройств в лечении БА, позволяющая установить степень влияния выбора системы доставки ЛС на дальнейшие затраты и эффективность терапии для пациентов разных возрастных категорий, требующих различного объема терапии БА, характеризующихся различной степенью тяжести течения заболевания, а также начинающих и продолжающих ингаляционную терапию;
- разработаны методические подходы к мультисценарному фармакоэкономическому моделированию применения Изихейлеров и других ингаляционных устройств, учитывающие модели пациентов, а также позволяющие выбрать критерии эффективности;
- смоделированы исходы применения Изихейлеров и других ингаляторов для доставки ЛС, выраженные в виде значений качества жизни и отражающие специфические для БА показатели эффективности лечения;
- выполнен мультисценарный сравнительный фармакоэкономический анализ применения Изихейлеров и других ингаляторов на каждой стадии терапии БА у различных моделей пациентов, базирующийся на оценке прямых и непрямых затрат на лечение БА, проведении анализа «затраты-эффективность», «влияния на бюджет» и анализа чувствительности;
- проведен сравнительный анализ организационной доступности противоастматических ЛС в 85 субъектах Российской Федерации (РФ);
- осуществлено сравнение доступности Изихейлеров на 25 зарубежных и отечественном фармацевтических рынках, в ходе которого построены макро- и мезо- графические контуры ассортимента устройств в совокупности и в каждой стране отдельно, соответственно. Сформирована информационная база, позволяющая проанализировать включение Изихейлеров в программы льготного лекарственного обеспечения, а также сравнить зарегистрированные цены на ЛС, доставляемые с помощью ингаляторов;

• выполнен SWOT-анализ Изихейлеров, демонстрирующий конкурентные преимущества (отсутствие необходимости координации вдоха и влияния ее скорости на эффективность терапии и др.) и дополнительные возможности использования Изихейлеров при лечении БА (применение свободных комбинаций ЛС, доставляемых с помощью одного устройства, назначение их детям и лицам пожилого возраста), в сравнении с доступными ингаляторами, обеспечивающие приверженность пациентов к терапии, нуждающихся в применении ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) или их свободных комбинаций с длительно действующими бета-2-адреномиметиками (ДДБА).

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическая значимость настоящей диссертационной работы заключается в разработке методического подхода к мультисценарному моделированию для всесторонней сравнительной фармакоэкономической оценки применения устройств Изихейлер и других ингаляторов при лечении БА, учитывающего влияния особенностей ингаляционных систем на эффективность терапии заболевания. Результаты исследования могут быть использованы в высших учебных заведениях в процессе обучения по основной образовательной программе 33.05.01 Фармация. Практическая значимость данного исследования заключается в возможности использования организаторами здравоохранения результатов фармакоэкономического анализа преимуществ применения Изихейлеров в лечении БА при реализации мероприятий по увеличению доступности лекарственного обеспечения больных БА, приоритизации выбора ингаляционного устройства доставки ЛС, прогнозирования последствий их применения в рамках бюджетного финансирования, что подтверждается соответствующими актами внедрения.

Методология и методы исследования

Объектами настоящего исследования явились схемы поддерживающего лечения БА с использованием Изихейлеров и других устройств для ингаляции. *Предметами* исследования выступали критерии эффективности, прямые и

непрямые затраты на лечение пациентов, страдающих БА. *Материалами* исследования служили отчеты проведенных клинических исследованиях (КИ) сравниваемых схем лечения БА, стандарты оказания стационарной, амбулаторно-поликлинической и скорой медицинской помощи больным БА, клинические руководства и рекомендации по диагностике и лечению БА, данные Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) РФ, Государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты (ЛП), включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших ЛП (ЖНВЛП), Государственных реестров ЛС стран мира, данные Федеральной службы государственной статистики, тарифы территориальных Фондов обязательного медицинского страхования (ФОМС), нормативно-правовые акты, регламентирующие оказание медицинской помощи больным БА, инструкции по применению ЛП для медицинского применения, данные территориальных программ государственных гарантий, анкеты уполномоченных представителей стран «Объединения по обмену информацией о ценообразовании ЛП и льготном лекарственном обеспечении» (Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information network – PPRI), данные аналитических обзоров фармацевтического рынка.

При проведении настоящей диссертационной работы были применены следующие методы исследования: информационный поиск и систематизация данных, контент-анализ, структурно-логический и сравнительный анализ, метод синтеза данных при исследовании ассортимента, объемов потребления ЛС и устройств их доставки, применяемых при БА, а также SWOT-анализ при изучении конкурентоспособности Изихейлеров. Вышеперечисленные методы совместно с применением статистической обработки данных, были использованы при выполнении анализа затрат, анализа «затраты-эффективность», «влияния на бюджет», а также анализа чувствительности.

Обработка и систематизация результатов ФЭКИ была осуществлена с применением современных математических методов и программного обеспечения Microsoft Office Excel 2016 в среде MS Windows 7.

Основные положения, выносимые на защиту:

- мультисценарная АМПР фармакоэкономической оценки преимуществ применения Изихейлеров при БА;
- результаты анализа затрат, «затраты-эффективность», «влияния на бюджет», а также анализа чувствительности;
- классификация критериев эффективности ингаляционной терапии БА с адаптацией к особенностям ФЭКИ;
- результаты сравнительного анализа ассортиментной, организационной и финансовой доступности противоастматических ЛС и устройств их доставки в целом по РФ, в разрезе ее субъектов и на зарубежном рынке;
- результаты определения наиболее значимых характеристик ингаляционных устройств и изучения конкурентоспособности Изихейлеров по итогам SWOT-анализа.

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 на IX Национальном конгрессе с международным участием «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации» (Уфа, 2015 г.), X Национальном Конгрессе с международным участием «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации» (Нижний-Новгород, 2016 г.), международных конференциях по фармакоэкономике и исследованию исходов «ISPOR 18th Annual European Congress» (Милан, Италия 2015 г.), «ISPOR 21th Annual International Meeting» (Вашингтон, США 2016 г.), «ISPOR 19th Annual European Congress» (Вена, Австрия 2016 г.), «ISPOR 20th Annual European Congress» (Глазго, Шотландия 2017 г.), на XIII Международной (XXII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции (Москва, 2018 г.), на IX Международной Научно-Практической конференции #SCIENCE4HEALTH2018 (Москва, 2018).

Апробация диссертации состоялась 21 июня 2018 г. на совместном заседании кафедры промышленной фармации, кафедры фармацевтической технологии и фармакологии, кафедры организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет).

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 БА Министерством здравоохранения Астраханской области (Акт внедрения от 25.05.2018), Министерством здравоохранения Ростовской области (Акт внедрения от 29.06.2018), а также ГБУ Республики Марий Эл «Козьмодемьянская межрайонная больница» (Акт внедрения от 22.05.2018). Материалы диссертационной работы используются в виде методических рекомендаций «Фармакоэкономическая оценка преимуществ применения Изихейлеров при бронхиальной астме» в учебном процессе на кафедре управления и экономики фармации ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России (Акт внедрения от 15.05.2018), в ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (Акт внедрения от 21.05.2018), фармацевтическим факультетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (Акт внедрения от 17.05.2018).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.03 – «организация фармацевтического дела». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 2, 3 и 10 паспорта научной специальности.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 18 печатных работ, в том числе 5 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, и 8 публикаций в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus, в которых отражено основное содержание работы.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 214 страницах, состоит из введения, пяти глав, включающих обзор литературы, разработку методики исследования и описания результатов собственного исследования, выводов, списка литературы, приложений, содержит 36 таблиц, 58 рисунков. Список библиографических источников включает 161 наименование, в том числе 78 на иностранном языке.

ГЛАВА 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ФАРМАКОТЕРАПИЯ И ОБЗОР ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

1.1. Эпидемиологические аспекты бронхиальной астмы в России и мире

Бронхиальная астма – одно из самых распространенных заболеваний не только во всем мире, но и в России [66,102]. Согласно последним данным Глобального исследования бремени болезней (Global Burden of Disease Study, GBD), 339 млн. человек повсеместно страдают БА [103]. В разных странах от 1 до 18% населения испытывают симптомы болезни [102,152]. Кроме того, астма признана самым распространенным хроническим заболеванием среди детей: около 14% мирового детского населения живут с данным диагнозом [120,152].

Подробное изучение распространенности заболевания представляет значительный практический интерес не только для прогнозирования и оценки особенностей течения болезни, в зависимости от различных факторов (возраст, пол и т.д.), но и для планирования стратегии распределения ресурсов системы здравоохранения.

Распространенность БА была изучена, как на основании данных государственной и отраслевой статистической отчетности по обращаемости в лечебные учреждения, так и данных проведенных эпидемиологических исследований.

Под распространенностью понималась общая заболеваемость (болезненность) – совокупность вновь возникших заболеваний, а также ранее существовавших, зарегистрированных при первичном обращении в данном календарном году, отнесенных к численности населения [34].

Согласно статистической информации Минздрава России, составленной на основании данных об обращаемости за амбулаторной помощью в период 2010 – 2017 гг., общая заболеваемость всего населения РФ по итогам 2017 г. составила 1 538 049 человек, что на 12% выше, чем в 2010 г [64-66]. При этом, рост

распространенности БА наблюдался практически ежегодно, за исключением 2014 г. (рисунок 1).

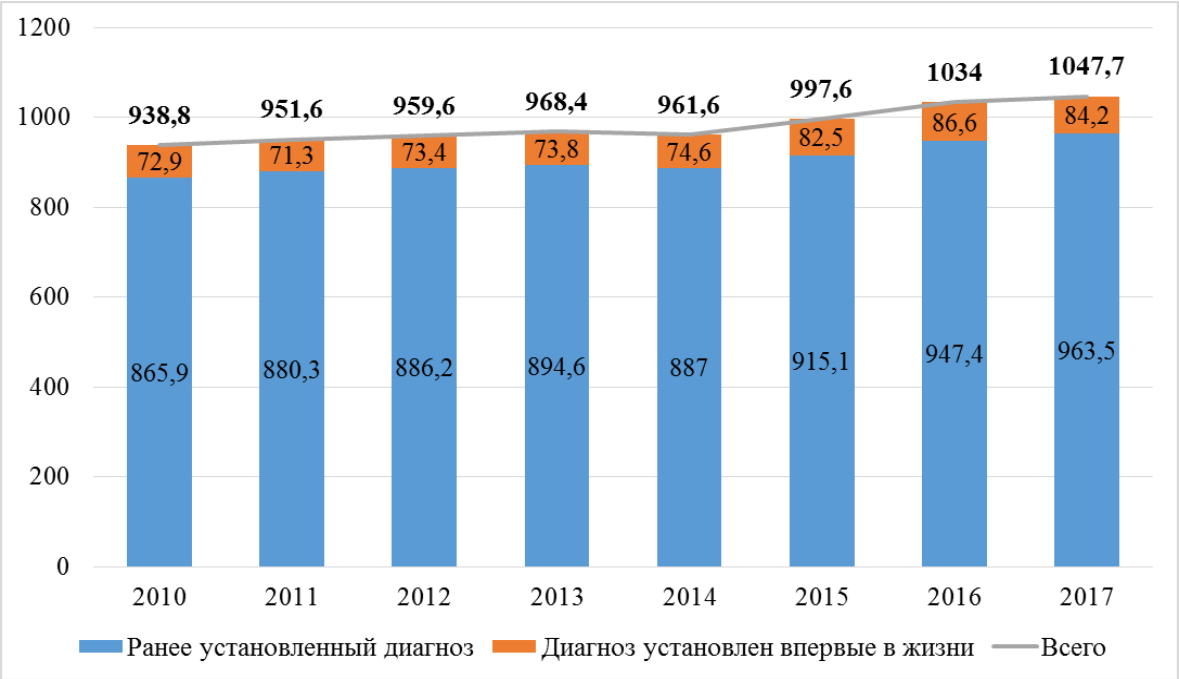


Рисунок 1 – Динамика заболеваемости на 100 000 населения

Как видно из рисунка 1, количество пациентов с диагнозом БА, установленным впервые в жизни, увеличивалось в период 2011 – 2016 гг., незначительный спад наблюдался в 2017 г.

Также тенденция роста заболеваемости БА наблюдается в разрезе отдельных групп пациентов (рисунок 2):

- дети в возрасте 0 – 14 лет;
- дети в возрасте 15 – 17 лет;
- взрослые трудоспособного возраста (женщины 18 – 55 лет, мужчины 18 – 65 лет);
- взрослые старше трудоспособного возраста (женщины старше 55 лет, мужчины старше 65 лет).

Исходя из данных, представленных на рисунке 2, наибольший прирост числа больных БА в 2017 г., по сравнению с 2012 г., наблюдался среди взрослого населения, старше трудоспособного возраста (20%), а наименьший среди детей 15-17 лет (2%). Увеличение заболеваемости БА среди лиц пенсионного возраста

соответствует мировому тренду увеличения пропорции населения старше 65 лет, вследствие увеличения продолжительности жизни.

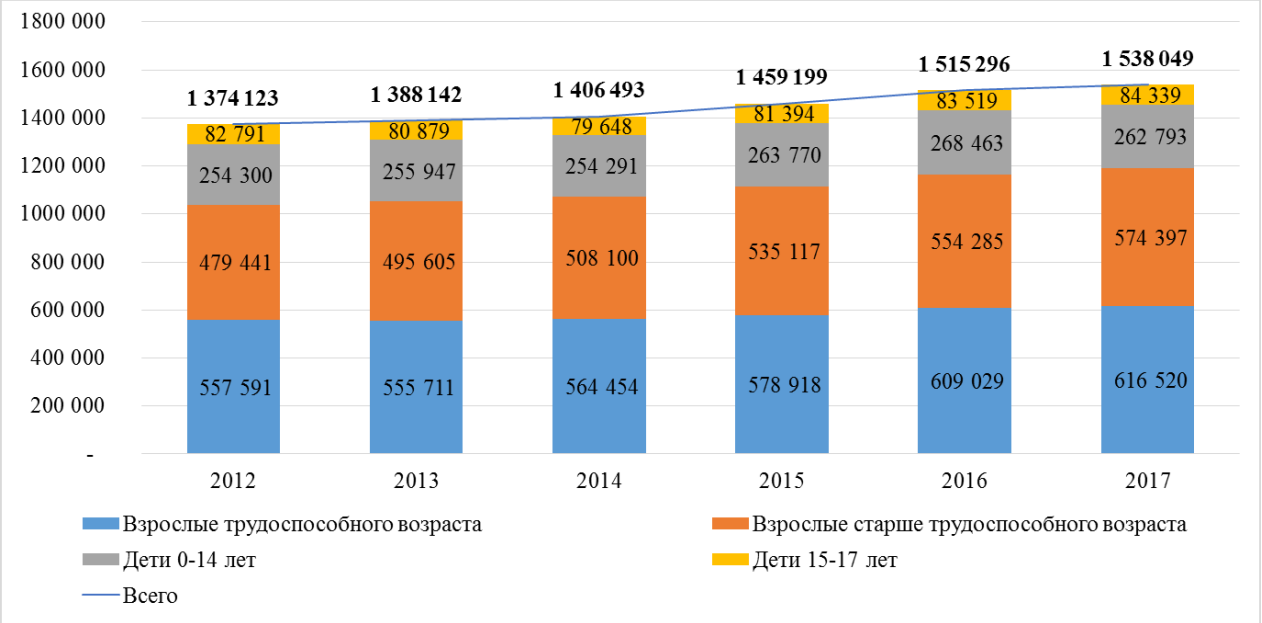


Рисунок 2 – Динамика заболеваемости отдельных групп населения

Увеличение общей заболеваемости населения РФ также подтверждают данные эпидемиологических исследований [22, 39]. Однако при сравнении показателей по данным официальной статистики Минздрава России с результатами эпидемиологических исследований, было установлено, что распространенность БА серьезно занижена (таблица 1).

Таблица 1 – Сравнение распространенности БА в субъектах РФ

Регион	**Статистические материалы Минздрава России**	**Эпидемиологическое исследование**
г. Санкт-Петербург	1,23% [66]	7,4%[1] [5]
Омская область	1,25% [66]	14,00% [52]
Республика Бурятия	0,81% [66]	3,10% [15]
Пензенская область	0,62% [66]	2,5%[1] и 4,6%[2] [38]
Российская Федерация	1,03% [66]	6,9%[2] и 10%[1] [22, 39, 113]

1 – распространенность среди детей; 2 –распространенность среди взрослых

На основании данных, представленных в таблице 1, показатели распространенности, измеренные в ходе исследований в каждом из регионов,

превышают аналогичные, опубликованные в статистических материалах в три и более раза.

Для того чтобы сопоставить и оценить распространенность БА и ее симптомов в России и различных странах мира, были использованы данные крупных международных многоцентровых исследований астмы среди взрослых и детей.

Так, международное исследование астмы и аллергии у детей (International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) было выполнено в период с 1993 по 2003 гг. в три фазы и объединяло более 1 млн. пациентов двух возрастных групп (6-7 лет и 13-14 лет) из 105 стран мира (в т.ч. России) [86-88, 151, 160, 161]. Методология исследования была одобрена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ).

Результаты ISAAC, полученные для России, демонстрируют, что распространенность БА среди детей 6-7 и 13-14 лет, увеличилась за годы проведения исследования на 0,3% и 1,3%, соответственно, и составила на момент его завершения 11,4% и 11,2%, соответственно. В обеих возрастных группах частота симптомов БА была сопоставима со среднемировыми и северовосточноевропейскими показателями. Частота диагнозов, установленных в медицинских организациях, была ниже данных о распространенности симптомов БА в РФ, а также ниже мировых значений, особенно у младших школьников, но близка к европейским данным. Кроме того, сравнение распространенности симптомов БА в городской и сельской местности показало противоречивые результаты. Так, в отдельных регионах РФ выявлена меньшая заболеваемость в городах, в других — в сельской местности, что подтверждает гетерогенность заболевания и наличие множества фенотипов БА, требуя индивидуального подхода к выбору лечения болезни [39].

Оценить частоту случаев БА среди взрослого населения в разных странах мира позволяет одно из наиболее масштабных исследований по программе, одобренной ВОЗ с помощью Всемирного опросника состояний здоровья (World Health Survey – WHS) [154]. В общей сложности 178 215 человек из 70 стран (в

т.ч. РФ) в возрасте от 18 до 45 лет ответили на вопросы, связанные с БА и ее симптомами, присутствующими в течение последних 12 месяцев. На основании ответов респондентов была выявлена частота установленных врачом: диагноза БА; клинической БА; симптомов болезни (свистящее затрудненное дыхание – одышка) [151, 154]. Глобальные показатели распространенности диагноза БА, клинической БА и ее симптомов у взрослых составили 4,3%, 4,5% и 8,6% соответственно. Так, о самых высоких показателях сообщила Австралия (21,0%, 21,5% и 27,4%). В России наблюдались одни из самых низких значений (2,5%, 2,6% и 5%).

Однако исследование по опроснику WHS не отражает последних данных об общей заболеваемости населения РФ БА. В 2010-2011 гг. по инициативе ВОЗ под руководством Научно-исследовательского института (НИИ) пульмонологии в 12 регионах России было проведено кросс-секционное эпидемиологическое исследование популяции взрослых респондентов с использованием опросника GARD (Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases – Глобальный альянс по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями). Количество заполненных анкет составило 7 164 (средний возраст 43,4 года, 57,2% женщин). Так, распространенность симптомов БА была равна 25,7%, а число случаев установленного диагноза (со слов опрошенных) 6,9%, что более чем в 7 раз превышает данные официальной статистики Минздрава России (0,9% в 2010-2011 гг.) [65, 113]. При сравнении полученных в ходе исследований данных о распространенности БА у взрослых, с аналогичными данными у детей (ISAAC), можно заметить, что распространенность БА среди детей значительно выше, чем у взрослых в большинстве стран мира, в том числе и РФ.

Помимо установления общего числа пациентов, страдающих БА, при планировании бюджета здравоохранения необходимо понимать также тяжесть течения заболевания и уровень контроля над ним, ведь именно они определяют объем используемой терапии БА. Тяжесть и контроль по критериям Глобальной стратегии по лечению и профилактике БА (Global Initiative for Asthma – GINA) у взрослого населения Европы были оценены в исследовании AIRE (The Asthma

Insights and Reality) [39, 139]. Так, тяжелая персистирующая форма заболевания была выявлена в Восточной и Центральной Европе (32%), наиболее редко она встречалась в Азиатско-Тихоокеанском регионе (11%).

Тяжесть БА в России была изучена по доле пациентов в эпидемиологических исследованиях и варьировалась в зависимости от региона их проведения (таблица 2).

Таблица 2 – Тяжесть БА в России

Степень тяжести	**РФ (7 регионов), опрос врачей (n=240) [53]**	**г. Рязань (n=2 149) [18]**	**г. Томск, регистр (n=2 000) [8]**	**НИКА (12 городов РФ) (n=1 000) [6]**
Тяжелая астма	12%	29,5%	20,2%	15%
Средне тяжелая астма	50%	48,3%	69,8%	68%
Легкая астма	38%	19,8%[1] и 2,4%[2]	10%	17%

1 – интермиттирующая БА; 2 – персистирующая

Согласно данным эпидемиологических исследований, около половины пациентов страдают средне тяжелой БА, доля больных с тяжелой формой в отдельных регионах соответствует данным европейской статистики [18, 53].

Контроль над симптомами БА был изучен в многоцентровом наблюдательном ретроспективном исследовании (Национальное исследование контроля астмы – НИКА), которое проводилось посредством однократного анкетирования врачей и пациентов в 12 регионах России. В опросе приняли участие 1 000 пациентов, страдающих БА в среднем в течение 12,9 лет [6]. В качестве первичной конечной точки оценки результатов использовали долю больных, достигших контроля над симптомами, по критериям GINA (рисунок 3). Как видно из рисунка 3, по итогам исследования были установлены доли пациентов с контролируемой, частично контролируемой и неконтролируемой БА в зависимости от тяжести течения заболевания. В общей сложности значительное число пациентов достигли контролируемой БА – 23%, при этом у 35% участников исследования была диагностировала частично контролируемая БА. У больных с более тяжелым течением БА контроль над симптомами был значительно ниже, чем при легком течении [6].

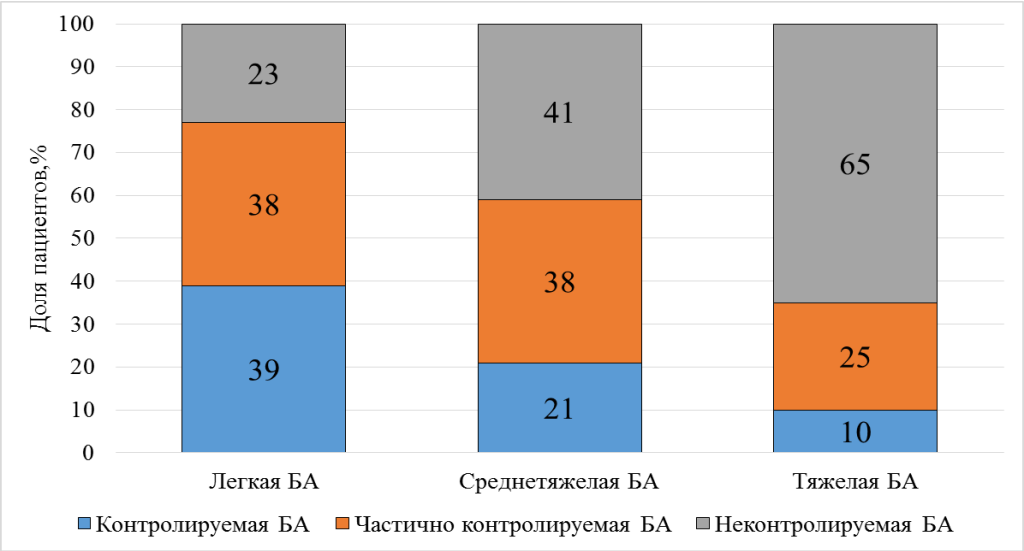


Рисунок 3 – Результаты оценки уровня контроля БА по критериям GINA

БА является хроническим, склонным к прогрессированию, заболеванием, которое при отсутствии правильного выбора схемы лечения способно серьезно ограничивать качество жизни пациента, а также лиц, осуществляющих заботу о нем. Являясь одним из важных дополнений к клиническим показателям здоровья, данные о качестве жизни дают наиболее полное представление о состоянии больных [39]. Кроме того, данные позволяют оценить степень влияния выбранной линии терапии не только на эффективность проводимого лечения, но и его затраты. Наиболее часто оценка качества жизни осуществляется с помощью специальных опросников, характерных для использования только в рамках БА: опросник качества жизни больных БА (Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ), опросник госпиталя Св. Георгия (St. Georges Respiratory Questionnaire, SGRQ) и др. Однако данные методы изучения качества жизни больных БА не подходят для дальнейшего их использования при проведении ФЭКИ. Только универсальные опросники, такие как: European Quality of Life (EQ-5D), Short Form-Six Dimensions (SF-6D), Health Utility Index (HUI) и др. могут быть использованы для целей фармакоэкономической оценки [37]. В связи с этим, наибольший интерес представляет изучение качества жизни, измеренного по данным опросникам. В таблице 3 приведены данные о качестве жизни взрослых и детей в разных странах мира, в зависимости от тяжести заболевания, уровня контроля или возникших обострений.

Таблица 3 – Сравнение качества жизни, измеренного по универсальным опросникам, больных БА в разных странах

Автор, год, страна	Дизайн, количество человек	Средний возраст, лет	Доля женщин, %	Опросник	Качество жизни
Дети/подростки и взрослые					
Willems L. K. et al., 2007, Нидерланды [159]	Рандомизированное (N=54)	Взрослые – 45,9	33,3	EQ-5D	0,78
		Дети – 10,9	55,6		0,96
Mittmann N. et al., 1999, Канада [131]	Кросс-секционное, национальное исследование состояний здоровья (N=229)	12 и старше	45,7	HUI 3	Общее: 0.86 12-19 лет: 0.90 20-29 лет: 0.91 30-39 лет: 0.88 40-49 лет: 0.84 50-59 лет: 0.80 60-69 лет: 0.76 70-79 лет: 0.78 >80 лет: 0.74
Mittmann N. et al., 2001, Канада [130]	Кросс-секционное, национальное (N=897)	12 и старше	51,8	HUI 3	0,96
Schultz et al., 2006, Канада [146]	Кросс-секционное, национальное (N=73 402)	12 и старше	49,2	HUI 3	0,87
Дети/подростки					
Juniper E.F. et al., 1997, Канада [111]	Нерандомизированное проспективное когортное	12	57,7	HUI	0,89
Rodríguez-Martínez C.E. et al., 2013, Колумбия [142]	Нет данных	Менее 18 лет	Нет данных	EQ-5D	Контролируемая: 0,99 Частично контролируемая: 0,71 Неконтролируемая: 0,28
Взрослые					
Aburuz S. et al.,2007, Великобритания [84]	Кросс-секционное (N=87)	42,3	38,4	EQ-5D	0,47
Burstrom K.et al., 2001, Швеция [93]	Кросс-секционное национальное (N=410)	Мужчины:48,7	45,3	EQ-5D	0,80
		Женщины: 49,0			0,78
Ko Y. et al. 2006, США [115]	Кросс-секционное (N=390)	52,8	27	EQ-5D	0,93
Lloyd A. et al., 2007, Великобритания [123]	Нерандомизированное, проспективное, когортное (N=112)	Нет обострений: 40,5	39,3	EQ-5D	0,89
		Обострения: 41,4	27,3		0,57
		Госпитализации: 48,4	40		0,33
Jia H. et al., 2005, США [110]	Кросс-секционное национальное (N=1 202)	Н/д	43	EQ-5D	0,82

Продолжение таблицы 3

Oga T. et al., 2003, Япония [134]	Нерандомизированное, проспективное (N=170)	46,8	41	EQ-5D	0,81
Polley et al., 2008, Ирландия [137]	Кросс-секционное (N=147)	51,6	65	EQ-5D	0,63
Saarni S. et al., 2006, Финляндия [144]	Кросс-секционное (N=588)	52,6	47	EQ-5D	0,77
McTaggart Cowan H. M. et al., 2008, Канада [128]	Кросс-секционное (N=157)	35,0	30	EQ-5D	*По степени тяжести БА:* Очень легкая: 0,84 Легкая: 0,89 Средне тяжелая: 0,81 Тяжелая: 0,76 *По уровню контроля БА:* Очень хорошо контролируемая: 0,90 Хорошо контролируемая: 0,84 Частично: контролируемая: 0,81 Неконтролируемая:0,80
Moy M.L. et al., 2004, США [132]	Кросс-секционное (N=100)	49	24	HUI 3	Легкая: 0,61 Средне тяжелая:0,58 Тяжелая:0,49
Szende A. et al., 2004, Венгрия [150]	Кросс-секционное (N=228)	49	34	EQ-5D	Хороший контроль: 0,93 Частичный контроль: 0,76 Частичный контроль: 0,65 Плохой контроль: 0,52
Doz M., 2013, Италия и Франция [97]	Обсервационное (N=2 671)	Старше 18	62	EQ-5D	Контролируемая 0,88 Частично контролируемая 0,78 Неконтролируемая 0,63
Briggs A.H. et al., 2006, Великобритания [92]	Рандомизированное (N=3 416)	40,7	57,6	EQ-5D	Полностью контролируемая 0,90 Хорошо контролируемая -0,05 Частично контролируемая (без обострений) -0,11 Обострения: -0,22

Как видно из таблицы 3, более чем в половине представленных исследований, измерения проводились по опроснику EQ-5D и затрагивали взрослую популяцию. Значения качества жизни по опроснику EQ-5D варьировались от 0,47 до 0,93 у взрослых, в зависимости от тяжести течения болезни и от 0,27 до 0,99 у детей, в зависимости от уровня контроля. Данные по РФ найдены не были, в связи с тем, что отсутствуют универсальные опросники, валидированные для российской популяции [37].

Бронхиальная астма редко приводит к смерти, однако существующие случаи вызывают серьезную озабоченность, поскольку многие из них можно предотвратить. Большинство смертей от БА приходятся на долю пожилых людей, хотя сравнения показателей смертности, как правило, сосредоточены на детях (0-18 лет) и взрослых в возрасте 19-35 лет. По данным литературы, в последние 50 лет показатели смертности заметно варьировали в странах с высоким уровнем дохода, что объясняется изменениями в оказании медицинской помощи, а также доступностью новых ЛС [151]. Показатель глобальной смертности в 2015 г. составил 6,1 случай на 100 000 человек, что на 31% ниже, чем аналогичный показатель 10 лет назад [157]. По материалам Федеральной службы государственной статистики РФ, коэффициент смертности в целом среди всего населения страны составил 1,0 случай смерти на 100 000 человек населения [72]. При этом анализ демографических данных за 2005-2016 гг. позволил установить тенденцию к снижению смертности, как среди женщин, так и среди мужчин (рисунок 4).

Согласно рисунку 4, смертность от БА сократилась в 3,5 и 2,4 раза среди мужчин и женщин, соответственно. В регионах, где регулярно проводится мониторирование бронхиальной астмы, а также активно внедряется базисная терапия лечения, случаи смерти от БА в последние десять лет стали единичными. Так, например, в г. Санкт-Петербурге за 1999–2014 гг. было зарегистрировано всего 5 случаев смерти [39]. Основной причиной которых стали тяжелые обострения БА, в следствие неправильно подобранного лечения [39].

Рисунок 4 – Коэффициент смертности от БА в РФ за период 2005 – 2016 гг.

Таким образом, представленные эпидемиологические данные показывают не только широкую распространенность БА как в России, так и в мире, но и рост числа пациентов, страдающих болезнью. Кроме того, данные, полученные на основании отчетности по обращениям за амбулаторной помощью в несколько раз занижены, по сравнению с действительной картиной заболеваемости. Значения качества жизни пациентов, страдающих БА значительно варьируются в зависимости от уровня контроля и степени тяжести течения болезни, а также возникающих обострений. Заболевание редко приводит к смерти, но несмотря на низкое число смертельных исходов, их причины доказывают, что большую часть из них можно было предотвратить, выбрав верную линию терапии.

В связи с вышеописанным, проблема выбора эффективной терапии является актуальной и следующий этап посвящен выбору схемы лечения, а полученные данные о распространенности и уровне качества жизни пациентов были использованы на дальнейших этапах проведения ФЭКИ.

1.2. Современные методы фармакотерапии бронхиальной астмы. Роль ингаляционной терапии в достижении контроля заболевания

Подходы к диагностике, лечению и профилактике БА на международном уровне определяются Глобальной стратегией по лечению и профилактике БА (Global Initiative for Asthma – GINA), которая обновляется ежегодно [102]. В РФ

Российским респираторным обществом утверждены клинические рекомендации, согласованные с Минздравом России, и подлежащие пересмотру не реже одного раза в три года [22]. Для лечения детей, страдающих данным заболеванием, разработана Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» [39]. Описанные клинические рекомендации гармонизированы с международными требованиями и не противоречат GINA, а также служат основой при разработке стандартов и порядков оказания медицинской помощи больным БА в РФ.

Главной целью лечения БА является достижение и поддержание контроля над клиническими проявлениями заболевания [22, 102]. Управление астмой – основной принцип глобальной стратегии по лечению и профилактике БА, важным аспектом которого является предотвращение обострений, так как именно они служат причиной прогрессирования заболевания, снижения качества жизни пациента, инвалидизации, а иногда смерти [22, 39, 102].

БА по степени контроля делится на три типа, характеристика которых представлена в таблице 4 [22, 102].

Таблица 4 – Типы БА по уровню контроля

Признак	**Контролируемая**	**Частично контролируемая**	**Неконтролируемая**
Ограничение активности	Отсутствует	Любые проявления	Наличие трех или более признаков частично контролируемой БА
Дневные симптомы	Отсутствуют или ≤2 эпизодов в неделю	>2 эпизодов в неделю	
Ночные симптомы	Отсутствуют	Любые проявления	
Потребность в ЛС неотложной помощи	Отсутствует или ≤2 эпизодов в неделю	>2 эпизодов в неделю	

Как видно из таблицы 4, уровень контроля БА определяется наличием или отсутствием одного из четырех признаков: ограничение активности, дневные и ночные (пробуждения) симптомы болезни, а также потребность в ЛС неотложной помощи. Определение уровня контроля является одним из ключевых факторов при выборе объема терапии БА, ведь он и представляет собой ответ на проводимое лечение.

Согласно международным и российским рекомендациям, терапия БА осуществляется ступенчато (ступени GINA) – при отсутствии достижения контроля на одной из пяти ступеней, переходят к следующей, постепенно увеличивая объем терапии (рисунок 5) [22, 39, 102].

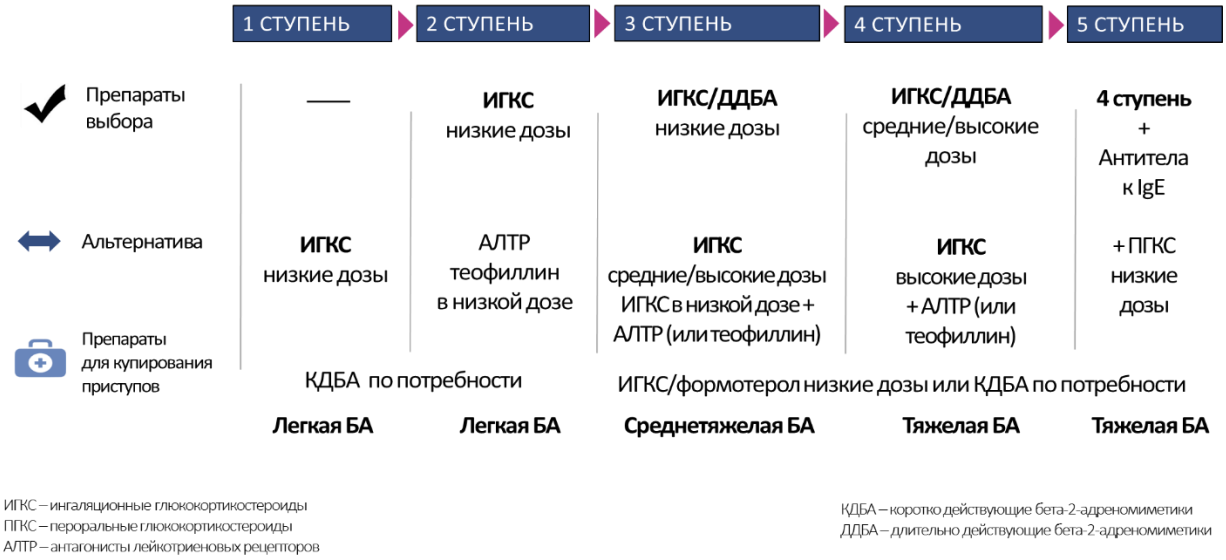


Рисунок 5 – Ступенчатая терапия БА

Рисунок 5 демонстрирует, что для лечения БА, согласно GINA, используются ЛС:

1. контролирующие течение заболевания (поддерживающая терапия)
2. купирующие приступы (ЛС неотложной помощи, ЛС для облегчения симптомов).

ЛС для поддерживающего лечения в свою очередь подразделяются на препараты выбора, т.е. те ЛС, которым отдается первостепенное предпочтение, а также ЛС, являющиеся альтернативными, которые назначаются в том случае, когда пациент не может использовать предыдущие (например, индивидуальная непереносимость компонентов ЛС).

Лечение с помощью поддерживающей терапии осуществляется ежедневно и длительно, так как, благодаря своему противовоспалительному действию, ЛС данной линии обеспечивают контроль над клиническими проявлениями БА. К этой группе ЛС относятся ингаляционные и системные глюкокортикостероиды (ГКС), антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ингаляционные длительно действующие бета-2-адреномиметики в комбинации с ингаляционными

глюкокортикостероидами, теофиллин замедленного высвобождения, кромоны, а также моноклональные антитела к иммуноглобулину Е (анти-IgE) и интерлейкину – 5 (ИЛ-5) [22, 102].

ЛС для облегчения симптомов принимают по потребности для купирования обострений; они действуют быстро, устраняя бронхоспазм и купируя его симптомы. Группа включает: ингаляционные коротко действующие бета-2-адреномиметики (КДБА), ингаляционные антихолинергические средства (м-холиноблокаторы, МХБ) в качестве монотерапии или комбинаций с КДБА, ксантины и пероральные КДБА [22, 102].

Описанные ЛС для лечения БА можно вводить различными путями – ингаляционным, пероральным или парентеральным, с помощью подкожной, внутримышечной или внутривенной инъекции (рисунок 6).

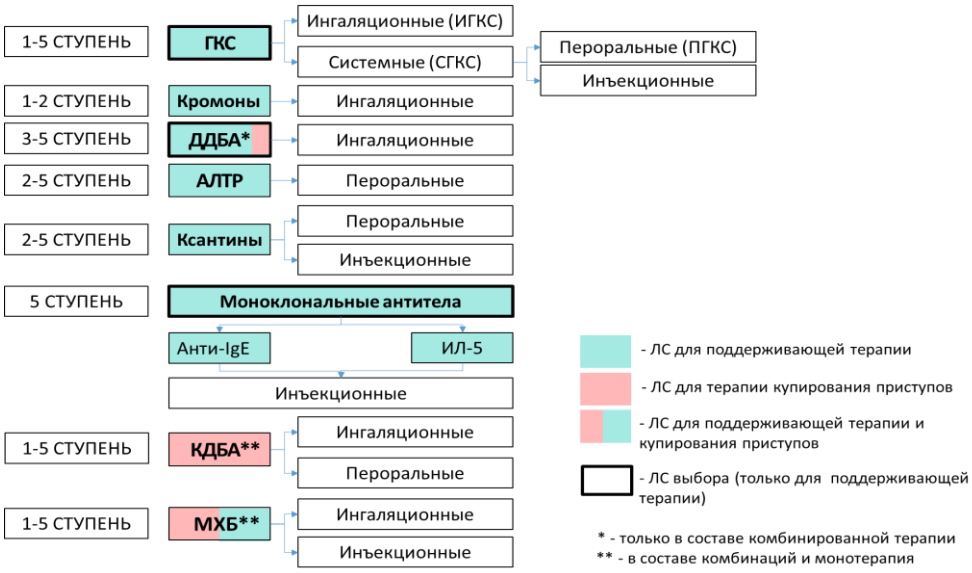


Рисунок 6 – Способы введения ЛС для лечения БА

В соответствии с рисунком 6, наиболее распространенным является ингаляционный способ введения ЛС, который применяется на всех ступенях лечения БА, как в случае с поддерживающим лечением, так и терапией купирования приступов.

В зависимости от объема терапии, соответствующего каждой ступени и необходимого для поддержания контроля БА, ретроспективно можно оценить степень тяжести течения заболевания. Так, легкой считается БА, хорошо

контролируемая терапией первой и второй ступени, а именно применением КДБА по потребности для купирования приступов отдельно или в сочетании с терапией ИГКС. Средне тяжелой является БА, контролируемая низкими дозами ИГКС+ДДБА, т.е. требующая терапии третьей ступени. БА, а отвечающая на лечение высокими дозами ИГКС+ДДБА отдельно или в комбинации с моноклональными антителами, что определяет четвертую и пятую ступень, соответственно, считается тяжелой [22, 39, 102]. На основании вышеописанных положений рекомендаций по лечению БА, золотым стандартом лечения заболевания любой степени тяжести, является применение группы ИГКС, назначаемой в качестве альтернативной (1 ступень) и базисной (2 ступень) монотерапии, а также фиксированных или свободных комбинаций с ДДБА (3,4,5 ступень), всем пациентам, у которых регулярно возникают симптомы БА.

Необходимо отметить, что тяжесть и контроль БА могут меняться с течением времени, как в лучшую, так и худшую сторону, а вместе с ними будет варьировать и объем назначаемой терапии. Кроме того, данные понятия взаимосвязаны, но не тождественны – не вся неконтролируемая БА является тяжелой. В связи с этим, прежде чем увеличивать объем терапии, необходимо тщательно проанализировать факторы, влияющие на контроль БА.

Причины отсутствия контроля БА можно разделить на семь основных типов, большинство из которых коррелируют друг с другом (рисунок 7).

Основываясь на данных рисунка 7, указанные факторы плохого контроля, можно разделить на две группы: влияющие на выбор объема терапии применяемых ЛС (диагностика БА, сопутствующие заболевания, индивидуальная непереносимость, курение) и связанные с устройством (неправильная техника ингаляции, выбор системы доставки, несоблюдение режима терапии). Необходимо понимать, что такая классификация условна, все факторы зависимы и могут выступать как причиной, так и следствием друг друга.

Рисунок 7 – Факторы плохого контроля БА

Так, неправильная диагностика БА может спровоцировать не только неверное назначение ЛС, но и выбор ингалятора, который может привести к отсутствию следования режиму терапии (приверженность к лечению). Помимо ингаляционного устройства доставки на приверженность пациента к лечению могут оказывать воздействие и личные убеждения пациентов (боязнь местных побочных эффектов, непонимание важности постоянного использования ЛС и т.д.) [106, 107, 148].

На основании того, что большинство доступных для лечения заболевания ЛС вводятся ингаляционно, большое значение помимо выбора правильной схемы терапии БА, приобретают факторы, связанные с устройством доставки.

Выбор ингаляционной системы доставки определяет технику его использования. Неправильная техника ингаляции, влечет за собой неудобства в применении устройства, что приводит к низкой приверженности лечению, а также к вариабельности доставляемой дозы. Неумение использовать ингалятор надлежащим образом, сказывается на возможности ЛС достигать своей цели в полном объеме, вследствие потерь в окружающую среду или избыточного осаждения в ротовой полости. Все это снижает терапевтическое действие ЛС,

увеличивает частоту возникновения местных побочных эффектов, повышает вероятность развития обострений, снижает качество жизни пациента, а также увеличивает затраты на лечение.

Соблюдение правильной техники ингаляции зависит от нескольких факторов, представленных на рисунке 8 [141, 143].

Рисунок 8 – Факторы, повышающие риск неправильной техники ингаляции

Как продемонстрировано на рисунке, существуют отдельные категории пациентов, у которых риск неправильной техники ингаляции может быть выше, чем у остальных (маленькие дети, пожилые люди, пациенты, страдающие когнитивной дисфункцией или имеющие ограничения движения рук и т.д.), что необходимо учитывать при выборе устройства.

Являясь разнородными устройствами, ингаляторы требуют от пациента индивидуального подхода к способам его использования. В связи с этим, важно регулярно оценивать технику ингаляции у больных БА и обеспечивать для них надлежащее обучение [58, 100-102, 121, 129, 141, 143]. Согласно рекомендациям Европейского респираторного общества, все устройства доставки могут быть одинаково эффективны при их надлежащем использовании [58, 100, 121]. Однако 30-70% пациентов продолжают совершать ошибки в технике ингаляции, что

обусловлено сложной конструкцией доступных систем доставки ЛС. Среди всех ошибок в технике ингаляции в отдельную группу принято выделять критические ошибки, которые значительно затрудняют или блокируют доставку ЛС в легкие [129, 143]. Каждая подобная ошибка, совершенная пациентом, ухудшает контроля БА, и увеличивает частоту потребления ресурсов здравоохранения, что в результате сказывается на увеличении затрат на лечение болезни.

Кроме того, увеличению частоты проявления критических ошибок способствует несогласованная замена ингалятора или одновременное применение нескольких устройств доставки ЛС.

Влияние замены ингалятора на контроль БА было подробно изучено Thomas M. et al. [153]. Когортное исследование, продолжавшееся два года, позволило сравнить 824 пациентов, которым было заменено устройство доставки ИГКС без консультации специалиста, с 824 пациентами, продолжавшими использовать привычный ингалятор (рисунок 9) [30].

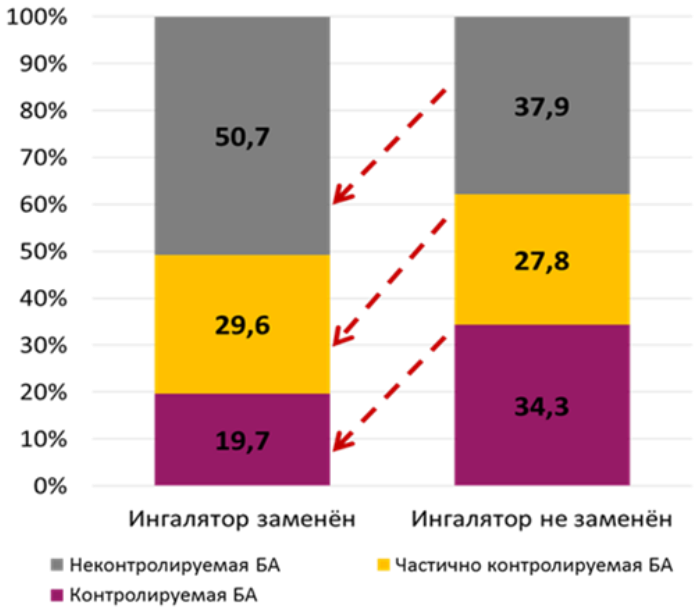


Рисунок 9 – Влияние замены устройства на контроль БА

Результаты исследования показали, что замена ингалятора приводила к увеличению доли пациентов с неконтролируемой БА и уменьшению доли пациентов с контролем астмы [153].

Влияние одновременного использования нескольких типов устройств для доставки ЛС на контроль БА, в сравнении с применением одного типа ингаляторов, было изучено D. Price et al. в ретроспективном обсервационном исследовании пациентов в возрасте от 4 до 80 лет, продолжительностью 2 года [138]. Конечными точками были контроль БА (определялся как отсутствие внеплановых посещений медицинских организаций, назначения пероральных глюкокортикостероидов (ПГКС), антибиотиков для купирования инфекций нижних дыхательных путей) и тяжелые обострения (госпитализации или назначения ПГКС). В ходе исследования было установлено, что пациенты, которым было назначено одно и то же устройство (N=3428) для доставки двух разных ЛС, были значительно более склонны к контролю астмы (отношение шансов (odds ratio, OR) = 1,15; 95% доверительный интервал (ДИ), 1,02-1,28) и регистрировали значительно более низкие показатели обострений (отношение частот (rate ratio, RR) = 0,79, 95% ДИ, 0,68-0,93), чем предписанные смешанные устройства (N=5452). Эти данные свидетельствуют о том, что по возможности одно и то же устройство следует назначать для доставки всех ЛС, которые одновременно получает пациент, в связи с тем, что, применяя несколько ингаляторов необходимо осваивать и правильно соблюдать несколько техник их использования, что также сказывается на приверженности к лечению.

Приверженность к лечению, соблюдение (следование) режа терапии – комплаенс, фактор контроля БА, напрямую зависящий от выбора ингаляционной схемы лечения. Наряду с возникающими обострениями, комплаенс, зависящий от удовлетворенности пациента устройством, также может влиять на качество жизни пациентов, что было продемонстрировано в исследовании Small et al. [149]. На основании полученных данных наблюдательного исследования в реальной клинической практике, пациентов, обратившихся за медицинской помощью (N=1345) в пяти европейских странах был проведен анализ взаимосвязи клинических исходов БА, в том числе качества жизни, измеренного по опроснику EQ-5D, с удовлетворенностью ингалятором и соблюдением режима (рисунок 10).

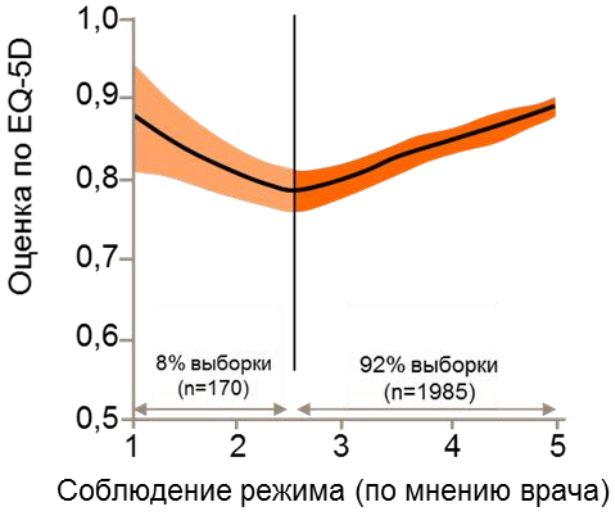


Рисунок 10 – Влияние комплаенса на качество жизни

Как видно из рисунка 10, большая часть пациентов (92%) подтвердили гипотезу о том, что более высокие значения качества жизни (по опроснику EQ-5D) и более низкое количество обострений было связано с высоким уровнем комплаенса (по оценке врача), а также ассоциировано с уровнем удовлетворенности ингалятором.

Таким образом, терапия БА базируется на достижении ее контроля, главным аспектом которого является снижение риска возникновения обострений, не только посредством правильно подобранной терапии, но и посредством соблюдения правильной техники ингаляции, а также предпочтений и удовлетворенности пациентов от способа получения ЛС. Если ингалятор прост и понятен в использовании, то пациенты отдают ему предпочтение, увеличивается приверженность к лечению, а вероятность ошибок при его применении значительно снижается. Возможные ошибки в технике ингаляции сказываются как на частоте проявления побочных эффектов, так и риске обострений БА, а также потере контроля БА, что приводит к снижению качества жизни пациента и избыточному потреблению ресурсов здравоохранения, потенциально увеличивая затраты на лечение. В связи с этим, правильный выбор ингалятора справедливо можно считать одним из ключевых аспектов на пути к успешному лечению БА.

1.3. Эволюция технологий ингаляционной терапии. Дозированный порошковый ингалятор Изихейлер

Вследствие того, что самым удобным и наиболее востребованным способом введения ЛС при лечении БА является ингаляционный путь, одним из главных направлений развития пульмонологии становится разработка и использование фокусных средств доставки ЛС. Изучение развития технологий ингаляционной терапии представляет интерес для оценки темпов изменения конструкции устройств, а также выявления их наиболее значимых характеристик с течением времени. Ингаляционное устройство доставки за несколько тысяч лет претерпело значительные изменения от простейшего горшка до универсальной «умной» сенсорной системы (рисунок 11).

Опираясь на рисунок 11, можно отметить, что начало ингаляционной терапии было положено в 2000 г. до н.э. древними представителями Индии, которые в лечебных целях для уменьшения кашля выкуривали через бамбуковые трубки смеси лекарственных растений [31, 85, 96]. Изобретение первого специального устройства для ингаляций можно отнести Гиппократу. В его трактатах упоминается горшок, в крышке которого проделано отверстие, предназначенное для полого тростника, необходимого чтобы вдыхать содержимое сосуда. В 18 и начале 19 вв. идея создания подобной кружки получила дальнейшее развитие и широко применялась среди врачей того времени [85, 96]. Именно тогда появился термин «ингалятор», а также был описан принцип его устройства. Кроме того, в упомянутый исторический период, значительную популярность завоевали противоастматические сигареты, богатые алкалоидами лекарственных растений.

н.э. – наша эра
ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор
ДПИ – дозированный порошковый ингалятор

Рисунок 11 – Эволюция ингаляционных технологий доставки ЛС в терапии БА

Даже изобретение небулайзера (1858 г.) – прибора, превращающего жидкость в мелкие капли – частицы аэрозоля, не повлияло на продолжительное устойчивое положение сигарет на фармацевтическом рынке [22, 63, 69]. В виду того, что первые небулайзеры были громоздкими, хрупкими и обладали высокой стоимостью, всегда существовала потребность в создании портативного ингаляционного устройства.

Однако привычный современному пациенту, компактный ингалятор был изобретен только в 50-х гг. 20 века [63, 85, 96]. Им стал дозирующий аэрозольный ингалятор (ДАИ) Медихалер. Конструкция системы доставки была схожа с многими, доступными сегодня ДАИ. Ингалятор приводился в действие с помощью нажатия на односторонний клапан, который преобразовывал, находящееся в баллоне под давлением лекарственное вещество и пропеллент – хлорфторуглерод (фреон), превращая их в одинаковые отмеренные дозы спрея. Простота и удобство применения, а также компактность Медихалера, обозначили лидирующие позиции устройства среди доступной ингаляционной техники. Однако ДАИ был присущ серьезный недостаток, связанный с плохой координацией вдоха пациента и нажатия на клапан устройства. Решение этой проблемы способствовало изобретению спейсеров, а в последующем и ДАИ, активируемых вдохом. Кроме того, кампания по замене использования в качестве пропеллента фреона на субстанции безопасные для окружающей среды, помимо отмены применения хлорфторуглеродов в пользу гидрофторуглеродов, стала стимулом для изобретения ДПИ. Капсульный ингалятор Спинхалер явился первым успешным проектом ДПИ (1967 г.) и стал основой для дальнейшего усовершенствования и разработки известных в настоящее время порошковых систем доставки [85, 96].

В 1993 г. в качестве замены ДАИ финская компания Orion Pharma представила фармацевтическому рынку компактный многодозовый ДПИ резервуарного типа – Изихейлер (Easyhaler) (рисунок 12).

Источник: orion.fi

Рисунок 12 – Ингалятор Изихейлер

Подобный известным ДАИ, дизайн ингалятора позволил пациентам быстрее адаптироваться к переключению на новое устройство доставки ЛС, что стало одним из преимуществ ингалятора [135]. Устройство активируется с помощью однократного нажатия на накладной колпачок, после чего в мундштук поступает точно отмеренное количество ЛС в виде порошка, которое остается только вдохнуть пациенту [3]. Совершение всего трех действий (шагов) обуславливает простоту использования ингалятора. Особая форма воздушного канала мундштука позволяет частицам ЛС хорошо отделяться от носителя, что обеспечивает им на выходе из ДПИ размеры не более 5 мкм, способствующие оптимальному осаждению ЛС в дыхательных путях [2, 3]. При этом пациенту достаточно скорости вдоха, равной 28 л/мин, чтобы достичь эффективности в лечении [63] Подобные инспираторные усилия способны приложить даже дети, начиная с четырех лет. Сегодня более 20 стран мира используют для доставки различных ЛС устройство Изихейлер [83].

К 2008 г. в мире насчитывалось более 20 различных ингаляционных систем доставки, а к 2012 г. их количество увеличилось до 35. В настоящее время только ДПИ известно свыше 80 моделей, кроме того на рынок выводятся сенсорные ингаляционные системы, получившие название «умных» ингаляторов, они не только оснащены счетчиком доз, но и способны синхронизироваться со смартфоном пациента, напоминая ему о пропуске доз [83].

Таким образом, изучение истории становления ингаляционной терапии подчеркивает важность создания различных видов систем доставки лекарственных препаратов для лечения бронхиальной астмы. Сегодня конкуренция между производителями не столько включает в себя создание новых ЛС для лечения бронхиальной астмы, сколько связана с развитием инженерных навыков и разработкой совершенных ингаляционных устройств доставки ЛС.

1.4. Обзор фармакоэкономических исследований Изихейлеров и других устройств доставки

БА входит в десятку хронических неинфекционных заболеваний, лечение которых требует серьезных затрат. В настоящее время, большое количество ЛС, а также устройств доставки становятся доступными для врача и пациента не только в мире, но и России. Наибольшее распространение получают генерические ингаляционные ЛП, действующие вещества которых могут быть эквиваленты оригинальному ЛП, однако доставляться с помощью различных типов систем. Учитывая данные о том, что ЛС с одним Международным непатентованным наименованием (МНН), но разными ингаляционными устройствами в реальной клинической практике демонстрируют разную эффективность, особое значение в последние годы приобретает вопрос о взаимозаменяемости систем доставки ЛС. Возрастающее стремление к оптимизации ресурсов здравоохранения за счет переключения пациентов на более дешевые генерики потенциально может привести к увеличению компенсационных затрат на лечение последствий, связанных с ухудшением контроля БА. В связи с этим, на данном этапе диссертационной работы был выполнен обзор публикаций ФЭКИ схем лечения БА с фокусом на средства доставки.

На первом этапе был проведен информационный поиск зарубежных ФЭКИ в базе данных медицинских и биологических публикаций Национальной библиотеки медицины США (PubMed) и инновационной базы данных Университета Шеффилда (Великобритания), основанной на исследованиях

измерения качества жизни (ScHARRHUD). Цель поиска заключалась в обнаружении ФЭКИ сравнения различных ингаляционных устройств для доставки одного и того же ЛС. Для этого с помощью логических операторов AND и OR, а также ключевых слов: «pharmacoeconomics», «asthma», «cost-effectiveness», «budget impact», «economic», «inhaler device», последовательно были осуществлены два поисковых запроса (рисунок 13). Первый запрос выглядел следующим образом: ((((pharmacoeconomics) OR cost-effectiveness) OR budget impact) OR economic) AND asthma и позволил установить 6 176 опубликованных ФЭКИ лечения БА. Применение второго запроса: ((((((pharmacoeconomics) OR cost-effectiveness) OR budget impact) OR economic) AND asthma)) AND inhaler device, помогло сузить круг исследований до 307, потенциально относящихся к оценке влияния применения различных ингаляционных устройств на успех и затраты терапии БА.

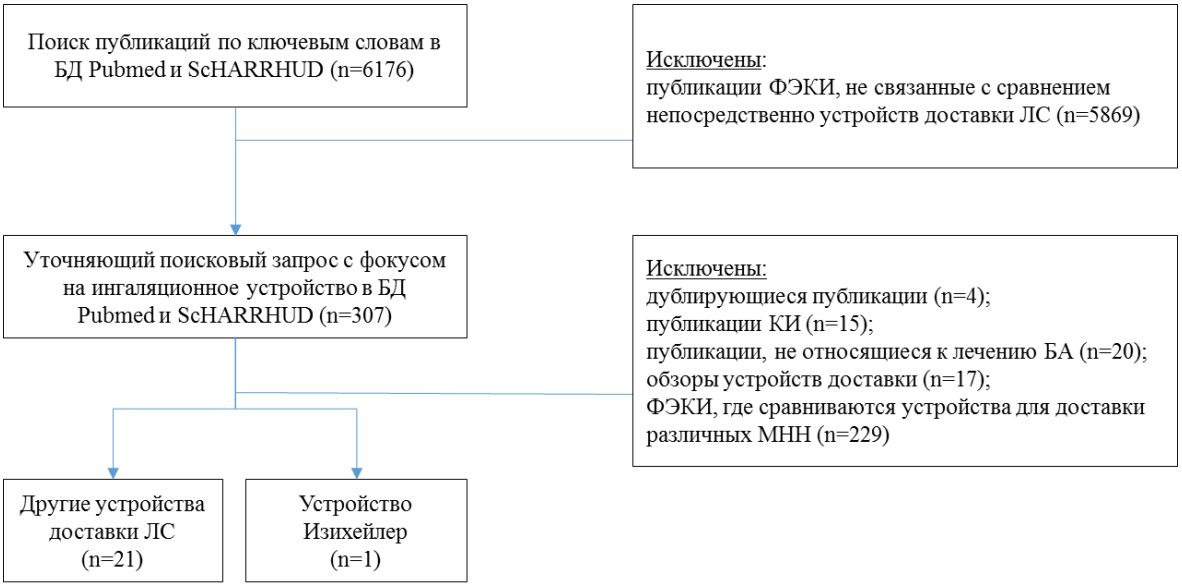


Рисунок 13 – Схема информационного поиска результатов зарубежных ФЭКИ

Далее, в соответствии со схемой, представленной на рисунке 13, были исключены повторяющиеся публикации, данные КИ, обзоры устройств доставки, а также значительная часть ФЭКИ, посвященных сравнению разных видов ингаляторов для доставки различных МНН. Последние не были включены в анализ по причине того, что не позволяют достоверно отследить связь устройства

с последствиями лечения, в силу того, что каждый из ингаляторов доставляет разные ЛС. Таким образом, было отобрано 22 ФЭКИ, среди которых 1 исследование было посвящено применению Изихейлеров (рисунок 14).

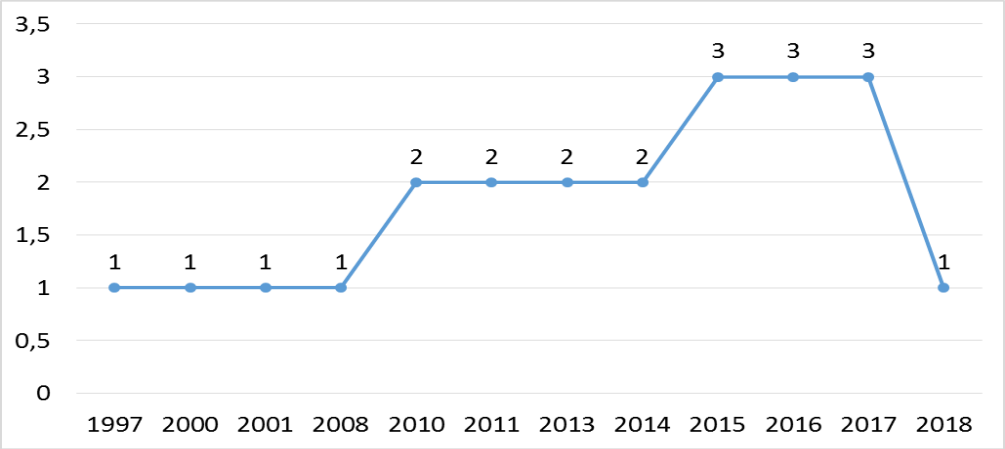


Рисунок 14 – Результаты информационного поиска результатов зарубежных ФЭКИ

Согласно полученным результатам, впервые фармакоэкономическая оценка устройств для ингаляции была осуществлена в 1997 г. Kelloway J.S. и Wyatt R. [112], которые сравнили ДАИ и ДАИ, активируемый вдохом для доставки пирбутерола (не зарегистрирован в РФ). В последующие годы ФЭКИ были посвящены сравнению данных типов систем доставки друг с другом, небулайзерами или ДАИ со спейсерами (до 2011 г.). С 2013 г. исследования были сосредоточены на оценке ДПИ друг с другом или с ДАИ. Интерес к фармакоэкономике разных типов ингаляторов в разные годы соответствует этапам развития фармацевтического рынка ингаляционной терапии, если ранее необходимо было определить отличия между основными типами систем доставки ЛС, то в настоящее время следует понимать, что и внутри групп могут быть свои различия.

Для фармакоэкономической оценки в исследованиях были использованы методы: анализ затрат, анализ «затраты-эффективность» и «влияния на бюджет» (рисунок 15). Полученные данные свидетельствуют о том, что самым распространенным методом в представленных зарубежных публикациях был анализ «затраты-эффективность» с использованием в качестве критериев

эффективности показателей снижения частоты обострений или госпитализаций, снижение уровня контроля БА, а также QALY (рисунок 16).

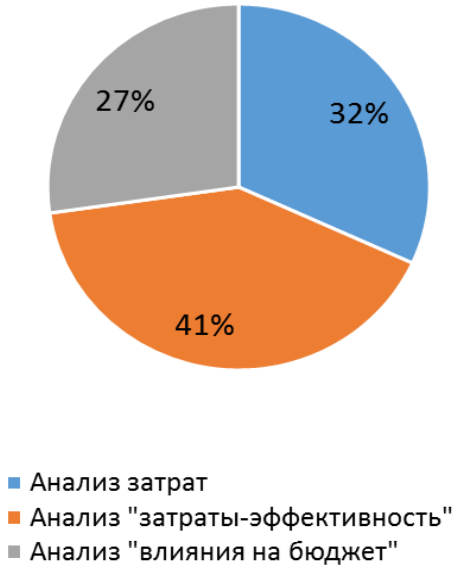


Рисунок 15 – Распределение зарубежных ФЭКИ по методу исследования

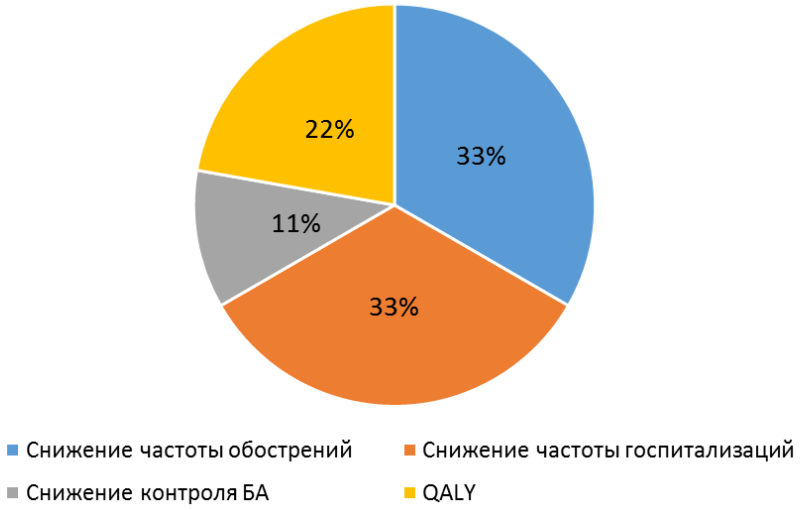


Рисунок 16 – Распределение зарубежных ФЭКИ по критерию эффективности

Как видно из рисунка 16, наиболее часто используемыми являются критерии снижения частоты обострений и госпитализаций, показатель QALY использовался только в двух ФЭКИ (22%).

Наибольший интерес представляют исследования, посвященные сравнению ДПИ, проведенные в последние пять лет. ФЭКИ, проведенные в период 2013-2018

гг. позволяют оценить влияние устройств одного типа на затраты и эффективность лечения БА, исходя из данных о частоте ошибок в технике ингаляции, комплаенсе и удовлетворенности пациента ингалятором.

Так Roggeri et al., на основании проведенного исследования реальной клинической практики Melani A.S. et al., провели анализ затрат, который подтвердил, что пациенты, совершившие не менее одной критической ошибки характеризуются более высокой частотой госпитализаций, оказания скорой медицинской помощи (СМП), назначения курсов ПГКС и курсов антимикробной терапии, что соответствует более высоким затратам на лечение БА в сравнении с пациентами, не совершившими ошибок в технике ингаляции [129, 143].

Кроме того, финансовые последствия несогласованного переключения ингаляционных ЛС были изучены Björnsdóttir U.S. et al. [90]. Авторы доказали, что несогласованное переключение ингаляционных ЛС устройств их доставки ассоциировано не только с целым рядом негативных результатов лечения, но и увеличением расходов системы здравоохранения и снижением качества жизни пациентов, за счет факторов, снижающих приверженность терапии. Следуя тенденции сокращения расходов в условиях ограниченных возможностей ресурсов здравоохранения, дополнительные инвестиции в обеспечение высокой приверженности лечению, ведут к снижению потребности в ресурсах здравоохранения. В противовес, сокращение расходов на приобретении препаратов при замене ингаляционного устройства может привести к увеличению расходов здравоохранения, обусловленного снижением контроля БА. Однако ни одно из описанных ФЭКИ не включало в качестве схемы сравнения Изихейлеры.

Фармакоэкономика Изихейлеров была изучена Price D. и King C. с соавторами в ретроспективном сравнительном когортном исследование 1958 пациентов с БА (дети и взрослые) [114]. Сравнение проводилось как с ДАИ, так и ДПИ, предназначенными для доставки ИГКС. Пациенты, продолжившие использовать собственный ингалятор (то же ЛС, доза и устройство, n = 979), были сопоставлены 1: 1 с теми, кто переключился на Изихейлер (беклометазон или будесонид) при той же или более низкой дозе ИГКС (n = 979). Клинические

исходы и затраты на здравоохранение сравнивались между группами в течение 12 месяцев до и после переключения. Были оценены затраты на фармакотерапию используемыми ЛС и устройствами их доставки, затраты на курсы ПГКС, КДБА, госпитализации, оказание скорой медицинской помощи, а также внеплановые посещения врачей специалистов. Сумма затрат на лечение БА увеличилась с начала исследования до конца в обеих группах, но затраты на КДБА и внеплановые амбулаторные визиты значительно увеличились в группе пациентов, не переключившихся на Изихейлеры. Так, типичные пациенты с БА могут переключаться с других устройств доставки ИГКС на Изихейлер без снижения клинической эффективности или увеличения стоимости.

На следующем этапе был выполнен информационный поиск российских ФЭКИ, посвященных фармакоэкономике Изихейлеров или другим устройствам доставки ЛС при терапии БА. Поиск осуществлялся в базе данных «Российская медицина» Центральной научной медицинской библиотеки Первого МГМУ им. И.М.Сеченова (ЦНМБ) Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также российской научной электронной библиотеке eLIBRARY. Были использованы следующие ключевые слова: «бронхиальная астма», «ингаляционная терапия», «фармакоэкономика», «ингаляторы», «затраты-эффективность», «влияния на бюджет», «анализ затрат», «анализ минимизации затрат» и др. После фильтрации публикаций, не относящихся к проблеме лечения БА с помощью ингаляционной терапии, была отобрана для дальнейшего анализа 21 работа (приложение А). Согласно, полученным данным наибольший вклад в изучение фармакоэкономики БА был внесен Ягудиной Р.И. и Куликовым А.Ю. В представленных работах использовались следующие методы фармакоэкономического анализа: анализ затрат (41%), «затраты-эффективность» (41%), «влияния на бюджет» (9%) и минимизации затрат (9%). Основным видом учтенных затрат стали затраты на фармакотерапию, реже были рассчитаны также затраты на компенсацию обострений. Большинство ФЭКИ оценивали различные ЛС, доставляемые с помощью разных устройств. Одно МНН используемое совместно с различными ингаляторами сравнивалось в двух исследованиях. В

2010 г. Куликов А.Ю и Ягудина Р.И. провели фармакоэкономический анализ беклометазона, доставляемого с помощью двух ДАИ (Беклазон Эко Легкое Дыхание и Альдецин). В этом же году Лесничева М.В. и Смирнова М.С. оценили затраты на терапию формотеролом, который используется с ДПИ (Форадил) и ДАИ (Атимос) [80]. Однако ни в одном из исследований не была показана взаимосвязь устройства доставки и эффективности лечения БА. Кроме того, в последнем случае, были рассчитаны только затраты на фармакотерапию сравниваемыми ЛП. ФЭКИ, посвященных использованию Изихейлеров найдено не было [21].

Таким образом, проведенный информационный поиск подтверждает актуальность настоящей работы, доказывая необходимость в ФЭКИ, позволяющих всесторонне оценить влияние выбора устройства ингаляции на последствия лечения.

Выводы к главе 1

Проведенный анализ эпидемиологических данных показал, что БА продолжает оставаться серьезной проблемой здравоохранения мирового масштаба. Распространенность заболевания в России и мире ежегодно увеличивается, а также до конца не оценена. С повышением тяжести течения болезни увеличивается частота госпитализаций и уменьшается качество жизни пациента, а также возрастают затраты на ее лечение.

Обзор современных методов фармакотерапии БА показал, что стратегия лечения БА заключается в достижении контроля над заболеванием, при этом ведущая роль отводится ингаляционной терапии. Но несмотря на широкий ассортимент ингаляционных противоастматических ЛС многим пациентам не удается добиться его достижения. Одной из главных причин этому является неправильный выбор ингаляционного устройства. В многочисленных исследованиях доказана взаимосвязь системы доставки ЛС с эффективностью проводимой терапии.

В ходе информационного поиска зарубежных ФЭКИ было выявлено, что отдельные авторы уделяли внимание влиянию переключения пациентов с одного устройства доставки на другое, чаще всего используя метод анализа затрат, однако комплексную оценку, учитывающую различную степень тяжести БА и многочисленные характеристики пациентов, не осуществляли. Среди отечественных исследователей подобные работы не проводились.

Все вышеизложенное позволяет подтвердить актуальность цели и задач настоящего ФЭКИ и способствует дальнейшей разработки методических подходов к проведению исследования.

ГЛАВА 2. МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОВЕДЕНИЯ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗИХЕЙЛЕРОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

2.1. Разработка программы фармакоэкономического исследования применения Изихейлеров

Для систематизации и последовательной разработки методических подходов к проведению настоящего ФЭКИ, в соответствии с целью и задачами, была разработана комплексная программа, которая включала три основных этапа: сбор и анализ данных, обработку результатов, обобщение итогов (рисунок 17).

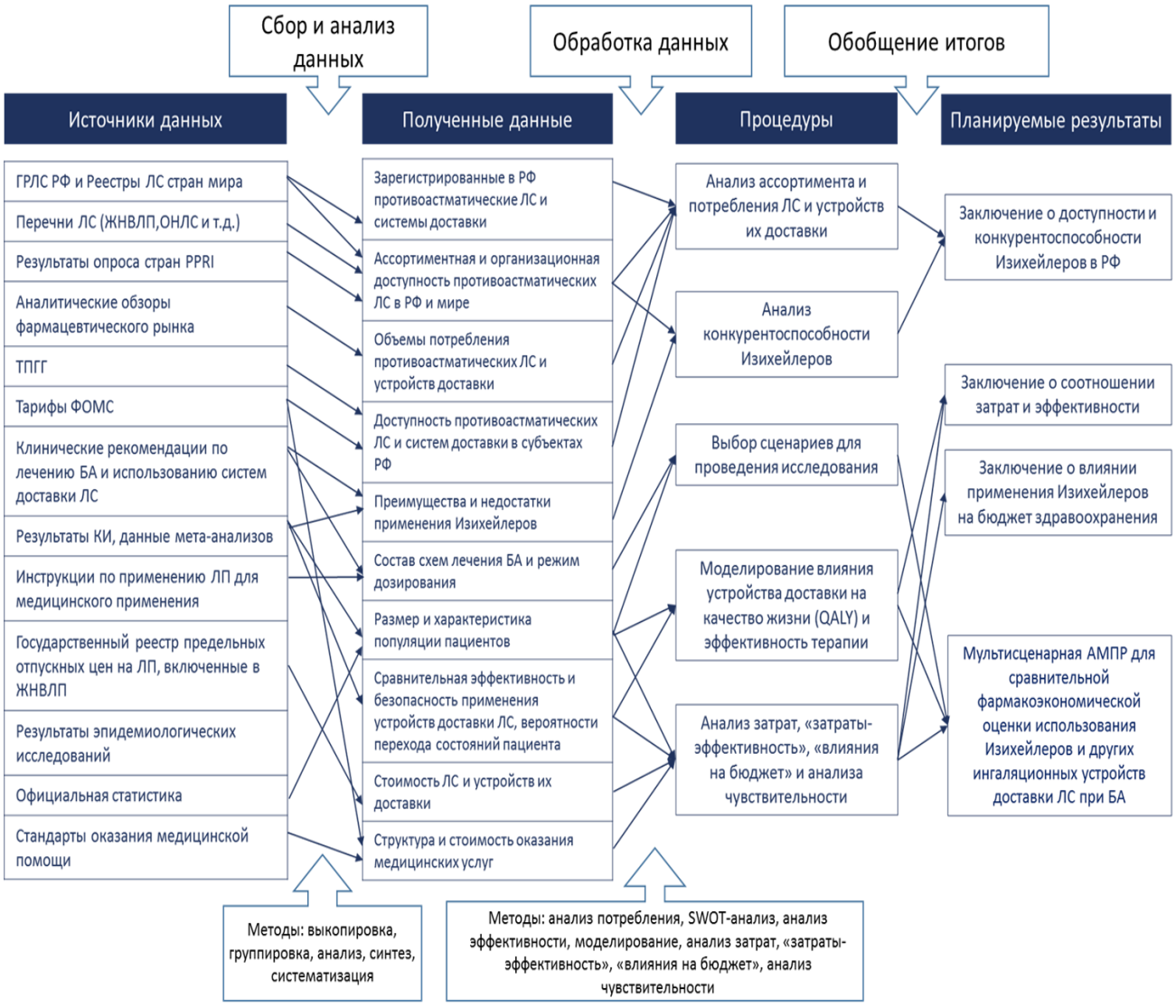


Рисунок 17 – Комплексная программа фармакоэкономического исследования

Первый этап подразумевал поиск, отбор и анализ данных, источниками которых выступали: ГРЛС РФ; Государственный реестр медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий; Государственный реестр предельных отпускных цен производителя на ЛП, включенные в перечень ЖНВЛП; отчеты КИ схем терапии БА; научные публикации, относящиеся к проблеме лечения БА; нормативно-правовые документы, регламентирующие лекарственное обеспечение больных БА, в т.ч. содержащие перечни ЛС; клинические рекомендации по лечению БА; рекомендации по использованию устройств доставки; инструкции по медицинскому применению ЛП для медицинского применения; эпидемиологические и маркетинговые исследования, а также другие данные, касающиеся лечения БА с использованием Изихейлеров и других устройств доставки ЛС. Необходимо отметить, что на данном этапе также была разработана и отправлена респондентам цифровая анкета-опросник о доступности Изихейлеров в других странах, являющихся членами PPRI.

Следующий этап включал в себя обработку данных, полученных в ходе предыдущего этапа. На основании контент-анализа была изучена нормативно-правовая база лекарственного обеспечения больных БА. С помощью синтеза и группировки был изучен ассортимент противоастматических ЛС, предназначенных для доставки с помощью Изихейлеров на российском и зарубежном фармацевтическом рынке, определены объемы потребления различных ингаляционных устройств. На основании систематизации и типологизации данных, с применением SWOT-анализа была оценена конкурентоспособность Изихейлеров и определена их позициям на современном рынке ингаляционных устройств. Методы формализации и систематизации были использованы при выборе сценариев ФЭКИ, а также критериев эффективности для его проведения. С помощью моделирования был выполнен анализ эффективности, «затраты-эффективность», а также анализ «влияния на бюджет». После чего для установления зависимости полученных результатов от исходных данных был выполнен анализ чувствительности.

На заключительном этапе была проведена обработка полученных результатов доступности и конкурентоспособности Изихейлеров, соотношении их затрат и эффективности, а также влиянии на бюджет системы здравоохранения. Кроме того, также была создана мультисценарная АМПР сравнительной фармакоэкономической оценки использования Изихейлеров и других ингаляционных устройств доставки ЛС.

Все необходимые расчеты были проведены с использованием программы Microsoft Office Excel 2016 в среде MS Windows 7. Точность осуществляемых вычислений соответствовала точности Microsoft Office Excel – 15 разрядов. При демонстрации полученных результатов использовалась точность до первого, второго и третьего знака.

Разработанная программа ФЭКИ стала основой для решения поставленных задач для достижения обозначенной цели, позволяющая подробно изучить имеющиеся данные о применении различных ингаляционных устройств в терапии БА, а также, используя специальные методы научного познания, провести комплексную оценку применения Изихейлеров при лечении БА.

2.2. Методические подходы к исследованию лекарственного обеспечения больных бронхиальной астмой, в зависимости от особенностей применения Изихейлеров

Для выбора устройств, входящих в схемы терапии БА, в соответствии с программой исследования, был выполнен комплексный анализ организации лекарственного обеспечения больных БА. Оценка осуществлялась согласно последовательному применению методических подходов, представленных на рисунке 18.

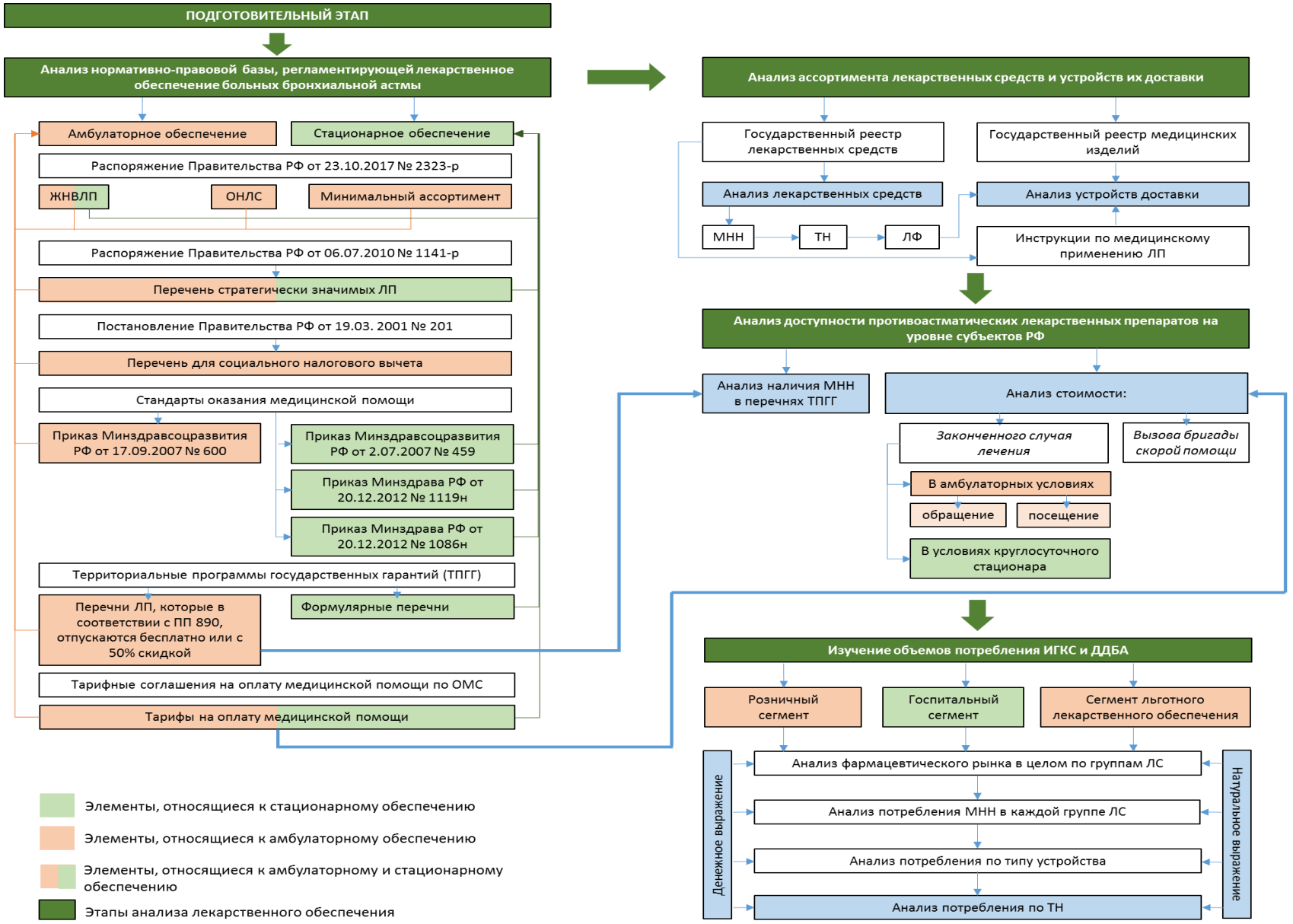


Рисунок 18 – Алгоритм исследования организации лекарственного обеспечения больных БА

На подготовительном этапе были изучены подходы к классификации противоастматических ЛС, а также ингаляционных систем доставки. Согласно анатомо-терапевтической и химической классификации (Anatomical Therapeutic Chemical, АТС), ЛС для поддерживающего лечения и терапии купирования приступов БА относятся к ЛС для лечения обструкционных заболеваний дыхательных путей (R03) [158]. Однако в соответствии с международными и российскими рекомендациями по лечению БА для терапии заболевания применяются также и системные глюкокортикостероиды (H02AB), отсутствующие среди группы R03, поэтому данные ЛС также были включены в дальнейший анализ. В связи с этим можно считать, что противоастматические ЛС представлены десятью различными группами АТС. Указанные группы объединяют в себе не только ЛС для лечения БА, но и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), а также других заболеваний легких, что потребовало дальнейшего изучения показаний к применению каждого из ЛС. Необходимо отметить, что отдельные категории АТС объединяют в себе различные по механизму и продолжительности действия ЛС, предназначенные для разных видов терапии БА. Так, КДБА и ДДБА, имеющие разную продолжительность бронхолитического эффекта и предназначенные для терапии купирования приступов и поддерживающего лечения, соответственно, объединены в единую группу селективных бета-2-адреномиметиков. Тем не менее при проведении дальнейшего анализа и выбора различных схем сравнения эти различия играют решающее значение. На основании этого была разработана классификация ЛС, которая была использована в ходе изучения системы лекарственного обеспечения больных БА, а также на протяжении всего ФЭКИ (таблица 5).

Таблица 5 – Типы БА по уровню контроля

Разработанная классификация	**Анатомо-терапевтическая химическая классификация**	
	Код	**Наименование группы**
Ксантины	R03DA	Ксантины
МХБ	R03BB	Антихолинергические средства
ИГКС	R03BA	Глюкокортикоиды
Системные ГКС, в т.ч. ПГКС	H02AB	Глюкокортикоиды
ИГКС+ДДБА	R03AK	Адренергические средства в комбинации с кортикостероидами или другими препаратами, за исключением антихолинергических средств
ДДБА	R03AC	Селективные бета2-адреномиметики
КДБА	R03AC	Селективные бета2-адреномиметики
МХБ+КДБА	R03AL	Адренергические средства в комбинации с антихолинергическими
ИГКС+КДБА	R03AK	Адренергические средства в комбинации с кортикостероидами или другими препаратами, за исключением антихолинергических средств
Кромоны	R03BC	Антиаллергические препараты (исключая глюкокортикостероиды)
Антагонисты лейкотриеновых рецепторов	R03DC	Антагонисты лейкотриеновых рецепторов
Моноклональные антитела	R03DX	Прочие препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей для системного применения

Как видно из таблицы, разработанная классификация объединяет в себе двенадцать групп ЛС и учитывает механизм, продолжительность действия и путь введения ЛС.

На следующем этапе, в связи с отсутствием утвержденной российской классификации систем доставки ЛС для лечения БА, была разработана собственная типологизация ингаляционных устройств, доступных на отечественном рынке (рисунок 19). Материалами для создания классификации выступили результаты проведенного литературного обзора. Разработанная классификация позволяет на основании лекарственной формы (ЛФ) ингаляционного ЛС определить тип системы доставки.

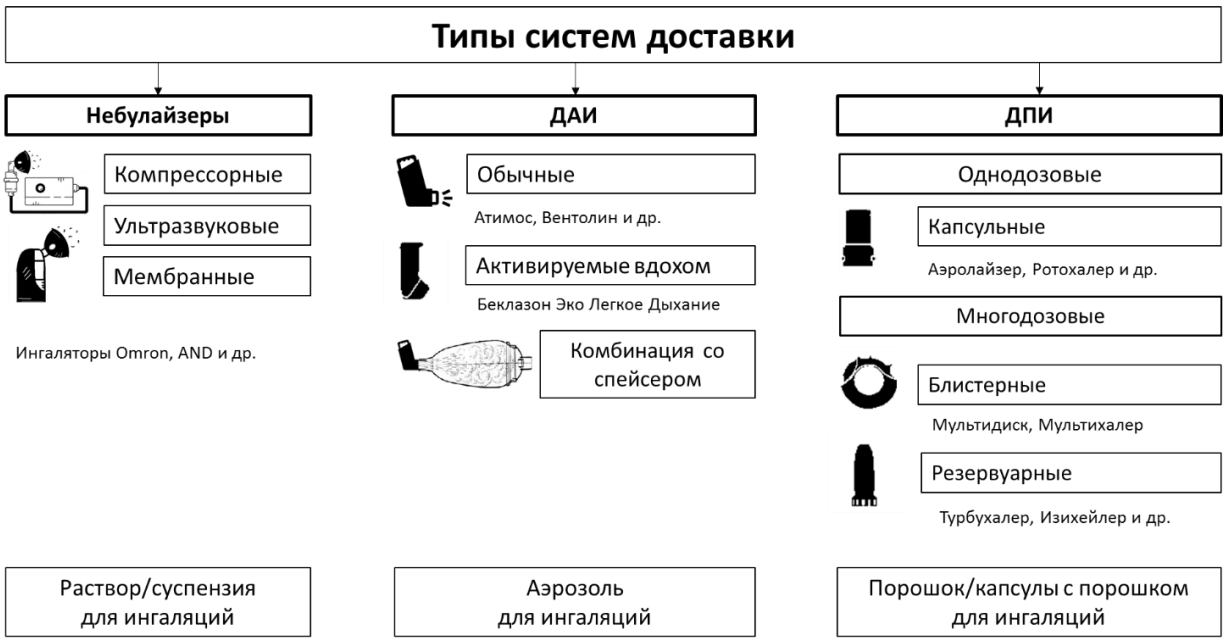


Рисунок 19 – Классификация систем доставки ЛС

Так, согласно рисунку 19, жидкие ЛФ (растворы или суспензии) предназначены для доставки с помощью небулайзеров, дозированный аэрозоль – для ДАИ, дозированный порошок или капсулы с порошком – для ДПИ. Исключение составляет ингалятор «soft-mist» (Спирива Респимат), который можно классифицировать как отдельный вид ДАИ, или как самостоятельный тип системы доставки, в связи с тем, что он зарегистрирован для доставки раствора для ингаляций, но его механизм работы наиболее близок ДАИ [81, 100].

После того как была сформирована классификация противоастматических ЛС и систем их доставки, приступили к изучению организации лекарственного обеспечения больных БА, первым этапом которого стал анализ нормативно-правой базы. Целью проведения данного анализа стало определение целостной структуры оказания медицинской и лекарственной помощи пациентам, страдающих БА, а также действующих нормативных документов (НД), регулирующих доступность противоастматических ЛС для населения. Информационный поиск НД осуществлялся с помощью информационно-правового портала ГАРАНТ.РУ [10], а также на официальных сайтах региональных органов здравоохранения и территориальных фондов обязательного медицинского страхования (ТФОМС) [70]. В ходе анализа были

изучены федеральные и региональные ограничительные перечни ЛС [56], стандарты оказания помощи больным БА [48-51], а также территориальные тарифные соглашения на медицинскую помощь в системе обязательного медицинского страхования (ОМС). Все изученные НД были соотнесены с типом лекарственного обеспечения, перечни и стандарты подверглись анализу по общему количеству представленных МНН для лечения БА. Результатом анализа стало создание макроконтура организационной доступности противоастматических ЛС, характеристиками которого выступили федеральные перечни и стандарты оказания медицинской помощи. Кроме того, отдельные положения НД были использованы на дальнейших этапах проведения настоящего исследования.

На следующем этапе с помощью ГРЛС [12] был изучен ассортимент зарегистрированных противоастматических ЛС и устройств их доставки. Анализ ассортиментной доступности проводился для группы ингаляционных ЛС, так как именно данные ЛС являются предпочтительными при лечении БА, согласно международным и российским рекомендациям по ее лечению [22, 39, 102]. Оценка ассортимента проводилась последовательно: сначала были изучены МНН, затем торговые наименования (ТН) и ЛФ, а исходя из ЛФ определены типы устройств, предназначенных для доставки данного ЛС. Установление доступных устройств проводилось не только с помощью ГРЛС, но и с помощью Государственного реестра медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий. Все зарегистрированные ЛС, а также ингаляционные системы их доставки сводились в единую сравнительную базу, после чего происходила последовательная фильтрация с целью определения типов ингаляторов для дальнейшего изучения в разрезе числа доступных МНН и ТН. Кроме того, отдельно был изучен внешний вид ингаляционной системы и составлена информационно-графическая база, позволяющая сравнить их между собой, а также установить для доставки каких ЛС используется каждое из устройств, в том числе Изихейлер. В соответствии с целью и задачами ФЭКИ, наибольший интерес

представляют устройства, имеющие различный внешний вид, что потенциально обуславливает различный механизм действия и может привести к различной эффективности терапии и потребует разных затрат на ее компенсацию. Однако для подтверждения гипотезы проводили сравнение ингаляционных систем для доставки одного МНН, т.к. в обратном случае различный терапевтический эффект может быть обусловлен различным терапевтическим действием ЛС. Исходя из вышеизложенного, в заключительной части анализа были отобраны устройства, предназначенные для доставки одного и того же МНН, но относящиеся к разным группам ЛС. Группы выбранных ЛС далее подвергались дополнительному анализу.

Для определения организационной доступности отобранных групп противоастматических ЛС в субъектах РФ был проведен анализ номенклатуры ЛС в перечнях, утвержденных ТПГГ. Кроме того, на данном этапе был выполнен анализ стоимости тарифов на оказание амбулаторно-поликлинической, стационарной, а также скорой медицинской помощи больным БА. Источниками служили территориальные тарифные соглашение на медицинскую помощь по ОМС. Стоимость оказания стационарного лечения определялась тарифами стоимости законченного случая лечения на основе клинико-статистических групп (КСГ) ТФОМС соответствующего региона [70]. В случае отсутствия рассчитанной стоимости законченного случая, расчет проводился по формуле:

$$СС_{КСГ} = БС \times КЗ_{КСГ} \times ПК \times КД, \quad (1)$$

где $СС_{КСГ}$ – стоимость законченного случая стационарного лечения на основе КСГ;

БС – базовый тариф случая стационарной помощи в условиях круглосуточного стационара;

$КЗ_{КСГ}$ – коэффициент относительной затратоемкости для БА;

ПК – поправочный коэффициент;

КД – коэффициент дифференциации.

Поправочный коэффициент считался по формуле:

$$ПК= КУ_{КСГ}×КУС_{МО}×КС_{ЛП}, \quad (2)$$

где $КУ_{КСГ}$ – управленческий коэффициент для БА;

$КУС_{МО}$ – коэффициент уровня/подуровня стационара;

$КС_{ЛП}$ – коэффициент сложности лечения пациента в стационаре.

Для коэффициентов, зависящих от уровня лечебно-профилактического учреждения, где оказывается помощь, в виду отсутствия данных о конкретном учреждении, применялись рассчитанные средневзвешенные значения. Все необходимые значения описанных выше показателей опубликованы в рамках Тарифных соглашений в системе ОМС соответствующего региона [70].

Тарифы на оказание амбулаторно-поликлинической помощи в виде одного посещения или одного обращения (более двух посещений, законченный случай), а также тарифы на вызов бригады скорой медицинской помощи были уже рассчитаны в рамках, соответствующих ТФОМС.

Все полученные значения стоимости медицинских услуг для каждого из регионов сводились в единую информационную базу, на основании которой были построены диаграммы, позволяющие определить степень варьирования тарифов на лечение БА на территории РФ. Собранные данные стали источниками для проведения анализа чувствительности результатов проведенного ФЭКИ.

В ходе оценки перечней ЛС, которые в соответствие с Постановлением Правительства РФ от 30.07.1994 N 890 (ред. от 14.02.2002) отпускаются пациентам бесплатно или с 50% скидкой, были выявлены характерные черты номенклатуры, выполнено сравнение на предмет соответствия перечню ЖНВЛП, а также ГРЛС [41]. В качестве материалов выступали данные ТПГГ [69]. В результате анализа была получена база данных ЛС, доступных в каждом из регионов, на основании которой были построены диаграммы, отражающие сравнение доступности МНН по числу регионов, в перечнях которых они представлены. Принимая во внимание российские рекомендации по лечению БА и данные эпидемиологических исследований, были выбраны группы ЛС для проведения ФЭКИ.

Для отбора конкретных устройств доставки ЛС, а также с целью всесторонней характеристики фармацевтического рынка противоастматических ЛС и определения на нем позиции Изихейлеров, был выполнен анализ потребления ЛС для лечения БА. Для этого были изучены три сектора рынка: коммерческий (розничный, КС), госпитальных закупок (ГС) и ЛЛО (объединял федеральный и региональный уровень) в натуральном и денежном выражении [71]. В ходе оценки были построены тренды каждого из сегментов, рассчитаны темпы прироста, определены доли. Фильтрация результатов осуществлялась по занимаемой доли в зависимости от МНН, типа устройства и ТН. Результаты анализа позволили понять какие из ТН являются наиболее потребляемыми, оценить динамику и выделить преобладающие сегменты рынка ЛС и устройств их доставки для лечения БА, а также охарактеризовать потребление Изихейлеров.

Таким образом, следуя разработанному алгоритму, нам удалось охарактеризовать рынок ингаляционных систем доставки ЛС, а также выбрать устройства сравнения, что позволило перейти к следующему этапу – разработке методики анализа конкурентоспособности Изихейлеров.

2.3. Методические основы проведения анализа конкурентоспособности Изихейлеров

В связи с тем, что ЛС, доставляемые с помощью Изихейлеров могут применяться для лечения БА и с помощью других ингаляционных систем, для определения позиции Изихейлеров на современном фармацевтическом рынке, а также подтверждения целесообразности проведения его фармакоэкономической оценки, следующий этап исследования был посвящен проведению анализа их конкурентоспособности.

Под конкурентоспособностью понимался набор свойств Изихейлеров, отражающий степень их отличия от других ингаляторов по ценовым и неценовым характеристикам. Для проведения анализа конкурентоспособности Изихейлеров был разработан алгоритм его выполнения (рисунок 20).

Так, процедура оценки позиций устройств на рынке, подразумевала выполнение следующих основных этапов: сравнение ассортиментной, организационной, ценовой доступности и хронологии выхода Изихейлеров на российском и зарубежном фармацевтическом рынке, определение конкурентов, выявление факторов внешней среды, параметров целевой популяции пациентов, а также формирование критериев конкурентоспособности данных систем доставки. Результаты всех этапов были объединены с помощью SWOT-анализа Изихейлеров, который позволил сделать вывод об их конкурентоспособности.

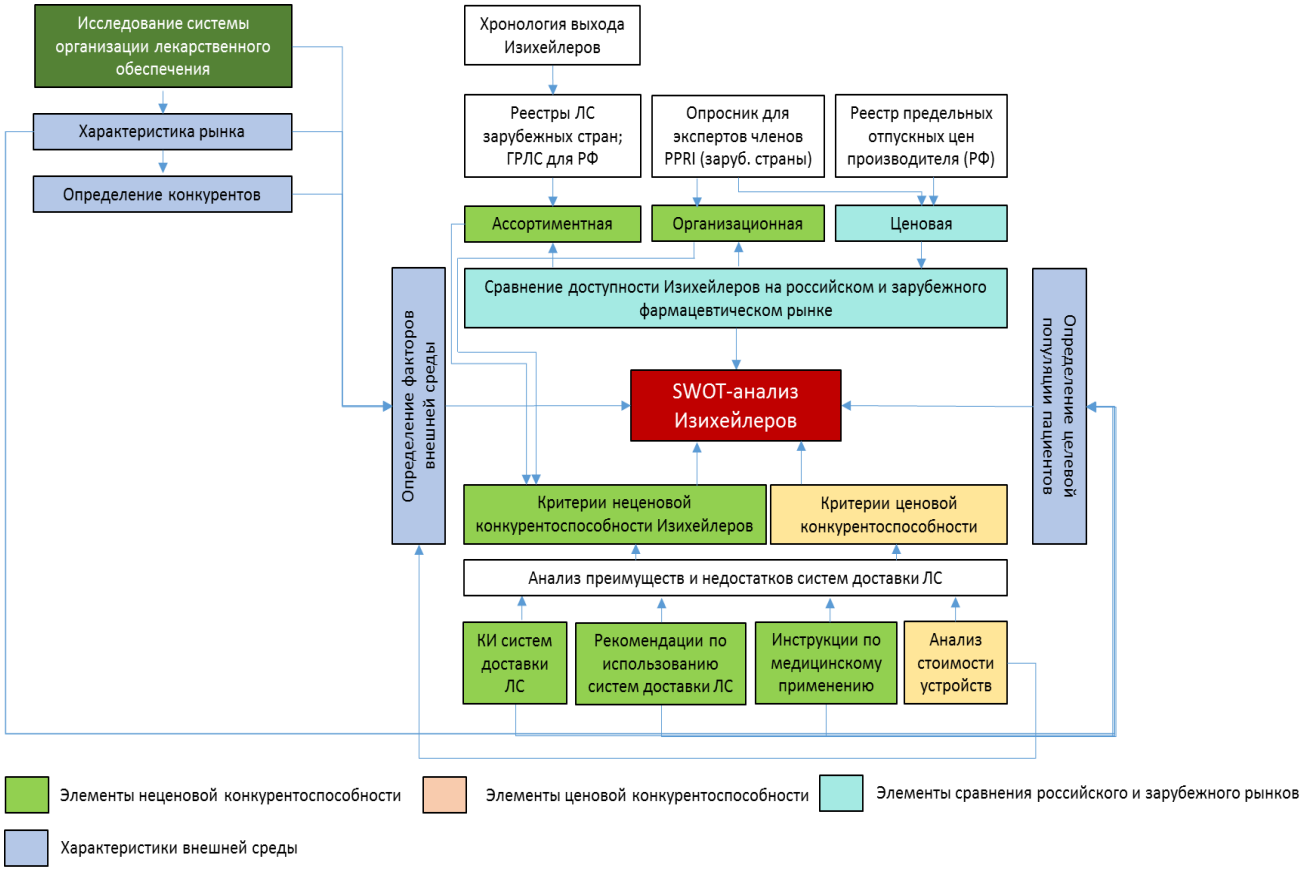


Рисунок 20 – Алгоритм проведения анализа конкурентоспособности Изихейлеров

Под конкурентами Изихейлеров подразумевались устройства доставки противоастматических ЛС, отобранные в ходе исследования. Анализ организации лекарственного обеспечения больных БА позволил выявить факторы влияния внешней среды фармацевтического рынка. Описанные действия считались предварительным этапом и учитывались при выполнении SWOT-анализа.

На первом этапе изучения конкурентоспособности Изихейлеров было выполнено сравнение доступности данных устройств на российском и

зарубежном фармацевтических рынках. Была изучена ассортиментная, организационная и ценовая доступность, а также хронология выхода Изихейлеров в России и других странах мира. Определение ассортиментной доступности устройств проводилась путем изучения Государственных реестров ЛС, размешенных на официальных сайтах национальных органов здравоохранения 25 стран [122]. Кроме того, данные реестров позволили установить хронологию выхода Изихейлеров на мировом фармацевтическом рынке. Полученные сведения также были подтверждены путем изучения годовых отчетов производителя Изихейлеров, опубликованных на его официальном сайте за период 1993-2018 гг. [135].

Полученные данные о зарегистрированных ЛС, доставляемых с помощью Изихейлеров, были сведены в специальную таблицу. На основании материалов таблицы были построены макро- и мезо- графические ассортиментные контуры доступности Изихейлеров на мировом рынке в целом и в каждой стране, соответственно.

Материалами исследования организационной и ценовой доступности Изихейлеров на зарубежном фармацевтическом рынке стали заполненные анкеты уполномоченных представителей стран PPRI. PPRI поддерживается ВОЗ и включает более 40 стран участниц. Основной целью организации является обмен актуальной информацией в сфере организации лекарственного обеспечения. Для взаимодействия с членами PPRI был разработан цифровой опросник-анкета, который включал вопросы о том, какие из зарегистрированных ЛС, доставляемых с помощью Изихейлеров, включены в систему государственного льготного лекарственного обеспечения. Опросник предполагал ответ не только в виде указания МНН, но также перечисление ЛФ, цены и дозировок ЛС, выпускаемых для доставки с помощью Изихейлеров. Зарегистрированная цена отражала стоимость производителя одной упаковки ЛС без НДС. В России организационную доступность Изихейлеров выявили на этапе исследования системы лекарственного обеспечения больных бронхиальной астмой, а ценовую доступность по данным Реестра предельных отпускных цен производителей на

ЛП, включенные в перечень ЖНВЛП. Полученные ответы объединялись в единую базу, включающую информацию о доступных МНН, их стоимости и наличии в системе льготного лекарственного обеспечения, в зависимости от страны. На основании анализа информационной базы для оценки организационной доступности Изихейлеров была построена диаграмма, позволяющая сравнить их представленность для льготной категории граждан.

На этапе анализа ценовой доступности было необходимо пересчитать на 1 единицу действия (ЕД) ЛС, т.е. 1 мкг, предельные отпускные цены производителя. Все цены на Изихейлеры других стран были пересчитаны, согласно установленному курсу Центрального банка РФ, т.к. государственная регистрация цены осуществляется в местной валюте. Результаты были объединены в таблицу и проранжированы от меньшего к большему. Необходимо отметить, что ценовая доступность сравнивалась только у тех ЛС, доставляемых через Изихейлер, которые зарегистрированы в России.

Таким образом, после проведения каждого этапа анализа и установления хронологии выхода Изихейлеров было сформулировано заключение о комплексной доступности Изихейлеров. Кроме того, результаты оценки ассортиментной и организационной доступности послужили основой для формирования ряда критериев неценовой конкурентоспособности Изихейлеров.

На следующем этапе изучения конкурентоспособности Изихейлеров был осуществлен анализ преимуществ и недостатков различных типов систем доставки, с целью определения и обоснования перечня параметров устройств, подлежащих оценке и играющих важное значение при выборе ингалятора врачом и пациентом. Выбор типов изучаемых устройств был обусловлен видом системы доставки ЛС конкурентов Изихейлеров, определенных ранее.

Для формирования перечня неценовых критериев, определяющих выбор ингалятора были использованы материалы отчетов клинических исследований устройств доставки, международные рекомендации по выбору и использованию ингаляторов (таковые отсутствуют в России), а также инструкции по применению ЛП для медицинского применения [95, 100, 104, 108, 136, 146]. По итогам анализа

данных источников был сформирован список параметров устройств, отражающих безопасность и эффективность, удобство применения, а также простоту освоения правильной техники ингаляции. Результаты сводились в специальную таблицу, которая учитывала тип устройства и его характеристики. В качестве ценового критерия выбора ингалятора была определена его стоимость, которая рассчитывалась за одну ЕД, исходя из цены упаковки сравниваемых ЛП, согласно Государственному реестру предельных отпускных цен производителей на ЛП, включенные в перечень ЖНВЛП.

Выявленные параметры, характеризующие различные системы доставки, продемонстрировали их достоинства и недостатки, а также послужили основой для формирования критериев ценовой и неценовой конкурентоспособности Изихейлеров.

На заключительном этапе изучения конкурентоспособности Изихейлеров был выполнен SWOT-анализ, позволяющий установить их конкурентные преимущества по отношению к другим доступным устройствам доставки.

SWOT-анализ осуществлялся путем группировки матриц «сильных» (Strengths) и «слабых» (Weaknesses) сторон Изихейлеров, а также возможностей (Opportunities) и угроз (Threats) фармацевтического рынка устройств доставки ЛС, в зависимости от факторов внешней среды [7, 20]. Первоначально был выполнен анализ внутренней среды, т.е. оценка сил и слабостей Изихейлеров. В соответствии с проведенным анализом сравнения доступности Изихейлеров, а также оценкой преимуществ и недостатков ингаляционных устройств были сформулированы критерии ценовой и неценовой конкурентоспособности Изихейлеров, ставшие основой при определении его характеристик, каждой из которых были присвоены параметры «сила характеристики» (SWP_{SWOT}) и «важность для врача и пациента» (SWI_{SWOT}). Для этого была использована методика, предусматривающая бальную систему оценок, в зависимости от того, насколько данный показатель влияет на выбор ингалятора: в диапазоне от -10 до +10 для SWP_{SWOT} (плюс десять– максимальная сила, минус десять – максимальная

слабость, ноль – нейтральная характеристика), от 0 до +10 SWI_{SWOT} (плюс десять – максимально важная характеристика, 0 – неважная характеристика) [20].

Тип характеристики, а также ее «важность» и «сила» с присвоенными значениями, объединялись в матрицу внутреннего анализа Изихейлеров, что стало основанием для построения карты конкурентных преимуществ Изихейлеров, представляющей собой зависимость SWI_{SWOT} от $SWP_{SWOT.}$ Полученная карта позволила определить наиболее важные слабости (проблемы) и преимущества, а также силу их влияния на выбор врача и пациента в пользу Изихейлеров. В заключении была выполнена интегральная оценка конкурентоспособности устройств, исходя из их сил и слабостей по следующей формуле [20]:

$$ОК = \sum(B_{SWP} \times B_{SWI}), \quad (3)$$

где ОК – оценка конкурентоспособности Изихейлеров, B_{SWP} – баллы, присвоенные силе характеристики, а B_{SWI} – баллы, присвоенные важности характеристики. Результат интерпретировался следующим образом: если полученное значение положительно, значит в оцениваемом объекте превалируют силы, т.е. преимущества, если нет – слабости.

Далее была построена матрица анализа внешней среды Изихейлеров – «угроз» и «возможностей». На основании проведенного анализа системы организации лекарственного обеспечения больных бронхиальной астмой были определены факторы внешней среды, в том числе характеристики популяции пациентов. Оценка «угроз» и «возможностей» была проведена аналогично оценке «сил» и «слабостей», так каждому фактору были присвоены параметры «сила фактора» (OTP_{SWOT}) и «важность фактора» (OTI_{SWOT}), путем присвоения оценок в бальной системе [20]: от -10 до +10 показателю OTP_{SWOT}, в зависимости от выраженности фактора и его направленности (плюс десять – максимальная сила, минус десять – максимальная слабость, ноль – нейтральный фактор); от 0 до +10 для $OTIS_{WOT}$, в зависимости от того, насколько данный фактор окажет влияние на потенциальный спрос Изихейлер (плюс десять – максимально важный фактор, 0 – неважный фактор).

Также была сформирована карта распределения факторов внешней среды, в зависимости от их силы и важности (важные и неважные угрозы, ценные и бесполезные возможности) и выполнена интегральная оценка рынка ингаляторов в соответствии с формулой [20]:

$$ОР = \sum(В_{ОТР} \times В_{ОТI}), \quad (4)$$

где ОР – оценка рынка (внешней среды), $В_{ОТР}$ – баллы, присвоенные силе фактора, а $В_{ОТI}$ – баллы, присвоенные важности фактора. Если полученное значение оценки рынка ингаляторов отрицательно, значит внешняя среда неблагоприятна, если значение положительно, в оцениваемом рынке больше возможностей, чем угроз. После этого результаты анализа двух матриц были объединены друг с другом, т.е. имеющиеся возможности рынка ингаляторов были соотнесены с сильными сторонами Изихейлеров, что позволило сформировать выводы о преимуществах и недостатках устройств по сравнению с другими системами доставки ЛС.

Описанные методические подходы позволили определить позицию Изихейлеров на российском фармацевтическом рынке, а также подтвердить целесообразность дальнейшего проведения ФЭКИ.

2.4. Моделирование оценки качества жизни больных бронхиальной астмой, учитывающее влияние использования Изихейлеров

Проведение ФЭКИ невозможно без учета эффективности сравниваемых схем терапии [73, 75], поэтому нами были разработаны методические подходы к выбору критериев эффективности, а также способам моделирования их значений, для оценки влияния Изихейлеров и других устройств ингаляции на результат лечения пациентов, страдающих БА. Для этого нами был подготовлен алгоритм выбора критериев эффективности (рисунок 21), который предполагал последовательное выполнение следующих действий: проведение контент-анализа тематической литературы, поиск и систематизация существующих критериев эффективности, соотнесение их с целью и задачами настоящего исследования, анализ и отбор ключевых слов для создания коллекции для последующего

информационного поиска в базах данных, объединение найденных КИ в единую информационную базу, исключение повторяющихся публикаций и неудовлетворяющих работ, фильтрация и оценка результатов, формирование дополнительных информационных запросов и пула ключевых слов, в случае отсутствия необходимых данных.

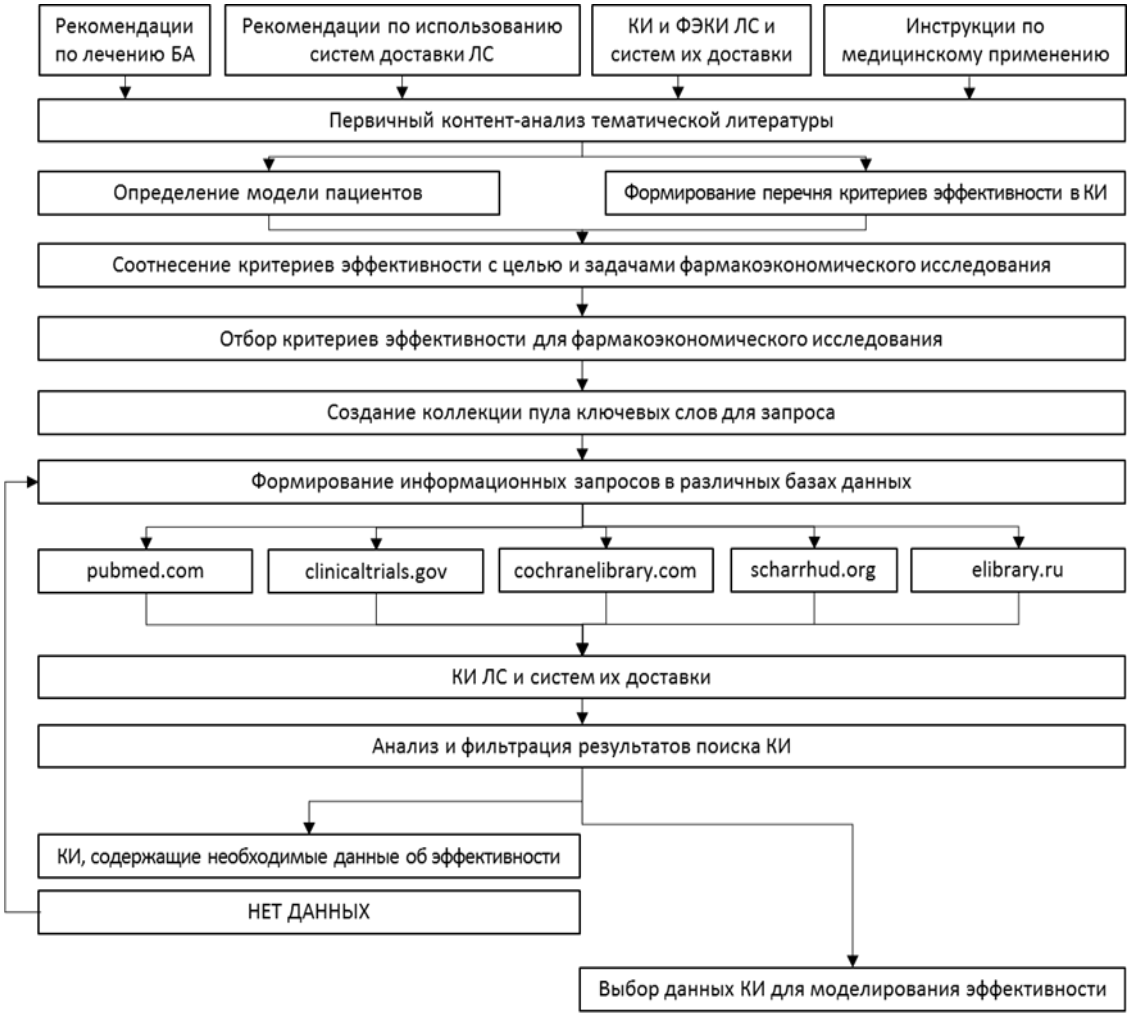


Рисунок 21 – Алгоритм выбора критериев эффективности для ФЭКИ

В соответствии с приведенным алгоритмом, на первом этапе был осуществлен первичный контент-анализ рекомендаций по лечению БА и использованию систем доставки ЛС, инструкций по применению сравниваемых ЛП, а также КИ и ФЭКИ ЛС и систем их доставки.

В ходе анализа было установлено, что терапия БА состоит из пяти ступеней GINA, переход к каждой из которой осуществляется последовательно в зависимости от уровня контроля заболевания, при этом Изихейлеры могут быть использованы в качестве базисной терапии на 2-5 ступени, как у взрослых, так и

детей, что послужило основанием для учета в последующем фармакоэкономическом анализе нескольких моделей пациентов (рисунок 22).

Так, было определено десять моделей пациентов, начинающих или продолжающих лечение, в зависимости от возраста, степени тяжести БА и объема терапии, соответствующего каждой ступени GINA.

Рисунок 22 – Модели пациентов для проведения ФЭКИ

Также проведение литературного обзора позволило установить основные существующие критерии эффективности, используемые для оценки результатов терапии БА в рамках КИ, которые были объединены в единый перечень и оценены с позиций использования при проведении настоящего фармакоэкономического исследования (рисунок 23). Несмотря на большое число возможных точек, используемых в КИ, не все они релевантны для применения в фармакоэкономическом анализе. Как видно из рисунка 23, наиболее часто используемыми, являются суррогатные точки, выраженные в виде улучшения функции легких (объем форсированного выдоха за 1с (ОФВ1), пиковая скорость выдоха (ПСВ) и др.) и снижения числа обострений, реже применяется конечная

характеристика качества и продолжительности жизни – год качественной жизни (quality adjusted life year, QALY) [99].

В фармакоэкономических исследованиях схем терапии БА не встречаются в качестве критериев эффективности показатели выживаемости, в связи с тем, что заболевание редко приводит к смерти пациентов. В свою очередь самыми значимыми среди критериев эффективности ФЭКИ являются универсальные конечные точки, в частности QALY [73,75].

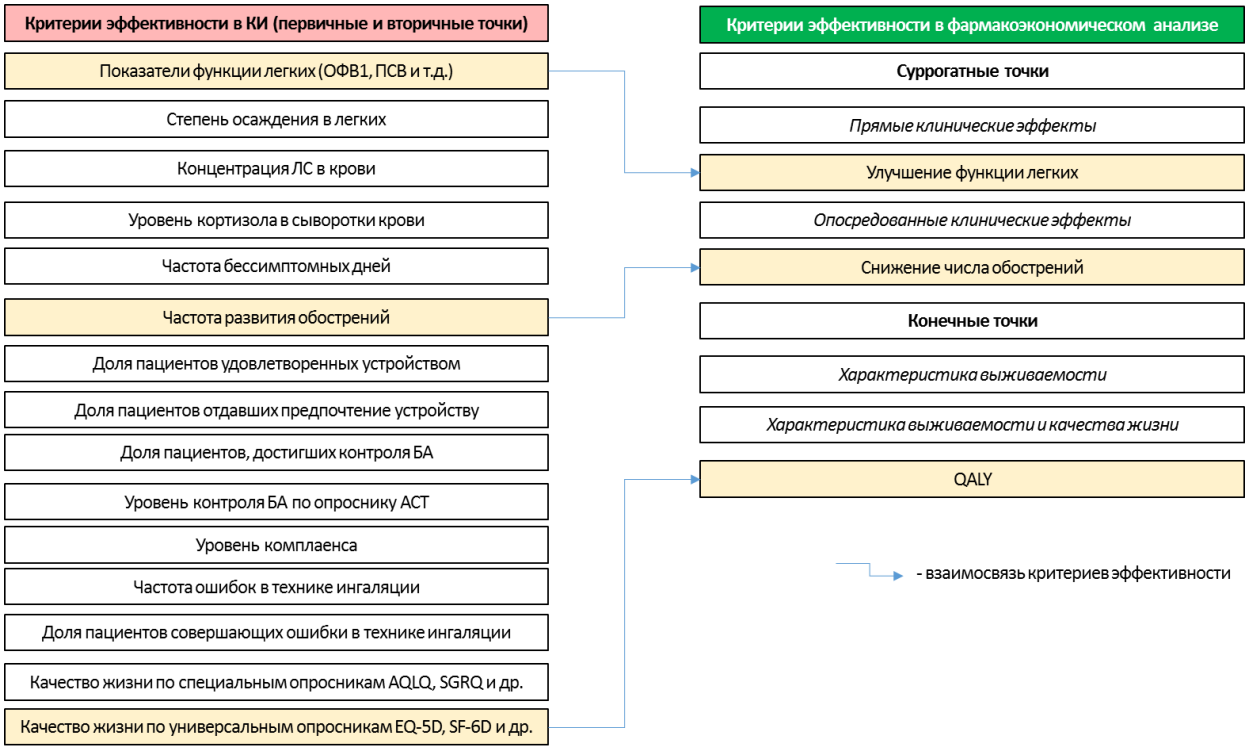


Рисунок 23 – Виды критериев эффективности ингаляционной терапии БА

Применение QALY позволяет сравнить между собой не только схемы лечения БА в рамках одной модели пациентов, но и популяции пациентов между собой, что наиболее актуально в рамках проведения настоящей работы. Не существует КИ для сравнения применения Изихейлеров у каждой из десяти моделей пациентов, страдающих БА, использующих в качестве критерия один и тот же суррогатный показатель. Поэтому в качестве критерия эффективности при дальнейшем проведении ФЭКИ был выбран показатель QALY.

С целью формирования пула ключевых слов для проведения информационного поиска соответствующих результатов КИ, позволяющих оценить применение Изихейлеров в БА, учитывающих особенности расчета

QALY. Математически QALY представляет собой произведение полезности (utility) и времени пребывания пациента в текущем состоянии [73]. Время пребывания чаще всего выражается в годах, а полезность показывает качество жизни пациента в текущем моменте (состоянии) и определяется весовым коэффициентом от 0 до 1, где 1 соответствует полному (совершенному) здоровью, а 0 – смерти [37]. Для измерения полезности чаще всего прибегают к одному из наиболее популярных и удобных способов – использованию опросников качества жизни. Только универсальные, валидированные к QALY (EQ-5D, HUI и др.) опросники подходят для определения полезности. Специальные опросники, характерные для измерения качества жизни у больных БА (AQLQ, SGRQ и др.) – не могут использоваться в ФЭКИ, но могут стать источником для прогнозирования значений (мапирования) по опросникам EQ-5D, SF-6D и др., с применением соответствующих методик [37, 73, 91].

Представленная выше информация была использована для создания поисковых запросов в следующих базах данных: Кокрейновской библиотеки (Cochrane Library), клинических исследований, проводимых во всем мире (ClinicalTrials), PubMed, ScHARRHUD и eLIBRARY.

Найденные КИ использования Изихейлеров и других ингаляционных устройств подвергались анализу и отбору на предмет соответствия популяции пациентов, сравниваемым альтернативам, языку и объему публикации, а также дизайну КИ. Предпочтение отдавалось прямым рандомизированным КИ или мета-анализам, содержащим сравнение всех анализируемых устройств доставки или попарно с Изихейлерами. Однако полученные результаты не содержали данных о качестве жизни, которые можно было бы в «готовом» виде или с помощью мапирования применить для расчета QALY. В связи с этим нами были разработаны методические подходы к моделированию значений полезности для каждой категории пациентов, исходя из зависимости полезности от наиболее важных клинических параметров Изихейлеров. Важность была определена с помощью клинических рекомендаций по лечению БА [22, 102].

Так, для взрослых и детей, впервые использующих ингаляционные устройства (2 ступень GINA), наиболее важным является достижение высокой приверженности к лечению. В связи с этим, зная вероятность достижения высокого и низкого комплаенса при применении Изихейлеров и других ингаляторов, а также определив значения полезности, характерное для каждого типа приверженности к лечению, можно рассчитать с помощью построения модели «дерева решений» итоговое значение полезности для анализируемой системы доставки, а значит и значение QALY по следующей разработанной формуле:

$$QALY_{ИНГАЛЯТОР} = (U_{ВК} \times P_{ВК} + U_{НК} \times P_{НК}) \times T, \quad (5)$$

где $QALY_{ИНГАЛЯТОР}$ – количество прожитых лет качественной жизни с использованием анализируемого ингалятора; $U_{ВК}$ – полезность при высоком комплаенсе; $U_{НК}$ – полезность при низком комплаенсе; $P_{ВК}$ – вероятность достижения высокого комплаенса; $P_{НК}$ – вероятность достижения низкого комплаенса; T – горизонт проведения исследования.

Далее были рассмотрены модели пациентов, применявших ранее ингаляционные устройства Изихейлер, и переведенные на использование других ингаляторов (2-5 ступени GINA). Наиболее важными параметрами в таком случае являлось отсутствие снижения контроля над заболеванием, что могло сопровождаться увеличением числа обострений.

На основании данных о вероятностях перехода пациента от одного уровня контроля БА к другому для каждого сравниваемого устройства, а также данных о значениях полезности при каждом из них, можно получить конечное значение полезности для каждой из анализируемых схем лечения БА. Подобный подход был использован при расчете QALY у детей и взрослых, требующих терапии второй ступени GINA, и переведенных с использования Изихейлера на другую систему доставки. Для этого была разработана модель Маркова, учитывающая возможности перехода между тремя состояниями контроля БА (контролируемая, неконтролируемая и частично контролируемая БА), а также естественную убыль популяции пациентов. Цикл модели был определен одной неделей, а горизонт

моделирования составил один год. Всего модель позволяет учесть девять состояний перехода между уровнями контроля: от контролируемой к контролируемой, от контролируемой к частично контролируемой БА и т.д. Вероятности перехода между уровнями контроля БА для Изихейлера были определены соответствующим КИ, вероятности перехода на другое устройство доставки были рассчитаны самостоятельно по специально разработанной формуле:

$$\mathrm{P}_{F/T} = \frac{1 - \exp[\ln(1-\mathrm{P}_{F/T_\text{ИХ}})]\times RR_F}{\sum_{n=1}^{F}(1-\exp[\ln(1-P_{F_n/T_\text{ИХ}})]\times RR_{F_n}}, \quad (6)$$

где P – вероятность перехода от одного уровня контроля БА к другому на сравниваемом устройстве, P_ИХ – вероятность перехода для Изихейлера, RR – относительный риск наступления одного из трех уровней контроля; а индексы F и T показывают *с какого* и *на какое* состояние, соответственно, переходит пациент.

Далее с помощью полученных вероятностей было определено число пациентов, находившимся на каждом из трех уровней контроля БА в течение недели, по формуле:

$$N_T = \sum_{n=1}^{F}[(N_{F_{n-1}} \times P_{F_n/T}) - D_n] \quad (7)$$

где N – количество пациентов, достигших одного из трех уровней контроля БА за одну неделю, P – вероятность достижения перехода от одного состояния к другому, D – количество умерших пациентов, достигших данного уровня контроля, а индексы F и T показывают на каком состоянии находится и на какое состояние, соответственно, переходит пациент.

После проведения подготовительных расчетов были определены показатели QALY на одного пациента за один год по авторской формуле:

$$QALY_{\text{ИНГАЛЯТОР}} = \frac{\sum_{n=1}^{52}(N_{C_n} * U_{C_n} + N_{PC_n} * U_{PC_n} + N_{UC_n} * U_{UC_n})}{N_{total} * t} \quad (8)$$

где $\mathrm{QALY}_{\text{ИНГАЛЯТОР}}$ – количество прожитых лет качественной жизни с использованием анализируемого ингалятора; N – количество пациентов,

достигших одного из трех уровней контроля БА за одну неделю; U – полезность соответствующего уровня контроля; t – число недель в году; индексы C, PC, UC – контролируемая, частично контролируемая и неконтролируемая БА, соответственно, a total – общее число пациентов на начало исследования.

В связи с тем, что повышение степени тяжести течения БА как правило сопровождается ростом числа обострений, требующих госпитализации, что приводит к росту дополнительных затрат на их компенсацию, промежуточным показателем для конечного расчета QALY в группах пациентов, нуждающихся в терапии третьей, четвертой и пятой ступени GINA, было выбрано число возникших обострений. Значения качества жизни при обострениях были получены путем вычитания значений потери полезности из показателей полезности при средне тяжелой и тяжелой БА. Итоговый показатель QALY рассчитывался исходя из формулы:

$$QALY_{ИНГАЛЯТОР} = (U_{WE} \times P_{WE} + (U_{WE} - dU_E) \times P_E) \times T, \quad (9)$$

где $QALY_{ИНГАЛЯТОР}$ – количество прожитых лет качественной жизни с использованием анализируемого ингалятора; U – полезность в зависимости от развития обострений; dU – потеря полезности; P – вероятность возникновения обострений; T – горизонт проведения исследования; индексы WE, E – отсутствие обострений и возникновение обострений, соответственно.

Необходимо отметить, что поиск значений качества жизни, характерных для каждого используемого состояния здоровья для каждой модели пациентов требовал формирования нового пула ключевых слов и проведения дополнительного информационного поиска.

Разработанные в ходе данного этапа методические подходы позволили определить универсальный критерий эффективности – QALY, а также смоделировать его значения, позволяющие сравнить схемы лечения каждой из выбранной модели пациентов, страдающих БА, и перейти к адаптации методов анализа затрат.

2.5. Адаптация методов анализа затрат на терапию бронхиальной астмы

Основой для дальнейшего выполнения ФЭКИ стало проведение анализа затрат, предполагающего полный учет последствий применения сравниваемых ингаляционных устройств при терапии БА в денежном выражении. Согласно классификации затрат, принятой при проведении ФЭКИ, выделяют прямые (медицинские и немедицинские), непрямые и не осязаемые [78]. Адаптированная к проведению настоящей работы структура затрат учитывает прямые медицинские и непрямые затраты (рисунке 24).

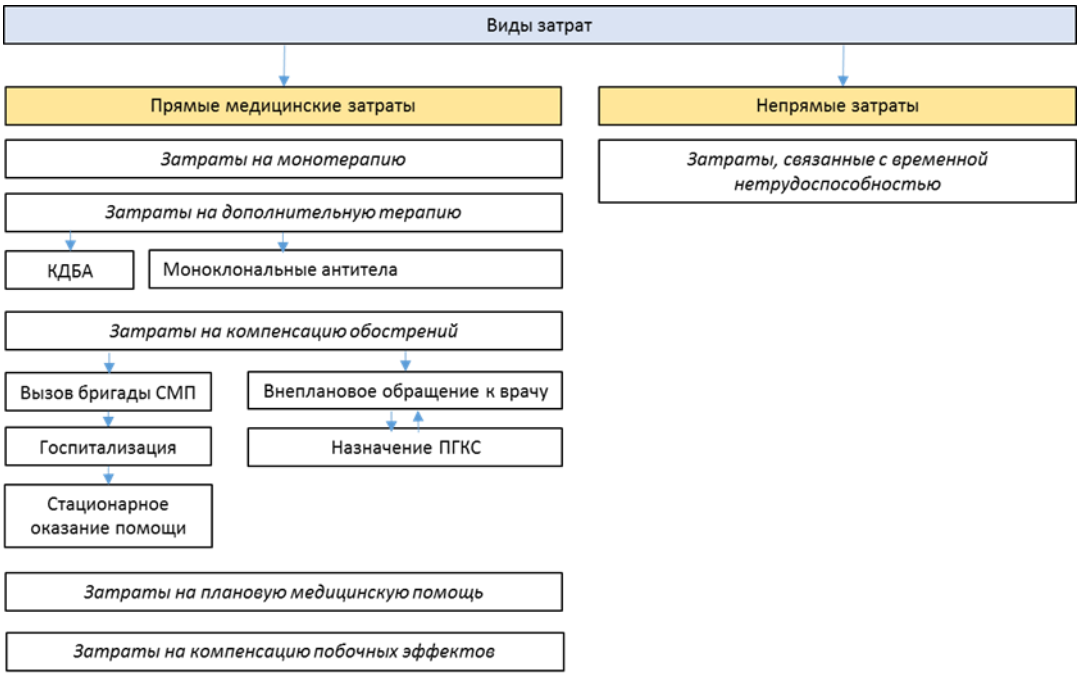


Рисунок 24 – Структура затрат настоящего исследования

Под прямыми затратами понимались расходы, связанные непосредственно с оказанием медицинской помощи пациентам, страдающим БА и включали в себя: затраты на монотерапию с использованием для доставки ЛС сравниваемых ингаляционных устройств; затраты на дополнительную поддерживающую терапию (моноклональные антитела, 5 ступень GINA) и терапию купирования приступов (КДБА); затраты на компенсацию обострений в виде оказания стационарной, скорой или внеплановой амбулаторно-поликлинической медицинской помощи, а также курсы ПГКС; затраты на оказание плановой амбулаторно-поликлинической помощи; затраты на компенсацию возникших

побочных эффектов. Непрямые затраты были определены как расходы, учитывающие экономические потери общества (государства) вследствие снижения трудоспособности пациента экономически активного возраста, а также лицами, осуществляющими за ним уход, которые учитывали выплаты по листам временной утраты трудоспособности, а также потери ВВП, возникающие в результате выбытия из процесса его формирования.

На следующих этапах, в соответствии с описанной структурой затрат, были определены источники данных о затратах, частоте и количестве предоставления медицинских услуг, и назначении ЛС, а также адаптированы базовые формулы фармакоэкономического анализа, с учетом особенностей применения Изихейлеров при лечении БА. Расчет всех видов затрат происходил на одного пациента и учитывал горизонт моделирования, равный одному году.

Затраты на монотерапию с использованием для доставки ЛС сравниваемых ингаляционных устройств рассчитывали по следующей формуле:

$$Cost_{ЛС} = Pr_{ЛС} \times D_{ЛС} \times F_{ЛС}, \quad (10)$$

где $Cost_{ЛС}$ – затраты на монотерапию ЛС, руб.; $Pr_{ЛС}$ – цена одну ЕД ЛС, руб.; $D_{ЛС}$ – курсовая доза ЛС, выраженная в ЕД действующего вещества; $F_{ЛС}$ – частота назначения ЛС.

Для расчетов были использованы предельные отпускные цены производителя на ЛП, входящие в перечень ЖНВЛП, режим дозирования был определен инструкцией применению ЛП для медицинского применения, а также российским рекомендациям по лечению БА, для каждой модели пациентов [12, 13, 22, 102].

Далее по формуле (10) были определены затраты на дополнительную поддерживающую терапию моноклональными антителами для взрослых и детей, страдающих тяжелой БА и требующих терапии пятой ступени GINA, а также на терапию купирования приступов с использованием КДБА для всех категорий пациентов. В последнем случае частота назначения и режим дозирования КДБА определялись данными КИ. Были использованы предельные отпускные

зарегистрированные/планируемые к регистрации цены производителя, объем применяемых моноклональных антител соответствовал инструкции [12, 13].

В связи с тем, что под одним случаем обострения подразумевался один случай вызова бригады СМП или случай госпитализации, состоящий из вызова СМП и оказания стационарной медицинской помощи или один случай внепланового посещения врача, заканчивающийся назначением курсов ПГКС, затраты на компенсацию обострений представляли собой сумму затрат на оказание стационарной, скорой и амбулаторно-поликлинической (в стадии обострения) медицинской помощи, а также затрат на курсы ПГКС. Частота всех случаев обострений определялась данными КИ. Стоимость оказания стационарной помощи была определена тарифами законченного случая лечения больного БА Московского городского фонда обязательного медицинского страхования (МГФОМС), а также тарифами территориальных ФОМС субъектов РФ при проведении анализа чувствительности [68, 70]. Тарифы учитывали различную степень тяжести течения болезни, а также возраст пациентов. Также по тарифам ФОМС была определена стоимость вызова бригады СМП. Для оценки затрат на оказание амбулаторно - поликлинического лечения в стадии обострения были использованы данные перечней услуг о их частоте назначения для лечения БА, без учета фармакотерапии, согласно Приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 17 сентября 2007 г. N600 "Об утверждении стандарта медицинской помощи больным астмой" [48]. Стоимость каждой услуги определялась соответствующим тарифом МГФОМС. Согласно КИ, курсы ПГКС назначались только после внепланового посещения врача, поэтому данная сумма затрат, рассчитанная по формуле (10) была суммирована с остальными расходами. Так, формула затрат на внеплановую амбулаторно-поликлиническую помощь имела вид:

$$Cost_{АП} = \sum Pr_{МУ} \times N_{ЛС} \times P_{МУ}, \quad (11)$$

где $Cost_{АП}$ – сумма затрат на амбулаторно-поликлиническое оказание медицинской помощи в стадии обострения или ремиссии, руб.; $Pr_{МУ}$ – стоимость медицинской услуги, руб.; $N_{ЛС}$ – среднее количество предоставляемых

медицинских услуг по стандарту лечения БА; $Р_{МУ}$ – частота оказания медицинской услуги по стандарту лечения БА. Сумма затрат на компенсацию обострений для сценариев, моделируемых по принципу «дерева решений» имела вид формулы:

$$\text{Cost}_{\text{ОБОСТРЕНИЕ}} = \sum \text{Cost}_{\text{СП}} \times F_{\text{Г}} \times P + \sum \text{Cost}_{\text{СМП}} \times F_{\text{Г}} \times P + \sum \text{Cost}_{\text{СМП}} \times F_{\text{СМП}} \times P + \sum \text{Cost}_{\text{АП_ОБ}} \times F_{\text{ВП}} \times P + \sum \text{Cost}_{\text{ПГКС}*} F_{\text{ВП}} \times P \quad (12)$$

Для сценария, построенного на основе модели Маркова формула (12) была модифицирована и выглядела следующим образом:

$$Cost_{\text{ОБОСТРЕНИЕ}} = [\text{Cost}_{\text{СП}} \times \sum_{n=1}^{52} \left(N_{C_n} \times F_{\text{Г}_{C_n}} + N_{PC_n} \times F_{\text{Г}_{PC_n}} + N_{UC_n} \times F_{\text{Г}_{UC_n}}\right) + \text{Cost}_{\text{СМП}} \times \sum_{n=1}^{52} \left(N_{C_n} \times F_{\text{СМП}_{C_n}} + N_{PC_n} \times F_{\text{СМП}_{PC_n}} + N_{UC_n} \times F_{\text{СМП}_{UC_n}}\right) + \text{Cost}_{\text{АП}_{\text{ОБ}}} \times \text{Cost}_{\text{ПГКС}} \sum_{n=1}^{52} \left(N_{C_n} \times F_{\text{ВП}_{C_n}} + N_{PC_n} \times F_{\text{ВП}_{PC_n}} + N_{UC_n} \times F_{\text{ВП}_{UC_n}}\right)] / N_{total} \times t\ , \quad (13)$$

где $\text{Cost}_{\text{ОБОСТРЕНИЕ}}$ – затраты на компенсацию обострений, руб.; $\text{Cost}_{\text{СП}}$ – затраты на один законченный случай оказания медицинской помощи в условиях круглосуточного стационара при лечении БА, руб.; $\text{Cost}_{\text{СМП}}$ затраты на один вызов бригады СМП, руб.; $\text{Cost}_{\text{АП_ОБ}}$ затраты на оказание амбулаторно-поликлинической помощи в стадии обострения, руб.; $\text{Cost}_{\text{ПГКС}}$ затраты на один курс ПГКС, руб.; $F_{\text{Г}}$ – частота развития обострения, заканчивающегося госпитализаций, $F_{\text{СМП}}$ – частота развития обострения, заканчивающегося вызовом СМП; $F_{\text{ВП}}$ – частота развития обострения, заканчивающегося внеплановым посещением врача; P – вероятность наступления события (для модели «дерево решений»); N – число пациентов, достигших одного из трех уровней контроля БА за одну неделю; t – число недель в году; индексы C, PC, UC – контролируемая, частично контролируемая и неконтролируемая БА, соответственно, a total – общее число пациентов на начало исследования.

Затраты на оказание плановой амбулаторной помощи были рассчитаны по формуле (11) и учитывали перечень медицинских услуг и частоту их оказания, согласно стандарту оказания медицинской помощи больным БА в стадии

ремиссии. Данный тип затрат рассчитывался для каждой из модели пациентов и включал только услуги на лечение, а для больных, впервые получающих ингаляционные ЛС, также были учтены услуги на диагностику БА.

Стоимость побочных эффектов рассчитана на основании тарифов МГФОМС по законченному случаю лечения или с помощью соответствующих стандартов оказания помощи. При отсутствии стандартов были использованы руководства, клинические рекомендации, справочники или экспертное мнение, тогда для расчета тарифа суммировались значения, полученные по формулам (10) и (11). Частота побочных эффектов соответствовала данным КИ или инструкциям по медицинскому применению ЛП. В последнем случае, частота группировалась по классификации ВОЗ: очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10.000, <1/1000); очень редко (<1/10.000), единичные случаи (частоту определить невозможно). Общая сумма затрат на компенсацию побочных эффектов вычислялась по формуле:

$$Cost_{ПЭ} = \sum Pr_{ПЭ} \times F_{ПЭ}, \quad (14)$$

где $Cost_{ПЭ}$ – затраты на компенсацию побочных эффектов, $Pr_{ПЭ}$ – тариф на компенсацию соответствующего побочного эффекта, $F_{ПЭ}$ – частота проявления соответствующего побочного эффекта.

На заключительном этапе предполагался расчет затрат, связанных с временной нетрудоспособностью для сценариев, учитывающих уровень контроля БА (дети и взрослые, требующие второй ступени GINA). На основании данных о продолжительности госпитализации в зависимости от уровня контроля БА и данных о среднемесячной заработной плате, размере выплат по листам временной утраты трудоспособности (80% от ежедневного дохода) и размере ВВП на душу населения, были предложены формулы (15) и (16) для расчета затрат, связанных с временной нетрудоспособностью при использовании модели «дерева решений» и модели Маркова, соответственно:

$$Cost_{ВН} = S_{Д} \times 0{,}8 \times V_{Д} \times (D_{C} \times P_{C} + D_{PC} \times P_{PC} + D_{UC} \times P_{UC}) \quad (15)$$

$$Cost_{\text{ВН}} = \frac{S_{Д} \times 0{,}8 \times V_{Д} \times \sum_{n=1}^{52} \left(N_{C_n} \times D_{C_n} + N_{PC_n} \times D_{PC_n} + N_{UC_n} \times D_{UC_n}\right)}{N_{total} \times t}, \quad (16)$$

где $\text{Cost}_{\text{ВН}}$ – затраты, связанные с временной нетрудоспособностью пациента или лица, осуществляющего за ним уход, руб.; $S_{Д}$ – размер заработной платы в день, руб.; $V_{Д}$ – размер ВВП на душу населения в день, руб.; D – число дней временной нетрудоспособности; N – число пациентов, достигших одного из трех уровней контроля БА за одну неделю; t – число недель в году; индексы C, PC, UC – контролируемая, частично контролируемая и неконтролируемая БА, соответственно, total – общее число пациентов на начало исследования.

Таким образом, общая сумма затрат на лечение ЛС, доставляемых с помощью Изихейлеров и других ингаляторов предполагала использование формулы:

$$\text{Cost}_{\text{ОБЩИЕ}} = \text{Cost}_{\text{ЛС}} + \text{Cost}_{\text{МА}} + \text{Cost}_{\text{КДБА}} + \text{Cost}_{\text{ОБОСТРЕНИЕ}} + \text{Cost}_{\text{ПЭ}} + \text{Cost}_{\text{ВН}}, \quad (17)$$

где $\text{Cost}_{\text{ОБЩИЕ}}$ – сумма затрат на лечение БА с использованием сравниваемого ингалятора, руб.; $\text{Cost}_{\text{ЛС}}$ – затраты на монотерапию БА руб.; $\text{Cost}_{\text{МА}}$ – затраты терапию моноклональными антителами для пациентов, требующих терапии БА 5 ступени, руб.; $\text{Cost}_{\text{КДБА}}$ – затраты на терапию купирования приступов, руб.; $\text{Cost}_{\text{ОБОСТРЕНИЕ}}$ – затраты на компенсацию обострений, руб.; $\text{Cost}_{\text{ПЭ}}$ – затраты на компенсацию побочных эффектов, руб.; $\text{Cost}_{\text{ВН}}$ – затраты, связанные с временной нетрудоспособностью пациента или лица, осуществляющего за ним уход, руб.

Адаптированные методы анализа затрат позволили определить общие затраты на лечение БА с использованием для доставки ЛС Изихейлеров и других ингаляционных устройств, что стало основанием для перехода к следующему этапу – разработке методических подходов к мультисценарному фармакоэкономическому анализу.

2.6. Методические подходы к мультисценарному фармакоэкономическому анализу с учетом особенностей применения Изихейлеров при терапии бронхиальной астмы

На заключительном этапе были разработаны методы мультисценарного фармакоэкономического анализа лечения БА с помощью различных ингаляционных устройств.

На основании проведенного информационного поиска данных КИ, анализа международных и российских рекомендаций по лечению БА, а также анализа нормативно-правового лекарственного обеспечения больных БА и российского фармацевтического рынка ингаляционных устройств, были разработаны два основных сценария и два субсценария сравнения Изихейлеров с другими ингаляторами, включающие, выделенные в разделе 2.3, десять моделей пациентов и доказывающие три основные гипотезы (рисунок 25).

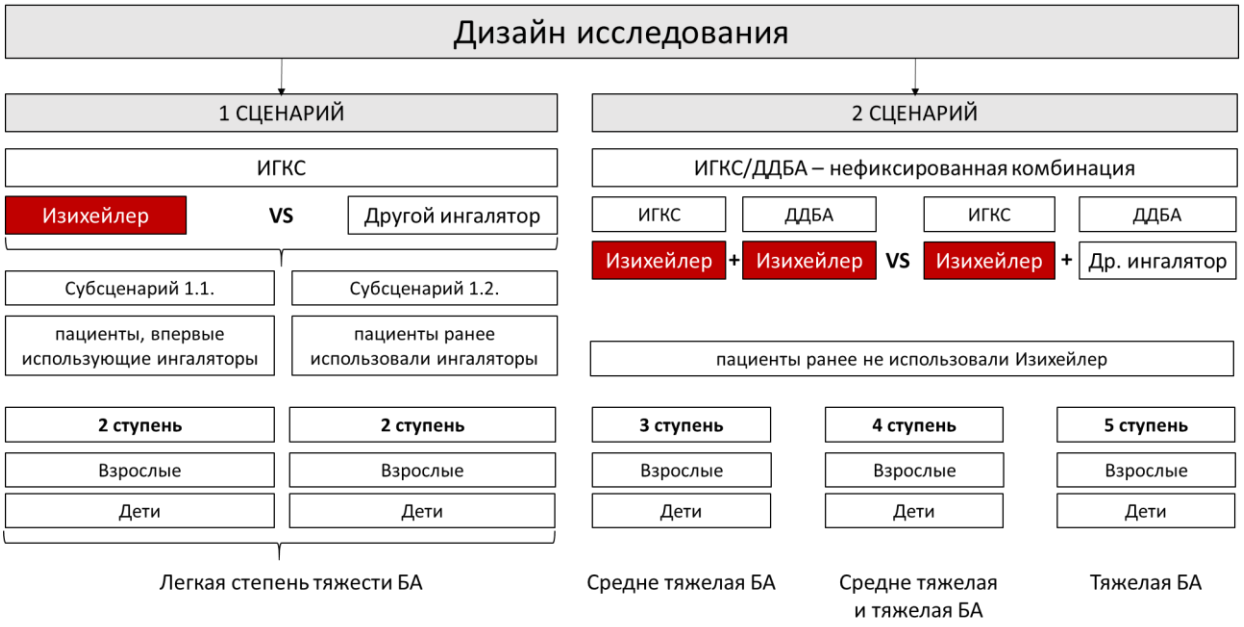


Рисунок 25 – Дизайн настоящего исследования

Возможность применения Изихейлеров для доставки двух групп ЛС определило два основных сценария проведения ФЭКИ: первый сценарий – сравнение применения различных ингаляторов для доставки ИГКС, второй сценарий – анализ применения нефиксированной комбинации ИГКС+ДДБА, где каждый компонент может доставляться, как из одного типа устройств, т.е.

Изихейлеров, так и из разных, один из которых для доставки ИГКС – Изихейлер. Учитывая данные клинических рекомендаций по лечению БА, о том, что пациенты могут начинать и продолжать свое лечение Изихейлерами на каждой ступени терапии БА в качестве поддерживающей терапии, было принято решение о рассмотрении каждой ступени лечения БА в отдельности, т.к. каждая из них требует различного режима дозирования.

Так, первый сценарий оценивал вторую ступень GINA, т.к. на данной ступени используется монотерапия ИГКС, как базисная, а второй сценарий был посвящен анализу третьей, четвертой и пятой ступени, где в качестве ЛС выбора выступают комбинации ИГКС+ДДБА. В связи с тем, что пациент, находясь на второй ступени терапии БА, чаще всего получает ее впервые, первый сценарий был разделен на два субсценария: 1.1. – пациенты ранее не получали ингаляторов и 1.2. – пациенты ранее получали ингаляторы. Соответственно, во втором сценарии пациенты также ранее получали ингаляторы, однако не использовали Изихейлер. Кроме того, проведенный информационный поиск продемонстрировал несколько аспектов влияния устройства ингаляционной терапии на эффективность лечения БА, что позволило выделить три гипотезы ФЭКИ, которые были положены в основу каждого сценария.

Сценарий 1.1. основывался на гипотезе о том, что приверженность пациента к терапии положительно влияет на его качество жизни и уменьшает количество потребляемых ресурсов здравоохранения, что свидетельствует о лучшем контроле БА, а также позволяет снизить бюджетные расходы, связанные с лечением заболевания.

Сценарий 1.2 был построен на том, что несогласованная смена пациентом ингалятора ухудшает контроль БА, в результате чего может увеличиться потребность пациента в медицинской помощи, что повлечет за собой рост расходов на ее оказание.

В основе фармакоэкономической оценки с использованием второго сценария лежала гипотеза о том, что получение каждого из ЛС нефиксированной комбинации с помощью одинакового типа ингалятора приводит к лучшему

контролю БА, снижает число тяжелых обострений, что потенциально влияет на сокращение затрат на терапию БА, по сравнению с использованием пациентом разных устройств для доставки этих же ЛС. Соответственно перевод пациентов на смешанные ингаляторы может привести к экономическим потерям бюджета системы здравоохранения.

Так, разработанные сценарии позволили провести комплексную и всестороннюю сравнительную фармакоэкономическую оценку применения Изихейлеров и других ингаляционных устройств при лечении БА различной степени тяжести у взрослых и детей.

На следующем этапе была адаптирована базовая методология проведения анализа «затраты-эффективность» и «влияния на бюджет» [75, 76]. Данные методы ФЭКИ наиболее отвечали цели и задачам настоящего исследования.

Анализ «затраты-эффективность» позволил определить оптимальное для использования в лечении БА ингаляционное устройство, путем сравнения результатов и затрат различных схем терапии БА по критерию стоимости достижения целевой единицы эффективности. В качестве критерия эффективности был использован показатель QALY, позволяющий провести всестороннюю оценку применения ингаляторов на пяти ступенях лечения БА как у взрослых, так и у детей, а также сравнить полученные результаты между собой и отследить их изменения в зависимости от увеличения тяжести заболевания. Соотношение затрат и эффективности в рамках ФЭКИ называется коэффициентом «затраты-эффективность» и представляет собой стоимость единицы эффективности, в данном случае QALY [75].

При проведении анализа «затраты-эффективность» для каждого из сценариев была использована адаптированная формула:

$$CER_{ИНГАЛЯТОР} = Cost_{ОБЩИЕ}/QALY_{ИНГАЛЯТОР}, \quad (18)$$

где $CER_{ИНГАЛЯТОР}$ – коэффициент «затраты-эффективность», руб.; $Cost_{ОБЩИЕ}$ – сумма годовых затрат на лечение БА с использованием сравниваемого ингалятора, руб.; $QALY_{ИНГАЛЯТОР}$ – количество прожитых лет качественной жизни с использованием анализируемого ингалятора.

Для интерпретации результатов анализа «затраты-эффективность» сравнивалась эффективность, а также коэффициенты «затраты-эффективность» у анализируемых схем лечения БА. В случае, когда линия терапии обладала большей эффективностью и низким значением коэффициента «затраты-эффективность» схема признавалась «доминантной» или «строго предпочтительной». Терапия считалась «затратно-эффективной» при высоком значении коэффициента «затраты-эффективность» и высоком значении критерия эффективности. «Неэффективной» схема лечения признавалась при большем значение коэффициента «затраты-эффективность» и меньшем значение эффективности [75].

Для того, чтобы определить степень влияния изменения различных переменных величин на результаты полученных данных, далее был проведен многофакторный анализ чувствительности [77, 82]. В качестве переменных величин анализа были рассмотрены значения стоимости ингаляторов, оказания амбулаторно-поликлинической, стационарной и скорой медицинской помощи в шести субъектах РФ. Анализ чувствительности предполагал определение того, как повлияет единовременное изменение описанных параметров на значения показателя «затраты-эффективность» при использовании в качестве критерия эффективности QALY.

В связи с тем, что стоимость оказания различных видов медицинской помощи значительно варьируется в зависимости от региона РФ, для оценки влияния данного показателя на коэффициент «затраты-эффективность» были использованы данные по тем регионам России, где стоимость услуг значительно отличается между собой. Регионы сравнения были отобраны на основании данных анализа доступности противоастматических ЛС в субъектах РФ. В качестве изменения стоимости ЛС, доставляемых с помощью ингаляторов были рассмотрены предельные оптовые отпускные цены описанных регионов, согласно соответствующим реестрам ЖНВЛП, размещенных на официальных сайтах территориальных органов здравоохранения.

Для того чтобы решить проблему выбора ингаляционного устройства для доставки ЛС при лечении БА в условиях ограниченного бюджета здравоохранения, а также для установления необходимого объема денежных средств при использовании различных схем терапии БА, далее был разработан формульный аппарат для проведения анализа «влияния на бюджет» [76]. Однако предварительно была определена предполагаемая численность пациентов, страдающих БА различной степенью тяжести, среди взрослых и детей, согласно статистическим материалам Минздрава России, а также данным эпидемиологических исследований российской популяции больных БА.

Анализ «влияния на бюджет» выполнялся по формуле:

$$BIA_{ИНГАЛЯТОР} = \sum Cost_{ОБЩИЕ_2} \times N_2 - \sum Cost_{ОБЩИЕ_1} \times N_1 , \quad (19)$$

где $BIA_{ИНГАЛЯТОР}$ – результат анализа «влияния на бюджет» при переключении пациентов на соответствующий ингалятор; $Cost_{ОБЩИЕ_2}$ – общие годовые затраты на лечение с использованием ингалятора, на который были переведены пациенты, руб.; $Cost_{ОБЩИЕ_1}$ – общие годовые затраты на лечение с использованием ингалятора с которого были переведены пациенты, руб.; N_2 – моделируемое число пациентов, получающих ингалятор переключения; N_1– текущее число пациентов, получающих ингалятор.

Результатом анализа «влияния на бюджет» явилась сумма, характеризующая размер экономии денежных средств или наоборот, требующая дополнительных затрат со стороны бюджета здравоохранения при применении Изихейлеров в сравнении с другими ингаляторами.

На основе проведенного фармакоэкономического анализа была разработана мультисценарная АМПР сравнительной фармакоэкономической оценки применения Изихейлеров и других ингаляционных устройств доставки ЛС, представляющая собой компьютерную программу на базе Microsoft Office Excel 2016. АМПР позволяет в условиях практического здравоохранения оценить влияние выбора ингалятора на затраты и эффективность проводимой терапии больных БА различной степени тяжести, а также провести всестороннюю оценку

применения Изихейлеров и других ингаляционных устройств при лечении БА у взрослых и детей.

Выводы к главе 2

Таким образом, были разработаны методические подходы к проведению фармакоэкономического исследования Изихейлеров, которые помимо теоретических основ фармакоэкономического анализа учитывали данные о распространенности БА, особенностях выбора схем лечения болезни, возможностях влияния конструкции ингаляционного устройства на эффективность терапии БА. На этапе выбора схем сравнения были использованы методы оценки доступности, анализа потребления, а также SWOT-анализ Изихейлеров, позволившие определить целесообразность проведения исследования и осуществить выбор сравниваемых альтернатив. Для проведения анализа эффективности были разработаны методы моделирования количественных значений качества жизни в показателях QALY, позволившие сравнить между собой эффективность применения Изихейлеров у пациентов с различной степенью тяжести БА разного возраста. Методические подходы к анализу затрат позволили наиболее полно учесть затраты на лечение БА, в зависимости от разного объема терапии для взрослых и детей, а также тяжести течения заболевания. Адаптация формульного аппарата анализа «влияния на бюджет» продемонстрировала влияние переключения пациентов на другие устройства для ингаляции. В совокупности все разработанные методические подходы позволили построить мультисценарную АМПР для всесторонней сравнительной фармакоэкономической оценки применения Изихейлеров и других ингаляционных устройств в лечении БА.

ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

3.1. Анализ нормативно-правовой базы, регламентирующей лекарственное обеспечение больных бронхиальной астмой

В рамках диссертационной работы были изучены нормативно-правовые документы, регулирующие доступность противоастматических ЛС для пациентов. Под противоастматическими ЛС понимались ЛС для поддерживающего лечения и терапии купирования приступов бронхиальной астмы, согласно международным и российским рекомендациям лечения болезни.

В ходе анализа нормативно-правовой базы было установлено, что современная лекарственное обеспечение больных БА осуществляется на амбулаторном и стационарном этапе (рисунок 26).

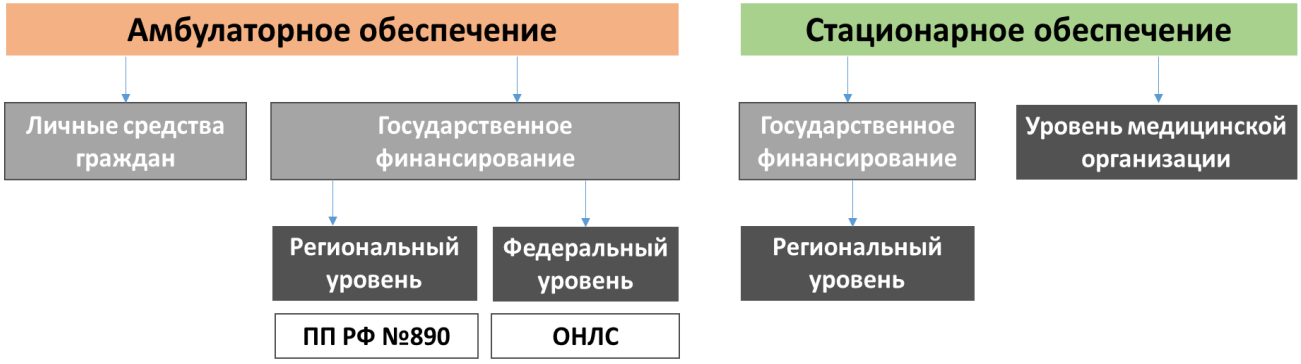


Рисунок 26 – Организация лекарственного обеспечения больных БА

Амбулаторное обеспечение осуществляется как за счет личных средств граждан, так и с помощью государственного финансирования на федеральном и региональном уровне. Доля подобных пациентов достигает 60%, из которых около половины имеют право на получение ЛС за счет средств федерального бюджета [14, 53]. Финансирование на федеральном уровне осуществляется с помощью так называемой программы «Обеспечения необходимыми лекарственными средствами» (ОНЛС) льготных категорий граждан, к которым относятся в соответствии с Федеральным законом от 17.07.1999 N 178-ФЗ (ред. от 07.03.2018) "О государственной социальной помощи" инвалиды, участники

Великой Отечественной Войны, ветераны боевых действий и др. [42]. Лекарственные средства, которые могут быть выписаны таким пациентам, страдающим БА, приведены в перечне лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (перечень ОНЛС).

Региональными льготополучателями, согласно постановлению Правительства РФ от 30.07.1994 N 890 (ред. от 14.02.2002) «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения», являются больные БА без инвалидности [41]. В этом случае противоастматические ЛС выписываются в соответствии с перечнем, опубликованным в составе ТПГГ бесплатного оказания гражданам РФ медицинской помощи на территории соответствующего региона (далее – перечень ТПГГ). При этом, объем затрат на льготное обеспечение может существенно колебаться в зависимости от субъекта страны, не только по количеству выделенных средств и числу закупаемых МНН, но также и номенклатуре утвержденных перечней ЛП [74].

Определенное влияние на доступность ЛС оказывает также и их бесперебойное наличие в аптечных организациях, а также представленность в утвержденном Правительством Российской Федерации и формируемом в установленном им порядке минимальном ассортименте лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи [56].

Часть пациентов, страдающих БА, являются налогоплательщиками и приобретают ЛС, назначенные их лечащим врачом, за счет собственных средств, по договорам добровольного личного страхования и имеют право на налоговый социальный вычет в соответствии с Налоговым кодексом РФ. Перечень ЛС, стоимость которых подлежит возврату в полном размере, устанавливается Правительством РФ [44]. Одним из факторов, влияющих на выписываемые пациенту ЛС являются утвержденные стандарты оказания медицинской помощи

при бронхиальной астме, оказываемой в амбулаторно-поликлинических условиях [48].

Закупки ЛС на стационарном этапе оказания медицинской помощи больным БА осуществляются как на уровне субъекта РФ (централизованно), так и на уровне медицинской организации. ЛС, финансирование которых происходит на основании КСГ, закреплены в стандартах оказания медицинской помощи больным БА, в формулярных перечнях, опубликованных в составе ТПГГ отдельных регионов или назначаются по решению врачебных комиссий, в случае если ЛС отсутствует в перечисленных источниках. К 2018 г. в РФ действовали стандарты оказания специализированной (в стационарных условиях) и скорой медицинской помощи взрослым и детям, страдающим БА [49-51]. Помимо противоастматических ЛС, перечни стандартов включают: антибактериальные средства; электролиты, средства коррекции кислотного равновесия; неполовые гормоны, синтетические субстанции и антигормоны; прочие препараты для лечения заболеваний органов дыхания.

В целях повышения финансовой доступности противоастматических ЛС для населения и медицинских организаций осуществляется государственное регулирование цен на отдельные ЛС, согласно утверждённому Правительством Российской Федерации перечню жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (далее – перечень ЖНВЛП) [56]. Еще одним способом реализации и повышения экономической доступности данной группы ЛС является обеспечение их производства на территории РФ, как стратегически значимых лекарственных средств для лечения наиболее распространенных заболеваний, что также подкреплено соответствующим перечнем.

Таким образом, противоастматические ЛС включены в семь основных перечней ЛС (пять из них федеральные) и четыре стандарта оказания медицинской помощи больным БА, действующих на территории РФ (таблица 6).

Таблица 6 – Перечни ЛС, обеспечивающие доступность противоастматических ЛС

Краткое наименование перечня ЛС	Полное наименование перечня ЛС	Наименование НД	Количество МНН	Вид лекарственного обеспечения
Федеральные НД				
Перечень ЖНВЛП	Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов	Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. № 2323-р [56]	20	Амбулаторное, стационарное обеспечение
Перечень ОНЛС	Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций	Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. № 2323-р [56]	17	Амбулаторное, стационарное обеспечение (льготно)
Минимальный ассортимент	Минимальный ассортимент лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи	Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. № 2323-р [56]	4	Амбулаторное обеспечение (личные средства)
Перечень стратегически значимых ЛС	Перечень стратегически значимых лекарственных средств, производство которых должно быть обеспечено на территории Российской федерации	Распоряжение Правительства РФ от 06.07.2010 N 1141-р [46]	2	Амбулаторное, стационарное обеспечение
Перечень для социального налогового вычета	Перечень лекарственных средств, назначенных лечащим врачом налогоплательщику и приобретенных им за счет собственных средств, размер стоимости которых учитывается при определении суммы социального налогового вычета	Постановление Правительства РФ от 19 марта 2001 г. N 201 [44]	18	Амбулаторное, стационарное обеспечение (личные средства)
Стандарты оказания медицинской помощи больным БА	Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных на территории Российской Федерации, с указанием средних суточных и курсовых доз	Приказ Минздравсоцразвития РФ от 17.09.2007 N 600 [48]	14	Амбулаторное (личные средства)
		Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 2 июля 2007 г. N 459 [49]	6	Стационарное обеспечение (льготно)
		Приказ Минздрава России от 20.12.2012 N 1086н [51] Приказ Минздрава России от 20.12.2012 N 1119н [50]	13	Стационарное обеспечение (льготно)

Продолжение таблицы 6

Региональные НД				
Перечень ТПГГ	Перечень лекарственных препаратов и медицинских изделий, 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 или с 50% скидкой	НД регионов РФ об утверждении Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам Российской Федерации медицинской помощи на территории соответствующего субъекта [69]	2-21	Амбулаторное обеспечение (льготно)
Формулярный перечень	Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, необходимых для оказания первичной медико-санитарной помощи в условиях дневного стационара и в неотложной форме, специализированной медицинской помощи, в том числе высокотехнологичной, скорой медицинской помощи, в том числе скорой специализированной, паллиативной медицинской помощи в стационарных условиях	НД регионов РФ об утверждении Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам Российской Федерации медицинской помощи на территории соответствующего субъекта [69]	2-17	Стационарное обеспечение (льготно)

В общей сложности в федеральные перечни включено 26 различных МНН, 13 из которых доставляются ингаляционно. Все противоастматические ЛС, с учетом форм выпуска, включенные в данные виды перечней приведены в приложении Б (таблица 1). Необходимо отметить, что не все возможные формы выпуска ЛС включены в каждый из перечней – не указаны формы выпуска, не относящиеся к проблеме лечения БА. На основании данных о количестве МНН, представленных в таблице 6, был построен макроконтур доступности противоастматических ЛС на российском фармацевтическом рынке (рисунок 27).

Рисунок 27 – Макроконтур доступности противоастматических ЛС

Макроконтур доступности имеет семь характеристик: перечень ЖНВЛП, перечень ОНЛС, минимальный ассортимент, перечень стратегически значимых ЛП, перечень для социального налогового вычета, стандарт оказания амбулаторно-поликлинической медицинской помощи, стандарт оказания специализированной медицинской помощи и стандарты оказания скорой медицинской помощи. По каждой из характеристик указано число МНН, включенных в соответствующие перечни. Так, наиболее представлены противоастматические ЛС в перечнях ЖНВЛП, ОНЛС и перечне для социального налогового вычета. При построении контура учитывались данные только

федеральных перечней и стандартов, так как доступность ЛС для лечения БА в регионах значительно варьируется и в связи с этим требует отдельного изучения.

Во всех перечнях приведены только МНН, что значительно расширяет возможность выбора ТН. В связи с тем, что сроки патентной защиты многих ЛП для лечения БА истекли, в настоящее время большое количество ингаляционных форм стали доступны для пациента в виде воспроизведенных ЛП с более низкой стоимостью, что также способствует обеспечению финансовой доступности противоастматических ЛС населению [12]. Однако в связи с тем, что половина ЛС, включенных в описанные перечни, доставляются в легкие ингаляционно, в процессе госпитальных закупок или закупок в системе льготного лекарственного обеспечения, которые осуществляются по МНН (в соответствии с Федеральным законом от 05.04.2013 N 44-ФЗ [43]), может возникнуть проблема централизованного переключения на другой ингалятор, что может отразиться на конечной эффективности проводимого лечения. Данное обстоятельство требует дополнительного изучения представленности ингаляционных устройств, их потребления, а также оценки преимуществ и недостатков.

3.2. Анализ ассортимента лекарственных средств и устройств их доставки, используемых в терапии бронхиальной астмы

Для изучения ассортимента ингаляционных ЛС и устройств их доставки, используемых в терапии БА, был проведен анализ данных ГРЛС и Государственного реестра медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий. На первом этапе установили, что общее количество зарегистрированных МНН и ТН, предназначенных для лечения БА в виде ингаляции, составляет 21 и 79, соответственно. Все они представлены следующими группами ЛС: КДБА, ДДБА, МХБ, ИГКС, комбинированные ЛС (ИГКС+ДДБА, ИГКС+КДБА, МХБ+КДБА) и кромоны [12]. Согласно данным ГРЛС, ингаляционные ЛС выпускаются в следующих формах выпуска:

- аэрозоль для ингаляций дозированный или аэрозоль для ингаляций дозированный активируемый вдохом, предназначенные для доставки через ДАИ;
- порошок для ингаляций дозированный или капсулы с порошком для ингаляций, предназначенные для доставки с помощью ДПИ;
- раствор или суспензия для ингаляций, предназначенные для доставки с помощью небулайзеров (исключение: ингалятор «Soft mist» относили к ДАИ).

На следующем этапе было выявлено количество МНН и ТН, соответствующих каждой группе ЛС, в зависимости от типа устройства, с помощью которого осуществляется доставка (рисунок 28 и 29).

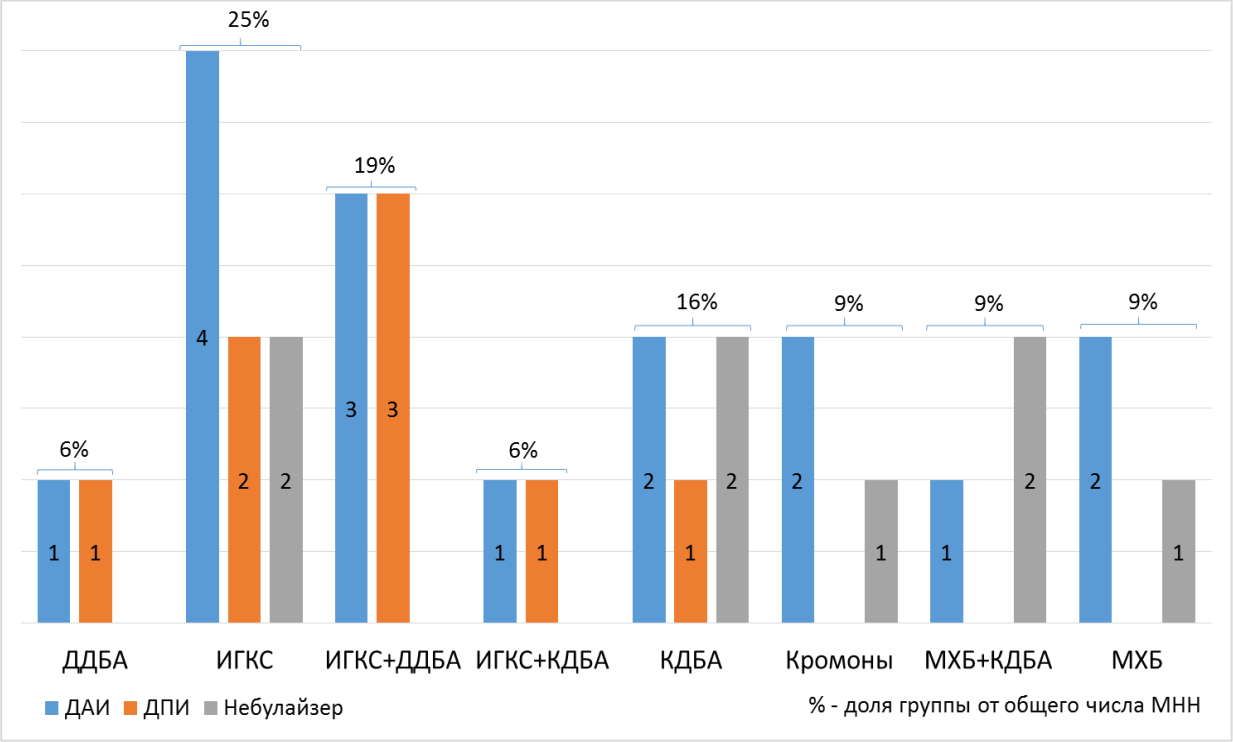


Рисунок 28 – Количество МНН, в зависимости от типа ингаляционного устройства, используемого для их доставки

Как следует из данных, представленных на рисунках 28 и 29, наибольшее число зарегистрированных МНН и ТН относятся к группам ИГКС, ИГКС+ДДБА и КДБА, что соответствует следующим долям: 25%, 19% и 16% по МНН, 28%, 19% и 23% по ТН, соответственно.

Необходимо отметить, что отдельные МНН могут выпускаться для доставки, как с помощью ДАИ, так и ДПИ.

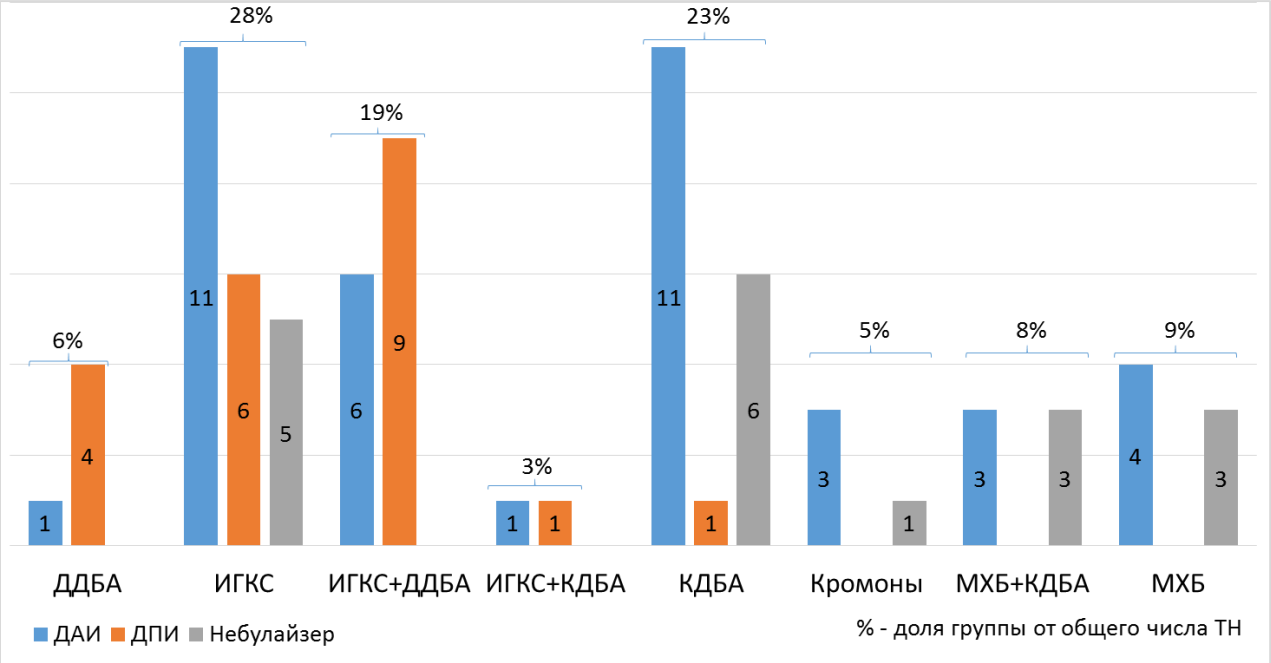


Рисунок 29 – Количество ТН, в зависимости от типа ингаляционного устройства, используемого для их доставки

Исходя из полученных данных, самым распространенным устройством для ингаляции являются ДАИ, с их помощью доставляются все группы ЛС. Использование небулайзеров невозможно при применении поддерживающей терапии ИГКС и ДДБА в виде фиксированных и свободных комбинаций. В последнем случае по причине того, что в группе ДДБА отсутствуют такие формы выпуска, как суспензия или раствор для ингаляций.

В связи с тем, что группы ИГКС и ИГКС+ДДБА занимают наибольшую долю по количеству зарегистрированных представителей, а также являются терапией выбора в качестве поддерживающего лечения БА на всех стадиях течения болезни, согласно GINA, далее был выполнен их подробный анализ. Группа ДДБА также была включена в дальнейшую оценку, в связи с тем, что является неотъемлемой частью комбинированной терапии ИГКС и ДДБА в виде свободных комбинаций и не используется в качестве самостоятельного лечения.

Согласно данным ГРЛС, в РФ зарегистрировано 11 МНН и 42 ТН противоастматических ЛС, относящихся к группе ИГКС, ДДБА или их комбинациям (таблица 7). В таблице отсутствуют ЛС, регистрационное удостоверение которых не было продлено или было аннулировано, в том числе

ДДБА – салметерол, информация о любых возможных ТН которого, не опубликована в ГРЛС [12].

Таблица 7 – Зарегистрированные в РФ противоастматические ЛС групп ИГКС, ДДБА и их комбинаций

МНН	**Торговое наименование**	**Наличие в перечне ЖНВЛП**
ИГКС		
Беклометазон	Беклазон Эко, Беклазон Эко Легкое Дыхание, Беклометазон (Биннофарм), Беклометазон (Мосхимфарм), Беклометазон-аэронатив, Беклоспир, Кленил, Кленил УВД, Бозон.	да
Будесонид	Буденит Стери-Неб, Будесонид Изихейлер, Будесонид-натив, Будиэйр, Новопульмон Е Новолайзер, Пульмикорт, Пульмикорт Турбухалер, Бенакорт (раствор и порошок)	да
Мометазон	Асманекс Твистхейлер	да
Флутиказон	Фликсотид	нет
Циклесонид	Альвеско	нет
ДДБА		
Формотерол	Атимос, Оксис Турбухалер, Форадил, Формотерол Изихейлер, Формотерол-натив	да
ИГКС+ДДБА		
Беклометазон+формотерол	Фостер	да
Будесонид+формотерол	Формисонид-натив, Симбикорт Турбухалер, ДуоРесп Спиромакс, Форадил Комби	да
Вилантерол+флутиказона фуроат	Релвар Эллипта	да
Мометазон+формотерол	Зенхейл	да
Салметерол+флутиказон	Сальмекорт, Салтиказон-натив, Тевакомб Мультихалер, Салтиказон-аэронатив, СЕРОФЛО, СЕРОФЛО МУЛЬТИХАЛЕР, СЕРОФЛО ИНХАЛЕР Тевакомб, Серетид Мультидиск, Серетид	да

На основании данных таблицы 7, была построена диаграмма, отражающая долевое распределение групп ингаляционных ЛС (рисунок 30).

Как видно из рисунка 30, на долю ИГКС приходится половина всех зарегистрированных ТН, которые в основном соответствуют таким ЛС, как Беклометазон (9 ТН) и Будесонид (9 ТН), ДДБА составляют 12% (5 ТН), несмотря на то, что группа представлена лишь одним МНН – формотеролом.

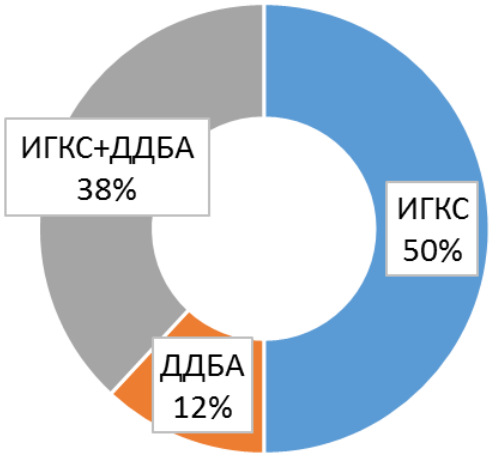


Рисунок 30 – Долевое соотношение зарегистрированных ТН ингаляционных ЛС

Среди представленных ЛС большинство включены в перечень ЖНВЛП (82%) [56].

Описанные группы ЛС могут быть доставлены в легкие при помощи ДАИ (ИГКС, ДДБА, ИГКС+ДДБА), ДПИ (ИГКС, ДДБА, ИГКС+ДДБА) или небулайзеров (ИГКС), поэтому далее была изучена ассортиментная доступность ингаляционных устройств для каждой из них. Тип ингаляционного устройства был определен по ЛФ (приложение Б, таблица 2). Было установлено, что наиболее часто для доставки ДДБА и ИГКС +ДДБА используются ДПИ, а для доставки ИГКС – ДАИ. Однако по общей сумме зарегистрированных ТН среди трех групп преобладают ДПИ (рисунок 31).

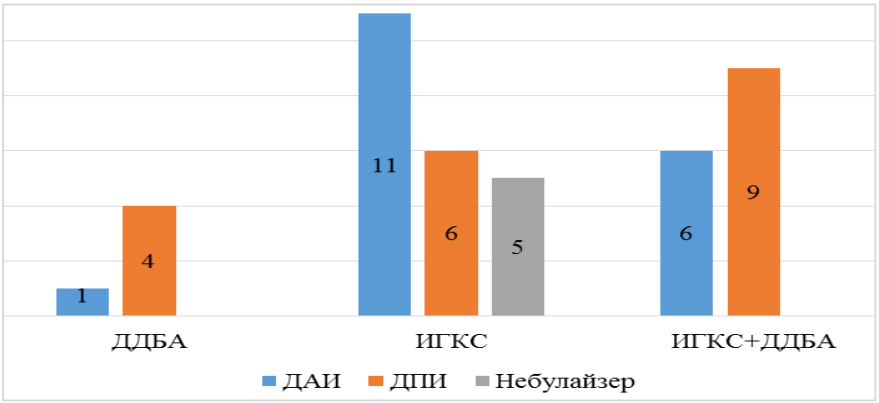


Рисунок 31 – Количество ТН в группах ИГКС, ДДБА, ИГКС+ДДБА в зависимости от типа ингаляционного устройства

Согласно рисунку 31, наименее представленной является группа небулайзеров, что послужило основанием для исключения ее из дальнейшего анализа.

На заключительном этапе были подробно изучены представители ДАИ и ДПИ, составлена информационно-графическая база (таблица 8 и 9). Согласно полученным результатам, 8 из 11 описанных МНН выпускаются для доставки с помощью ДАИ и 7 с помощью ДПИ. Среди ИГКС беклометазон, циклесонид и флутиказон предназначены только для доставки с помощью ДАИ, мометазон с помощью ДПИ, а будесонид чаще доставляется с помощью ДПИ, но также зарегистрирован и для использования с ДАИ. Формотерол в большинстве случаев зарегистрирован для доставки через ДПИ, но встречается и в виде ДАИ (1 ТН). Комбинации ИГКС и ДДБА наиболее часто доставляются через ДПИ. Так, ИГКС, ДДБА и их комбинации могут быть доставлены с помощью 13 ДПИ. Необходимо отметить, что в большинстве случаев все устройства доставки (ДАИ и ДПИ) являются неотъемлемой частью ЛП, зарегистрированы вместе с ЛС, а при покупке доступны в комплекте. Исключения составляют ингаляторы Ротохалер и Революйзер, зарегистрированные как медицинское изделие и приобретающиеся отдельно от ЛС. Кроме того, нами был проанализирован и внешний вид каждого устройства.

Таблица 8 – Виды ДАИ и доставляемые с их помощью ЛС для лечения БА, зарегистрированные в РФ

	Обычные ДАИ						**ДАИ, активируемый вдохом**	**Джет система**
ИГКС	БДП (6)	ФЛ (1)	ЦИК (1)				БДП (1)	БДП (1), БУД (1)
ДДБА				ФОР (1)				
ИГКС+ ДДБА				БДП+ФОР (1)	ММ+ФОР (1)	САЛ+ФЛ (5)		

БУД – будесонид, БДП – беклометазон, ЦИК – циклесонид, ФОР – формотерол, ФЛ – флутиказон, БДП+ФОР – беклометазон+формотерол, ММ+ФОР – мометазон+формотерол, САЛ+ФЛ – салметерол+флутиказон;
в скобках указано количество зарегистрированных ТН

Таблица 9 – Виды ДПИ и доставляемые с их помощью ЛС для лечения БА, зарегистрированные в РФ

	Изихейлер	Турбухалер	Циклохалер	Новолайзер	Твистхейлер	Спиромакс	Аэролайзер	Инхалер CDM	Эллипта	Мультихалер	Мультидиск	Ротохалер	Револайзер
ИГКС	БУД	БУД	БУД	БУД	ММ								
ДДБА	ФОР	ФОР					ФОР						
ИГКС+ ДДБА		БУД+ФОР				БУД+ФОР		БУД+ФОР САЛ+ФЛ	ВЛ+ФЛ	САЛ+ФЛ (2)	САЛ+ФЛ		

БУД – будесонид, ФОР – формотерол, ММ – мометазон, БУД+ФОР – будесонид + формотерол, ВЛ+ФЛ – вилантерол+флутиказон, САЛ+ФЛ – салметерол+флутиказон

Из таблиц 8 и 9 видно, что системы, предназначенные для доставки дозированного порошка для ингаляций, имеют различный внешний вид и уникальное наименование, чаще всего входящее в состав ТН, в отличие от ДАИ, которые схожи между собой и не имеют собственных наименований. Кроме того, один тип устройства может быть использован для разных ЛС. С помощью устройства Изихейлер доставляются будесонид (ТН Будесонид Изихейлер) и формотерол (ТН Формотерол Изихейлер), система доставки Турбухалер применяется для будесонида (ТН Пульмикорт Турбухалер), формотерола (ТН Оксис Турбухалер), и для их комбинации (ТН Симбикорт Турбухалер). Также будесонид может быть доставлен с помощью ДПИ Циклохалер (ТН Бенакорт) и Новолайзер (ТН Новопульмон Е Новолайзер), а формотерол с помощью Аэролайзера (ТН Форадил), Инхалера CDM (Формотерол-натив) и ДАИ (ТН Атимос). На основании описанного можно заключить, что различный внешний вид ингаляторов потенциально обуславливает разный механизм работы устройств, а значит может влиять на эффективность проводимой терапии.

Для того, чтобы определить, какие из МНН в отобранных группах представляют наибольший интерес для дальнейшего ФЭКИ, на следующем этапе был проведен анализ доступности противоастматических ЛС на уровне субъектов РФ.

3.3. Анализ доступности противоастматических лекарственных средств на уровне субъектов РФ

Ввиду того, что не менее 30% пациентов, страдающих БА, в России имеют право на получение противоастматических ЛС по программе регионального льготного лекарственного обеспечения [53], на следующем этапе диссертационной работы был выполнен анализ перечней ЛС, финансируемых за счет средств бюджета региона, размещенных в составе ТПГГ регионов РФ на предмет наличия в них описанных ранее 11 МНН групп ИГКС, ДДБА, а также их комбинаций в виде ингаляционных лекарственных форм.

В ходе анализа были изучены перечни ТПГГ 85 субъектов РФ [69]. Материалы перечней следующих пяти регионов были исключены: Тамбовская область (перечень был исключен из текста ТПГГ), Калининградская область (перечень в тексте ТПГГ отсутствовал), Пензенская область, Ставропольский и Камчатский край (в перечне отсутствовали МНН, были перечислены группы населения, аналогично постановлению Правительства РФ от 30.07.1994 N 890).

Было выявлено, что в большинстве субъектов РФ пациентам в рамках регионального льготного обеспечения были доступны беклометазон (77 регионов) и будесонид (76 регионов), но лишь в одном из регионов (Тульская область) могли получить вилантерол+флутиказона фуроат (рисунок 32).

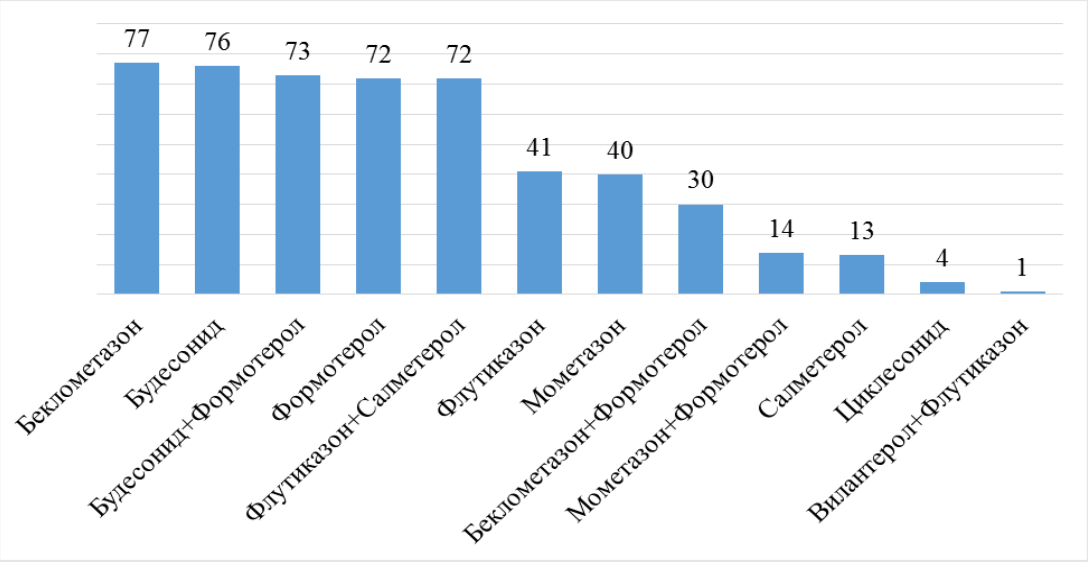


Рисунок 32 – Количество регионов РФ, в зависимости от МНН в перечнях ТПГГ

Кроме того, все ЛС, включенные в перечень ЖНВЛП [45] были доступны лишь в восьми субъектах РФ: Магаданская, Владимирская, Новгородская, Тульская области, Еврейская автономная область, г. Севастополь, г. Санкт-Петербург, а также Республика Алтай. Наименьшее число МНН в номенклатуре перечней ТПГГ было выявлено в Ивановской области (ЛС групп ИГКС, ДДБА или их комбинаций отсутствовали), Чеченской республике (наличие только ИГКС мометазона), Тверской области (отсутствовали МНН группы ИГКС+ДДБА). Далее был проведен анализ каждой из групп ЛС отдельно.

Оценка группы ИГКС показала, что все входящие в нее ЛС: беклометазон, будесонид, флутиказон, мометазон и циклесонид присутствуют в составе перечня ТТПГ одного региона – г. Санкт-Петербурга. Однако беклометазон, будесонид и мометазон, являющиеся ЖНВЛП, включены в номенклатуру ЛС 38 субъектов РФ. Входящие в ЖНВЛП фиксированные комбинации будесонид+формотерол и флутиказон+салметерол, одновременно присутствовали в 70 регионах. Изучение группы ДДБА позволило определить наличие формотерола в составе перечней ТПГГ большинства российских регионов (72 субъекта). Кроме того, в номенклатуре перечней 13 субъектов РФ был обнаружен другой представитель группы ДДБА, салметерол, в настоящее время исключенный из ГРЛС, что демонстрирует отсутствие гармонизации при организации регионального льготного лекарственного обеспечения пациентам, страдающим БА [74].

Принимая во внимание тот факт, что ЛС формотерол не используется в качестве самостоятельного вида лечения, а только в виде комбинированной терапии совместно с ИГКС, следующая часть анализа была посвящена сравнению представленности в составе перечней ТПГГ фиксированных и свободных комбинаций ИГКС+ДДБА (рисунок 33).

Для получения свободных комбинаций была использована аналогия с МНН фиксированных ИГКС+ДДБА. Вилантерол+флутиказона фуроат, а также салметерол+флутиказон не были учтены при проведении оценки, в связи с отсутствием в ГРЛС в свободном виде хотя бы одного из компонентов комбинации.

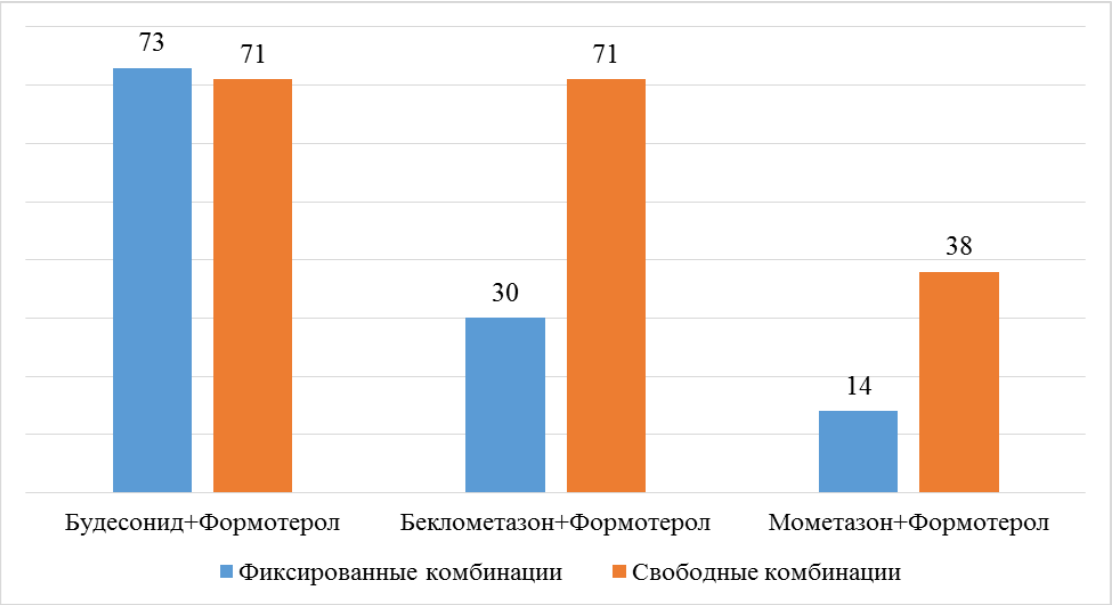


Рисунок 33 – Сравнение присутствия фиксированных и свободных комбинаций ИГКС+ДДБА в перечнях ТПГГ по числу субъектов РФ

Исходя из данных рисунка 33, число свободных и фиксированных комбинаций ЛС будесонид+формотерол было практически одинаково, тогда как число свободных комбинаций ЛС беклометазон+формотерол и мометазон+формортерол в регионах РФ более чем в 2 раза превышало количество аналогичных фиксированных комбинаций [74].

Согласно утвержденным правилам обязательного медицинского страхования, расходы на приобретение ЛС входят в состав тарифов на оплату медицинской помощи по ОМС [47]. В связи с этим, было проведено сравнение стоимости оказания законченного случая лечения в условиях круглосуточного стационара по КСГ – БА, стоимости одного посещения и обращения за амбулаторно-поликлинической помощью по заболеванию БА, а также вызова бригады СМП в 54 субъектах РФ (приложение Б, таблица 3) [70]. Так, стоимость оказания медицинской помощи значительно варьировалась в регионах России: наибольший тариф оказания стационарной помощи был зарегистрирован в Чукотском (113 981 руб.) и Ямало-ненецком автономном округе (89 175 руб.), наименьший в Карачаево-Черкесской Республике (13 099 руб.) и Ивановской области (13 548 руб.). В большинстве регионов стоимость по КСГ находится в диапазоне от 20 до 30 тыс. руб. Тарифы законченного случая амбулаторно-

поликлинического лечения используются только в 32 регионах, а стоимость вызова бригады СМП была указана в 35 субъектах РФ. На основании полученных результатов, было выбрано шесть регионов России для дальнейшего проведения ФЭКИ (таблица 10).

Таблица 10 – Сравнение тарифов оказания медицинской помощи в субъектах РФ, руб.

Регион	Вид оказания медицинской помощи			
	Стационарная	Амбулаторно-поликлиническая		Вызов бригады СМП
		посещение	обращение	
Ивановская область	13 548	177	470	1 820
Ульяновская область	16 063	66	531	1 758
Новосибирская область	21 052	694	2 083	2 000
город Санкт - Петербург	28 483	415	1 610	3 620
Ямало-Ненецкий автономный округ	89 175	1 131	3 280	7 752
Сахалинская область	53 590	824	2 585	4 377

Ка видно из таблицы, отобранные регионы соответствуют максимальным, минимальным и средним показателям затрат на оказание различных видов медицинской помощи.

Таким образом, при проведении анализа доступности противоастматических ЛС на уровне субъектов РФ, было установлено, что тарифы на оказание медицинской помощи пациентам, страдающим БА, значительно варьируются, что необходимо учитывать на при проведении анализа чувствительности ФЭКИ. Наиболее представлены в перечнях ТПГГ регионов такие ЛС, как будесонид и беклометазон (90% случаев), формотерол (85%), будесонд+формотерол, а также салметерол+флутиказон, в меньшей степени (1-48%) в списки включены оставшиеся ЛС групп ИГКС, ДДБА и ИГКС+ДДБА. Сравнение присутствия в региональных перечнях фиксированных и свободных комбинаций ИГКС и ДДБА показало равную доступность комбинации будесонид+формотерол, а также меньшую доступность фиксированных комбинаций беклометазон+формотерол и мометазон+формотерол.

На основании того, что в большинстве субъектов РФ большую долю в доступности противоастматических ЛС занимают ИГКС и ДДБА в виде

свободных комбинаций, на следующем этапе был выполнен анализ объемов потребления групп ИГКС и ДДБА.

3.4. Изучение объемов потребления ИГКС и ДДБА, используемых в терапии бронхиальной астмы

С целью выбора ЛС и устройств их доставки для проведения ФЭКИ были изучены объемы потребления отобранных на предыдущих этапах групп ингаляционных ЛС: ИГКС и ДДБА. Были получены и проанализированы тенденции в динамике потребления ЛС в денежном и натуральном выражениях за период 2013-2016 гг., в соответствии с сегментацией рынка: коммерческий сектор (КС), госпитальный сектор (ГС) и сектор льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО).

Первоначально был определен общий объем фармацевтического рынка ЛС для лечения БА, который в денежном и натуральном выражении в 2016 г. составил 14,4 млрд. руб. и 52,4 млн. упаковок (упак.), соответственно [71]. На долю групп ИГКС и ДДБА пришлось 16% всех продаж в рублях и 5% в упаковках. При этом, подобное распределение ИГКС и ДДБА в структуре других противоастматических ЛС поддерживалось на протяжении последних четырех лет. Далее указанные группы были рассмотрены более детально.

При изучении объемов потребления ИГКС было выявлено, что наибольшая емкость рынка соответствовала розничным продажам, как в натуральном, так и денежном выражении (рисунки 34 и 35), также данный сегмент характеризовался тенденцией увеличения объемов потребления в рублях и упаковках за период 2013-2016 гг. [71].

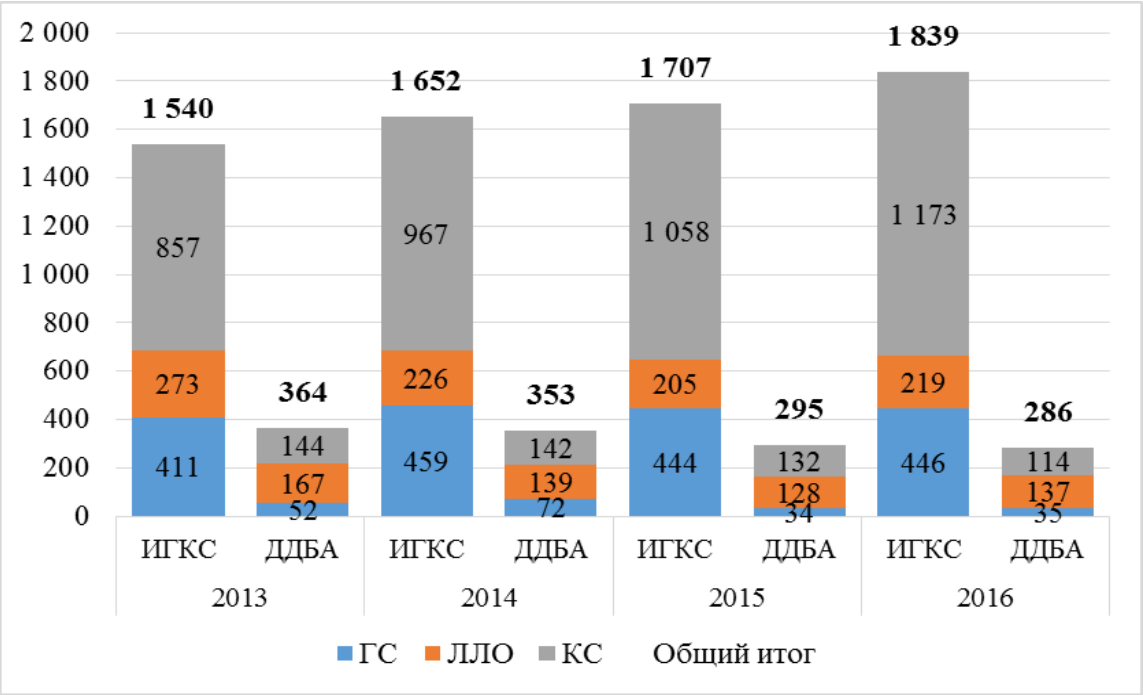


Рисунок 34 – Динамика потребления ИГКС и ДДБА в стоимостном выражении, млн. руб.

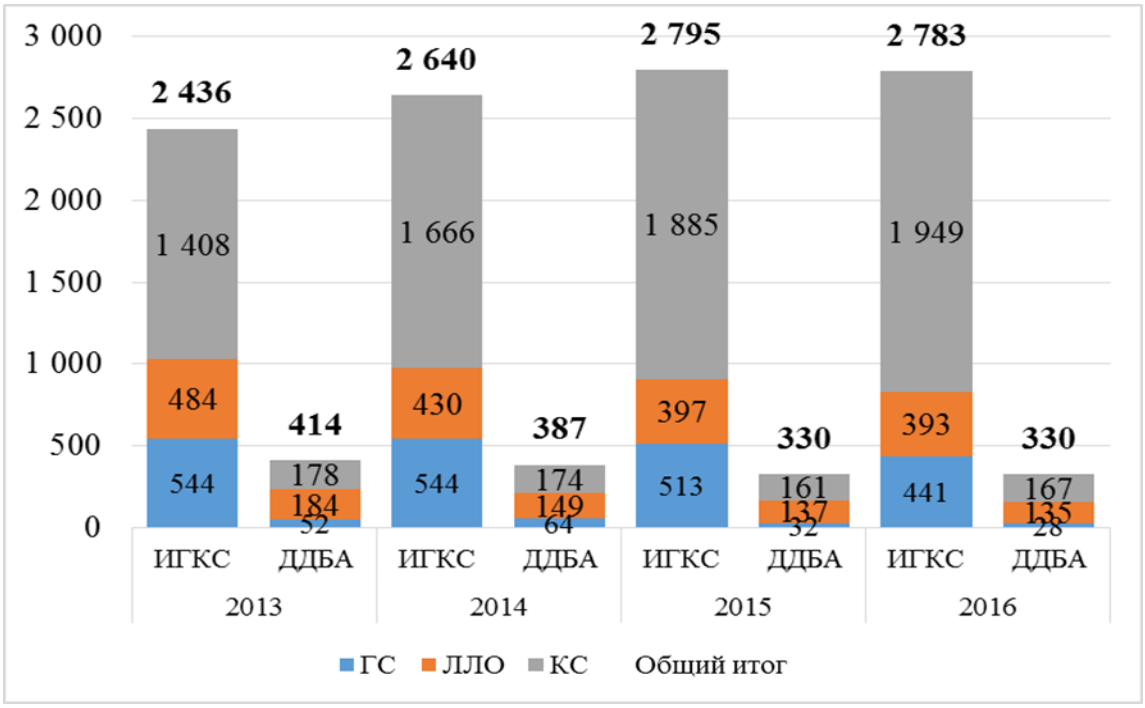


Рисунок 35 – Динамика потребления ИГКС и ДДБА в натуральном выражении, тыс. упаковок

Из диаграмм видно, что доля госпитальных закупок и льготного лекарственного обеспечения ИГКС в стоимостном и натуральном выражении за анализируемый период ежегодно сокращалась на 1-2%, сопровождаясь также

снижением объемов, занимаемого рынка. Наибольшей долей потребления в рублях и упаковках за последний год среди ИГКС обладал будесонид – 78% и 64%, соответственно. В группе ДДБА, напротив, преимущественная доля рынка в денежных величинах (около 50%) соответствовала сегменту льготного лекарственного обеспечения. В натуральных величинах данный сегмент с каждым годом терял свои позиции, также уступая коммерческому сектору, однако совместно с госпитальным сегментом, по состоянию на 2016 г. занимал половину всего рынка. За изучаемый период времени наблюдалась тенденция снижения всех объемов потребления ДДБА, как в денежных, так и натуральных единицах в каждом из трех сегментов.

Далее анализу подверглись объемы потребления отдельных представителей ИГКС и ДДБА, предназначенных для доставки с помощью ДАИ и ДПИ. Среди ИГКС было выбрано ЛС будесонид, на основании того, что его продажи в рублях и упаковках занимали лидирующие позиции (60% всех продаж). В группе ДДБА – формотерол, как единственное ЛС группы, зарегистрированное в ГРЛС для лечения БА. При оценке объемов потребления учитывались следующие ЛФ: аэрозоль для ингаляций дозированный, а также порошок (или капсулы с порошком) для ингаляций дозированный. Суспензия и раствор для ингаляций не были рассмотрены, в связи с тем, что предназначены для использования с помощью небулайзеров.

Динамика потребления будесонида через ДАИ и ДПИ представлен в таблице 11.

Таблица 11 – Динамика потребления будесонида, в зависимости от типа ингалятора

	Тип устройства	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**
Стоимостный объем, млн. руб.	ДАИ	0,31	0,025	0,19	0,006
	ДПИ	74,22	83,54	85,52	88,09
Натуральный объем, тыс. упак	ДАИ	0,03	0,036	0,175	0,007
	ДПИ	96,18	105,55	103,66	101,72

Анализ динамики показал, что объем потребления будесонида, доставляемого с помощью ДАИ существенно сократился в период с 2013 по 2016

гг. (на 98%), из чего следует, что использование ЛС с помощью данного типа устройства практически прекратилось.

В период 2013-2016 гг. наблюдалась тенденция увеличения продаж будесонида, доставляемого с помощью ДПИ в стоимостном выражении. Объемы его потребления возросли по сравнению с 2013 г. на 18% в денежном эквиваленте, а также на 10% в натуральном. В ходе дальнейшей оценки вариантов ДПИ было установлено, что в потреблении находилось 4 ТН будесонида: Бенакорт, Тафен Новолайзер, Будесонид Изихейлер, а также Пульмикорт Турбухалер. Соответственно следующим этапом стала оценка объемов потребления перечисленных ТН (таблица 12).

Таблица 12 – Динамика потребления будесонида в зависимости от ТН

Год	ТН	Объем, млн. руб. за 1 год				Объем, тыс. упак. за 1 год			
		ГС	ЛЛО	КС	Итого	ГС	ЛЛО	КС	Итого
2013	Бенакорт	0,46	0,10	0,14	0,70	1,80	0,31	0,43	2,55
	Будесонид Изихейлер	0,88	2,39	0,94	4,21	0,92	2,67	1,11	4,69
	Пульмикорт Турбухалер	6,45	15,22	47,43	69,11	8,49	20,63	59,16	88,29
	Тафен Новолайзер	0,02	0,00	0,19	0,21	0,03	0,00	0,62	0,65
2014	Бенакорт	0,14	0,00	0,05	0,19	0,55	0,01	0,20	0,76
	Будесонид Изихейлер	1,54	4,95	3,10	9,60	1,77	5,06	3,52	10,35
	Пульмикорт Турбухалер	9,07	9,67	54,93	73,67	12,78	13,20	68,25	94,23
	Тафен Новолайзер	0,01	0,00	0,07	0,07	0,01	0,00	0,21	0,21
2015	Бенакорт	0,22	0,07	0,17	0,45	0,32	0,20	0,52	1,04
	Будесонид Изихейлер	6,41	4,70	2,62	13,74	8,21	4,84	2,90	15,95
	Пульмикорт Турбухалер	7,49	13,19	50,57	71,26	10,70	17,55	58,21	86,45
	Тафен Новолайзер	0,00	0,00	0,07	0,07	0,00	0,00	0,21	0,21
2016	Бенакорт	0,22	0,07	0,14	0,42	0,28	0,19	0,39	0,86
	Будесонид Изихейлер	6,45	5,03	2,86	14,33	7,06	4,79	3,02	14,87
	Пульмикорт Турбухалер	7,53	14,12	51,67	73,32	9,20	17,37	59,37	85,95
	Тафен Новолайзер	0,00	0,00	0,02	0,02	0,00	0,00	0,05	0,05

При проведении анализа было установлено, что наибольшей долей рынка обладали Пульмикорт Турбухалер (84%) и Будесонид Изихейлер (15%). Продажи Бенакорта и Тафена Новолайзера характеризовались незначительными объемами в денежном и натуральном выражении, а также ежегодно стремительно сокращались в каждом из секторов рынка. В течение 2016 г. было реализовано 48 упаковок Тафена Новолайзера и 861,4 упаковка Бенакорта, что соответственно на

93% и 66% меньше, чем в 2013 г. Кроме того, согласно данным ГРЛС, срок действия регистрационного удостоверения Тафена Новолайзера истек в 2011 г. и не был продлен, что объясняет низкие продажи ЛП. В связи с полученными результатами данные ТН не представляют интереса при дальнейшем проведении диссертационной работы и исключены из последующего анализа.

При сравнении будесонида, доставляемого с помощью Изихейлера и Турбухалера, было отмечено, что доля потребления Изихейлера с 2013 по 2016 г. увеличилась на 10%, за счет ежегодного снижения доли потребления Турбухалера. Кроме того, в отличие от Турбухалера большая часть потребления Изихейлера сосредоточилась в сегменте ЛЛО и госпитальных закупок (около 80%), тогда как 70% продаж Турбухалера напротив приходились на сегмент розничной торговли. Необходимо отметить, что Пульмикорт Турбухалер имеет две формы выпуска дозированного порошка для ингаляций: 100 мкг №200 и 200 мкг №100, доли продаж между ними распределяются, как 45% и 55%, соответственно.

В связи с тем, что среди ДДБА для лечения БА используется только формотерол, на следующем этапе был выполнен анализ его потребления в разрезе ТН. Общая емкость рынка данного ЛС в период с 2013 по 2016 гг. сократилась на 22% и 24% в рублях и упаковках, соответственно. Анализ потребления формотерола в целом по фармацевтическому рынку показал, что наиболее потребляемым на протяжении 4-х лет являлся Форадил, затем в порядке уменьшения объемов располагались: Атимос, Оксис Турбухалер и Формотерол Изихейлер. Необходимо отметить, что в анализируемый период времени наблюдалось ежегодное сокращение доли потребления Форадила (рисунок 36, 37).

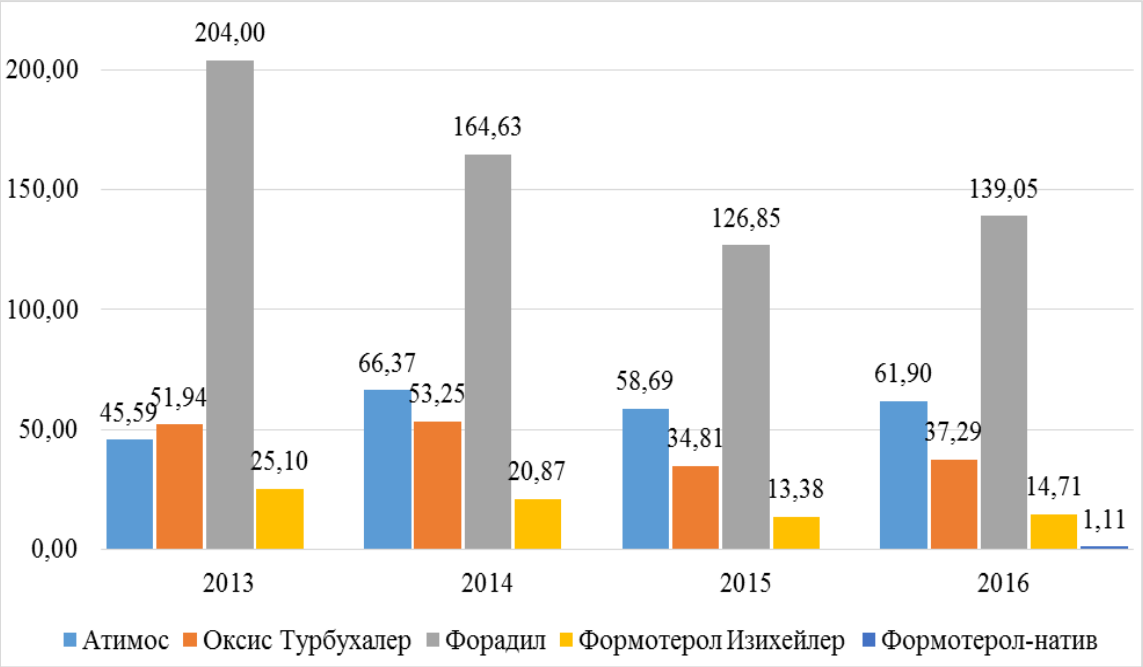


Рисунок 36 – Динамика потребления ТН формотерола в млн. руб.

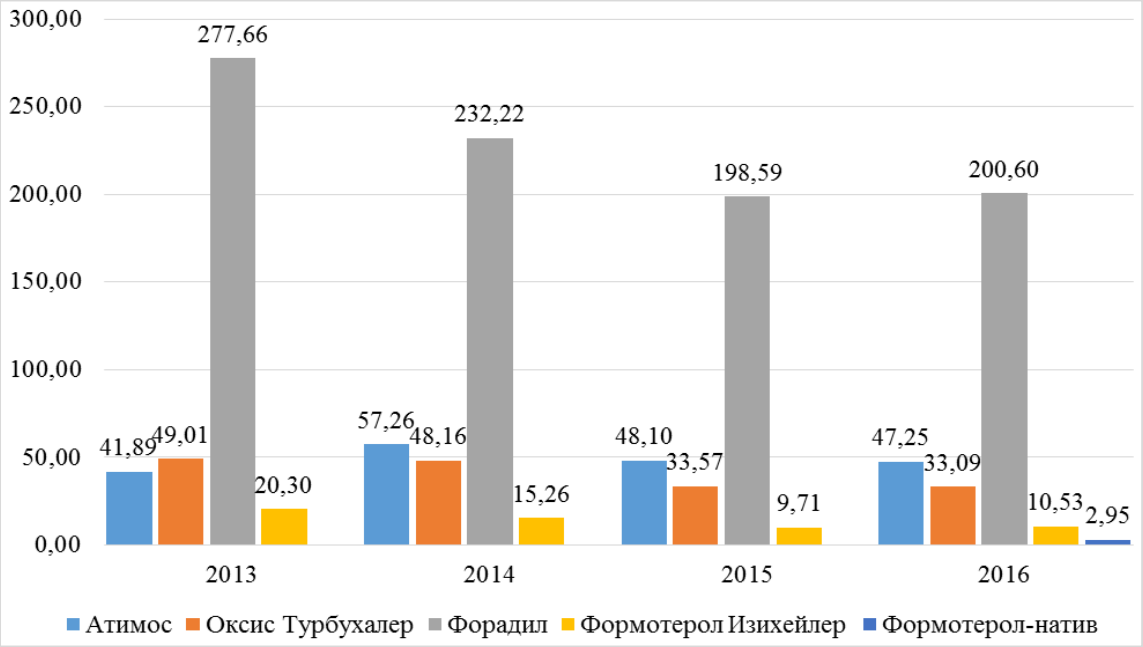


Рисунок 37 – Динамика потребления ТН формотерола в тыс. упаковок

Опираясь на рисунки 36 и 37, можно отметить, что доля рынка Форадила уменьшилась с 62% в 2013 г. до 55% в 2016 г. Объемы потребления Формотерола Изихейлера в натуральном и стоимостном выражении также снизились, и в 2016 г. составили 14,7 млн. руб. и 10,5 упак. за год. Кроме того, в 2016 г. в группе формотерола появился новый представитель Формотерол-Натив.

На заключительном этапе был выполнен анализ ТН формотерола по отдельным сегментам рынка (рисунок 38).

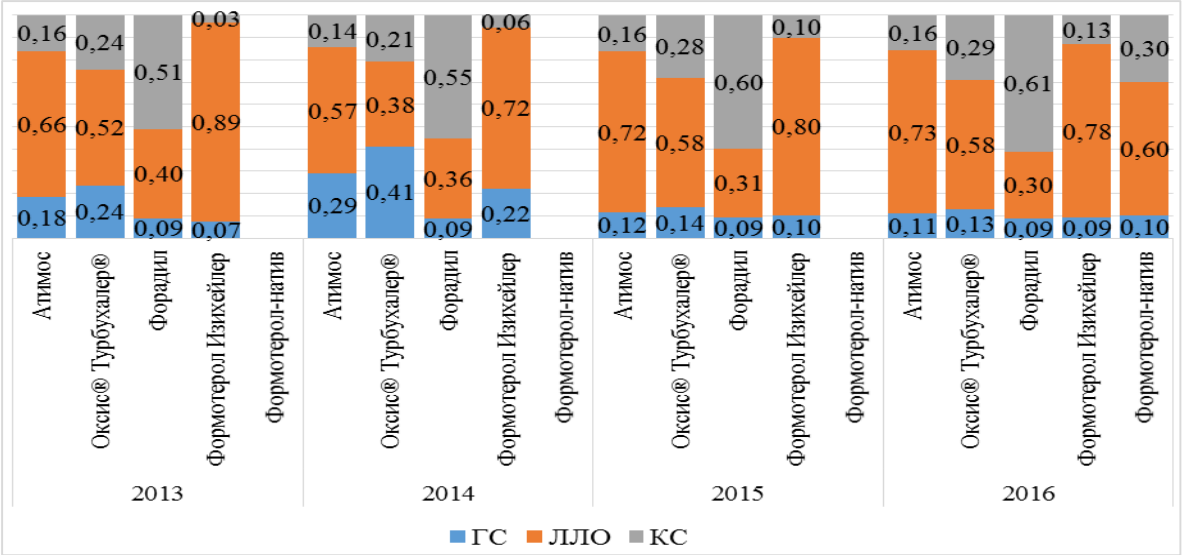


Рисунок 38 – Долевое распределение объемов потребления сегментов рынка внутри ТН, в денежном и натуральном выражении

Наибольшая доля потребления большинства ТН в период 2013-2016 гг. пришлась на госпитальный сектор и льготное лекарственное обеспечение, за исключением Форадила, в структуре потребления которого преобладали коммерческие закупки (до 60%). Сегмент льготного лекарственного обеспечения занимал наибольшую долю в структуре потребления Формотерола Изихейлера от 70% до 90% в разные годы. Однако при изучении рынка госпитальных закупок и сектора льготного лекарственного обеспечения в разрезе ТН, установлено, что преимущество в рублях и упаковках остается за Форадилом, а наименьшим потреблением характеризуется Формотерол Изихейлер (рисунки 39 и 40).

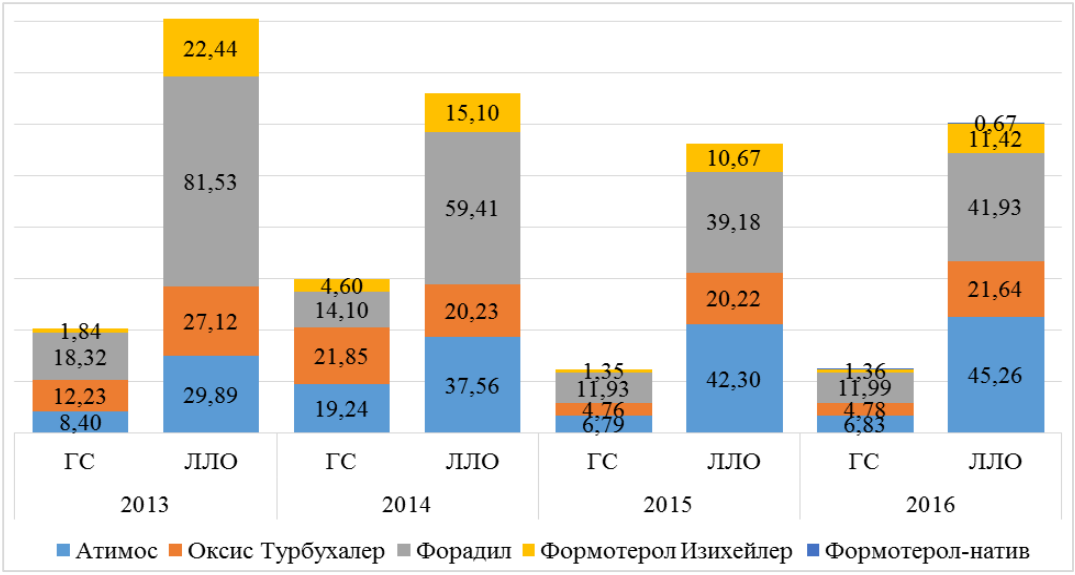


Рисунок 39 – Динамика объемов потребления ТН внутри сегментов рынка в денежном выражении, млн. руб.

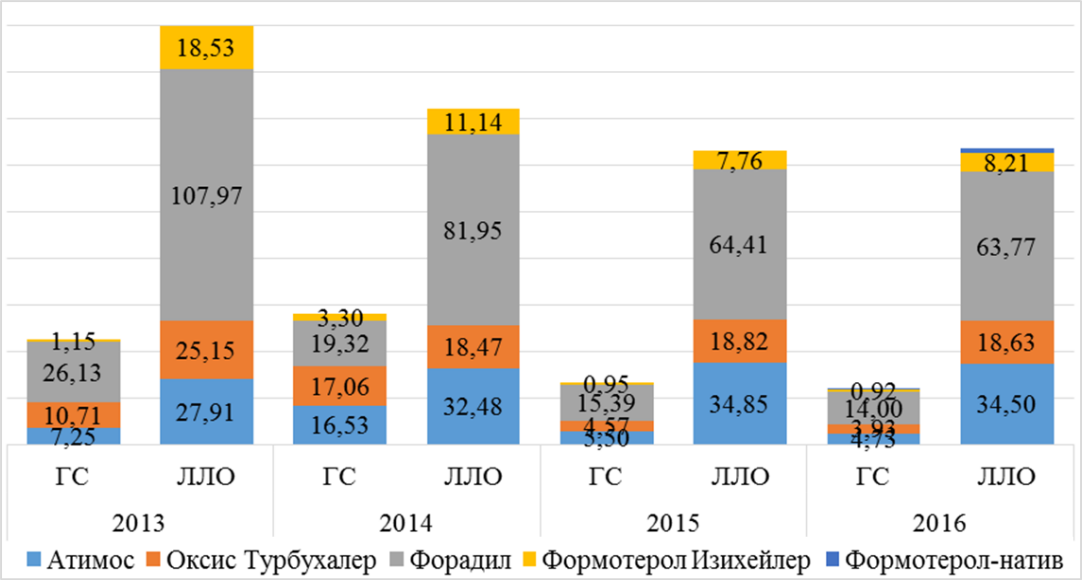


Рисунок 40 – Динамика объемов потребления ТН внутри сегментов рынка в натуральном выражении, тыс. упак.

При этом положительными темпами прироста (2016/2013) характеризуется только потребление Атимоса в секторе льготного лекарственного обеспечения, как в стоимостном, так и натуральном выражении (таблица 13).

Таблица 13 – Темпы прироста ТН формотерола

	Атимос	**Оксис Турбухалер**	**Форадил**	**Формотерол Изихейлер**
Объем рынка в денежном выражении				
Темп прироста ГС 2016/2013	-0,19	-0,61	-0,35	-0,26
Темп прироста ЛЛО 2016/2013	0,51	-0,20	-0,49	-0,49
Объем рынка в натуральном выражении				
Темп прироста ГС 2016/2013	-0,35	-0,63	-0,46	-0,20
Темп прироста ЛЛО 2016/2013	0,24	-0,26	-0,41	-0,56

Объемы потребления Формотерола Изихейлера в 2016 г. по сравнению с 2013 г. сократились на 26% и 49% в денежных единицах, а также на 20% и 56% в натуральных единицах, в сегментах госпитальных закупок и льготного лекарственного обеспечения, соответственно, что соотносится с размером сокращения емкостей секторов рынка других ТН формотерола.

Необходимо также принять во внимание, тот факт, что Атимос и Формотерол Изихейлер имеют одну форму выпуска (12 мкг № 120), тогда как оставшиеся ЛС по две, доли продаж между которыми распределяются неравномерно: Оксис

Турбухалер – 4,5 мкг №60 (30%) и 9 мкг №60 (70%), Форадил – 12 мкг № 30 (40%) и №60 (60%). Для дальнейшего сравнения альтернатив лечения использовался Оксис Турбухалер со значением разовой дозы 9 мкг, т.к. отмеренная из другого ингалятора доза в 12 мкг эквивалентна доставленной дозе 9 мкг.

Таким образом, динамика потребления ЛС группы ИГКС, предназначенных для доставки с помощью ДПИ, выглядит благоприятно, характеризуясь положительным ростом объемов рынка большинства сегментов в денежном и натуральном выражениях (в т.ч. Будесонида Изихейлера). Однако динамика потребления формотерола свидетельствует о сокращении емкости различных сегментов рынка для всех ЛП, кроме Атимоса. В связи с этим, в качестве ЛП сравнения были отобраны все доступные в продаже ЛП будесонида и формотерола: Будесонид и Формотерол Изихейлер, Пульмикорт и Оксис Турбухалер, Форадил, Атимос и Формотерол-натив.

Выводы к главе 3

В результате анализа нормативно-правовой базы лекарственного обеспечения больных бронхиальной астмы была выявлена и описана структура современного лекарственного обеспечения пациентов, страдающих БА. Было установлено, что регуляция правовой доступности противоастматических средств осуществляется с помощью пяти ограничительных перечней ЛС федерального уровня и четырех стандартов оказания медицинской помощи больным БА. Федеральные перечни ЛС включают в себя 26 МНН противоастматических ЛС, в том числе будесонид и формотерол. Более половины из представленных МНН применяются ингаляционно.

В результате анализа ассортимента ЛС и устройств их доставки, используемых в терапии БА было определено, что наибольшее число зарегистрированных МНН и ТН соответствуют группам ИГКС и ИГКС+ДДБА, а ЛС в этих группах чаще всего доставляются с помощью ДПИ. Кроме того, анализ устройств показал, что все ДПИ разнородны по своему внешнему виду, в отличие

от ДАИ, а также установил, что в некоторых случаях один тип ДПИ может быть использован для доставки разных МНН. Так, было установлено, что устройство Изихейлер применяется для доставки ИГКС будесонида, а также для доставки ДДБА формотерола.

В результате анализа доступности противоастматических ЛС на уровне субъектов РФ было установлено, что наибольшей доступностью в регионах России обладают будесонид, беклометазон, формотерол, а также будесонид+формотерол в виде фиксированных и свободных комбинаций.

В результате изучения объемов потребления ИГКС и ДДБА, используемых в терапии бронхиальной астмы были выбраны ЛП сравнения: Будесонид Изихейлер, Пульмикорт Турбухалер, а также Формотерол Изихейлер, Оксис Турбухалер, Форадил, Формотерол-натив и Атимос.

ГЛАВА 4. ИЗУЧЕНИЕ КОНКУРЕНТОСПОСОБНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗИХЕЙЛЕРОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

4.1. Сравнение доступности Изихейлеров на зарубежном и отечественном фармацевтическом рынке

С целью изучения конкурентоспособности Изихейлеров на мировом фармацевтическом рынке была проведена сравнительная оценка ассортиментной, организационной и ценовой доступности, а также хронологии выхода Изихейлеров на зарубежном и отечественном фармацевтическом рынке.

В настоящее время более 20 стран мира применяют Изихейлер для осуществления транспортировки в легкие пациента пяти МНН ЛС под различными ТН (таблица 14).

Таблица 14 – Зарегистрированные в РФ противоастматические ЛС групп ИГКС, ДДБА и их комбинаций

Торговое наименование*	МНН	Год регистрации**
Буфомикс Изихейлер	будесонид+формотерол	2014
Формотерол Изихейлер	формотерол	2004
Будесонид Изихейлер	будесонид	2002
Беклomет Изихейлер	беклометазон	1994
Бувентол Изихейлер	сальбутамол	1993

* – торговое наименование может отличаться в зависимости от страны

** – год, когда препарат был зарегистрирован впервые

Так, в 1994г. для доставки через ДПИ был зарегистрирован беклометазон, в 2002 и 2004 гг. стали доступны будесонид и формотерол, и только в 2014 на рынок была выпущена фиксированная комбинация будесонид+формотерол. Наличие широкого ассортимента лекарственных средств, предназначенных для доставки с помощью одного типа устройства предоставляет возможность свободного переключения пациента между схемами терапии БА, в связи с тем, что отсутствует необходимость в изучение техники ингаляции нового устройства. Кроме того, применение одного типа ингаляторов для поддерживающего лечения и терапии купирования приступов, а также для доставки двух разных ЛС в составе

свободных комбинаций, также повышает комплаенс и приверженность больных к лечению, что способствует достижению его большей эффективности [138].

Вместе с тем, возможность применения Изихейлера для доставки всех зарегистрированных ЛС существует не во всех странах мира. Поэтому на следующем этапе было проведено сравнение ассортиментной доступности Изихейлеров на российском и зарубежном фармацевтическом рынке. Было проанализировано число МНН, применяемых для использования с помощью Изихейлера в разных странах мира. Для получения информации были использованы данные о зарегистрированных ЛС на территории 25 стран, в соответствии с Государственными реестрами ЛС, размещенными на официальных сайтах национальных органов здравоохранения [122] (таблица 15).

Таблица 15 – Ассортиментная доступность Изихейлеров в разных странах мира

МНН	**будесонид+ формотерол**	**формотерол**	**будесонид**	**беклометазон**	**сальбутамол**
Россия		**да**	**да**		
Австрия			да	да	
Бельгия	да		да		
Великобритания	да	да	да		
Венгрия	да	да	да		да
Германия	да		да	да	да
Греция					
Дания			да		
Ирландия	да				
Исландия	да				
Испания	да	да	да		да
Латвия	да	да	да		
Нидерланды	да				
Норвегия	да		да	да	да
Польша	да	да	да		да
Португалия	да			отозван	отозван
Румыния	да				да
Словакия	да	да	да	да	
Словения					
Турция		да	да		
Финляндия	да	да	да	да	да
Франция	да			да	да
Чехия	да	да		да	

Продолжение таблицы 15

Швейцария					да
Швеция	да		да	да	да
Эстония			да		

На основании, указанных в таблице 15 данных, для оценки доступности Изихейлеров были построены макро- и мезо- графические контуры. Для общей характеристики представленности зарегистрированных ЛС в сравниваемых странах был построен макроконтур, отражающий долевое распределение стран по числу ЛС, предназначенных для доставки с помощью Изихейлера, где параметры контура были определены числом доступных МНН от 0 до 5 (рисунок 41).

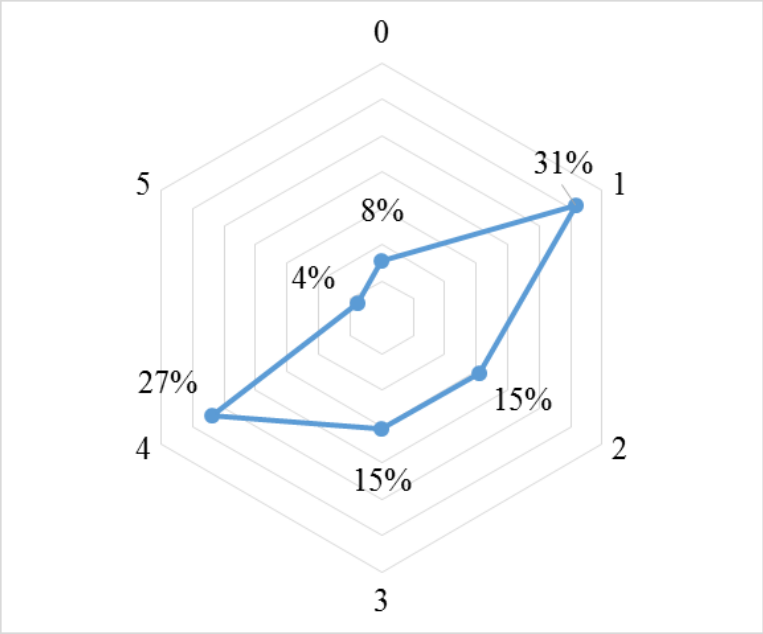


Рисунок 41 – Ассортиментный макроконтур доступности Изихейлеров на мировом фармацевтическом рынке по числу зарегистрированных ЛС, %

Как видно из рисунка 41, в большинстве стран зарегистрировано по одному ЛС, доставляемому через Изихейлер (31%), доступность четырех МНН обеспечена в 27% случаев, две и три различных молекулы используются с помощью устройства в 15% стран.

Далее был построен макроконтур доступности Изихейлеров в зависимости от МНН, состоящий из следующих характеристик: будесонид+формотерол (зарегистрированная фиксированная комбинация), формотерол, будесонид, беклометазон, сальбутамол, а также две свободные комбинации

будесонид+формотерол и беклометазон+формотерол. Доступность свободных комбинаций была определена, как одновременное присутствие в стране двух ее составляющих (рисунок 42).

Рисунок 42 – Ассортиментный макроконтур доступности Изихейлеров на мировом фармацевтическом рынке, в зависимости от МНН, %

Следующим построенным макроконтуром стала диаграмма, позволяющая сравнить ассортимент Изихейлеров по числу, зарегистрированных в стране для доставки с их помощью, МНН (рисунок 43).

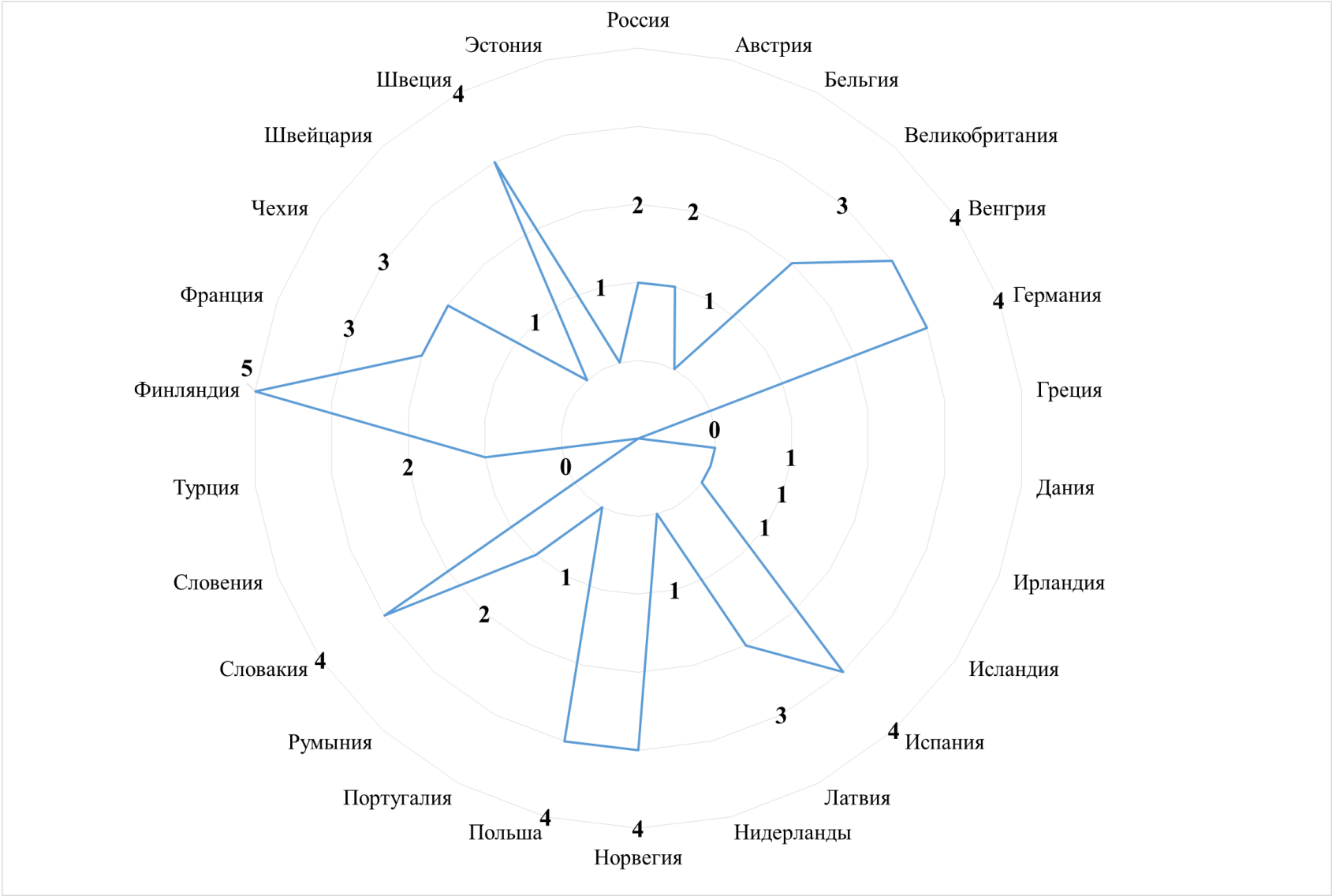


Рисунок 43 – Ассортиментный макроконтур зарегистрированных Изихейлеров на мировом фармацевтическом рынке

Кроме того, для сравнения доступности отдельных ЛС, доставляемых с помощью Изихейлеров, для каждой из стран был построен свой мезоконтур, где в качестве параметров выступали МНН. Мезоконтур для России представлен на рисунке 44, контуры для остальных стран в приложении В.

Рисунок 44 – Ассортиментный мезоконтур Изихейлеров на российском фармацевтическом рынке, в зависимости от МНН

Так, всего было построено 3 макроконтура и 26 мезоконтуров доступности Изихейлера на отечественном и зарубежном фармацевтическом рынке.

Комплексная оценка, представленных на рисунках 42-44, контуров рынка позволила установить, что наибольшей доступностью Изихейлеров обладает Финляндия, где у пациентов есть возможность применения всех ЛС, полностью отсутствуют данные ингаляторы в Греции и Словении. Россия входит в 15% стран, где для доставки через Изихейлер зарегистрировано два ЛС – будесонид и формотерол. Необходимо отметить, что будесонид доставляется через Изихейлер в 62% стран, тогда как формотерол только в 38%. При этом, в 10 странах, для доставки с помощью Изихейлера зарегистрирован формотерол, в 9 странах присутствует помимо формотерола и будесонид. Соответственно, можно предположить, что доступность свободной комбинации будесонида и формотерола составит 35%. Аналогичным образом можно определить

доступность другой свободной комбинации – беклометазона и формотерола – 12%.

Также было установлено, что зарубежный и отечественный фармацевтический рынок различаются не только по количеству доступных для доставки через Изихейлеры ЛС, но и их формам выпуска. Все зарегистрированные ЛС, также, как и в России выпускаются в виде дозированного порошка для ингаляций, однако размер дозы в ингаляторе может варьироваться. Так, в РФ существует только одна форма выпуска порошка будесонида – 200 мкг/доза, тогда как в странах Европы присутствуют сразу три: 200 мкг/доза, 100 мкг/доза и 400 мкг/доза. Формы выпуска формотерола отличаются лишь по числу доз в ингаляторе – в России их может быть только 120, тогда как в других странах 120 и 60. Подобные возможности упрощают способ применения и режим дозирования Изихейлеров.

После изучения ассортиментной доступности была проведена сравнительная оценка доступности Изихейлеров для льготной категории граждан в разных странах мира (рисунок 45). В основу анализа зарубежного фармацевтического рынка были положены ответы принявших участие в опросе членов PPRI из семи стран: Австрия, Бельгия, Венгрия, Дания, Испания, Латвия и Чехия (Приложение В).

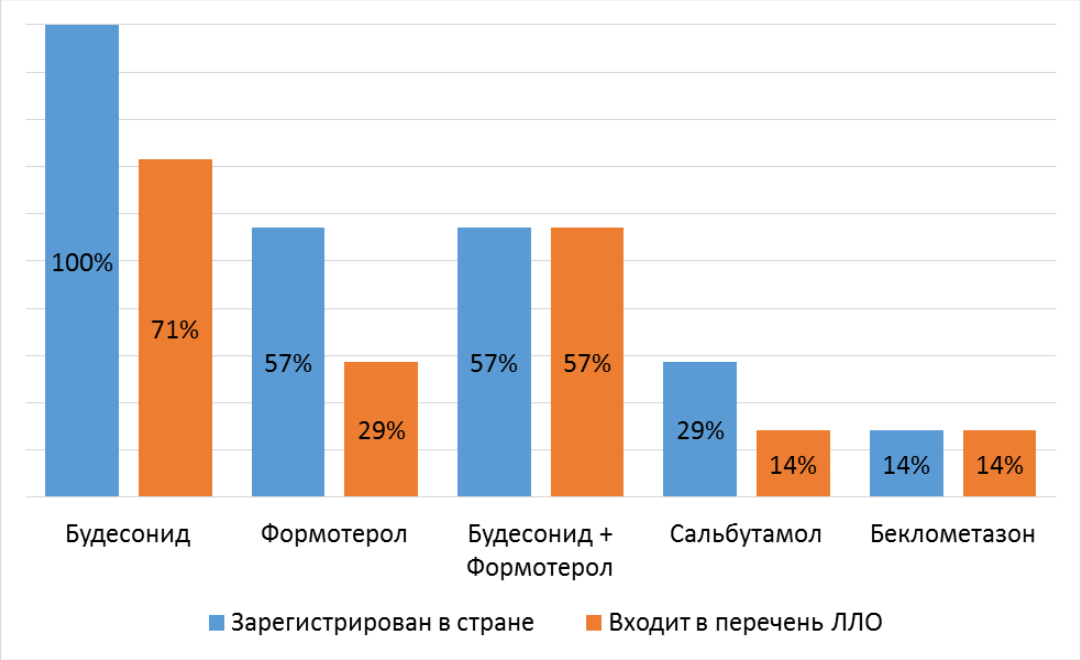


Рисунок 45 – Результаты анализа доступности Изихейлеров для ЛЛО

Было выявлено, что будесонид присутствовал во всех опрошенных странах, тогда как был включен в списки льготного возмещения только пяти из них (Австрия, Бельгия, Испания, Латвия, Чехия), будесонид+формотерол находился в составе перечней всех стран, в которых он был зарегистрирован, а формотерол был включен в списки только двух стран – Испания и Латвия. Зарегистрированные в России для доставки с помощью Изихейлеров будесонид и формотерол включены в перечень ЖНВЛП, ОНЛС, а также перечни ТПГГ более 70 регионов РФ. Далее на основании ответов респондентов PPRI была выполнена оценка ценовой доступности Изихейлеров в России и мире.

Анализ ценовой доступности был проведен путем расчета цены 1 ЕД, т.е. 1 мкг исходя из предельной отпускной цены производителя в отмеченных странах присутствия будесонида и формотерола Изихейлер и сравнения ее с ценами в РФ (таблица 16).

Таблица 16 – Сравнение ценовой доступности Изихейлеров в разных странах мира

Страна	Будесонид		Формотерол	
	Стоимость 1 мкг, руб.	**Разница с РФ**	**Стоимость 1 мкг, руб.**	**Разница с РФ**
Россия	**0,021**		**0,924**	
Австрия	0,034	59%		
Бельгия	0,024	12%		
Испания	0,033	55%	1,521	65%
Латвия	0,031	44%	1,541	67%
Норвегия	0,041	94%		
Чехия	0,029	35%		

Было установлено, что в большинстве стран стоимость Изихейлеров почти в 2 раза превышает их стоимость в России.

На заключительном этапе оценки представленности Изихейлеров на российском и зарубежном фармацевтическом рынке было проведено сравнение хронологии выхода будесонида и формотерола, доставляемых с помощью Изихейлера (рисунок 46).

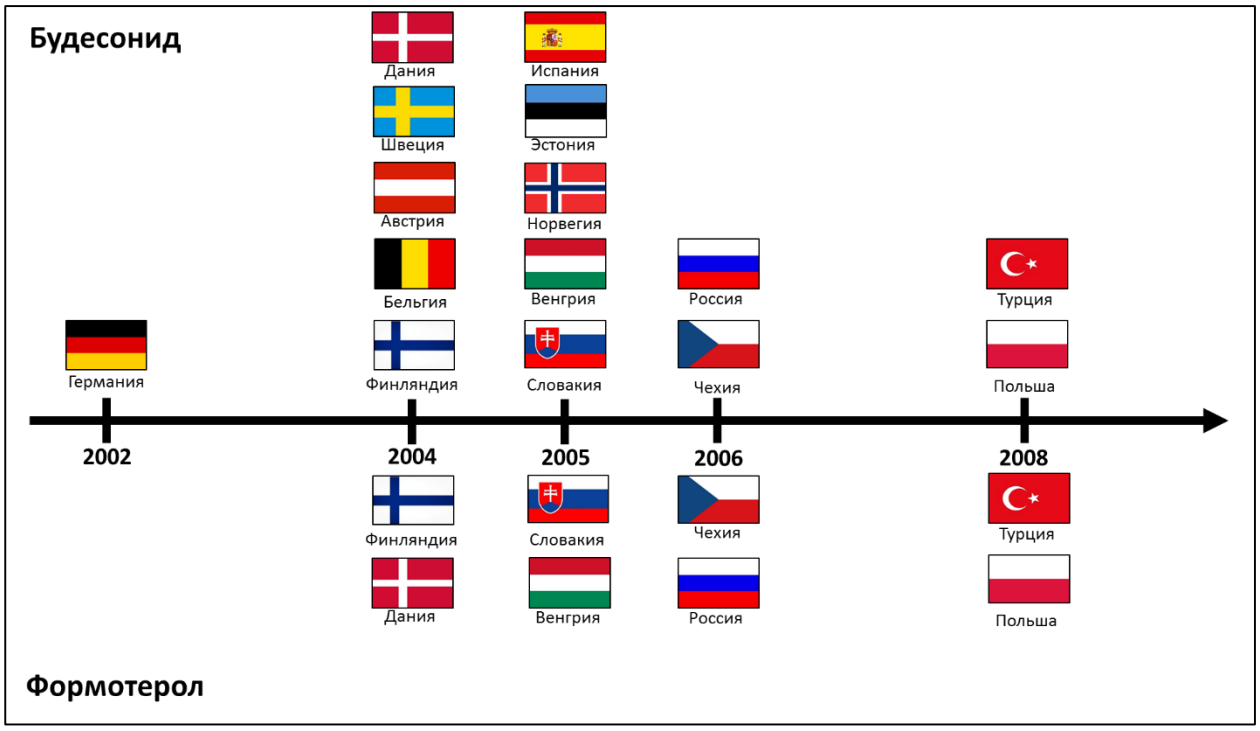


Рисунок 46 – Периодизация выхода на рынок будесонида и формотерола, доставляемых с помощью Изихейлер, в разных странах

Было установлено, что впервые в 2002 г. в Германии был зарегистрирован будесонид, а затем двумя годами позже формотерол. В сумме с 2002 по 2008 гг. будесонид стал доступен в 15 странах, тогда как в этот же период 6 из них зарегистрировали формотерол [122, 135]. В последнем случае, регистрировали формотерол одновременно с будесонидом. Для российских пациентов данные ЛС стали доступны с 2006 г. после двух и четырех лет первого появления на фармацевтическом рынке формотерола и будесонида, соответственно.

Таким образом, сравнение отечественного и зарубежного рынков Изихейлеров продемонстрировало меньшую ассортиментную, сопоставимую организационную и большую финансовую доступность данных устройств на российском рынке. Однако данных проведенного анализа недостаточно для того, чтобы всесторонне оценить конкурентоспособность Изихейлеров, поэтому следующий этап предполагал изучение преимуществ и недостатков устройств доставки ЛС.

4.2. Анализ преимуществ и недостатков устройств доставки лекарственных средств для лечения бронхиальной астмы

В современных представлениях о лечении БА, как в России, так и мире, ингаляционной системе доставки ЛС отводится одно из главных мест. Поэтому в целях формирования критериев конкурентоспособности Изихейлеров, были изучены основные характеристики, а также основные преимущества и недостатки современных устройств доставки ЛС для лечения БА.

В связи с тем, что выбранные для фармакоэкономического анализа ЛС, доставляются с помощью ДАИ и ДПИ, сравнение характеристик небулайзеров в настоящей работе не проводилось (таблица 17).

Таблица 17 – Сравнение типов устройств для доставки будесонида и формотерола

Наименование ингалятора	Внешний вид	ТН	Тип ингалятора	Тип дозирования
Изихейлер		Будесонид Изихейлер Формотерол Изихейлер	ДПИ	резервуарный
Турбухалер		Оксис Турбухалер Пульмикорт Турбухалер	ДПИ	резервуарный
Аэролайзер		Форадил	ДПИ	капсульный
Инхалер CDM		Формотерол-натив	ДПИ	капсульный
-		Атимос	ДАИ	

Как видно из таблицы, семь отобранных для сравнения ЛП доставляются с помощью пяти устройств. Таким, образом ингаляторами сравнения при проведении настоящего ФЭКИ являются: Изихейлер, Турбухалер, Аэролайзер, Инхалер CDM и ДАИ Атимос. При этом две системы доставки (Турбухалер и Изихейлер) являются резервуарными ДПИ, две (Инхалер CDM и Аэролайзер)

капсульными, а Атимос представляет собой ДАИ. Различный тип дозирования, предполагает и разное внутреннее строение устройства, что влечет за собой характерные особенности применения каждого из них и потенциально влияет на освоение техники ингаляции.

В связи с этим, анализ преимуществ и недостатков ДАИ и ДПИ проводился в соответствии со следующими основными критериями:

1. безопасность и эффективность
2. простота освоения правильной техники ингаляции
3. удобство применения
4. стоимость.

Согласно данным КИ, безопасность, эффективность, простота освоения ингаляционной техники, а также удобство применения взаимосвязаны друг с другом и часто зависят непосредственно от конструкции устройства [89, 95, 104, 141, 145]. В связи с этим, был выделен ряд параметров, позволяющий сравнить различные системы доставки по соответствующим критериям. Так, к параметрам, влияющим на освоение правильной техники ингаляции, а также на эффективность и безопасность проводимой терапии были отнесены:

- размер частиц и депонирование в легких;
- скорость инспираторного потока;
- координация действий больного;
- потеря ЛС в окружающую среду;
- воспроизводимость доз;
- риск микробной контаминации;
- защита от влаги.

Параметрами, обеспечивающими удобство применения устройства, считались, как явные конструкционные особенности:

- наличие счетчика доз;
- отсутствие источника электропитания;
- портативность устройства;
- отсутствие необходимости заправки ингалятора;

так и неявные особенности конструкции устройств, но также влияющие на удобство его использования, а именно:

- время, затрачиваемое на ингаляцию;
- возрастные ограничения использования;
- наличие пропеллента.

На первом этапе была составлена общая характеристика видов устройств доставки, объясняющая механизм работы и учитывающая тип дозирования, основываясь на которой далее было выполнено сравнение, отобранных для проведения ФЭКИ, устройств.

Так, сначала были оценены параметры ДАИ. Согласно полученным ранее данным все ДАИ значительно не отличаются друг от друга, имея схожий внешний вид, что объясняет одинаковый принцип их работы. В обычных ДАИ под давлением, которым среди сравниваемых ингаляторов, является ЛП Атимос, основными компонентами являются раствор или суспензия ЛС, стабилизатор раствора ЛС – этанол и пропеллент – гидрофторалкан. Присутствие этанола может вызывать неприятные ощущения в виде привкуса, а пропеллент раздражение слизистой оболочки холодным аэрозольным облаком, что может спровоцировать у больного кашель, привести к потере дозы и снижению приверженности к лечению. Помимо наличия пропеллента, другим более значительным недостатком ДАИ является необходимость координации вдоха пациента с активацией ингалятора. Чаще всего особенно трудно осуществить подобные действия пациентам, у которых случилось обострение БА, а также детям и лицам пожилого возраста. Неправильная техника ингаляции приводит к повышению осаждения частиц ЛС в ротоглотке, провоцируя нежелательные побочные эффекты, а также снижая депонирование ЛС в легких и уменьшая эффективность терапии. Однако даже соблюдение правильной техники ингаляции обеспечивает депозицию дозы ЛС в легких только до 20%, часть ЛС может оставаться в воздухе при распылении [2, 121]. Данный недостаток может быть объяснен высокой и неравномерной скоростью подачи аэрозольного облака, а также разнородным размером испускаемых частиц большинства ДАИ. Риск возникновения проблемы может

быть снижен при использовании ДАИ совместно со спейсером. Спейсеры упрощают процесс ингаляции, но увеличивают ее время. Кроме того, дополнительное устройство требует дополнительных затрат, а также антимикробной обработки. Преимуществами же обычных ДАИ являются их карманный размер, отсутствие необходимости инспираторной активации ингалятора, а также отсутствие источника электроэнергии и необходимости в дополнительной антибактериальной обработки.

Далее были изучены ДПИ. Учитывая разный тип дозирования устройств, нельзя сказать, что все ДПИ обладают одинаковыми преимуществами. Однако в каждом из них высвобождение ЛС происходит в ответ на прилагаемое инспираторное усилие пациента (активация вдохом). Во всех ингаляторах отсутствует пропеллент, а ЛС находится в чистом виде или соединено с носителем – крупнодисперсное ЛС (около 60 мкм). При совершении вдоха ЛС проходит через специальную мембрану ингалятора, которая измельчает его до респирабельных размеров (менее 5 мкм) [1]. Небольшие частицы ЛС направляются в легкие пациента со скоростью совершенного вдоха и не зависят от мощности струи пропеллента, благодаря чему не подвержены трансформациям размера и формы. Данная особенность активации ингалятора является одновременно преимуществом и недостатком ДПИ в сравнении с ДАИ. С одной стороны, такая техника способствует более полному депонированию ЛС в легких больного, с другой не всем пациентам удается достичь необходимой скорости вдоха. Поэтому производители ДПИ стремятся создать уникальную конструкцию ингалятора, позволяющую максимально снизить затрачиваемые больным усилия.

По типу дозирования ДПИ бывают однодозовыми (капсульные) и многодозовыми (блистерные и резервуарные) [2, 100]. ЛС в однодозовых ДПИ находится внутри желатиновой капсулы, обеспечивающей защиту от влаги. Капсула вскрывается, как только попадает внутрь устройства непосредственно перед применением. Основным преимуществом данных систем доставки, помимо влагозащиты является возможность назначения более высокой разовой дозы. Недостатками считается частая заправка устройства, неправильное вскрытие или

застревание капсулы, и как следствие вдыхание частиц ее оболочки. Многодозовые ДПИ классифицируются на блистерные (Мультидиск) – несколько разовых доз, объединенных блистером и резервуарные (Турбухалер, Изихейлер и остальные) – порошок ЛС находится в единой емкости (резервуаре).

Резервуарные ДПИ содержат до 200 до 300 доз ЛС и нуждаются в минимальной подготовке со стороны пациента, кроме того чаще других ингаляторов снабжены счетчиком доз. Недостатками подобных ДПИ можно считать относительную вариабельность доз, а также чувствительность порошка ЛС к влаге [2, 60]. Все вышеописанные особенности были объединены в единую таблицу (таблица 18) [81].

Таблица 18 – Сравнительная характеристика ДАИ и ДПИ

Параметр	ДАИ			ДПИ		
	обычные	**активируемые вдохом**	**со спейсером**	**капсульные**	**блистерные**	**резервуарные**
Размер ингалятора	карманный	карманный	портативный	карманный	карманный	карманный
Источник электроэнергии	не нуждается	не нуждается	не нуждается	не нуждается	не нуждается	не нуждается
Координация действий	требуется	не требуется	требуется, но меньше	не требуется	не требуется	не требуется
Пропеллент	содержит	не содержит	содержит	не содержит	не содержит	не содержит
Время ингаляции	2-5 мин	2-5мин	5-10 мин	2-5мин	2-5мин	2-5мин
Риск микробной контаминации	низкий	низкий	высокий	низкий	низкий	низкий
Возраст пациента	взрослые, дети старше 5 лет		дети, взрослые	взрослые, дети старше 5 лет		
Счетчик доз	в большинстве ДАИ отсутствует			нет	есть в большинстве ДПИ	
Скорость инспираторного потока	10-20 л/мин	30 л/мин	15-20 л/мин	более 60 л/мин	30л/мин	28-60 л/мин
Заправка ингалятора	не требуется	не требуется	не требуется	перед ингаляцией	не требуется	не требуется
Защита от влаги	не требуется	не требуется	не требуется	есть	есть	нет
Депонирование в легких, %	до 20	более 20	более 20	до 15	до 20	до 40

На основании данных таблицы, такие параметры, как размер ингалятора, источник электроэнергии, риск микробной контаминации и время ингаляции не

отличаются для сравниваемых типов ДАИ и ДПИ, следовательно, не подлежат дальнейшей оценке. Тогда как скорость инспираторного потока для резервуарных ДПИ значительно варьирует и требует уточнения, в зависимости от типа устройства.

С целью конкретизации полученной информации для анализируемых систем доставки, были дополнительно изучены инструкции по их применению, данные КИ, а также проведен анализ стоимости одной ЕД (таблица 19).

Таблица 19 – Сравнительная характеристика устройств доставки

Параметр	**Изихейлер**	**Турбухалер**	**Аэролайзер**	**Инхалер CDM**	**Атимос**
Координация действий	не требуется [12]				требуется [12]
Пропеллент	не содержит	не содержит	не содержит	не содержит	содержит
Возраст пациента	с 6 лет [12]	с 6 лет [12]	с 5лет [12]	с 18 лет [12]	с 12 лет [12]
Счетчик доз	да	да	нет	нет	нет
Скорость инспираторного потока, л/мин	28-30 [63,104]	30-60 [104]	40-60 [104]	40-60 [104]	10-20 [104]
Заправка ингалятора	не требуется	не требуется	не требуется	перед каждой ингаляцией	не требуется
Депонирование в легких, %	до 30	до 35	до 16	до 16	до 20
Цена 1 мкг, руб. (форма выпуска)					
будесонид	0,21 (200 мкг)	0,17 (200 мкг) 0,32 (100 мкг)			
формотерол	0,92 (12 мкг)	0,84 (9 мкг) 1,31 (4,5 мкг)	0,86 (№60) 1,20 (№30)	0,86 (№30) 0,86 (№60)	0,84 (12 мкг)

Как видно из таблицы 19, среди сравниваемых ингаляторов Изихейлеры обладают наименьшей необходимой скоростью инспираторного потока, которая также не изменяется в процессе вдоха, что обуславливает его назначение детям с 6 лет. Однако данные ингаляторы обладают более высокой стоимостью одной ЕД, по сравнению с большинством ингаляторов, что потенциально обуславливает при проведении централизованных закупок выбор в пользу другого устройства при наличии в составе ЛП одного МНН.

Проведенный анализ преимуществ и недостатков ингаляционных устройств доставки ЛС, позволил определить наиболее значимые параметры при выборе

ингаляторов, охарактеризовать выбранные для ФЭКИ системы доставки, что послужило основой проведения SWOT – анализа Изихейлеров.

4.3. SWOT-анализ Изихейлеров

С целью оценки конкурентоспособности Изихейлеров был выполнен SWOT-анализ, разработанный на основе изучения нормативно-правовой базы лекарственного обеспечения больных БА, данных КИ, а также инструкций по медицинскому применению различных устройств доставки.

На первом этапе была произведена оценка сильных и слабых сторон Изихейлеров - характеристик (таблица 20), каждой из которых были присвоены параметры «сила характеристики» (SWP_{SWOT}) и «важность для врача и пациента» (SWI_{SWOT}).

Таблица 20 – Внутренний анализ Изихейлеров, оценка «сил» и «слабостей»

№ п/п	Характеристика Изихейлеров	Сила характеристики (SWPswot)	Важность для врача и пациента (SWIswot)
1	Постоянная доза мелких частиц	10	8
2	Эффективность независима от скорости вдоха	10	10
3	Отсутствие координации вдоха	10	9
4	Наличие нескольких МНН, доставляемых с помощью Изихейлеров	9	8
5	Необходимость создания мощного вдоха с начала активации ингалятора	-9	6
6	Нельзя делать выдох в ингалятор	-7	9
7	Наличие счетчика доз	6	8
8	Отсутствие фиксированных комбинаций, зарегистрированных в РФ	-6	8
9	Внешний вид и этапы работы с ингалятором напоминают ДАИ	5	6
10	Отсутствие заправки доз	5	9
11	Встряхивание в вертикальном положении не требует замены устройства	4	6
12	Отсутствие пропеллентов	4	5

Таблица 20 представляет собой матрицу внутреннего анализа Изихейлеров, где представлены, присвоенные по бальной системе оценок, значения характеристик Изихейлеров для параметров SWP_{SWOT} и SWI_{SWOT}.

На основании полученных численных показателей, была построена карта конкурентных преимуществ Изихейлеров, где характеристики были представлены согласно их порядковому номеру в таблице 20 (рисунок 47).

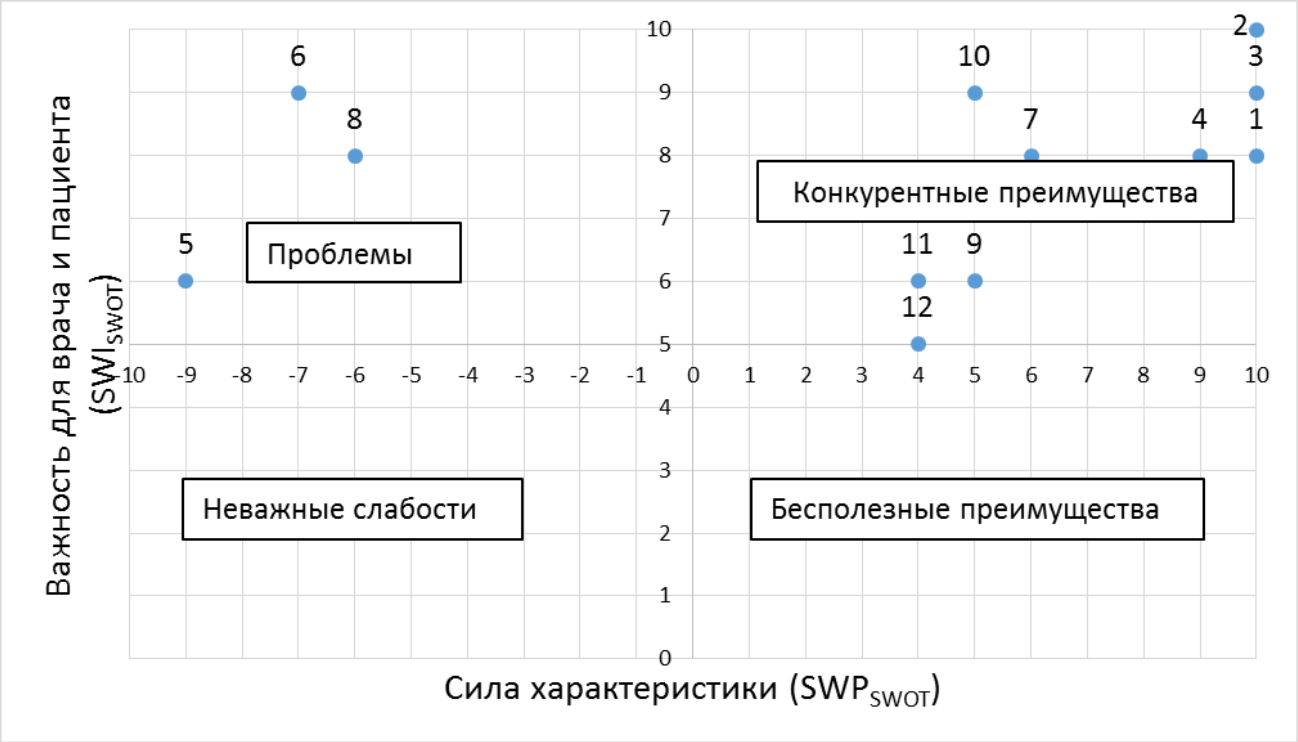


Рисунок 47 – Карта конкурентных преимуществ Изихейлеров

Согласно полученной карте, Изихейлеры обладают девятью конкурентными преимуществами тремя проблемами, характеризующимися незначительной важность для врача и пациента. Так, например, проблема необходимости создания мощного вдоха с начала ингаляции не так значима для больного, использующего Изихейлеры, на основании того, что конструкция устройства позволяет доставлять необходимую дозу ЛС при минимальной скорости воздушного потока.

По результатам сбора указанных данных была проведена оценка Изихейлеров с использованием формулы (3):

$$ОК=10\times8+10\times10+10\times9+9\times8+(-9)\times6+(-7)\times9+6\times8+(-6)\times8+5\times6+5\times9+4\times6+4\times5=344$$

Так как полученное значение положительно, значит в оцениваемом объекте превалируют «силы», т.е. преимущества, наиболее важными из которых являются: постоянство дозы доставленных частиц, эффективность не зависит от скорости вдоха (самая минимальная скорость инспираторного потока среди имеющихся ингаляторов – 28 л/мин), отсутствие координации вдоха и действий пациента, а также наличие двух ЛС, доставка которых возможна непосредственно с помощью Изихейлера. Описанные параметры обеспечивают не только необходимую эффективность и безопасность применения устройства, но и освоение правильной техники ингаляции, что повышает приверженность к лечению. Кроме того, добиться приверженности к терапии можно и с помощью повышения удобства использования ингалятора. Параметрами, влияющими на это, являются: наличие счетчика доз, а также отсутствие необходимости заправки каждой дозы перед применением ингаляторы. Важность таких характеристик несколько ниже, однако именно они обеспечивают предпочтения пациентов в выборе устройств.

Аналогичным способом произвелась оценка «угроз» и «возможностей» – факторов внешней среды (таблица 21), каждому из которых были присвоены параметры «сила фактора» (OTP_{SWOT}) и «важность фактора» (OTI_{SWOT}). Проранжированные в системе бальных оценок по «силе» и «важности» факторы внешней среды были объединены в соответствующую матрицу анализа.

Таблица 21 – Анализ внешней среды, оценка угроз и возможностей

№ п/п	Факторы внешней среды	Сила фактора (OTPswot)	Важность фактора (OTIswot)
1	Наличие групп пациентов, которым трудно достичь необходимой скорости вдоха	10	10
2	Наличие групп пациентов, не приверженных к лечению	9	10
3	Несогласованное переключение на другие ингаляторы	-9	9
4	Наличие реальных пациентов, нуждающихся в свободных комбинациях	8	9
5	Назначение разных типов устройств в составе свободной комбинации будесонид+формотерол	-8	9
6	Снижение цен на другие устройства для доставки	-7	7

Представленные в таблице 21 данные далее были использованы для построения карты распределения факторов внешней среды. Все факторы были расставлены на графике зависимости «важности» от «силы» для определения ключевых направлений, где факторы внешней среды были представлены согласно их порядковому номеру в таблице 21 (рисунок 48).

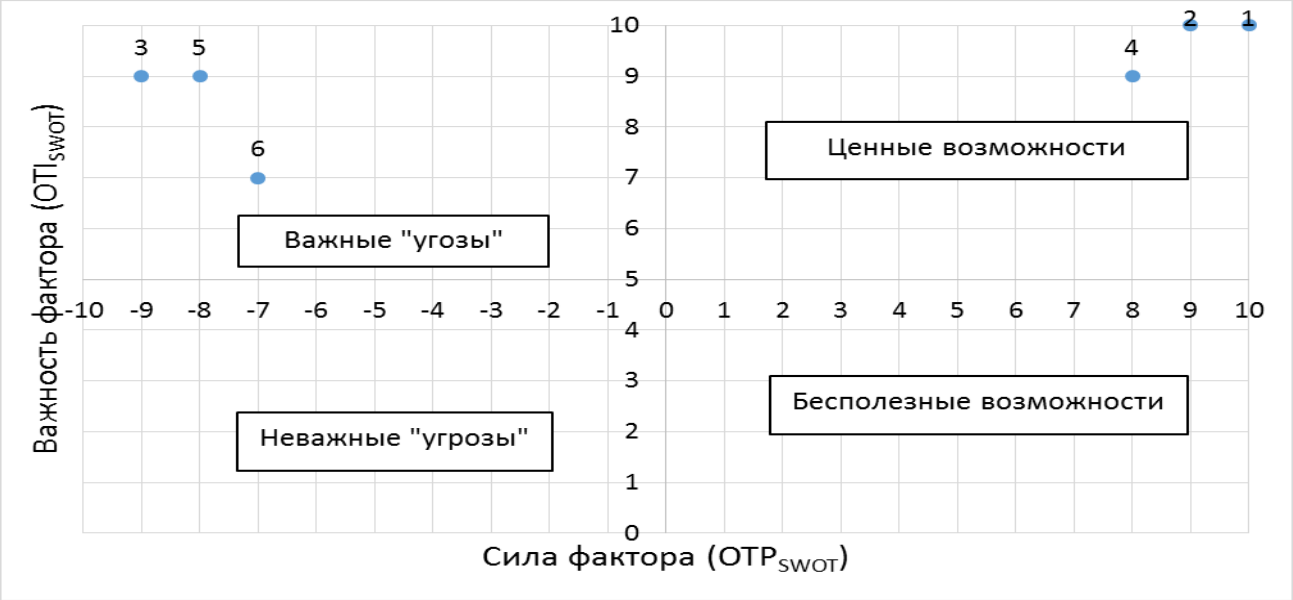


Рисунок 48 – Карта факторов внешней среды Изихейлеров

Сформированная карта демонстрирует, что Изихейлеры обладают тремя ценными возможностями, а также тремя важными «угрозами». Так наряду с существованием реальных пациентов, нуждающихся в Изихейлерах, несогласованное централизованное переключение на более дешевые аналоги может этому помешать.

По результатам сбора данных была проведена оценка рынка ингаляторов при помощи следующей формулы (4):

ОР = 10×10+9×10+(-9)×9+8×9+(-8)×9+(-7)×7=60

Так как полученное значение положительно, значит в оцениваемом рынке больше «возможностей», чем «угроз», однако данная разница не выражена так значительно, как в анализе внутренней среды.

На заключительном этапе матрица внутреннего анализ Изихейлеров была сопоставлена с анализом внешней среды и объединена в единую матрицу SWOT-анализа (таблица 22).

Таблица 22 – Матрица сопоставления SWOT-анализа

Характеристики Изихейлеров	**Факторы внешней среды**	
	Возможности	**Угрозы**
Силы	Постоянная доза мелких частиц Эффективность независима от скорости вдоха Отсутствие координации вдоха Наличие нескольких МНН, доставляемых с помощью ИХ Наличие счетчика доз Внешний вид и этапы работы с ингалятором напоминают ДАИ Отсутствие заправки доз Встряхивание в вертикальном положении не требует замены устройства Отсутствие пропеллентов	Наличие нескольких МНН, доставляемых с помощью ИХ
Слабости	Необходимость создания мощного вдоха с начала активации ингалятора Нельзя делать выдох в ингалятор	Нет

По итогам анализа было выявлено, что Изихейлеры обладают существенным количеством конкурентных преимуществ для использования имеющихся возможностей и противостояния угрозам.

Так же, две выявленные слабости: необходимость создания мощного вдоха с начала активации ингалятора и отсутствие возможности выдоха в ингалятор могут оказывать ограничивающее действие на использование доступных возможностей у некоторых групп пациентов.

Таким образом, полученные результаты показали:

Наличие достоинств Изихейлеров, а именно – отсутствие необходимости координации вдоха, наличие счетчика доз, отсутствие заправки доз, встряхивание в вертикальном положении не требует замены устройства, отсутствие пропеллентов, а также внешний вид и этапы работы с ингалятором напоминающие ДАИ, играют решающее значение для групп пациентов, имеющих слабую приверженность к терапии. Все эти факторы способствуют повышению удобства применения Изихейлеров, а также влияют на повышение освоения правильной техники ингаляции.

Оправданное назначение Изихейлеров группам пациентов, которым трудно достичь необходимой скорости вдоха (дети и лица пожилого возраста), за счет наличия следующих качеств –постоянство доставляемой дозы мелких частиц и отсутствия влияния скорости вдоха на эффективность терапии.

Создание свободной комбинации, при помощи имеющейся возможности доставки нескольких МНН, позволит использовать возможность наличия реальных пациентов, нуждающихся в свободных комбинациях и снизить угрозу назначения разных типов устройств в составе свободной комбинации будесонид+формотерол.

Выводы к главе 4

В результате проведенного сравнения доступности Изихейлеров на зарубежном и отечественном фармацевтическом рынке было установлено, что Изихейлеры на российском фармацевтическом рынке обладают меньшей ассортиментной, сопоставимой организационной, но большей финансовой доступностью. Также был установлен незначительный временной разрыв два и четыре года в появлении доставляемых с помощью Изихейлера будесонида и формотерола, соответственно.

В ходе проведенного анализа преимуществ и недостатков устройств доставки лекарственных средств для лечения БА были определены основные параметры, влияющие на использование ингаляторов, а также установлены преимущества применения сравниваемых ДПИ и ДАИ.

Результаты выполненного SWOT-анализа позволили продемонстрировать влияние факторов внешний среды на применение Изихейлеров в лечении БА, а также продемонстрировали наличие существенного числа достоинств для использования имеющихся возможностей и противостояния угрозам.

ГЛАВА 5. ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

5.1. Выбор критериев эффективности лечения бронхиальной астмы с помощью различных ингаляционных устройств доставки лекарственных средств

Первым и одним из важнейших этапов фармакоэкономического исследования является проведение анализа эффективности. Ключевая роль при этом отводится использованию информационного поиска. В связи с тем, что Изихейлеры в России доступны только для доставки двух ЛС, а ингаляционное устройство занимает важную роль в лечении БА, в качестве альтернатив сравнения выступали все имеющиеся в продаже на российском фармацевтическом рынке системы доставки будесонида и формотерола.

Информационный поиск проводился по базам данных, указанным во второй главе настоящей работы в соответствии со схемой, приведенной на рисунке 49.

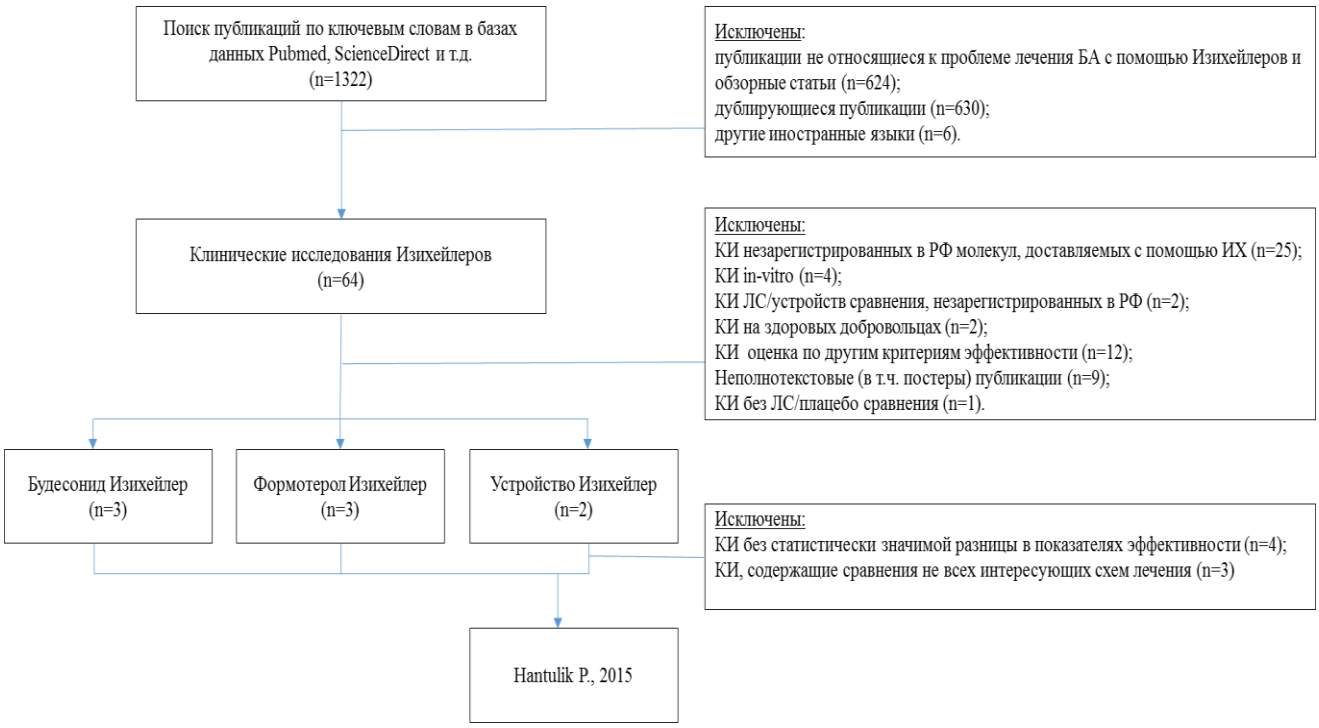


Рисунок 49 – Распределение зарубежных ФЭКИ по критерию эффективности

Поисковый запрос осуществлялся с использованием следующих ключевых слов: «clinical trial», «Easyhalers», «inhaler devices», «budesonide», «formoterol», «бронхиальная астма», «ингаляционные глюкокортикостероиды», «Изихейлер», «эффективность», «клиническое исследование» и др. Все ключевые слова, стратегия и история поиска представлены в Приложении В.

В процессе поиска, отвечающего созданной стратегии, было найдено 1322 публикации. Затем дублирующиеся публикации и исследования, не относящиеся к проблеме лечения БА с применением устройства Изихейлер, а также публикации на других иностранных языках, кроме английского, из дальнейшего анализа были исключены. Так, было отобрано 64 исследования, посвященных лечению БА с помощью устройства Изихейлер, которые подверглись дальнейшей фильтрации. Для включения в следующий этап анализа, публикации должны были содержать не менее одного типа данных в разделе «Результаты»: улучшение функции легких, количество или частота обострений, их исходы, данные о качестве жизни, приверженность к лечению (комплаенс), количество критических ошибок в технике ингаляций, а также безопасность применения ЛС (частота побочных эффектов). Исследования, проведенные с использованием иных критериев эффективности (степень осаждения в легких, концентрация ЛС в крови, предпочтения пациентов и др.), были исключены. Также не вошли в дальнейший анализ КИ, в которых проводилось сравнение незарегистрированных на территории РФ ЛС или устройств их доставки, КИ, в которых отсутствовала терапия сравнения и результаты исследований, опубликованные не в полном объеме. Отобранные публикации (таблица 23) были подвергнуты дополнительной экспертной оценке отдельно по каждой группе анализируемых данных (будесонид, формотерол, устройство).

Таблица 23 – Результаты информационного поиска КИ Изихейлеров

Автор, год	Изихейлер (доза)	ЛП сравнения (доза)	Популяция (число человек)	Результаты
Schweisfurth H. et al, 2002 [147]	Будесонид (200 мкг 2р/сут)	Будесонид Турбухалер (200 мкг 2р/сут)	Диагноз установлен впервые, ранее не получали стероиды (326)	Улучшение функции легких, степень тяжести БА, уровень кортизола в сыворотке крови, приемлемость конструкции устройств, частота побочных эффектов
Tukiainen H. et al., 2002 [155]	Будесонид (200 мкг 2 р/сут)	Будесонид Турбухалер (200 мкг 2 р/сут)	Пациенты ранее получали ИГКС (161) 18-70 лет	Улучшение функции легких, число симптомов БА, уровни кортизола сыворотки крови и в моче, комплаенс, приемлемость конструкции устройств, частота побочных эффектов
Vanto T. et al., 2004 [156]	Будесонид (400 мкг 2 р./сутки 2 мес., затем 200 мкг 2 р./сутки 4 мес.)	Будесонид Турбухалер (400 мкг 2 р./сутки 2 мес., затем 200 мкг 2 р./сутки 4 мес.)	Дети с симптоматической БА 5–10 лет (229)	Число обострений БА, частота побочных эффектов, степень роста, приемлемость конструкции устройств
Dubakiene R. et al., 2006 [98]	Формотерол (12 или 48 мкг)	Формотерол Аэролайзер, плацебо (12 или 48 мкг)	Взрослые 18–65 лет (67)	Улучшение функции легких, частота побочных эффектов
Randell J. et al., 2005 [140]	Формотерол 96 мкг кумулятивная доза (12, 24 и 48 мкг)	Формотерол Аэролайзер 96 мкг кумулятивная доза (12, 24 и 48 мкг)	Пациенты с БА (32)	Улучшение функции легких, частота побочных эффектов
Haahtela et al., 2011 [135]	Формотерол (12 мкг 2 р./сутки)	Формотерол Аэролайзер (12 мкг 2 р./сутки)	Дети (72) и взрослые (231) с БА и ХОБЛ (122)	Улучшение функции легких, число симптомов БА
Hantulik P. et al., 2015 [105]	Устройство	Другие ингаляторы: Турбухалер, Дискхалер, ДАИ	Дети (164) и взрослые (263) с БА и взрослые с ХОБЛ (115), ранее не получали ИГКС	Комплаенс, приемлемость конструкции устройств
Price D. et al., 2014 [114]	Устройство	Другие ингаляторы, в т.ч. Турбухалер	Взрослые и дети получали ранее ИГКС (1958)	Частота обострений, доза КДБА, контроль БА

Как видно из таблицы, было найдено только три КИ, посвященных сравнению эффективности и безопасности будесонида, доставляемого с помощью устройства Изихейлер. Все они были рандомизированными двойными слепыми и многоцентровыми, а в качестве линии сравнения, в каждом из КИ, выступал будесонид, доставляемый с помощью устройства Турбухалер. Будесонид Изихейлер демонстрировал более высокие показатели улучшения функции легких и снижения числа обострений, однако разница была невысокой и статистически незначимой, что послужило причиной для исключения исследований Schweisfurth H. et al [147] и Vanto T. et al. [156]. В исследовании Tukiainen H. et al. [155], помимо перечисленных выше критериев, был изучен комплаенс двух линий терапии. Изихейлер показал не меньшую приверженность к лечению, по сравнению с Турбухалером, однако результат также не был признан авторами, как статистически значимый. Стоит отметить, что в каждом из КИ, пациенты отдавали предпочтение устройству Изихейлер, как наиболее удобному и простому в обучении и обращении.

Три рандомизированных двойных слепых и многоцентровых исследования были посвящены сравнению формотерола, доставляемого с помощью Изихейлер и Аэролайзер. ЛС демонстрировали схожую эффективность в отношении улучшения функции легких, а в публикации Randell J. et al., [140] было отмечено меньшее число системных эффектов после применения Изихейлера. Однако на фармацевтическом рынке России доступно большее число систем доставки формотерола, что требует дополнительного изучения доступных публикаций.

В исследованиях Hantulik P. et al. [105] и Price D., King C. et al. [114] была проведена оценка непосредственно самого устройства доставки ЛС. Price D. et al. [114] в когортном исследовании реальной клинической практики продемонстрировали, что пациенты могут переходить на Изихейлер после применения других ингаляторов без снижения эффективности лечения, при этом разница в частоте снижения обострений не была статистически значимой. Hantulik P. et al. [105] изучили приверженность к лечению, а также приемлемость конструкции устройств у пациентов, впервые использующих ингаляторы и ранее

не получавших ИГКС. Было проведено открытое, многоцентровое и неинтервальное исследование, в котором приняли участие 427 взрослых и детей, страдающих БА. Пациентам и их врачам предлагалось ответить на вопросы специальной валидированной анкеты: пять или семь вопросов для детей и взрослых, соответственно, были посвящены удобству использования устройства (простота обучения, легкость очистки и т.д.); а также вопрос по общей удовлетворенности ингалятором. Ответом на каждый раздел служила оценка от одного до шести, где за единицу принималось значение «очень хорошо», а за шесть – «неудовлетворительно». Кроме того, респондентам необходимо было указать сколько раз в день они использовали устройство, а также испытывали ли они после или во время приема какой-либо дискомфорт в виде неприятного запаха, вкуса или побочных эффектов (кашель, осиплость и др.). Дети заполняли анкету при помощи родителей или опекунов. Период исследования составил восемь недель и включал три визита: через ноль, две и восемь недель. Оценка ингаляционных устройств происходила на первом и втором визитах, визит перед началом исследования считался нулевым. По результатам КИ установлено, что больные были более удовлетворены использованием Изихейлера, как взрослые, так и дети, а также проявили более высокую приверженность к лечению, по сравнению с применением других ингаляторов, как через две, так и восемь недель. Данные Hantulik P. et al. [105] о комплаенсе пациентов не предпочтительно использовать в качестве самостоятельного критерия эффективности при проведении фармакоэкономического анализа. Однако представляется возможным получение с их помощью показателей полезности.

Таким образом, информационный поиск показал, что тема сравнения различных устройств для доставки будесонида, а также формотерола изучена недостаточно. Большинство исследователей изучали только показатели улучшения функции легких, ни в одной из публикаций не было изучено качество жизни пациентов, а также крайне редко были представлены данные о снижении числа обострений, не обладающие при этом статистической значимостью. Только

одно исследование Hantulik P. et al. [105] было отобрано для дальнейшего использования при проведении ФЭКИ применения Изихейлеров для лечения БА.

Моделирование результатов эффективности

Принимая во внимание недостаток данных по эффективности различных ингаляторов для доставки будесонида и формотерола, было выполнено моделирование их конечных значений с помощью построения модели Маркова или «дерева решений».

В ходе исследования, в соответствии с разработанным дизайном, были рассмотрены два основных сценария сравнения различных ингаляционных устройств: Первый сценарий – анализ применения ингаляторов для доставки будесонида, второй сценарий – анализ использования нефиксированной комбинации будесонид+формотерол, где будесонид и формотерол могут доставляться, как из одного типа устройств, так и из разных (рисунок 50).

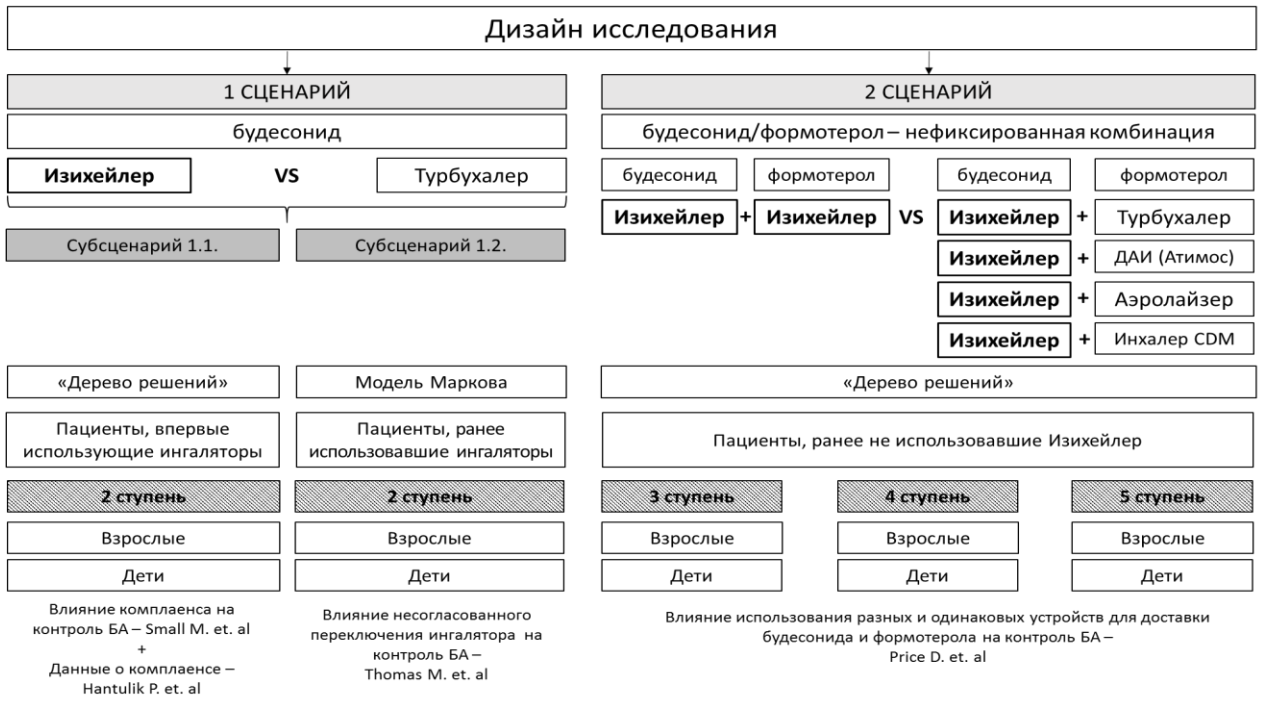


Рисунок 50 – Дизайн настоящего ФЭКИ, с учетом выбранных устройств сравнения

В качестве критерия эффективности в каждом сценарии выступал показатель QALY, полученный путем синтеза данных различных исследований.

Первый сценарий представлял собой сравнение будесонида, доставляемого с помощью Изихейлера с будесонидом, получаемым через Турбухалер. В связи с тем, что базисная монотерапия ИГКС является терапией 2 ступени БА GINA, данный сценарий в свою очередь подразумевал деление целевой популяции пациентов на тех, кто использует ингаляторы впервые – субсценарий 1.1, и тех, кто ранее получал ИГКС – субсценарий 1.2. Внутри каждой из популяций отдельно были рассмотрены две возрастные группы пациентов: дети 6-12 лет и взрослые (включали также подростков) старше 12 лет. Возрастной диапазон был определен в соответствии с выбранными КИ, а также инструкциями по медицинскому применению ЛС.

В основу субсценария 1.1 было положено моделирование по принципу «дерева решений», как во взрослой, так и в детской возрастной группе (рисунок 51,52).

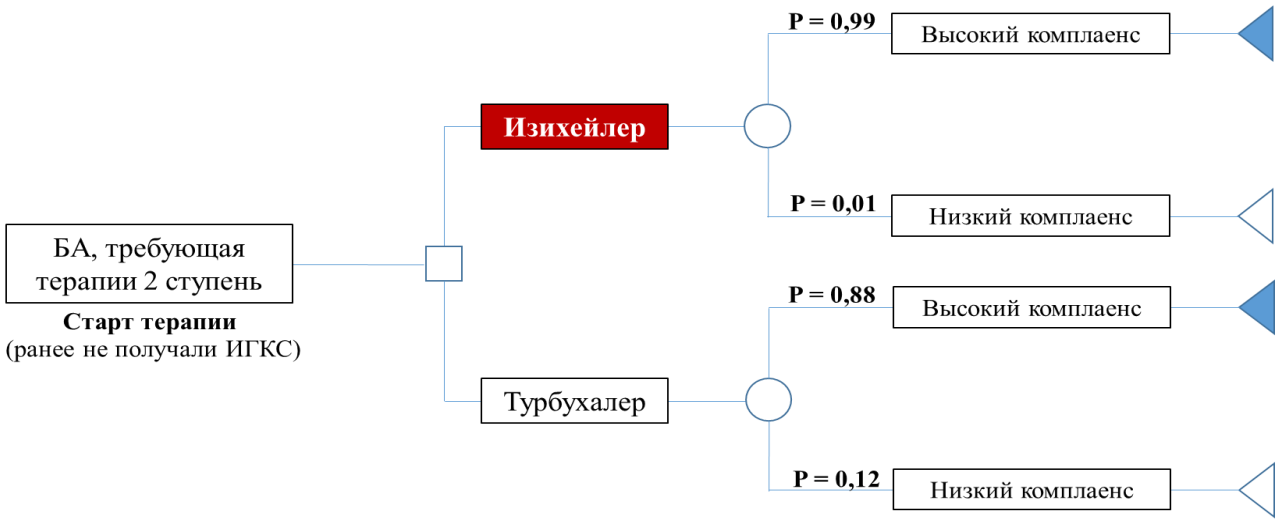


Рисунок 51 – Модель «дерева решений», дети, субсценарий 1.1.

Представленные рисунки демонстрируют, что в качестве конечных состояний были использованы состояния достижения низкого и высокого комплаенса. Вероятности перехода для каждого сравниваемого устройства были взяты из исследования Hantulik P. et al. [105] и соответствовали показателям, измеренными в конце исследования (второй визит). Значения вероятностей были схожими для двух возрастных групп.

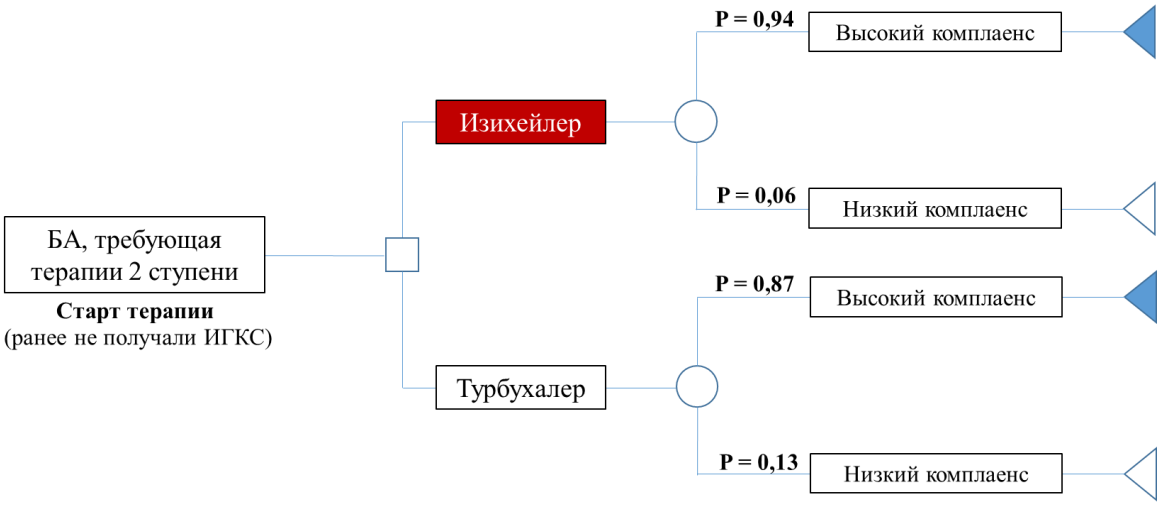


Рисунок 52 – Модель «дерева решений», взрослые, субсценарий 1.1.

Следующим этапом стало получение значений полезности, соответствующих низкому и высокому комплаенсу, а также частоты госпитализаций, внеплановых визитов к пульмонологу и вызовов врача на дом. Зависимость качества жизни, а также потребления ресурсов здравоохранения от комплаенса, была установлена в, описанном в главе первой, исследовании Small M. et al. [88] Так, согласно работе, каждому уровню комплаенса соответствует свой уровень полезности и количество обострений, требующих оказания внеплановой амбулаторной или стационарной медицинской помощи (таблица 24).

Таблица 24 – Значения полезности и частоты различных исходов обострения за один год на одного пациента

Тип комплаенса	Полезность EQ-5D	Вызов участкового терапевта на дом	Внеплановый визит к пульмонологу
Высокий	0,8912	0,3963	4,9017
Низкий	0,7894	0,2005	5,6879

Представленные в таблице 6 значения, были определены по соответствующим графикам, с помощью программного обеспечения GetData Graph Digitizer.

Для того, чтобы сопоставить между собой данные Hantulik P. et al. [75] и Small M. et al. [88], было принято допущение, что достигнутый высокий комплаенс соответствует оценке «5» баллов – «полный комплаенс», а низкий

комплаенс – оценке «2,5». Не была учтена категория пациентов, не достигших приверженности к лечению, в связи с тем, что в публикации Hantulik P. et al. [105] такие данные отсутствовали.

На основании значений полезности, приведенных в таблице 24, а также вероятностей достижения низкой и высокой приверженности к лечению БА с помощью различных ингаляционных устройств, по формуле (5) были рассчитаны численные значения конечного критерия эффективности QALY для каждого из сравниваемых устройств на одного пациента за один год:

$QALY_{ИЗИХЕЙЛЕР(ДЕТИ)} = (0,89 \times 0,99 + 0,79 \times 0,01) \times 1 = 0,89$

$QALY_{ТУРБУХАЛЕР(ДЕТИ)} = (0,89 \times 0,88 + 0,79 \times 0,12) \times 1 = 0,88$

$QALY_{ИЗИХЕЙЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)} = (0,89 \times 0,94 + 0,79 \times 0,06) \times 1 = 0,89$

$QALY_{ТУРБУХАЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)} = (0,89 \times 0,87 + 0,79 \times 0,13) \times 1 = 0,88$

Субсценарий 1.2 был построен, опираясь на гипотезу о несогласованной смене ингалятора, путем построения модели Маркова на основании исследования Thomas M. et al. [153]. В ходе исследования была проведена оценка влияния переключения детей и взрослых с будесонида Изихейлер на более дешевый будесонид Турбухалер, на достижение контроля БА и затраты бюджета здравоохранения. Предполагалось, что пациенты ранее использовали Изихейлер и достигали на нем контроля заболевания. Объем терапии будесонидом соответствовал второй ступени GINA. Временной горизонт составил один год, ставка дисконтирования не использовалась. Структура модели Маркова представлена на рисунке 53.

В соответствии с рисунком 53, предполагалось девять возможных переходов между тремя состояниями контроля БА: контролируемая, частично контролируемая и неконтролируемая БА. При этом, в каждом из состояний учитывалась естественная убыль пациентов (переход в состояние «смерть»). Длина цикла составила одну неделю.

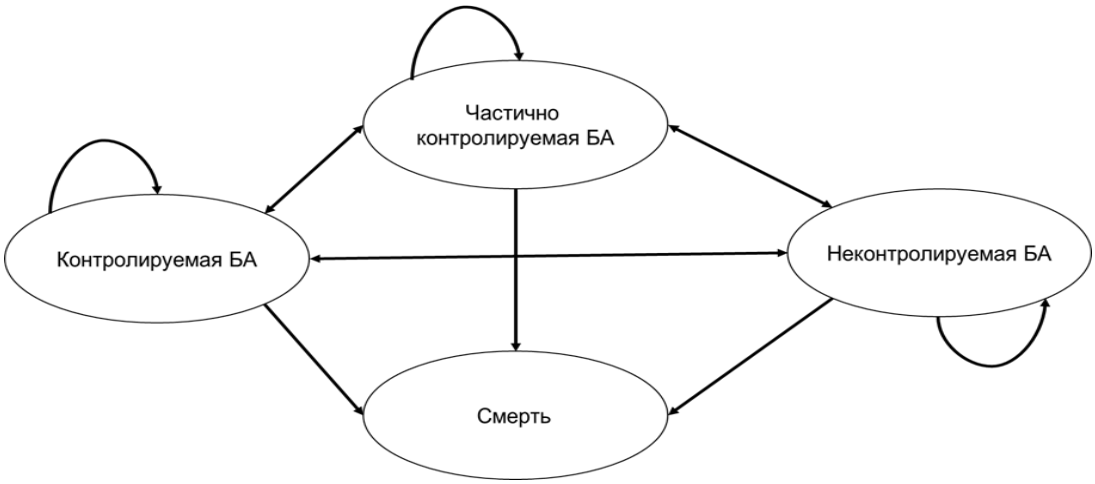


Рисунок 53 – Модель Маркова, субсценарий 1.2.

В связи с отсутствием прямого сравнительного исследования о влиянии переключения на ресурсы здравоохранения, всех анализируемых ингаляторов, был сформирован повторный поисковый запрос, с целью установления КИ и ФЭКИ изучения влияния применения будесонида на контроль БА. Было найдено ФЭКИ Rodríguez-Martinez C. E. et al. [142], в ходе которого был выполнен анализ «затраты-эффективность» использования различных ИГКС, в том числе будесонида, у детей. Принимая во внимание заключение о том, что при соблюдении правильной техники ингаляции, эффективность всех устройств доставки одного ЛС будет одинаковой, а также опираясь на то, что других работ найдено не было, было принято допущение о том, что вероятности перехода между уровнями контроля БА, представленные Rodríguez-Martinez C. E. et al. [85] соответствуют вероятностям при применении будесонида Изихейлера как у детей, так и взрослых (таблица 25).

Таблица 25 – Вероятности перехода состояний для лечения с помощью Изихейлер

Тип контроля БА	**Контролируемая БА**	**Частично контролируемая БА**	**Неконтролируемая БА**
Контролируемая БА	0,769	0,227	0,003
Частично контролируемая БА	0,699	0,294	0,006
Неконтролируемая БА	0,234	0,724	0,041

На основании значений вероятностей для Изихейлера, представленных в таблице 25, с помощью данных о снижении уровня контроля БА при переводе пациентов на другое устройство Thomas M. et al. [153] (таблица 26), были рассчитаны вероятности перехода между состояниями БА для будесонида, доставляемого через Турбухалер.

Таблица 26 – Вероятности достижения уровней контроля БА, согласно Thomas M. et al.

Тип контроля БА	Переключение на другой ингалятор	Нет переключения на другой ингалятор	Относительный риск
Контролируемая БА	0,20	0,34	0,57
Частично контролируемая БА	0,29	0,28	1,06
Неконтролируемая БА	0,51	0,38	1,34

Так, с помощью указанных в таблицах 25 и 26 данных, а также формулы (6) были получены значения вероятностей для Турбухалера:

$P_{\text{КОНТРОЛИРУЕМАЯ/КОНТРОЛИРУЕМАЯ}} = (1 - \exp[\ln(1-0{,}769)]\times 0{,}57)/((1 - \exp[\ln(1-0{,}769)]\times 0{,}57) + (1 - \exp[\ln(1-0{,}227)]\times 1{,}06) + (1 - \exp[\ln(1-0{,}003)]\times 1{,}34)) = 0{,}700$

$P_{\text{КОНТРОЛИРУЕМАЯ/ЧАСТИЧНО КОНТРОЛИРУЕМАЯ}} = (1 - \exp[\ln(1-0{,}227)]\times 1{,}06)/((1 - \exp[\ln(1-0{,}769)]\times 0{,}57) + (1 - \exp[\ln(1-0{,}227)]\times 1{,}06) + (1 - \exp[\ln(1-0{,}003)]\times 1{,}34)) = 0{,}295$

$P_{\text{КОНТРОЛИРУЕМАЯ/НЕКОНТРОЛИРУЕМАЯ}} = (1 - \exp[\ln(1-0{,}003)]\times 1{,}34)/((1 - \exp[\ln(1-0{,}769)]\times 0{,}57) + (1 - \exp[\ln(1-0{,}227)]\times 1{,}06) + (1 - \exp[\ln(1-0{,}003)]\times 1{,}34)) = 0{,}005$

$P_{\text{ЧАСТИЧНО КОНТРОЛИРУЕМАЯ/КОНТРОЛИРУЕМАЯ}} = (1 - \exp[\ln(1-0{,}699)]\times 0{,}57)/((1 - \exp[\ln(1-0{,}699)]\times 0{,}57) + (1 - \exp[\ln(1-0{,}294)]\times 1{,}06) + (1 - \exp[\ln(1-0{,}006)]\times 1{,}34)) = 0{,}611$

$P_{\text{ЧАСТИЧНО КОНТРОЛИРУЕМАЯ/ЧАСТИЧНО КОНТРОЛИРУЕМАЯ}} = (1 - \exp[\ln(1-0{,}294)]\times 1{,}06)/((1 - \exp[\ln(1-0{,}699)]\times 0{,}57) + (1 - \exp[\ln(1-0{,}294)]\times 1{,}06) + (1 - \exp[\ln(1-0{,}006)]\times 1{,}34)) = 0{,}380$

$P_{\text{ЧАСТИЧНО КОНТРОЛИРУЕМАЯ/НЕКОНТРОЛИРУЕМАЯ}} = (1 - \exp[\ln(1-0{,}006)]\times 1{,}34)/((1 - \exp[\ln(1-0{,}699)]\times 0{,}57) + (1 - \exp[\ln(1-0{,}294)]\times 1{,}06) + (1 - \exp[\ln(1-0{,}006)]\times 1{,}34)) = 0{,}010$

$P_{\text{НЕКОНТРОЛИРУЕМАЯ/КОНТРОЛИРУЕМАЯ}} = (1 - \exp[\ln(1-0{,}234)]\times 0{,}57)/((1 - \exp[\ln(1-0{,}234)]\times 0{,}57) + (1 - \exp[\ln(1-0{,}724)]\times 1{,}06) + (1 - \exp[\ln(1-0{,}041)]\times 1{,}34)) = 0{,}151$

$P_{\text{НЕКОНТРОЛИРУЕМАЯ/ЧАСТИЧНО КОНТРОЛИРУЕМАЯ}} = (1 - \exp[\ln(1-0{,}724)]\times 1{,}06)/((1 - \exp[\ln(1-0{,}234)]\times 0{,}57) + (1 - \exp[\ln(1-0{,}724)]\times 1{,}06) + (1 - \exp[\ln(1-0{,}041)]\times 1{,}34)) = 0{,}792$

$P_{\text{НЕКОНТРОЛИРУЕМАЯ/НЕКОНТРОЛИРУЕМАЯ}} = (1 - \exp[\ln(1-0{,}041)]\times 1{,}34)/((1 - \exp[\ln(1-0{,}234)]\times 0{,}57) + (1 - \exp[\ln(1-0{,}724)]\times 1{,}06) + (1 - \exp[\ln(1-0{,}041)]\times 1{,}34)) = 0{,}058$

Ввиду того, что модель предполагает выбор временного горизонта, нельзя не учитывать убыль популяции пациентов. Смертность была оценена на основании статистических данных о смертности взрослого населения в России (18-90 лет) [72]. На основании данных о смертности по возрастам и полу были рассчитаны средневзвешенные коэффициенты для каждого возраста пациентов, с учетом длины 1 цикла модели Маркова. По понятным причинам этот показатель оказался равным для всех видов терапии.

После того, как были определены вероятности перехода пациентов, переключившихся с Изихейлер на Турбухалер и пациентов, продолжающих использовать Изихейлер, с помощью марковского моделирования было определено число пациентов, достигших каждого уровня контроля БА. Затем, используя данные о значениях полезности на каждом из уровней контроля Rodríguez-Martinez C. E. et al. [142] и рассчитанное количество пациентов по формуле (7), были получены значения QALY за один год на одного ребенка, страдающего БА, использующего Изихейлер или Турбухалер по формуле (8):

$QALY_{ИЗИХЕЙЛЕР(ДЕТИ)} = ((0,99\times77 + 0,71\times22,7 + 0,28\times0,3 + \ldots + 0,99\times75,1 + 0,71\times24,5 + 0,28\times0,4) / 100) / 52 = 0,92$

$QALY_{ТУРБУХАЛЕР(ДЕТИ)} = ((0,99\times70 + 0,71\times29,5 + 0,28\times0,5 + \ldots + 0,99\times66,7 + 0,71\times32,6 + 0,28\times0,7) / 100) / 52 = 0,89$

Для расчета аналогичных показателей для взрослых были использованы показатели качества жизни из исследования Briggs A. H. et al. [66]:

$QALY_{ИЗИХЕЙЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)} = ((0,94\times77 + 0,90\times22,7 + 0,84\times0,3 + \ldots + 0,94\times75,1 + 0,90\times24,5 + 0,84\times0,4) / 100) / 52 = 0,93$

$QALY_{ТУРБУХАЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)} = ((0,94\times70 + 0,90\times29,5 + 0,84\times0,5 + \ldots + 0,94\times66,7 + 0,90\times32,6 + 0,84\times0,7) / 100) / 52 = 0,92$

Для того, чтобы сравнить другой доступный ингалятор Изихейлер, предназначенный для доставки формотерола был разработан второй сценарий, посвященный применению нефиксированных комбинаций будесонида/формотерола. В ходе анализа сравнивалась схема использования будесонида и формотерола, доставляемых из двух ингаляторов Изихейлер со

схемами, где будесонид применялся через Изихейлер в комбинации с доступными на фармацевтическом рынке ингаляторами для доставки формотерола (Турбухалер, Аэролайзер, Инхалер-CDM). Отдельно в рамках сценария были рассмотрены две возрастных категории и три объема терапии, соответствующие третьей, четвертой и пятой ступени GINA. Согласно данным исследования Price D. et al. [138] об использовании разных и одинаковых типов устройств доставки нескольких ЛС, была разработана модель по принципу «дерева решений» (рисунок 54).

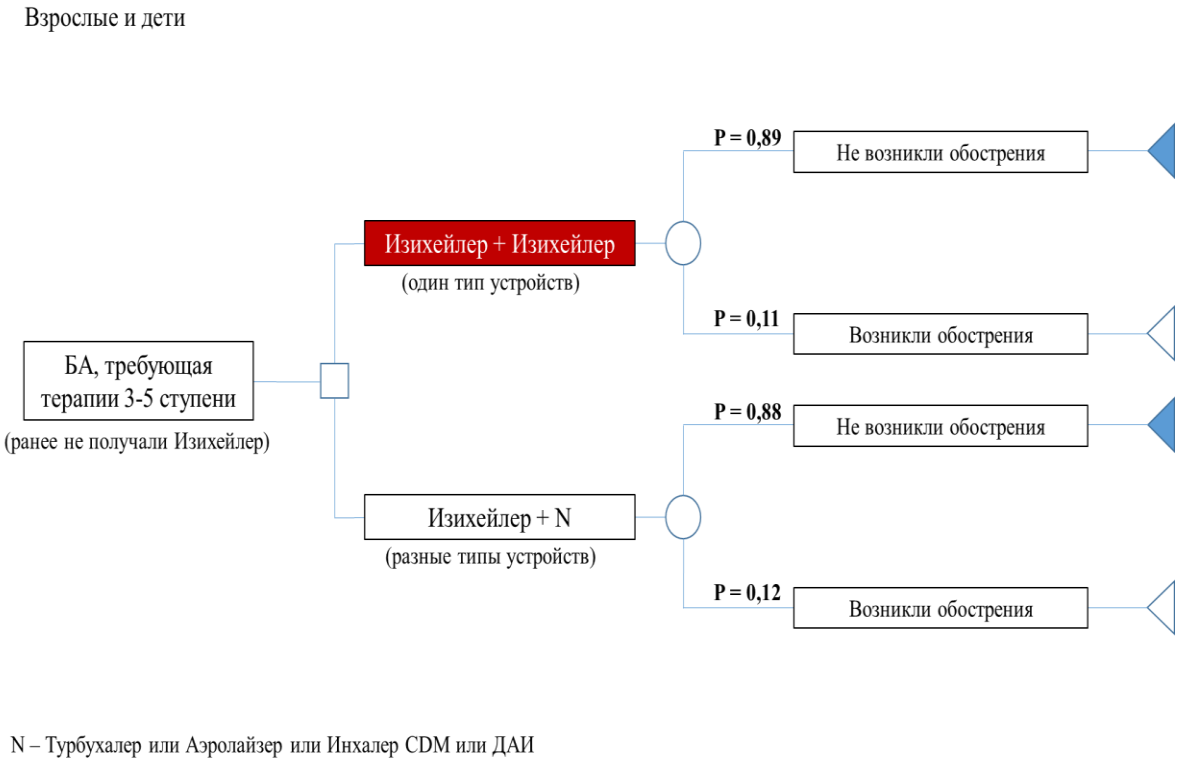


Рисунок 54 – Модель «дерева решений», взрослые и дети, сценарий 2

Как видно из рисунка, каждая ветвь модели заканчивалась возникновением или отсутствием обострений БА, вероятности наступления которых были взяты из КИ Price D. et al. [138]. Значения полезности, соответствующие данным конечным состояниям, были получены из исследований Lloyd et al. [123], Willems L. K. et al. [159] и Briggs A. H. et al. [92], после чего были рассчитаны значения QALY по формуле (9):

$QALY_{ИЗИХЕЙЛЕР+ИЗИХЕЙЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)} = (0,96\times0,89 + (0,96-0,216)\times0,11)\times1=0,94$

$QALY_{ИЗИХЕЙЛЕР+N(ВЗРОСЛЫЕ)} = (0,96\times0,88 + (0,96-0,216)\times0,12)\times1=0,93$

$QALY_{ИЗИХЕЙЛЕР+ИЗИХЕЙЛЕР(ДЕТИ)} = (0,89 \times 0,89 + (0,89-0,216) \times 0,11) \times 1 = 0,87$

$QALY_{ИЗИХЕЙЛЕР+N(ДЕТИ)} = (0,89 \times 0,88 + (0,89-0,216) \times 0,12) \times 1 = 0,86$

Таким образом, в ходе анализа эффективности по критерию QALY, были получены следующие результаты (таблица 27):

Таблица 27 – Результаты анализа эффективности

Тип пациентов	**QALY, EQ-5D**	
	взрослые	**дети**
2 ступень GINA		
Впервые получающие Изихейлер	0,89	0,89
Впервые получающие Турбухалер	0,88	0,88
Продолжающие использовать Изихейлер	0,93	0,92
Переключившиеся с Изихейлер на Турбухалер	0,92	0,89
3 – 5 ступень GINA		
Изихейлер + Изихейлер	0,87	0,94
Изихейлер + Турбухалер/Аэролайзер/Инхалер CDM/ДАИ	0,86	0,93

Согласно, представленным в таблице, данным, применение Изихейлеров на любой из ступеней терапии БА, позволяет достичь большей эффективности по сравнению с использованием других устройств. Кроме того, несогласованное переключение пациентов с Изихейлера, при достижении ими контроля над заболеванием, на Турбухалер, а также использование при комбинированной терапии различных типов устройств, снижает эффективность терапии, что отражается на качестве жизни пациентов.

5.2. Расчет затрат на лечение больных бронхиальной астмой

На следующем этапе, в соответствии с программой исследования, был выполнен анализ затрат. В ходе чего, для каждого из сценария были учтены следующие виды затрат, представленные в таблице 28.

Таблица 28 – Виды затрат, учитываемые в различных сценариях

Вид затрат		Субсценарий 1.1.	Субсценарий 1.2.	Сценарий 2
Затраты на фармакотерапию		да	да	да
Затраты на КДБА		да	да	да
Затраты на терапию моноклональными антителами		нет	нет	да, для 5-ой ступени
Затраты на компенсацию обострений:	Внеплановая амбулаторная помощь	да	да	да
	Стационарная помощь	да	да	да
	Вызовы бригады СМП	да	да	да
	Курсы ПГКС	нет	да	да
Затраты на плановую амбулаторную помощь		да	да	да
Затраты на компенсацию побочных эффектов		да	да	да
Затраты, связанные с временной нетрудоспособностью		нет	да	нет

Таблица 28 показывает, что отдельные виды затрат не учитывались в каждом из сценариев, на основании отсутствия данных, позволяющих смоделировать по ним результаты.

Анализ затрат на фармакотерапию

Для расчета затрат на фармакотерапию на первом этапе был определен режим дозирования, доставляемых с помощью различных устройств (таблица 29-32).

Таблица 29 – Режим дозирования будесонида, субсценарий 1.1.

Устройство	Форма выпуска	Средняя суточная доза, мкг	
		Дети	Взрослые
Изихейлер	200 мкг/доза №200	200	400
Турбухалер	200 мкг/доза №100	200	400
	100 мкг/доза №200	200	400

Таблица 30 – Режим дозирования будесонида, субсценарий 1.2.

Устройство	Форма выпуска	Средняя суточная доза, мкг		
		Контролируемая БА	Частично контролируемая БА	Неконтролируемая БА
Дети				
Изихейлер	200 мкг/доза №200	200	400	800
Турбухалер	200 мкг/доза №100	200	400	800
Взрослые				
Изихейлер	200 мкг/доза №200	400	600	800
Турбухалер	200 мкг/доза №100	400	600	800

Таблица 31 – Режим дозирования будесонида и формотерола, сценарий 2, дети

Наименование	Форма выпуска		Средняя суточная доза, мкг		
	1 доза, мкг	Количество доз, шт.	3 ступень	4 ступень	5 ступень
Будесонид Изихейлер	200	200	400	800	1000
Формотерол Изихейлер	12	200	24	24	24
Пульмикорт Турбухалер	9	200	24	24	24
Форадил	12	60	24	24	24
Формотерол – Натив	12	60	24	24	24
	12	30	24	24	24
Атимос	12	120	24	24	24

Таблица 32 – Режим дозирования будесонида и формотерола, сценарий 2, взрослые

Наименование	Форма выпуска		Средняя суточная доза, мкг		
	1 доза, мкг	Количество доз, шт.	3 ступень	4 ступень	5 ступень
Будесонид Изихейлер	200	200	800	1000	1000
Формотерол Изихейлер	12	200	24	24	48
Пульмикорт Турбухалер	9	200	24	24	48
Форадил	12	60	24	24	48
Формотерол – Натив	12	60	24	24	48
	12	30	24	24	48
Атимос	12	120	24	24	48

Как видно из таблиц, режим дозирования соответствовал объему терапии каждой из ступеней GINA, а также различному уровню контроля БА (субсценарий 1.2.). На основании приведенных данных и стоимости ЛС, с помощью формулы (10) были рассчитаны затраты на фармакотерапию будесонидом и формотеролом, доставляемых с помощью Изихейлеров и других устройств:

субсценарий 1.1. (старт терапии, 2 ступень GINA):

$Cost_{ИЗИХЕЙЛЕР(ДЕТИ)} = 0{,}021 \times 73000 \times 1 = 1\,552$ руб.

$Cost_{ТУРБУХАЛЕР(ДЕТИ)} = 0{,}017 \times 73000 \times 0{,}55 + 0{,}032 \times 73000 \times 0{,}45 = 1\,729$ руб.

$Cost_{ИЗИХЕЙЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)} = 0{,}021 \times 146000 \times 1 = 3\,103$ руб.

$Cost_{ТУРБУХАЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)} = 0{,}017 \times 146000 \times 0{,}55 + 0{,}032 \times 146000 \times 0{,}45 = 3\,458$ руб.

субсценарий 1.2. (2 ступень GINA):

$Cost_{ИЗИХЕЙЛЕР(ДЕТИ)} = 0{,}021 \times (1400 \times 0{,}77 + 2800 \times 0{,}23 + 5600 \times 0{,}003 + \ldots + 1400 \times 0{,}75 + 2800 \times 0{,}25 + 5600 \times 0{,}004) = 1\,944$ руб.

$Cost_{ТУРБУХАЛЕР(ДЕТИ)}$ = 0,017×(1400×0,70 + 2800×0,30 + 5600×0,005 + …+ 1400×0,67 + 2800×0,33 + 5600×0,007) = 1 659 руб.

$Cost_{ИЗИХЕЙЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)}$ = 0,021×(2800×0,77 + 4200×0,23 + 5600×0,003 + …+ 2800×0,75 + 4200×0,25 + 5600×0,004) = 3 472 руб.

$Cost_{ТУРБУХАЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)}$ = 0,017×(1400×0,70 + 2800×0,30 + 5600×0,005 + …+ 2800×0,67 + 4200×0,33 + 5600×0,007) = 2 872 руб.

сценарий 2. (3 ступень GINA):

$Cost_{ИЗИХЕЙЛЕР+ИЗИХЕЙЛЕР(ДЕТИ)}$ = 0,021×146000× 1 + 0,924×8760×1 = 14 303 руб.

$Cost_{ИЗИХЕЙЛЕР+ТУРБУХАЛЕР(ДЕТИ)}$ = 0,021×146000×1 + 0,836×8760×1 = 13 531 руб.

$Cost_{ИЗИХЕЙЛЕР+АЭРОЛАЙЗЕР(ДЕТИ)}$ = 0,021×146000×1 + 0,863×8760×1 = 13 762 руб.

$Cost_{ИЗИХЕЙЛЕР+ИЗИХЕЙЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)}$ = 0,021×292000×1 + 0,924×8760×1 = 15 855 руб.

$Cost_{ИЗИХЕЙЛЕР+ТУРБУХАЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)}$ = 0,021×292000×1 + 0,836×8760×1 =15 082 руб.

$Cost_{ИЗИХЕЙЛЕР+АЭРОЛАЙЗЕР(ВЗРОСЛЫЕ)}$ = 0,021×292000×1 + 0,863×8760×1 =15 313 руб.

$Cost_{ИЗИХЕЙЛЕР+ИНХАЛЕР\ CDM(ВЗРОСЛЫЕ)}$ =0,021×292000×1 +0,857×8760×1 =15 268 руб.

$Cost_{ИЗИХЕЙЛЕР+АТИМОС(ВЗРОСЛЫЕ)}$ = 0,021×292000×1 + 0,840×8760×1 = 15 119 руб.

сценарий 2. (4 ступень GINA):

$Cost_{ИЗИХЕЙЛЕР+ИЗИХЕЙЛЕР(ДЕТИ)}$ = 0,021×292000×1 + 0,924×8760×1 = 14 303 руб.

$Cost_{ИЗИХЕЙЛЕР+ТУРБУХАЛЕР(ДЕТИ)}$ = 0,021×292000×1 + 0,836×8760×1 = 13 531 руб.

$Cost_{ИЗИХЕЙЛЕР+АЭРОЛАЙЗЕР(ДЕТИ)}$ = 0,021×292000×1 + 0,863×8760×1 = 13 762 руб.

$Cost_{ИЗИХЕЙЛЕР+ИЗИХЕЙЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)}$ = 0,021×365000×1 + 0,924×8760×1 = 15 855 руб.

$Cost_{ИЗИХЕЙЛЕР+ТУРБУХАЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)}$ =0,021×365000×1 + 0,836×8760×1 = 15 082 руб.

$Cost_{ИЗИХЕЙЛЕР+АЭРОЛАЙЗЕР(ВЗРОСЛЫЕ)}$ =0,021×365000×1 + 0,863×8760×1 = 15 313 руб.

$Cost_{ИЗИХЕЙЛЕР+ИНХАЛЕР\ CDM(ВЗРОСЛЫЕ)}$ =0,021×365000×1 +0,857×8760×1 =15 268 руб.

$Cost_{ИЗИХЕЙЛЕР+АТИМОС(ВЗРОСЛЫЕ)}$ = 0,021×365000×1 + 0,840×8760×1 = 15 119 руб.

сценарий 2. (5 ступень GINA):

$Cost_{ИЗИХЕЙЛЕР+ИЗИХЕЙЛЕР(ДЕТИ)}$ = 0,021×365000×1 + 0,924×8760×1 = 15 855 руб.

$Cost_{ИЗИХЕЙЛЕР+ТУРБУХАЛЕР(ДЕТИ)}$ = 0,021×365000×1 + 0,836×8760×1 = 15 082 руб.

$Cost_{ИЗИХЕЙЛЕР+АЭРОЛАЙЗЕР(ДЕТИ)}$ = 0,021×365000×1 + 0,863×8760×1 = 15 313 руб.

$Cost_{ИЗИХЕЙЛЕР+ИЗИХЕЙЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)}$ = 0,021×365000×1 + 0,924×17520×1 = 23 952

$Cost_{ИЗИХЕЙЛЕР+ТУРБУХАЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)}$ =0,021×365000×1+0,836×17520×1= 22 406 руб.

$Cost_{ИЗИХЕЙЛЕР+АЭРОЛАЙЗЕР(ВЗРОСЛЫЕ)}$ =0,021×365000×1+0,863×17520×1= 22 869 руб.

$Cost_{ИЗИХЕЙЛЕР+ИНХАЛЕР\ CDM(ВЗРОСЛЫЕ)}$=0,021×365000×1+0,857×17520×1=22 771 руб.

$Cost_{ИЗИХЕЙЛЕР+АТИМОС(ВЗРОСЛЫЕ)}$ = 0,021×365000×1 + 0,840×17520×1 = 22 481 руб.

Согласно полученным результатам, затраты на годовой курс фармакотерапии с помощью Изихейлеров в большинстве сценариев выше, чем затраты на лечение БА, с помощью других средств доставки.

Анализ затрат на терапию купирования приступов и терапию моноклональными антителами

Затраты на терапию купирования приступов были определены как затраты на использование КДБА Вентолина (сальбутамол). Данный ЛП был выбран на основании, занимаемой доли рынка КДБА в натуральном и денежном выражении, по аналитической информации DSM-Group [71]. Стоимость Вентолина устанавливалась по реестру предельных отпускных цен производителей на ЛП, входящие в перечень ЖНВЛП [13], а режим дозирования согласно инструкции по медицинскому применению ЛП [12] и данным КИ (таблица 33).

Таблица 33 – Стоимость и режим дозирования Вентолина

Форма выпуска	**Цена упаковки, руб.**	**Средняя суточная доза, мкг**			
		2 ступень	**3 ступень**	**4 ступень**	**5 ступень**
100 мкг/доза №200	107	65 [87]	100 [52]	240 [67]	350 [77, 81]

В связи с тем, что исследований, сообщающих о различных дозах в зависимости от объема терапии, сравниваемых ингаляторов, а также возраста, установлено не было, принято допущение о том, значение средней суточной дозы сальбутамола равно для всех устройств доставки ЛС на первой, третьей, четвертой и пятой ступенях GINA. Так, используя данные таблицы 33 и формулу (10) были получены значения:

субсценарий 1.1. (старт терапии, 2 ступень GINA): $Cost_{КДБА} = 0{,}00535 \times 23725 \times 1 = 127$ руб.

сценарий 2. (3 ступень GINA): $Cost_{КДБА} = 0{,}00535 \times 36500 \times 1 = 195$ руб.

сценарий 2. (4 ступень GINA): $Cost_{КДБА} = 0{,}00535 \times 87600 \times 1 = 469$ руб.

сценарий 2. (5 ступень GINA): $Cost_{КДБА} = 0{,}00535 \times 127750 \times 1 = 683$ руб.

Для расчета затрат на КДБА для субсценария 1.2. использовались данные о режиме дозирования в зависимости от уровня контроля БА: 65 мкг/сутки для контролируемой, 125 мкг/сутки для частично контролируемой, 200 мкг/сутки для

неконтролируемой БА [52]. Значения затрат были получены с помощью модели Маркова по формуле (10) и соответственно отличались для сравниваемых устройств доставки, но были равны для взрослых и детей:

$Cost_{КДБА_ИЗИХЕЙЛЕР} = 0{,}00535 \times (23725 \times 0{,}77 + 45625 \times 0{,}23 + 73000 \times 0{,}003 + \ldots + 23725 \times 0{,}75 + 45625 \times 0{,}25 + 73000 \times 0{,}004) = 156$ руб.

$Cost_{КДБА_ТУРБУХАЛЕР} = 0{,}00535 \times (23725 \times 0{,}70 + 45625 \times 0{,}30 + 73000 \times 0{,}005 + \ldots + 23725 \times 66{,}7 + 45625 \times 32{,}6 + 73000 \times 0{,}007)) = 166$ руб.

Далее был выполнен анализ затрат на моноклональные антитела, на основании того, что они являются неотъемлемой частью терапии пятой ступени GINA пациентов с тяжелой БА [28]. В качестве ЛС были использованы, зарегистрированные на российском фармацевтическом рынке, реслизумаб и омализумаб. Затраты на лечение моноклональными антителами у детей включали только стоимость терапии омализумабом, тогда как у взрослых стоимость и омализумаба и реслизумаба. Различие было обусловлено разным возрастом начала применения ЛС. Стоимость терапии омализумабом для взрослых и детей была определена согласно частоте использования различных дозировок ЛС [9] (таблица 34), а также стоимости одного флакона (150 мг), равной 16 807 руб. [13].

Таблица 34 – Распределение пациентов по режиму дозирования омализумаба

Доза, мг	**Дети**		**Взрослые**	
	Режим дозирования	**Доля пациентов, %**	**Режим дозирования**	**Доля пациентов, %**
75	1 раз/4 недели	8	нет	нет
150	1 раз/4 недели	21	1 раз/4 недели	9
225	1 раз/4 недели	3	нет	нет
225	1 раз/2 недели	3	нет	нет
300	1 раз/4 недели	7	1 раз/4 недели	50
300	1 раз/2 недели	7	нет	нет
375	1 раз/2 недели	8	1 раз/2 недели	5
450	1 раз/4 недели	8	1 раз/4 недели	23
450	1 раз/2 недели	8	нет	нет
525	1 раз/2 недели	5	1 раз/2 недели	5
600	1 раз/4 недели	13	1 раз/4 недели	9
600	1 раз/2 недели	13	нет	нет

В таблице 34 продемонстрирована значительная вариабельность назначаемых доз омализумаба, которые требуют различного числа флаконов ЛС, необходимо отметить, что в расчетах затрат количество упаковок округлялось до целого в большую сторону, на основании того, что оставшееся во флаконе вещество не разрешено использовать повторно [12].

Режим дозирования реслизумаба был определен по инструкции по применению ЛП для медицинского применения [12], исходя из веса взрослого пациента, равного 80 кг [23, 24, 94, 109, 133]. В связи с тем, что реслизумаб был зарегистрирован в РФ только в 2017 г., данные о распределении пациентов между ЛС и омализумабом отсутствуют, поэтому принято допущение об использовании каждого ЛС у 50% пациентов.

Кроме того, учитывая данные о том, что оба ЛС применяются инъекционно и требуют присутствия медицинского персонала, нельзя не включить затраты на их введение, в размере 619 руб. за один случай [68].

Опираясь на вышеизложенное, были получены следующие суммы затрат на терапию моноклональными антителами:

$Cost_{\text{МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА (ДЕТИ)}} = \sum_{\text{ОМАЛИЗУМАБ}} (112 \times 975 \times 0{,}08 + \ldots + 112 \times 15600 \times 0{,}13) + \sum_{\text{ОМАЛИЗУМАБ_ВВЕДЕНИЕ}} (619 \times 13 \times 0{,}08 + \ldots + 619 \times 26 \times 0{,}13) =$ 865 727 руб.

$Cost_{\text{МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА (ВЗРОСЛЫЕ)}} = \sum_{\text{ОМАЛИЗУМАБ}} (112 \times 1950 \times 0{,}09 + \ldots + 112 \times 7800 \times 0{,}09) \times 0{,}5 + \sum_{\text{ОМАЛИЗУМАБ_ВВЕДЕНИЕ}} (619 \times 13 \times 0{,}09 + \ldots + 619 \times 13 \times 0{,}09) \times 0{,}5 + \sum_{\text{РЕСЛИЗУМАБ}} (205 \times 3900 \times 0{,}5) + \sum_{\text{РЕСЛИЗУМАБ_ВВЕДЕНИЕ}} (619 \times 13 \times 0{,}5) =$ 714 600 руб.

На основании того, что данных доказывающих влияния применения Изихейлеров и других устройств доставки на объем терапии моноклональными антителами, затраты были равны в соответствующих возрастных группах для всех ингаляторов.

Анализ затрат на компенсацию обострений и плановую амбулаторно-поликлиническую помощь

Затраты на компенсацию обострений включали в себя затраты на оказание внеплановой амбулаторно-поликлинической медицинской помощи с

последующим назначением курсов ПГКС (кроме субсценария 1.1.), а также затраты на оказание стационарной и СМП.

Первоначально была рассчитана стоимость одного случая внепланового оказания амбулаторно-поликлинической медицинской помощи, в соответствии с действующими НД, по формуле (11) (Приложение Д):

$Cost_{АП_ОБОСТРЕНИЕ\ (ДЕТИ)} = \sum(141 \times 2 \times 1 + \ldots + 11 \times 1 \times 0{,}01) = 1\ 063$ руб.

$Cost_{АП_ОБОСТРЕНИЕ\ (ВЗРОСЛЫЕ)} = \sum(117 \times 2 \times 1 + \ldots + 11 \times 1 \times 0{,}01) = 1\ 025$ руб.

Стоимость одного вызова участкового врача педиатра или терапевта составила 161 руб.

Стоимость одного случая оказания стационарной медицинской помощи была равна для взрослых, страдающих легкой и средне тяжелой БА 27 449 руб. и 32 473 руб. для тяжелой формы заболевания, а для детей с любой формой тяжести течения болезни 63 131 руб. [68]. Стоимость одного вызова бригады СМП была одинаковой для взрослых и детей (4 490 руб.) [68]. Стоимость курса ПГКС составила 26 руб. [28]. Частота возникновения обострений была определена данными КИ: для субсценария 1.1. по Small M. et al. [149], в зависимости от уровня комплаенса; для субсценария 1.2., с учетом контроля БА, по Демко И.В. и соавт. [16]; для сценария 2. по Ненашевой Н.М. и соавт. [40] с допущением, что для третьей, четвертой и пятой ступени GINA показатели равны.

Используя формулы (12) и (13) были получены следующие результаты:

субсценарий 1.1. (старт терапии, 2 ступень GINA):

$Cost_{ИЗИХЕЙЛЕР(ДЕТИ)} = \sum_{СП} 63131 \times (0{,}088 \times 0{,}99 + 0{,}201 \times 0{,}01) + \sum_{СМП} 4490 \times (0{,}088 \times 0{,}99 + 0{,}201 \times 0{,}01) + \sum_{АП_ОБ} [1063 \times (4{,}902 \times 0{,}99 + 5{,}688 \times 0{,}01) + 161 \times (0{,}396 \times 0{,}99 + 0{,}636 \times 0{,}01)] = 11\ 300$ руб.

$Cost_{ТУРБУХАЛЕР(ДЕТИ)} = \sum_{СП} 63131 \times (0{,}088 \times 0{,}88 + 0{,}201 \times 0{,}12) + \sum_{СМП} 4490(0{,}088 \times 0{,}88 + 0{,}201 \times 0{,}12) + \sum_{АП_ОБ} [1063 \times (4{,}902 \times 0{,}88 + 5{,}688 \times 0{,}12) + 161 \times (0{,}396 \times 0{,}88 + 0{,}636 \times 0{,}12)] = 12\ 244$ руб.

$Cost_{ИЗИХЕЙЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)} = \sum_{СП} 27499 \times (0{,}088 \times 0{,}94 + 0{,}201 \times 0{,}06) + \sum_{СМП} 4490 \times (0{,}088 \times 0{,}94 + 0{,}201 \times 0{,}06) + \sum_{АП_ОБ} [1025 \times (4{,}902 \times 0{,}94 + 5{,}688 \times 0{,}06) + 161 \times (0{,}396 \times 0{,}94 + 0{,}636 \times 0{,}06)] = 8\ 141$ руб.

$Cost_{ТУРБУХАЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)} = \sum_{СП} 27499 \times (0{,}088 \times 0{,}87 + 0{,}201 \times 0{,}13) + \sum_{СМП} 4490(0{,}088 \times 0{,}87 + 0{,}201 \times 0{,}13) + \sum_{АП_ОБ} [1025 \times (4{,}902 \times 0{,}87 + 5{,}688 \times 0{,}13) + 161 \times (0{,}396 \times 0{,}87 + 0{,}636 \times 0{,}13)] = 8\ 452$ руб.

субсценарий 1.2. (2 ступень GINA):

$Cost_{ИЗИХЕЙЛЕР(ДЕТИ)} = [\sum_{СП} 63131 \times (77 \times 0 + 22{,}7 \times 1{,}3 + 0{,}3 \times 1{,}3 + \ldots + 75{,}1 \times 0 + 24{,}5 \times 1{,}3 + 0{,}28 \times 1{,}3) + \ldots + \sum_{ПГКС} 26 \times (77 \times 0 + 22{,}7 \times 2 + 0{,}3 \times 3 + \ldots + 75{,}1 \times 0 + 24{,}5 \times 2 + 0{,}28 \times 3)]/100 \times 52 = 26\,082$ руб.

$Cost_{ТУРБУХАЛЕР(ДЕТИ)} = [\sum_{СП} 63131 \times (70 \times 0 + 29{,}5 \times 1{,}3 + 0{,}5 \times 1{,}3 + \ldots + 66{,}7 \times 0 + 32{,}6 \times 1{,}3 + 0{,}7 \times 1{,}3) + \ldots + \sum_{ПГКС} 26 \times (70 \times 0 + 29{,}5 \times 2 + 0{,}5 \times 3 + \ldots + 66{,}7 \times 0 + 32{,}6 \times 2 + 0{,}7 \times 3)]/100 \times 52 = 34\,789$ руб.

$Cost_{ИЗИХЕЙЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)} = [\sum_{СП} 27499 \times (77 \times 0 + 22{,}7 \times 1{,}3 + 0{,}3 \times 1{,}3 + \ldots + 75{,}1 \times 0 + 24{,}5 \times 1{,}3 + 0{,}28 \times 1{,}3) + \ldots + \sum_{ПГКС} 26 \times (77 \times 0 + 22{,}7 \times 2 + 0{,}3 \times 3 + \ldots + 75{,}1 \times 0 + 24{,}5 \times 2 + 0{,}28 \times 3)]/100 \times 52 = 14\,463$ руб.

$Cost_{ТУРБУХАЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)} = [\sum_{СП} 27499 \times (70 \times 0 + 29{,}5 \times 1{,}3 + 0{,}5 \times 1{,}3 + \ldots + 66{,}7 \times 0 + 32{,}6 \times 1{,}3 + 0{,}7 \times 1{,}3) + \ldots + \sum_{ПГКС} 26 \times (70 \times 0 + 29{,}5 \times 2 + 0{,}5 \times 3 + \ldots + 66{,}7 \times 0 + 32{,}6 \times 2 + 0{,}7 \times 3)]/100 \times 52 = 19\,280$ руб.

сценарий 2. (3-5 ступень GINA):

$Cost_{ИЗИХЕЙЛЕР+ИЗИХЕЙЛЕР(ДЕТИ)} = \sum_{СП} 63131 \times 0{,}55 \times 1 + \ldots \sum_{ПГКС} 26 \times 3{,}1 \times 1 = 42\,423$ руб.

$Cost_{ИЗИХЕЙЛЕР+N(ДЕТИ)} = \sum_{СП} 63131 \times 0{,}7 \times 1 + \ldots + \sum_{ПГКС} 26 \times 3{,}9 \times 1 = 58\,764$ руб.

$Cost_{ИЗИХЕЙЛЕР+ИЗИХЕЙЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)} = \sum_{СП} 32473 \times 0{,}55 \times 1 + \ldots + \sum_{ПГКС} 26 \times 3{,}1 \times 1 = 26\,574$ руб.

$Cost_{ИЗИХЕЙЛЕР+N(ВЗРОСЛЫЕ)} = \sum_{СП} 32473 \times 0{,}7 \times 1 + \ldots + \sum_{ПГКС} 26 \times 3{,}9 \times 1 = 29\,603$ руб.

В связи с тем, что данные о различной частоте потребления ресурсов здравоохранения при обострениях отсутствовали для всех сравниваемых ингаляторов формотерола, было сделано допущение об их эквивалентности для второго сценария. Согласно полученным результатам, Изихейлеры обладают наименьшими затратами на компенсацию обострения, в каждом из сценариев.

Затраты на оказание плановой амбулаторно-поликлинической медицинской помощи были равны для всех устройств доставки в каждом из сценариев:

субсценарий 1.1. (старт терапии, 2 ступень GINA):

$Cost_{АП_ПЛАНОВАЯ} = \sum_{ДИАГНОСТИКА}(117 \times 1 \times 1 + \ldots + 123 \times 1 \times 0{,}1) + \sum_{ЛЕЧЕНИЕ} (85 \times 2 \times 1 + \ldots + 11 \times 1 \times 0{,}01) = 2\,047$ руб.

субсценарий 1.2. (2 ступень GINA), сценарий 2. (3-5 ступень GINA):

$Cost_{АП_ПЛАНОВАЯ} = \sum_{ЛЕЧЕНИЕ} (85 \times 2 \times 1 + \ldots + 11 \times 1 \times 0{,}01) = 685$ руб.

Помимо затрат на медицинские услуги, необходимые для лечения заболевания в субсценарии 1.1. были учтены затраты на услуги по диагностики, так как предполагалась, что диагноз устанавливается впервые.

Анализ затрат на компенсацию побочных эффектов

Для оценки затрат на компенсацию побочных эффектов в первом сценарии руководствовались данными о частоте событий, представленных в исследованиях Vanto T. et al. [156] и Tukiainen H. et al. [155], для детей и взрослых, соответственно. Для второго сценария источниками служили инструкции по медицинскому применению ЛП формотерола, а также моноклональных антител (для 5 ступени GINA). Стоимость тарифа компенсации одного случая возникновения побочного эффекта, в случае отсутствия данных МГФОМС, рассчитывалась по формулам (10) и (11).

Общая сумма затрат была получена с использованием формулы (14):

Сценарий 1. (старт и продолжение терапии, 2 ступень GINA):

$Cost_{ПЭ_ИЗИХЕЙЛЕР(ДЕТИ)} = (13 \times 0{,}01 + 274 \times 0{,}01 + \ldots + 1783 \times 0{,}02) = 180$ руб.

$Cost_{ПЭ_ТУРБУХАЛЕР(ДЕТИ)} = (302 \times 0{,}02 + 729 \times 0{,}02 + \ldots + 1896 \times 0{,}02) = 213$ руб.

$Cost_{ПЭ_ИЗИХЕЙЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)} = (1664 \times 0{,}01 + 729 \times 0{,}19 + \ldots + 1783 \times 0{,}02) = 516$ руб.

$Cost_{ПЭ_ТУРБУХАЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)} = (1664 \times 0{,}02 + 729 \times 0{,}21 + \ldots + 1896 \times 0{,}17) = 606$ руб.

Сценарий 2. (3,4 ступени GINA):

$Cost_{ПЭ_ИЗИХЕЙЛЕР+ИЗИХЕЙЛЕР(ДЕТИ)} = \sum_{БУДЕСОНИД_ИЗИХЕЙЛЕР} (13 \times 0{,}01 + \ldots + 1783 \times 0{,}02) + \sum_{ФОРМОТЕРОЛ_ИЗИХЕЙЛЕР} (15432 \times 0{,}0001 + \ldots + 8556 \times 0{,}055) = 675$ руб.

$Cost_{ПЭ_ИЗИХЕЙЛЕР+ТУРБУХАЛЕР(ДЕТИ)} = \sum_{БУДЕСОНИД_ИЗИХЕЙЛЕР} (13 \times 0{,}01 + \ldots + 1783 \times 0{,}02) + \sum_{ФОРМОТЕРОЛ_ТУРБУХАЛЕР} (1355 \times 0{,}0001 + \ldots + 8556 \times 0{,}055) = 736$ руб.

$Cost_{ПЭ_ИЗИХЕЙЛЕР+АЭРОЛАЙЗЕР(ДЕТИ)} = \sum_{БУДЕСОНИД_ИЗИХЕЙЛЕР} (13 \times 0{,}01 + \ldots + 1783 \times 0{,}02) + \sum_{ФОРМОТЕРОЛ_АЭРОЛАЙЗЕР} (15432 \times 0{,}0001 + \ldots + 8556 \times 0{,}055) = 682$ руб.

$Cost_{ПЭ_ИЗИХЕЙЛЕР+ИЗИХЕЙЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)} = \sum_{БУДЕСОНИД_ИЗИХЕЙЛЕР} (1664 \times 0{,}01 + \ldots + 1783 \times 0{,}02) + \sum_{ФОРМОТЕРОЛ_ИЗИХЕЙЛЕР} (15432 \times 0{,}0001 + \ldots + 8556 \times 0{,}055) = 1\,011$ руб.

$Cost_{ПЭ_ИЗИХЕЙЛЕР+ТУРБУХАЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)} = \sum_{БУДЕСОНИД_ИЗИХЕЙЛЕР} (1664 \times 0{,}01 + \ldots + 1783 \times 0{,}02) + \sum_{ФОРМОТЕРОЛ_ТУРБУХАЛЕР} (1355 \times 0{,}0001 + \ldots + 8556 \times 0{,}055) = 1\,072$ руб.

$Cost_{ПЭ_ИЗИХЕЙЛЕР+АЭРОЛАЙЗЕР(ВЗРОСЛЫЕ)} = \sum_{БУДЕСОНИД_ИЗИХЕЙЛЕР} (1664 \times 0{,}01 + \ldots + 1783 \times 0{,}02) + \sum_{ФОРМОТЕРОЛ_АЭРОЛАЙЗЕР} (15432 \times 0{,}0001 + \ldots + 8556 \times 0{,}055) = 1\,018$ руб.

$Cost_{ПЭ_ИЗИХЕЙЛЕР+ИНХАЛЕР_CDM(ВЗРОСЛЫЕ)} = \sum_{БУДЕСОНИД_ИЗИХЕЙЛЕР} (1664 \times 0{,}01 + \ldots + 1783 \times 0{,}02) + \sum_{ФОРМОТЕРОЛ_ИНХАЛЕР\,CDM} (15432 \times 0{,}0001 + \ldots + 2702 \times 0{,}055) = 1\,492$ руб.

$Cost_{ПЭ_ИЗИХЕЙЛЕР+АТИМОС(ВЗРОСЛЫЕ)} = \sum_{БУДЕСОНИД_ИЗИХЕЙЛЕР} (1664 \times 0{,}01 + \ldots + 1783 \times 0{,}02) + \sum_{ФОРМОТЕРОЛ_АТИМОС} (15432 \times 0{,}00055 + \ldots + 8556 \times 0{,}055) = 1\,059$ руб.

Сценарий 2. (5 ступень GINA):

$Cost_{ПЭ_ИЗИХЕЙЛЕР+ИЗИХЕЙЛЕР(ДЕТИ)} = \sum_{БУДЕСОНИД_ИЗИХЕЙЛЕР} (13\times0{,}01+\ldots+1783\times0{,}02) + \sum_{ФОРМОТЕРОЛ_ИЗИХЕЙЛЕР} (15432\times0{,}0001+\ldots+8556\times0{,}055) + \sum_{ОМАЛИЗУМАБ} (1896\times0{,}0055+\ldots+730\times0{,}0055) = 1\,656$ руб.

$Cost_{ПЭ_ИЗИХЕЙЛЕР+ТУРБУХАЛЕР(ДЕТИ)} = \sum_{БУДЕСОНИД_ИЗИХЕЙЛЕР}(13\times0{,}01+\ldots+1783\times0{,}02) + \sum_{ФОРМОТЕРОЛ_ТУРБУХАЛЕР}(1355\times0{,}0001+\ldots+8556\times0{,}055) + \sum_{ОМАЛИЗУМАБ} (1896\times0{,}0055+\ldots+730\times0{,}0055) = 1\,717$ руб.

$Cost_{ПЭ_ИЗИХЕЙЛЕР+АЭРОЛАЙЗЕР(ДЕТИ)} = \sum_{БУДЕСОНИД_ИЗИХЕЙЛЕР} (13\times0{,}01+\ldots+1783\times0{,}02) + \sum_{ФОРМОТЕРОЛ_АЭРОЛАЙЗЕР} (15432\times0{,}0001+\ldots+8556\times0{,}055) + \sum_{ОМАЛИЗУМАБ} (1896\times0{,}0055+\ldots+730\times0{,}0055) = 1\,663$ руб.

$Cost_{ПЭ_ИЗИХЕЙЛЕР+ИЗИХЕЙЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)} = \sum_{БУДЕСОНИД_ИЗИХЕЙЛЕР} (1664 \times 0{,}01 +\ldots+ 1783\times0{,}02) + \sum_{ФОРМОТЕРОЛ_ИЗИХЕЙЛЕР} (15432\times0{,}0001+\ldots+8556\times0{,}055) + \sum_{ОМАЛИЗУМАБ} (1896\times0{,}0055+\ldots+730\times0{,}0055) \times 0{,}5 + \sum_{РЕСЛИЗУМАБ} (15617\times0{,}0055 + \ldots+ 624\times0{,}0055) \times 0{,}5 = 1\,894$ руб.

$Cost_{ПЭ_ИЗИХЕЙЛЕР+ТУРБУХАЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)} = \sum_{БУДЕСОНИД_ИЗИХЕЙЛЕР}(1664\times0{,}01+\ldots+1783\times0{,}02) + \sum_{ФОРМОТЕРОЛ_ТУРБУХАЛЕР}(1355\times0{,}0001+\ldots+8556\times0{,}055) \sum_{ОМАЛИЗУМАБ} (1896\times0{,}0055+\ldots+730\times0{,}0055) \times 0{,}5 + \sum_{РЕСЛИЗУМАБ} (15617\times0{,}0055 + \ldots+ 624\times0{,}0055) \times 0{,}5 = 1\,955$ руб.

$Cost_{ПЭ_ИЗИХЕЙЛЕР+АЭРОЛАЙЗЕР(ВЗРОСЛЫЕ)} = \sum_{БУДЕСОНИД_ИЗИХЕЙЛЕР} (1664\times0{,}01 +\ldots+ 1783\times0{,}02) + \sum_{ФОРМОТЕРОЛ_АЭРОЛАЙЗЕР} (15432\times0{,}0001+\ldots+8556\times0{,}055) \sum_{ОМАЛИЗУМАБ} (1896\times0{,}0055+\ldots+730\times0{,}0055) \times 0{,}5 + \sum_{РЕСЛИЗУМАБ} (15617\times0{,}0055 + \ldots+ 624\times0{,}0055) \times 0{,}5 = 1\,902$ руб.

$Cost_{ПЭ_ИЗИХЕЙЛЕР+ИНХАЛЕР_CDM(ВЗРОСЛЫЕ)} = \sum_{БУДЕСОНИД_ИЗИХЕЙЛЕР} (1664\times0{,}01 +\ldots+1783\times0{,}02) + \sum_{ФОРМОТЕРОЛ_ИНХАЛЕР\ CDM}(15432\times0{,}0001+\ldots+2702\times0{,}055) \sum_{ОМАЛИЗУМАБ} (1896\times0{,}0055+\ldots+730\times0{,}0055) \times 0{,}5 + \sum_{РЕСЛИЗУМАБ} (15617\times0{,}0055 + \ldots+ 624\times0{,}0055) \times 0{,}5 = 2\,376$ руб.

$Cost_{ПЭ_ИЗИХЕЙЛЕР+АТИМОС(ВЗРОСЛЫЕ)} = \sum_{БУДЕСОНИД_ИЗИХЕЙЛЕР}(1664\times0{,}01+\ldots+1783\times 0{,}02) + \sum_{ФОРМОТЕРОЛ_\ АТИМОС} (15432\times0{,}00055+\ldots+8556\times0{,}055) \sum_{ОМАЛИЗУМАБ} (1896\times0{,}0055+\ldots+730\times0{,}0055) \times 0{,}5 + \sum_{РЕСЛИЗУМАБ} (15617\times0{,}0055 + \ldots+ 624\times0{,}0055) \times 0{,}5 = 1\,943$ руб.

Как видно из расчетов, Изихейлеры обладают меньшими или сопоставимыми суммами затрат на компенсацию побочных эффектов.

Анализ затрат, связанных с временной нетрудоспособностью

Анализ затрат, связанных с временной нетрудоспособностью был проведен только для субсценария 1.2. по формулам (15) и (16) с применением данных Демко И.В. и соавт. [16] о числе дней временной нетрудоспособности при различном уровне контроля БА:

$Cost_{ВН_ИЗИХЕЙЛЕР(ДЕТИ)}$ = 1118×0,8×1718× (77×0 + 22,7×5,7 + 0,3×11,4 + …+ 75,1×0 +24,5×5,7 + 0,28×11,4)/100×52= 3 764 руб.

$Cost_{ВН_ТУРБУХАЛЕР(ДЕТИ)}$ = 1118×0,8×1718× (70×0 + 29,5×5,7 + 0,5×11,4 + …+ 66,7×0 +32,6×5,7 + 0,7×11,4)/100×52 = 5 049 руб.

$Cost_{ВН_ИЗИХЕЙЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)}$ = 1118×0,8×1718× (77×0 + 22,7×11,4 + 0,3×22,8 + …+ 75,1×0 +24,5×11,4+ 0,28×22,8)/100×52= 7 499 руб.

$Cost_{ВН_ТУРБУХАЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)}$ = 1118×0,8×1718× (70×0 + 29,5×5,7 + 0,5×11,4 + …+ 66,7×0 +32,6×11,4 + 0,7×22,8)/100×52 = 10 061 руб.

Оценка представленных результатов, показала, что применение Изихейлеров для доставки будесонида характеризуется меньшей суммой затрат, связанных с временной нетрудоспособностью, по сравнению с применением Турбухалера, как у взрослых, так и детей, страдающих легкой степенью тяжести БА.

После расчета всех необходимых видов затрат, полученные данные были просуммированы по формуле (17) для каждого из сценариев:

Субсценарий 1.1. (старт терапии, 2 ступень GINA):

$Cost_{ОБЩИЕ_ИЗИХЕЙЛЕР(ДЕТИ)}$ = 1522 + 127 + 11300 + 2047 + 180 = 15 205 руб.

$Cost_{ОБЩИЕ_ТУРБУХАЛЕР(ДЕТИ)}$ = 1729 + 127 + 12244 + 2047 + 213 = 16 816 руб.

$Cost_{ОБЩИЕ_ИЗИХЕЙЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)}$ = 3103 + 127 + 8141 + 685 + 516 = 12 994 руб.

$Cost_{ОБЩИЕ_ТУРБУХАЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)}$ = 3458 + 127 + 8452 + 685 + 606 = 13 786 руб.

Субсценарий 1.2. (2 ступень GINA):

$Cost_{ОБЩИЕ_ИЗИХЕЙЛЕР(ДЕТИ)}$ = 1944 + 156 + 26082 + 685 + 180 + 3764= 32 810 руб.

$Cost_{ОБЩИЕ_ТУРБУХАЛЕР(ДЕТИ)}$ = 1659 + 166 + 34789 + 685 + 213 + 5049 = 42 561 руб.

$Cost_{ОБЩИЕ_ИЗИХЕЙЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)}$ = 3472 + 156 + 14463 + 685 + 516 + 7499 = 26 791 руб.

$Cost_{ОБЩИЕ_ТУРБУХАЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)}$ = 2872 + 166 + 19280 + 685 + 606 + 10061 = 33 670 руб.

Общие затраты без учета затрат на временную нетрудоспособность составили: 29 047 руб. и 37 512 руб. при применении у детей Изихейлера и Турбухалера, соответственно, 19 292 руб. и 23 609 руб. при использовании Изихейлера и Турбухалера, соответственно, у взрослых.

Сценарий 2. (3 ступень GINA):

$Cost_{ОБЩИЕ_ИЗИХЕЙЛЕР+ИЗИХЕЙЛЕР(ДЕТИ)}$ = 11200 + 195 + 46423 + 685 + 675 = 59 178 руб.

$Cost_{ОБЩИЕ_ИЗИХЕЙЛЕР+ТУРБУХАЛЕР(ДЕТИ)}$ = 10427 + 195 + 58764 + 685 + 736 = 70 807 руб.

$Cost_{ОБЩИЕ_ИЗИХЕЙЛЕР+АЭРОЛАЙЗЕР(ДЕТИ)}$ = 10659 + 195 + 58764 + 685 + 682 = 70 984 руб.

$Cost_{ОБЩИЕ_ИЗИХЕЙЛЕР+ИЗИХЕЙЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)}$ = 14303 + 195 + … + 1011 = 42 768 руб.

$Cost_{ОБЩИЕ_ИЗИХЕЙЛЕР+ТУРБУХАЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)} = 13531 + 195 + \ldots + 1072 = 45\,086$ руб.

$Cost_{ОБЩИЕ_ИЗИХЕЙЛЕР+АЭРОЛАЙЗЕР(ВЗРОСЛЫЕ)} = 13726 + 195 + \ldots + 1018 = 45\,236$ руб.

$Cost_{ОБЩИЕ_ИЗИХЕЙЛЕР+ИНХАЛЕР\ CDM(ВЗРОСЛЫЕ)} = 13719 + 195 + \ldots + 1492 = 45\,695$ руб.

$Cost_{ОБЩИЕ_ИЗИХЕЙЛЕР+АТИМОС(ВЗРОСЛЫЕ)} = 13568 + 195 + \ldots + 1059 = 45\,111$ руб.

Сценарий 2. (4 ступень GINA):

$Cost_{ОБЩИЕ_ИЗИХЕЙЛЕР+ИЗИХЕЙЛЕР(ДЕТИ)} = 14303 + 469 + 46423 + 685 + 675 = 62\,555$ руб.

$Cost_{ОБЩИЕ_ИЗИХЕЙЛЕР+ТУРБУХАЛЕР(ДЕТИ)} = 13531 + 469 + 58764 + 685 + 736 = 74\,183$ руб.

$Cost_{ОБЩИЕ_ИЗИХЕЙЛЕР+АЭРОЛАЙЗЕР(ДЕТИ)} = 13762 + 469 + 58764 + 685 + 682 = 74\,361$ руб.

$Cost_{ОБЩИЕ_ИЗИХЕЙЛЕР+ИЗИХЕЙЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)} = 15855 + 469 + \ldots + 1011 = 47\,371$ руб.

$Cost_{ОБЩИЕ_ИЗИХЕЙЛЕР+ТУРБУХАЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)} = 15082 + 469 + \ldots + 1072 = 54\,462$ руб.

$Cost_{ОБЩИЕ_ИЗИХЕЙЛЕР+АЭРОЛАЙЗЕР(ВЗРОСЛЫЕ)} = 15313 + 469 + \ldots + 1018 = 54\,639$ руб.

$Cost_{ОБЩИЕ_ИЗИХЕЙЛЕР+ИНХАЛЕР\ CDM(ВЗРОСЛЫЕ)} = 15271 + 469 + \ldots + 1492 = 55\,071$ руб.

$Cost_{ОБЩИЕ_ИЗИХЕЙЛЕР+АТИМОС(ВЗРОСЛЫЕ)} = 15119 + 469 + \ldots + 1059 = 54\,487$ руб.

Сценарий 2. (5 ступень GINA):

$Cost_{ОБЩИЕ_ИЗИХЕЙЛЕР+ИЗИХЕЙЛЕР(ДЕТИ)} = 15855 + 683 + 865727 + \ldots + 1656 = 931\,028$ руб.

$Cost_{ОБЩИЕ_ИЗИХЕЙЛЕР+ТУРБУХАЛЕР(ДЕТИ)} = 15082 + 683 + 865727 + \ldots + 1717 = 942\,657$ руб.

$Cost_{ОБЩИЕ_ИЗИХЕЙЛЕР+АЭРОЛАЙЗЕР(ДЕТИ)} = 15313 + 683 + 865727 + \ldots + 1663 = 942\,835$ руб.

$Cost_{ОБЩИЕ_ИЗИХЕЙЛЕР+ИЗИХЕЙЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)} = 23952 + 683 + \ldots + 1894 = 771\,166$ руб.

$Cost_{ОБЩИЕ_ИЗИХЕЙЛЕР+ТУРБУХАЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)} = 22406 + 683 + \ldots + 1955 = 777\,484$ руб.

$Cost_{ОБЩИЕ_ИЗИХЕЙЛЕР+АЭРОЛАЙЗЕР(ВЗРОСЛЫЕ)} = 22869 + 683 + \ldots + 1902 = 777\,893$ руб.

$Cost_{ОБЩИЕ_ИЗИХЕЙЛЕР+ИНХАЛЕР\ CDM(ВЗРОСЛЫЕ)} = 22784 + 683 + \ldots + 2376 = 778\,282$ руб.

$Cost_{ОБЩИЕ_ИЗИХЕЙЛЕР+АТИМОС(ВЗРОСЛЫЕ)} = 22481 + 683 + \ldots + 1943 = 777\,547$ руб.

С помощью полученных значений на заключительном этапе были построены две пирамиды затрат для взрослой и детской популяции, позволяющие сравнить количество денежных средств, необходимое при терапии с использованием Изихейлеров и других ингаляторов на каждой из пяти ступеней БА. При этом для других ингаляторов общие затраты были указаны в виде диапазона, без перечисления конкретных устройств (рисунки 55, 56). Все затраты указаны на одного пациента за один год, при этом непрямые затраты (2 ступень) не учитываются, так как не были рассчитаны для других ступеней терапии БА, в виду отсутствия данных.

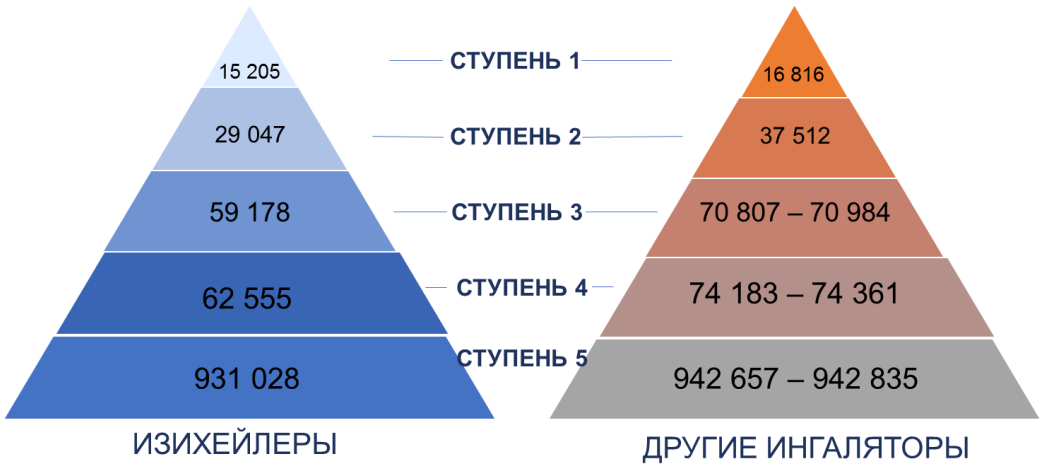


Рисунок 55 – Пирамида затрат на лечение детей на 1 пациента за 1 год, руб.

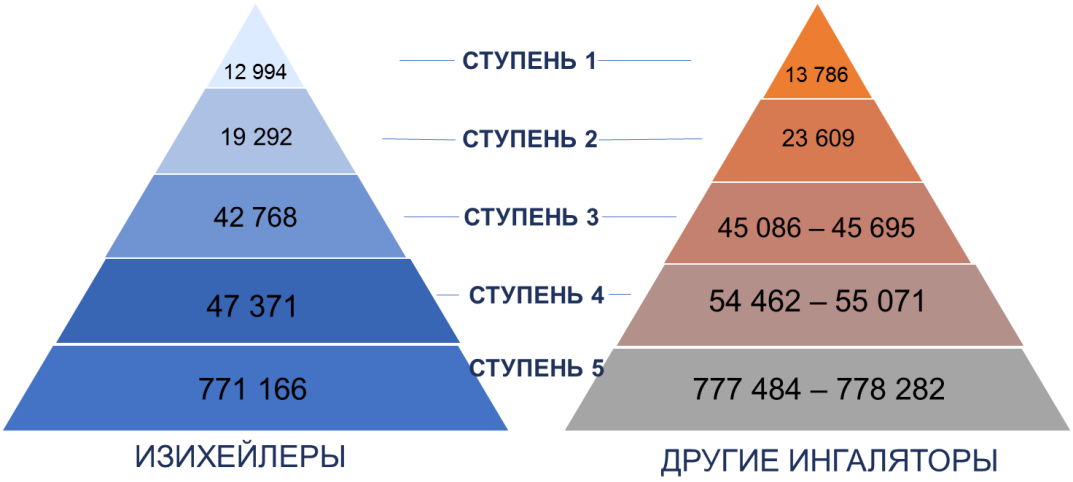


Рисунок 56 – Пирамида затрат на лечение взрослых на 1 пациента за 1 год, руб.

Представленные рисунки демонстрируют, что терапия БА с использованием Изихейлеров, как у взрослых, так и у детей, на каждой из пяти ступеней GINA характеризуется значительно меньшими затратами по сравнению с применением других ингаляционных устройств [26, 35, 36, 62]. Кроме того, полученные результаты свидетельствуют об увеличении затрат с увеличением объема терапии и ухудшении течения заболевания.

5.3. Проведение анализа «затраты-эффективность» и анализа чувствительности при применении Изихейлеров

Анализ «затраты-эффективность» был выполнен для каждого из сценариев на основании рассчитанных ранее показателей QALY и общих затрат, с помощью формулы (18):

Субсценарий 1.1. (старт терапии, 2 ступень GINA):

$CER_{ИЗИХЕЙЛЕР(ДЕТИ)}$ = 15205/0,89 = 17 085 руб.

$CER_{ТУРБУХАЛЕР(ДЕТИ)}$ = 16816/0,88 = 19 109 руб.

$CER_{ИЗИХЕЙЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)}$ = 12994/0,89 = 14 600 руб.

$CER_{ТУРБУХАЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)}$ = 13786/0,88 = 15 666 руб.

Субсценарий 1.2. (2 ступень GINA):

$CER_{ИЗИХЕЙЛЕР(ДЕТИ)}$ = 29047/0,92 = 31 573 руб.

$CER_{ТУРБУХАЛЕР(ДЕТИ)}$ = 37512/0,89 = 42 148 руб.

$CER_{ИЗИХЕЙЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)}$ = 12994/0,93 = 20 827 руб.

$CER_{ТУРБУХАЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)}$ = 13786/0,92 = 25 584 руб.

Сценарий 2. (3 ступень GINA):

$CER_{ИЗИХЕЙЛЕР+ИЗИХЕЙЛЕР(ДЕТИ)}$ = 59178/0,94 = 62 955 руб.

$CER_{ИЗИХЕЙЛЕР+ТУРБУХАЛЕР(ДЕТИ)}$ = 70807/0,93 = 76 136 руб.

$CER_{ИЗИХЕЙЛЕР+АЭРОЛАЙЗЕР(ДЕТИ)}$ = 70984/0,93 = 76 327 руб.

$CER_{ИЗИХЕЙЛЕР+ИЗИХЕЙЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)}$ = 42768/0,87 = 49 159 руб.

$CER_{ИЗИХЕЙЛЕР+ТУРБУХАЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)}$ = 45086/0,86 = 52 425 руб.

$CER_{ИЗИХЕЙЛЕР+АЭРОЛАЙЗЕР(ВЗРОСЛЫЕ)}$ = 45263/0,86 = 52 632 руб.

$CER_{ИЗИХЕЙЛЕР+ИНХАЛЕР\ CDM(ВЗРОСЛЫЕ)}$ = 45695/0,86 = 53 133 руб.

$CER_{ИЗИХЕЙЛЕР+АТИМОС\ (ВЗРОСЛЫЕ)}$ = 45111/0,86 = 52 454 руб.

Сценарий 2. (4 ступень GINA):

$CER_{ИЗИХЕЙЛЕР+ИЗИХЕЙЛЕР(ДЕТИ)}$ = 62555/0,94 = 66 547 руб.

$CER_{ИЗИХЕЙЛЕР+ТУРБУХАЛЕР(ДЕТИ)}$ = 74183/0,93 = 79 767 руб.

$CER_{ИЗИХЕЙЛЕР+АЭРОЛАЙЗЕР(ДЕТИ)}$ = 74361/0,93 = 79 958 руб.

$CER_{ИЗИХЕЙЛЕР+ИЗИХЕЙЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)}$ = 47371/0,87 = 54 450 руб.

$CER_{ИЗИХЕЙЛЕР+ТУРБУХАЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)}$ = 54462/0,86 = 63 328 руб.

$CER_{ИЗИХЕЙЛЕР+АЭРОЛАЙЗЕР(ВЗРОСЛЫЕ)}$ = 54639/0,86 = 63 534 руб.

$CER_{ИЗИХЕЙЛЕР+ИНХАЛЕР\ CDM(ВЗРОСЛЫЕ)}$ = 55071/0,86 = 64 036 руб.

CER $_{\text{ИЗИХЕЙЛЕР+АТИМОС (ВЗРОСЛЫЕ)}}$ = 54487/0,86 = 63 357 руб.

Сценарий 2. (5 ступень GINA):

CER $_{\text{ИЗИХЕЙЛЕР+ИЗИХЕЙЛЕР(ДЕТИ)}}$ = 931028/0,94 = 990 456 руб.

CER $_{\text{ИЗИХЕЙЛЕР+ТУРБУХАЛЕР(ДЕТИ)}}$ = 942657/0,93 = 1 013 610 руб.

CER $_{\text{ИЗИХЕЙЛЕР+АЭРОЛАЙЗЕР(ДЕТИ)}}$ = 942835/0,93 = 1 013 801 руб.

CER $_{\text{ИЗИХЕЙЛЕР+ИЗИХЕЙЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)}}$ = 771166/0,87 = 886 398 руб.

CER $_{\text{ИЗИХЕЙЛЕР+ТУРБУХАЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)}}$ = 777484/0,86 = 904 052 руб.

CER $_{\text{ИЗИХЕЙЛЕР+АЭРОЛАЙЗЕР(ВЗРОСЛЫЕ)}}$ = 777893/0,86 = 904 527 руб.

CER $_{\text{ИЗИХЕЙЛЕР+ИНХАЛЕР CDM(ВЗРОСЛЫЕ)}}$ = 778282/0,86 = 904 979 руб.

CER $_{\text{ИЗИХЕЙЛЕР+АТИМОС (ВЗРОСЛЫЕ)}}$ = 777547/0,86 = 904 124 руб.

Полученные результаты были объединены и представлены в виде таблицы, которая позволяет единовременно сравнить затраты на достижение одной единицы эффективности на одного пациента за один год, выраженной значениями QALY при применении Изихейлеров и других ингаляторов на каждой из ступеней терапии БА для двух возрастных категорий пациентов (таблица 35).

Таблица 35 – Результаты анализа «затраты-эффективность», руб.

Устройство		**Субсценарий 1.1.**	**Субсценарий 1.2.**	**Сценарий 2.**		
		Старт терапии (2 ступень)	**2 ступень**	**3 ступень**	**4 ступень**	**5 ступень**
Дети	**Изихейлер**	17 085	31 573	62 955	66 547	990 456
	Турбухалер	19 109	42 148	76 136	79 767	1 013 610
	Аэролайзер			76 327	79 958	1 013 801
Взрослые	**Изихейлер**	14 600	20 827	49 159	54 450	886 398
	Турбухалер	15 666	25 584	52 425	63 328	904 052
	Аэролайзер			52 632	63 534	904 527
	Инхалер CDM			53 133	64 036	904 979
	Атимос			52 454	63 357	904 124

В ходе анализа «затраты-эффективность» было установлено, что схемы лечения БА с применением Изихейлеров являются доминантными и характеризуются наименьшими затратами за единицу эффективности QALY на каждой из пяти ступеней терапии БА, как у взрослых, так и детей [118, 119, 125-127].

Для определения устойчивости, полученных результатов анализа «затраты-эффективность» был осуществлен многофакторный анализ чувствительности. В

связи с тем, что наиболее затратной является пятая ступень терапии БА, влияние единовременного изменения стоимости ингаляторов, оказания амбулаторно-поликлинической, стационарной и скорой медицинской помощи было оценено для второго сценария (5 ступень GINA) среди взрослых пациентов. В качестве регионов сравнения были отобраны: Ивановская, Ульяновская, Новосибирская и Сахалинская области, Ямало-Ненецкий автономный округ и г. Санкт-Петербург. Помимо стоимости ЛС, доставляемых с помощью Изихейлеров и других устройств, учитывались цены на моноклональные антитела. Были использованы предельные допустимые оптовые цены с НДС, приведенные в соответствующих реестрах ЖНВЛП субъектов РФ. По итогам анализа чувствительности была построена диаграмма, отражающая значения коэффициента «затраты-эффективность» по критерию QALY для каждой схемы терапии (рисунок 57).

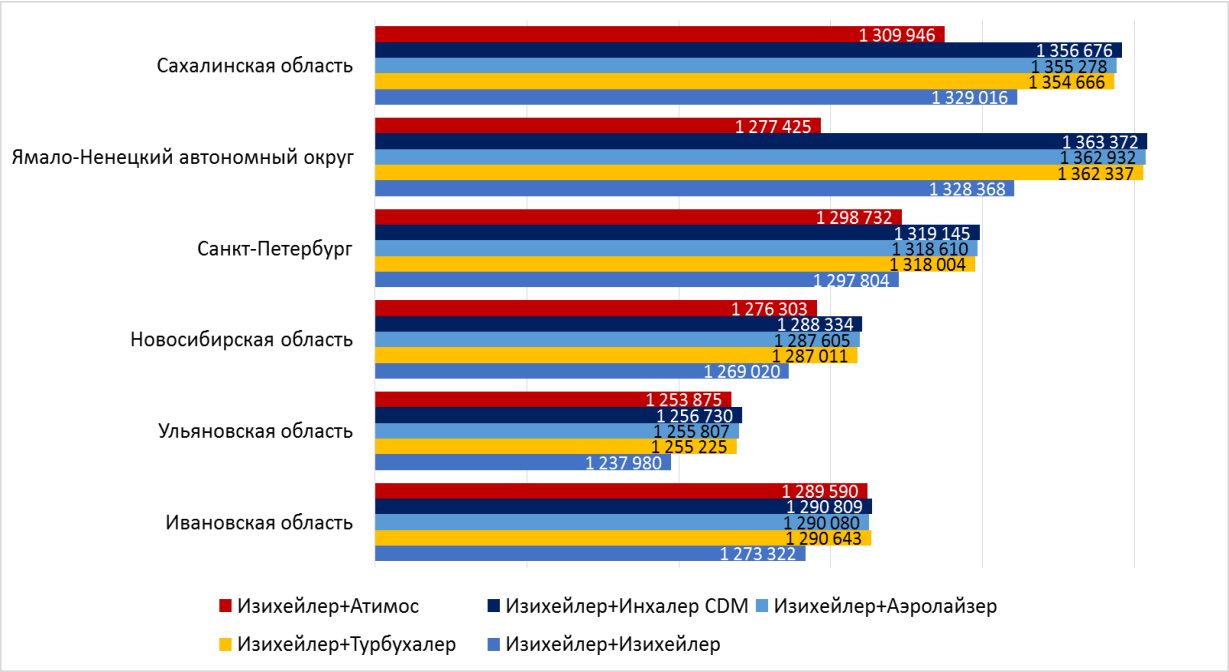


Рисунок 57 – Результаты анализа чувствительности, взрослые, руб.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что даже при изменении профиля затрат, комбинированная терапия БА с помощью Изихейлеров остается доминантной и характеризуется наименьшими затратами за единицу эффективности QALY по сравнению с использованием в качестве второго ингалятора Турбухалера, Аэролайзера, Инхалера CDM или Атимоса.

5.4. Результаты анализа «влияния на бюджет» терапии больных бронхиальной астмой с использованием Изихейлеров

На следующем этапе настоящего ФЭКИ для всесторонней оценки влияния переключения пациентов с Изихейлера на другие ингаляционные устройства был выполнен анализ «влияния на бюджет» на каждой из ступеней терапии БА, с учетом возраста пациентов. С этой целью, было определено количество взрослых и детей, страдающих БА различной тяжести, которым потенциально могут быть назначены Изихейлеры в виде монотерапии ИГКС (будесонид) или нефиксированной комбинации ИГКС+ДДБА (будесонид+формотерол) (рисунок 58).

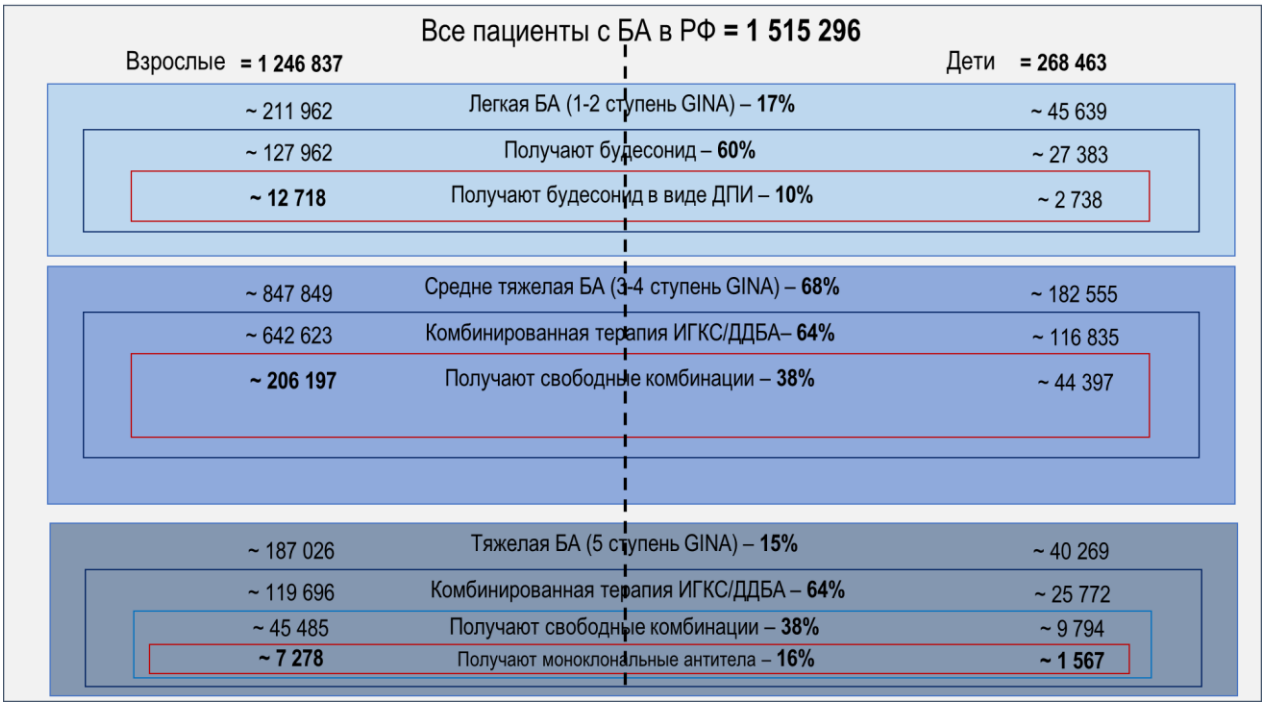


Рисунок 58 – Результаты определение числа пациентов, страдающих БА

Как видно из рисунка 58, число пациентов определялось последовательно, опираясь на данные, представленные в первой главе. Учитывая нехватку данных о распределении пациентов между первой и второй, а также третьей и четвертой ступенями БА, было сделано допущение о том, что равное количество больных, страдающих легкой и средне тяжелой БА используют соответствующий объем терапии. Соответственно, число взрослых пациентов на первой и второй ступенях GINA составляет по 6 359 человек, а на четвертой и третьей по 103 098 человек.

После определения популяции пациентов, используя формулу (19) была рассчитана величина экономического эффекта от назначения в качестве устройства доставки Изихейлера (субсценарий 1.1.) или переключения больных БА с Изихейлеров на использование других ингаляторов (субсценарий 1.2, сценарий 2.). В рамках анализа был проанализирован временной интервал использования сравниваемых альтернатив один год. При этом подразумевалось, что 100% пациентов переходят на использование Изихейлера или наоборот применяют другие устройства, что позволило оценить максимальную экономию или ущерб [116, 117, 124]. В случае, если устройств было несколько (сценарий 2), доли между ними распределялись равномерно:

Субсценарий 1.1. (старт терапии, 2 ступень GINA) – перевод на Изихейлер:

$BIA_{ИЗИХЕЙЛЕР(ДЕТИ)}$= 16816×1369 - 15205×1369 = 2 205 330 руб.

$BIA_{ИЗИХЕЙЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)}$= 13786×6359 - 12994×6359 = 5 034 459 руб.

Субсценарий 1.2. (2 ступень GINA) – переключение с Изихейлера на Турбухалер:

$BIA_{ТУРБУХАЛЕР(ДЕТИ)}$= 29047×1369 - 37512×1369 = -11 589 575 руб.

$BIA_{ТУРБУХАЛЕР(ВЗРОСЛЫЕ)}$= 19292×6359 - 23609×6359 = -27 450 119 руб.

Сценарий 2. (3 ступень GINA) – переключение с Изихейлеров на смешанные устройства доставки:

$BIA_{ИЗИХЕЙЛЕР+N(ДЕТИ)}$= 59178×22199 - (70807×11099+70984×11099) = -260 113 387 руб.

$BIA_{ИЗИХЕЙЛЕР+N(ВЗРОСЛЫЕ)}$ = 42768×103098 - (45086×25775 + 45263×25775 + 45695×25775 + 45111×25775) = -259 839 479

Сценарий 2. (4 ступень GINA) – переключение с Изихейлеров на смешанные устройства доставки:

$BIA_{ИЗИХЕЙЛЕР+N(ДЕТИ)}$= 62555×22199 - (74183×11099 +74361×11099) = -260 113 387 руб.

$BIA_{ИЗИХЕЙЛЕР+N (ВЗРОСЛЫЕ)}$= 47371×103098 - (54462×25775 + 54639×25775 + 55071×25775 + 54487×25775 + 15205×25775) = -751 978 769

Сценарий 2. (5 ступень GINA) – переключение с Изихейлеров на смешанные устройства доставки:

$BIA_{ИЗИХЕЙЛЕР+N(ДЕТИ)}$ = 931028×1567 + (942657×782 + 942835×782) = -18 360 945

$BIA_{ИЗИХЕЙЛЕР+N(ВЗРОСЛЫЕ)}$ = 771166×7278 + (777484×1819 + 777893×1819 + 778282×1819 + 777547×1819) = -48 289 772 руб.

Представленные результаты доказывают выдвинутые перед началом ФЭКИ гипотезы:

1. достижение приверженности к терапии у пациентов с впервые установленным диагнозом сокращает количество потребляемых ресурсов здравоохранения (субсценарий 1.1.) – назначение 1 369 детям и 6 359 взрослым будесонида, доставляемого через Изихейлер приводит к экономии бюджетных средств в размере 2,2 млн. и 5 млн. руб., соответственно;

2. несогласованное переключение пациентов, достигающих контроля БА приводит к увеличению расходов на лечение заболевания (субсценарий 1.2.) – перевод 1 369 детей и 6 359 взрослых пациентов с будесонида Изихейлер на Турбухалер характеризуется дополнительными затратами в размере 11,5 и 27,4 млн. руб.;

3. переключение больных, получающих нефиксированные комбинации из одного типа устройств на два разных ингалятора способствуют повышению затрат на терапию БА (сценарий 2) – замена получения формотерола через Изихейлер в свободной комбинации будесонид+формотерол (Изихейлер + Изихейлер) на другое устройство (Изихейлер + Турбухалер, Аэролайзер, Инхалер CDM или Атимос) у 22 199 детей и 103 098 взрослых, требующих терапии третьей и четвертой ступени приводит к дополнительным тратам бюджетных средств в размере 260,1 и 259,8 млн. руб., а также 260,1 и 751,9 млн. руб., соответственно. Замена ингалятора на пятой ступени GINA характеризуется объемом дополнительных денежных средств 18,3 и 48,2 млн. руб. для 1 567 детей и 7 278 взрослых пациентов, соответственно.

Таким образом, результаты проведенного ФЭКИ убедительно демонстрируют фармакоэкономическую целесообразность применения Изихейлеров в лечении пациентов, страдающих БА различной степени тяжести.

5.5. Разработка мультисценарной аналитической модели принятия решений сравнительной фармакоэкономической оценки преимуществ применения Изихейлеров при бронхиальной астме

Проведенные методы фармакоэкономического анализа были использованы для построения АМПР сравнительной фармакоэкономической оценки применения Изихейлеров и других ингаляционных устройств доставки ЛС. АМПР имеет следующую структуру, представленную в таблице 36.

Таблица 36 – Структура АМПР

Раздел	Описание
Титульный лист – «СТАРТ»	Название исследования, краткая характеристика ФЭКИ
Описание	Навигация по модели (инструкция по управлению и описание дизайна ФЭКИ)
Навигационное управление	Быстрая навигация по страницам – наличие кнопок управления, а также кнопок со справочной информацией, возможность установления параметров по умолчанию или обнуления всех данных
Логико-математический аппарат	Набор логических и математических функций, соответствующих модели «дерево решений» и модели Маркова
Вводные данные	Способ и режим дозирования ЛС, цены ЛС за упаковку, выбор региона и количества пациентов, ввод затрат на оказание различных видов медицинской помощи, компенсации побочных эффектов, ввод частоты проявления побочных эффектов и потребления ресурсов здравоохранения
Результаты анализа	Результаты анализа затрат, «затраты-эффективность» и «влияния на бюджет»
Анализ чувствительности	Оценка степени устойчивости результатов к изменению вводных данных
Список литературы	Источники данных – КИ, методологические разработки, Стандарты лечения БА, реестр цен ЖНВЛП и др.

В соответствии с таблицей, основополагающим элементом АМПР является используемый логико-математический аппарат, который основываясь на вводимых пользователем данных (раздел «вводные данные»), позволяет получать автоматически изменяющиеся от введенных параметров результаты ФЭКИ (раздел «Результаты анализа»).

Для ввода данных по каждому из сравниваемых ингаляторов предусмотрены соответствующие поля. АМПР позволяет пользователю, как самостоятельно («вручную»), так и с помощью «выпадающего» списка доступных значений задавать необходимые параметры модели.

К изменяемым данным в модели относятся:

- стоимость медицинских услуг и фармакотерапии
- режим дозирования и стоимость ЛС, доставляемых с помощью Изихейлеров и других ингаляторов
- режим дозирования и стоимость ЛС дополнительной терапии (моноклональные антитела, КДБА, ПГКС)
- кратность назначения ЛС и медицинских услуг
- стоимость компенсации обострений и побочных эффектов
- частота возникновения побочных эффектов и возможных исходов обострений
- регион проведения исследования
- число и доля пациентов.

К неизменяемым данным относятся:

- постоянные – форма выпуска и данные об эффективности ЛС, доставляемых через Изихейлер и другие устройства
- изменяющиеся автоматически в зависимости от введенных параметров – результаты анализа затрат, результаты анализа «затраты – эффективность», результаты анализа «влияния на бюджет», результаты анализа чувствительности, выводы.

Кроме того, АМПР способна экстраполировать полученные в ходе исследования данные на уровень региона или медицинской организации, путем изменения количества пациентов в соответствующем окне, а также стоимости оказания медицинских услуг и тарифов компенсации побочных эффектов. АМПР учитывает десять различных моделей пациентов, зависящих от степени тяжести течения БА, объема требуемой терапии, возраста, начала или продолжения приема ингаляционных ЛС. Модель включает семь схем сравнения лечения заболевания с помощью двух ЛС, доставляемых из пяти устройств для ингаляции (будесонид: Изихейлер, будесонид Турбухалер, будесонид+формотерол:

Изихейлер + Изихейлер, Изихейлер + Турбухалер/Аэролайзер/Инхалер CDM/Атимос). Все вышеизложенные функции АМПР проиллюстрированы в приложении Е.

Таким образом, данная фармакоэкономическая модель является визуализированным представлением результатов проведенного исследования. Она упрощает оценку лечения взрослых и детей, страдающих БА различной степени тяжести, облегчает выбор системы доставки ЛС в условиях ограниченного бюджета, а также позволяет пользователю моделировать ситуацию в режиме реального времени и поддерживать актуальность полученных данных.

Выводы к главе 5

На основании данных проведенного информационного поиска КИ Изихейлеров и других устройств доставки ЛС, в качестве критерия эффективности был выбран показатель QALY, конечные значения которого были смоделированы с учетом особенностей влияния ингаляторов на результаты терапии БА.

В ходе анализа затрат были рассчитаны прямые и непрямые затраты на лечение БА с помощью Изихейлеров и других устройств доставки для взрослых и детей, страдающих различной степенью тяжести заболевания и имеющих разный уровень контроля БА.

Выполненный анализ «затраты-эффективность» показал, что терапия БА с использованием в качестве устройства доставки ЛС Изихейлеров является доминантной для всех моделей пациентов, по сравнению с использованием других ингаляторов, характеризуясь наименьшими затратами за единицу эффективности QALY.

Анализ «влияния на бюджет» установил, что переключение пациентов, достигающих контроля при использовании Изихейлеров на другие более дешевые ингаляторы приводит к дополнительным тратам бюджетных средств, что особенно проявляется у наиболее тяжелых моделей пациентов.

По результатам ФЭКИ была разработана мультисценарная АМПР сравнительной фармакоэкономической оценки применения Изихейлеров и других ингаляционных устройств доставки ЛС при БА, демонстрирующая влияние выбора ингалятора на эффективность и затраты проводимой терапии у различных моделей пациентов.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Теоретически обобщены и проанализированы опубликованные данные отечественных и зарубежных исследователей, отражающие эпидемиологию БА, современную ступенчатую терапию заболевания (5 ступеней GINA), а также подходы к выбору ингаляционных устройств доставки ЛС. Установлено отсутствие отечественных ФЭКИ комплексной оценки влияния на эффективность терапии БА при переключении пациентов с одного типа ингалятора на другой (в зависимости от степени тяжести болезни, ступени терапии и возраста), что подтвердило актуальность разработки методических подходов к мультисценарному фармакоэкономическому моделированию.

2. Разработаны методические подходы к проведению мультисценарного фармакоэкономического моделирования применения Изихейлеров и других устройств доставки ЛС при БА. Определены два сценария и два субсценария ФЭКИ, согласно моделям пациентов в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами лечения БА. Авторские подходы включали: моделирование значений QALY (с учетом влияния комплаенса, контроля БА и частоты возникновения обострений заболевания), адаптацию методов анализа затрат, «затраты-эффективность», «влияния на бюджет», анализа чувствительности, и построение мультисценарной АМПР всесторонней сравнительной фармакоэкономической оценки применения Изихейлеров и других ингаляционных устройств в лечении БА.

3. Определены объекты ФЭКИ на основании поэтапного выполнения анализа нормативно-правовой базы, регулирующей лекарственное обеспечение больных БА, оценки ассортимента, изучения материалов ТПГГ 85 субъектов РФ, а также объемов потребления противоастматических ЛС и устройств их доставки. Для сравнения были отобраны ЛС: ИГКС будесонид, доставляемый с помощью ингаляторов Изихейлер и Турбухалер (2 ступень GINA) и свободные комбинации ИГКС+ДДБА, в которых будесонид был зарегистрирован для доставки через

Изихейлер, а формотерол через Изихейлер, Турбухалер, Аэролайзер, Инхалер CDM и ДАИ (3-5 ступень GINA).

4. Построены 3 макро- и 26- мезо- графических контуров ассортимента Изихейлеров, представленных на 25 зарубежных и отечественном фармацевтических рынках. Определена степень различия их доступности и установлено, что отечественный рынок Изихейлеров характеризуется меньшей ассортиментной, сопоставимой организационной и большей финансовой доступностью. По результатам SWOT-анализа Изихейлеров выявлено наличие у них существенных преимуществ (отсутствие необходимости координации вдоха и влияния ее скорости на эффективность терапии и др.) для использования имеющихся возможностей (применение свободных комбинаций ЛС, доставляемых с помощью одного устройства, назначение их детям и лицам пожилого возраста) и противостояния угрозам (назначение свободных комбинаций ЛС, доставляемых через разные устройства) по сравнению с другими, представленными на российском рынке ингаляторами.

5. Определены прямые и непрямые затраты на лечение БА с использованием Изихейлеров и других ингаляторов для доставки ЛС для десяти модели пациентов, страдающих БА. Терапия с использованием Изихейлеров характеризовалась наименьшими затратами в сравнении с другими схемами лечения, при этом наибольшая разница затрат (29%) отмечалась при несогласованном переключении детей, страдающих БА с Изихейлеров на другие ингаляторы.

6. В ходе анализа «затраты-эффективность» было установлено, что схемы лечения БА с применением систем доставки ЛС Изихейлер являются доминантными и характеризуются наименьшими затратами за единицу QALY по сравнению с другими ингаляторами. Анализ «влияния на бюджет» показал, что использование Изихейлеров приводит к экономии бюджетных средств, в сравнении с Аэролайзером, Инхалером CDM, Турбухалером и ДАИ. Наибольшая экономия до 260 млн. руб. и 752 млн. руб. достигается при применении на четвертой ступени GINA у детей и взрослых, соответственно (в ценах 2018 г.).

7. На основе проведенного фармакоэкономического анализа была разработана мультисценарная АМПР сравнительной фармакоэкономической оценки применения Изихейлеров и других ингаляционных устройств доставки ЛС при БА, позволяющая в условиях практического здравоохранения оценить влияние выбора ингалятора на затраты и эффективность проводимой терапии больных БА различной степени тяжести, а также провести всестороннюю оценку применения Изихейлеров у пациентов разного возраста.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Анти-IgE – моноклональные антитела к иммуноглобулину Е

АМПР – Аналитическая модель принятия решений

БА – Бронхиальная астма

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГКС – Глюкокортикостероиды

ГРЛС – Государственный реестр лекарственных средств

ГС – госпитальный сегмент

ДАИ – Дозирующий аэрозольный ингалятор

ДДБА – Длительно действующие бета-2-адреномиметики

ДИ – доверительный интервал

ДПИ – Дозирующий порошковый ингалятор

ИЛ-5 – моноклональные антитела к интерлейкину-5

ЕД – единица действия

ЖНВЛП – Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

ИГКС – Ингаляционные глюкокортикостероиды

КДБА – Коротко действующие бета-2-адреномиметики

КИ – Клинические исследования

КС – Коммерческий сегмент

ЛЛО – Льготное лекарственное обеспечение

ЛП – Лекарственный препарат

ЛС – Лекарственное средство

ЛФ – Лекарственная форма

МНН – Международное непатентованное наименование

МХБ – М-холиноблокаторы

НД – Нормативный документ

НИКА – Национальное исследование контроля астмы

ОМС – Обязательное медицинское страхование

ОНЛС – Обеспечение необходимыми лекарственными средствами

ПГКС – Пероральные глюкокортикостероиды

РФ – Российская Федерация

СМП – Скорая медицинская помощь

США – Соединенные Штаты Америки

ТН – Торговое наименование

ТПГГ – Территориальная программа государственных гарантий

ТФОМС – Территориальный фонд обязательного медицинского страхования

ФОМС – Фонд обязательного медицинского страхования

ФЭКИ – Фармакоэкономические исследования

ХОБЛ – Хроническая обструктивная болезнь легких

AIRE (The Asthma Insights and Reality) – Исследование астмы в реальной практике

AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) – Опросник качества жизни больных астмой

ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) – Анатомо-терапевтическая и химическая классификация

EQ-5D (European Quality of Life) – Европейский опросник для оценки качества жизни

GARD (Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases) – Глобальный альянс по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями

GBD (Global Burden of Disease Study) – Глобальное исследование бремени болезней

GINA (Global Initiative for Asthma) – Глобальная стратегия по лечению и профилактике бронхиальной астмы

HUI (Health Utility Index) – Индекс полезности для здоровья

ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) – Международное исследование астмы и аллергии у детей

OR (Odds ratio) – Отношение шансов

PPRI – Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information network

QALY (Quality adjusted life year) – год качественной жизни

RR (Rate ratio) – Отношение частот

SF-6D (Short Form-Six Dimensions) – Опросник качества жизни

SGRQ (St. Georges Respiratory Questionnaire) – Опросник госпиталя Св. Георгия

WHS (World Health Survey) – Всемирный опросник состояний здоровья

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, С.Н. Клинические и фармакоэкономические аспекты терапии среднетяжелой и тяжелой астмы в России / С.Н. Авдеев, Е.В. Григорьева // Качественная клиническая практика. – 2011. – № 3. – С. 2-7.
2. Авдеев, С.Н. Порошковые ингаляторы / С.Н. Авдеев // Астма и аллергия. – 2013. – № 4. – С. 3-7.
3. Авдеев, С.Н. Преимущества дозированного порошкового ингалятора Изихейлер / С.Н. Авдеев // Астма и аллергия. – 2013. – №3 – С. 22-28.
4. Авксентьева, М.В. Оценка затрат на лекарственное обеспечение больных бронхиальной астмой при различных схемах поддерживающей терапии / М.В. Авксентьева, О.М. Курбачева // Пульмонология и аллергология. – 2009. – № 4. – С. 33-37.
5. Арестова, Н.Е. Распространенность и факторы риска формирования бронхиальной астмы у детей на примере Санкт-Петербурга и Ленинградской области: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.43 / Арестова Надежда Ефимовна. – Санкт-Петербург, 2009. – 153 с.
6. Архипов, В.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА / В.В. Архипов, Е.В. Григорьева, Е.В. Гавришина // Пульмонология. – 2011. – Т. 6. – С. 87- 93.
7. Багирова, В.Л. Управление и экономика фармации: учеб. для студентов / В.Л. Багирова [и др.]; под ред. В.Л. Багировой – М.: Медицина, 2004. – 719 с.
8. Балаганская, М.А. Распространенность и структура бронхиальной астмы среди взрослого населения г. Томска: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.43 / Балаганская Марина Андреевна. – Томск, 2006. – 73 с.
9. Белевский, А.С. Наблюдательная программа “Общероссийский регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой” (пилотный проект на примере Москвы) / А.С. Белевский [и др.] // Практическая пульмонология. – 2017. – №1. – С. 7-14.
10. ГАРАНТ.РУ Информационно правовой портал. [Электронный ресурс] //

Режим доступа: http://www.garant.ru/ Загл. с экрана.

11. Геллер, Л.Н. Фармакоэкономическое обоснование эффективности использования лекарственных средств при лечении бронхиальной астмы у детей / Л.Н. Геллер, В.П. Петров, Г.Г. Раднаев // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2006. – Т.67. – № 9. – С. 68-70.
12. Государственный реестр лекарственных средств / [Электронный ресурс] // Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru / Загл. с экрана.
13. 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.
14. Грачёва, Н.Н. Контроль за организацией пациентов в рамках семи нозологий на территории Орловской области / Н.Н. Грачёва, В.С. Фисенко // Вестник Росздравнадзора. – 2011. – № 6. – С. 54-58.
15. Григорьева, Е.В. Особенности эпидемиологии, клинического течения и фармакотерапии бронхиальной астмы в Бурятии / Е.В. Григорьева // Материалы международной научной конференции, посвященной 20-летию Бурятского государственного университета. – 2015. – С. 196-198.
16. Демко, И. Бронхиальная астма: клинико-экономический аспект / И. Демко, И. Артюхов, М. Петрова // Врач. – 2007. – № 5.– С. 74-76.
17. Ермакова, И.Н. Клинико-экономический анализ длительной поддерживающей терапии комбинированными препаратами бронхиальной астмы у детей школьного возраста — жителей села / И.Н. Ермакова, С.М. Кушнир, Ю.Л. Мизерницкий // Педиатрическая фармакология. – 2011. – Т. 8. – № 4. – С. 48-54.
18. Заикина, Е.В. Анализ терапии бронхиальной астмы по данным регистра г. Рязани / Е.В. Заикина [и др.] // Материалы ежегодной научной конференции, посвященная 70-летию основанию рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. – 2013. – С. 188-189.
19. Зырянов, С.К. Фармакоэкономическая оценка терапии бронхиальной астмы

Форадилом Комби / С.К. Зырянов, Ю.Б. Белоусов // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2011. – Т. 4. – № 4. – С. 41-49.

20. Изосимов, С.В. Метод SWOT-анализа: его место в методах исследования, преимущества и недостатки / С.В. Изосимов, А.Л. Шевченко // Экономикс. – 2013. – № 2. – С. 29-34.
21. Килиманова, Е.И. Актуальность проведения фармакоэкономической оценки преимуществ применения Изихейлеров при бронхиальной астме / Килиманова Е.И., Куликов А.Ю. // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2015. – Т.3, №1. – С.73.
22. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. / Российское респираторное общество – Режим доступа: http://www. http://spulmo.ru – Загл. с экрана.
23. Колбин, А.С. Клинико-экономическое обоснование применения Ксолара (омализумаб) при бронхиальной астме / А.С. Колбин, Н.Н. Климко, Б.В. Андреев // Качественная клиническая практика. – 2008. – № 2. – С. 53-61.
24. Колбин, А.С. Фармакоэкономический анализ лечения больных тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой в России / А.С., Колбин, М.Ю., Фролов, Т.Л. Галанкин // Практическая пульмонология. – 2015. – № 4. – С. 10-17.
25. Колбин, А.С. Фармакоэкономический анализ применения тиотропия бромида (Спирива® Респимат®) в качестве дополнительной терапии у пациентов с бронхиальной астмой в Российской Федерации / А.С. Колбин [и др.] // Российский Аллергологический Журнал. – 2015. – №5. – С. 49-58.
26. Куликов, А.Ю. Фармакоэкономические аспекты эффективного лечения БА при использовании устройства Изихейлер / Куликов А.Ю., Макарова, Е.И., Белевский А.С. // Практическая пульмонология – 2015. – №2. – С.57-60.
27. Куликов, А.Ю. Фармакоэкономический анализ комбинированных ингаляционных средств для лечения бронхиальной астмы / А.Ю. Куликов, А.В. Ломакин // Качественная клиническая практика. – 2006. – Т. 2. – С. 55-59.
28. Куликов, А.Ю. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата реслизумаб в лечении тяжелой бронхиальной астмы с

эозинофильным типом воспаления дыхательных путей / А.Ю. Куликов, Е.И. Макарова [и др.] // Пульмонология. – 2018. – Т. 28. – №1. – С. 31-41.

29. Куликов, А.Ю. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата Фостер® в лечении бронхиальной астмы / А.Ю. Куликов, Е.И. Макарова // Фармакоэкономика теория и практика. – 2017. - Т. 5. – № 3. – С. 54-58.
30. Куликов, А.Ю. Фармакоэкономический анализ продолжения применения лекарственного препарата Симбикорт® Турбухалер® в режиме единого ингалятора для лечения бронхиальной астмы / А.Ю. Куликов, Е.И. Макарова // Фармакоэкономика теория и практика. – 2017. – Т. 5.-№ 3. – С. 34–43.
31. Куценко, М.А. Небулайзеры и ингаляционная терапия в пульмонологической практике / М.А. Куценко, А.Г. Чучалин // Российский медицинский журнал. – 2013. – №29. – С. 1440-1445.
32. Леликова, Е.Н. Оценка качества жизни и клинико-фармакоэкономической эффективности различных подходов к терапии бронхиальной астмы у детей: дис. … канд. мед. наук: 14.00.09 / Леликова Екатерина Николаевна. – Ростов-на-Дону, 2007 – 212 с.
33. Лопухова, В.А. Оценка технологий здравоохранения при назначении нефиксированной комбинированной противоастматической терапии у взрослых / В.А. Лопухова // Вестник Здоровье и образование в XXI веке. – 2015. – № 4. – С. 78-79.
34. Лучкевич, В.С. Основы медицинской статистики. / В.С. Лучкевич. – Санкт-Петербург: СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2014. – 32 с.
35. Макарова, Е.И. Особенности фармакоэкономической оценки применения ингаляционных лекарственных средств с помощью современных устройств доставки у больных бронхиальной астмой / Е.И. Макарова // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2016. – Т.4, №1. – С. 214.
36. Макарова, Е.И. Фармакоэкономический анализ применения различных устройств доставки лекарственных средств для лечения БА / Е.И. Макарова // Сборник тезисов XIII Международной (XXII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых – М., 2018. – С. 236.

37. Макарова, Е.И., Методология расчета QALY в фармакоэкономическом моделировании: использование опросников изучения качества жизни пациента / Е.И. Макарова, Р.И. Ягудина // Фармакоэкономика теория и практика. – 2018. – Т. 6. – № 1. – С. 4-9.
38. Манжос, М.В. Распространенность, клинико-аллергологическая характеристика и специфическая иммунотерапия аллергического ринита и бронхиальной астмы среди населения Пензенской области: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.36. / Манжос Марина Валентиновна. – Москва, 2009 – 200 с.
39. Национальная программа “Бронхиальная астма у детей”. Стратегия лечения и профилактика". – М.: Оригинал-макет, 2017 – 160 с.
40. Ненашева, Н.М. Характеристика больных тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой в России / Н.М. Ненашева [и др.] // Сборник трудов конгресса. XXVII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания октября 2017 г. – 2017. – С. 21-22.
41. О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения: Постановление Правительства РФ от 30.07.1994 N 890. [Электронный ресурс]. – Электрон. текстовые дан. – М.: Официальный интернет-портал правовой информации, 2018. – Режим доступа: www.publication.pravo.gov.ru/, свободный. – Загл. с экрана.
42. О государственной социальной помощи: Федеральный закон от 17.07.1999 N 178-ФЗ. О государственной социальной [Электронный ресурс]. – Электрон. текстовые дан. – М.: Официальный интернет-портал правовой информации, 2018. – Режим доступа: www.publication.pravo.gov.ru/, свободный. – Загл. с экрана.
43. О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд: Федеральный закон от 05.04.2013 N 44-ФЗ [Электронный ресурс]. – Электрон. текстовые дан. – М.: Официальный интернет-портал правовой информации, 2018. – Режим

доступа: www.publication.pravo.gov.ru/, свободный. – Загл. с экрана.

44. Об утверждении перечней медицинских услуг и дорогостоящих видов лечения в медицинских учреждениях Российской Федерации, лекарственных средств суммы оплаты которых за счет собственных средств налогоплательщика учитываются при определении суммы социального налогового вычета: Постановление Правительства РФ от 19 марта 2001г. N. 201. [Электронный ресурс]. – Электрон. текстовые дан. – М.: Официальный интернет-портал правовой информации, 2018. – Режим доступа: www.publication.pravo.gov.ru/, свободный. – Загл. с экрана.
45. Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2016 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи: Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 №2724-р. [Электронный ресурс]. – Электрон. текстовые дан. – М.: Официальный интернет-портал правовой информации, 2016. – Режим доступа: www.publication.pravo.gov.ru/, свободный. – Загл. с экрана.
46. Об утверждении перечня стратегически значимых лекарственных средств производство которых должно быть обеспечено на территории Распоряжение Правительства РФ от 6 июля 2010 г. N 1141-р [Электронный ресурс]. – Электрон. текстовые дан. – М.: Официальный интернет-портал правовой информации, 2018. – Режим доступа: www.publication.pravo.gov.ru/, свободный. – Загл. с экрана.
47. Об утверждении Правил обязательного медицинского страхования: Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 28.02.2011 N158н. [Электронный ресурс]. – Электрон. текстовые дан. – М.: Официальный интернет-портал правовой информации, 2018. – Режим доступа: www.publication.pravo.gov.ru/, свободный. – Загл. с экрана.
48. Об утверждении стандарта медицинской помощи больным астмой: Приказ Минздравсоцразвития РФ от 17.09.2007 N 600. [Электронный ресурс]. –

Электрон. текстовые дан. – М.: Официальный интернет-портал правовой информации, 2018. – Режим доступа: www.publication.pravo.gov.ru/, свободный. – Загл. с экрана.

49. Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с астмой (при оказании специализированной помощи): Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 2 июля 2007 г. N 459. [Электронный ресурс]. – Электрон. текстовые дан. – М.: Официальный интернет-портал правовой информации, 2018. – Режим доступа: www.publication.pravo.gov.ru/, свободный. – Загл. с экрана.
50. Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи детям при астме: Приказ Минздрава России от 20.12.2012 N 1119н. [Электронный ресурс]. – Электрон. текстовые дан. – М.: Официальный интернет-портал правовой информации, 2018. – Режим доступа: www.publication.pravo.gov.ru/, свободный. – Загл. с экрана.
51. Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при астме: Приказ Минздрава России от 20.12.2012 N 1086н. [Электронный ресурс]. – Электрон. текстовые дан. – М.: Официальный интернет-портал правовой информации, 2018. – Режим доступа: www.publication.pravo.gov.ru/, свободный. – Загл. с экрана.
52. Овсянникова, Л.В., Петров Д.В. Бронхиальная астма в омской области: динамика показателей / Л.В. Овсянникова, Д.В. Петров // Омский научный вестник. – 2015. – Т. 1. – С. 18-20.
53. Отчет: хроническая обструктивная болезнь лёгких и бронхиальная астма: взгляд врача и пациента // ГФК РУСЬ – 2013. – 32 с.
54. Погудина, Н.Л. Сравнительный анализ минимизации затрат и влияния на бюджет фиксированных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих бета-агонистов для лечения астмы / Н.Л. Погудина [и др.] // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2017. – Т. 10. – № 2. – С. 12-21.
55. Поступаева, Е.Г. Сравнительный анализ клинико-экономической эффективности различных схем терапии бронхиальной астмы / Е.Г.

Поступаева, С.Ш. Сулейманов, О.В. Молчанова // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2015. – С. 84-87.

56. Правительство Российской Федерации. Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 года №2323-р. Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2018 год [Электронный ресурс]. – Электрон. текстовые дан. – М.: Официальный интернет-портал правовой информации, 2018. – Режим доступа: www.publication.pravo.gov.ru/, свободный. – Загл. с экрана.
57. Пронина, С.А. Фармакоэкономическая оценка противоастматической терапии у больных бронхиальной астмой: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.25 / Пронина Светлана Алексеевна. – Москва, 2003 – 153 с.
58. Редакционная статья. Современные ингаляционные устройства для лечения респираторной патологии: отчет рабочей группы Европейского респираторного общества и Международного общества по использованию аэрозолей в медицине. // Пульмонология. – 2011. – № 6. – С. 17-41.
59. Рудакова, А.В. Фармакоэкономические аспекты поддерживающей терапии бронхиальной астмы ингаляционными кортикостероидами / А.В. Рудакова // Качественная клиническая практика. – 2013. – № 1. – С. 47-49.
60. Самойленко, В.А. Влияние различных видов ингаляционных устройств на эффективность лечения бронхиальной астмы / В.А. Самойленко // Практическая пульмонология. – 2012. – № 1. – С. 6-10.
61. Саньков, А.Н. Фармакоэкономическое обоснование выбора терапии бронхиальной астмы у детей / А.Н. Саньков [и др.]// Интеллект. Инновации. Инвестиции. – 2014. – №2. -С. 88-92.
62. Свистунов, А.А. Особенности проведения фармакоэкономического анализа при различных нозологиях / А.А. Свистунов, Р.И. Ягудина, Е.И. Макарова [и др.] // Сеченовский Вестник. – 2016. – Т.24, №2. – С. 42-50.
63. Селимзянова, Л.Р. Ингаляционная терапия у детей: проблемы и решения / Л.Р. Селимзянова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13. – № 2. – С. 89-94.

64. Статистическая информация 2012 г. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. – Москва. [Электронный ресурс]. URL: https://www.rosminzdrav.ru/documents/8029-statisticheskaya-informatsiya-2012 (дата обращения: 23.01.2018).
65. Статистическая информация 2010 – 2011 гг. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. – Москва. [Электронный ресурс]. URL: https://www.rosminzdrav.ru/documents/6686-statisticheskaya-informatsiya (дата обращения: 23.01.2018).
66. Статистические материалы 2013 – 2017 гг. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. – Москва. [Электронный ресурс]. URL: https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskie-materialy (дата обращения: 23.08.2018).
67. Степанова, Л.В. Экономический анализ лечения бронхиальной астмы у детей на амбулаторно-поликлиническом этапе / Л.В. Степанова, И.П. Артюхов, Н.А. Ильенкова // Сибирское медицинское обозрение. – 2009. – Т. 59. – №5. – С. 90-94.
68. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2018 год [Электронный ресурс]. URL: http://www.mgfoms.ru/strahovye-kompanii/tarifi (дата обращения: 23.08.2018).
69. Территориальные программы государственных гарантий на 2016 год [Электронный ресурс]. – Электрон. текстовые дан. – М.: Официальный интернет-портал правовой информации, 2016. – Режим доступа: www.publication.pravo.gov.ru/, свободный. – Загл. с экрана.
70. Территориальные фонды ОМС. [Электронный ресурс]. – Электрон. текстовые дан. – Официальный интернет-портал Федерального фонда обязательного медицинского страхования, 2017 – Режим доступа: http://www.ffoms.ru/system-oms/territorial-funds/, свободный. – Загл. с экрана.

71. Фармацевтический рынок России: ежемесячный аналитический отчёт компании DSM Group. [Электронный ресурс]. – Электрон. текстовые дан. – Режим доступа: http: // www.dsm.ru /. Загл. с экрана.
72. Федеральная служба государственной статистики (Росстат) [Электронный ресурс]. – Электрон. текстовые дан. – М., 2018 – Режим доступа: http://www.gks.ru/, свободный. – Загл. с экрана.
73. 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
74. Ягудина, Р.И. Лекарственные препараты для лечения бронхиальной астмы в системе регионального льготного лекарственного обеспечения / Р.И. Ягудина, Е.И. Макарова // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2018. – № 1. – С. 5-10.
75. Ягудина, Р.И. Методологические основы анализа «затраты-эффективность» / Р.И. Ягудина, В.Г. Серпик, И.В. Сороковиков // Фармакоэкономика теория и практика. – 2014. – Т. 2. – № 1. – С. 23-27.
76. 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
77. Ягудина, Р.И. Методологические основы фармакоэкономического моделирования / Р.И. Ягудина, В.Г. Серпик // Фармакоэкономика теория и практика. – 2016. – Т. 4. – № 1. – С. 7-12.
78. Ягудина, Р.И. Методология анализа затрат / Р.И. Ягудина, В.Г. Серпик// Фармакоэкономика теория и практика. – 2016. – Т. 4. – № 2. – С. 4-9.
79. Ягудина, Р.И. Оптимизация поддерживающей терапии с использованием фармакоэкономической модели бронхиальной астмы (ОПТИМА) / Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов [и др.] // Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология – 2010. – Т. 3. – №1. – С. 40-46.
80. Ягудина, Р.И. Практическая фармакоэкономика. Бронхопульмонология: научный сборник / Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов [и др.]; под ред. Р.И.

Ягудиной. – Москва: Ремедиум, 2010. – 144 с.

81. Ягудина, Р.И. Современная ингаляционная терапия бронхиальной астмы: преимущества и недостатки различных устройств доставки / Р.И. Ягудина, Е.И. Макарова // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2017. – Т. 4. – № 3-4. – С. 46-56.
82. Ягудина, Р.И. Современная методология анализа чувствительности в фармакоэкономических исследованиях / Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, И.В. Новиков // Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология – 2010. – Т. 3. – №4. – С. 8-12.
83. Ягудина, Р.И. Эволюция ингаляционных систем доставки для лечения бронхиальной астмы / Р.И. Ягудина, Е.И. Макарова // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2017 – Т. 4. – № 3–4. – С. 27-36.
84. Aburuz, S. Assessment of impairment in health-related quality of life in patients with difficult asthma: Psychometric performance of the Asthma Quality of Life Questionnaire / S. Aburuz, J. Gamble, L.G. Heaney // Respirology. – 2007. – Vol. 12. – №2. – P. 227-233.
85. Anderson, P.J. History of Aerosol Therapy : Liquid Nebulization to MDIs to DPIs / P.J. Anderson // Respir. Care. – 2005. – Vol. 50. – № 9. – P. 1139-1149.
86. Asher, M.I. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): Rationale and methods / M.I. Asher [et al.] // Eur. Respir. J. – 1995. – Vol. 8. – № 3. – P. 483-491.
87. Asher, M.I. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) / M.I. Asher [et al.] // Eur. Respir. J. – 1998. – Vol. 12. – № 2. – P. 315-335.
88. Asher, M.I. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys / M.I. Asher [et al.] // Lancet. – 2006. – Vol. 368. – P. 733-743.
89. Azouz, W. The Inhalation Characteristics of Patients When They Use Different Dry Powder Inhalers / W. Azouz [et al.] // J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv. –

2015. – Vol. – 28. – №1. – P. 35-42.

90. Björnsdõttir, U.S. Potential negative consequences of non-consented switch of inhaled medications and devices in asthma patients / U.S. Björnsdõttir, S. Gizurarson, U. Sabale // Int. J. Clin. Pract. – 2013. – Vol. 67. – №9. – P. 904-910.
91. Brazier, J. NICE DSU Technical Support Document 8: an Introduction To the Measurement and Valuation of Health for Nice Submissions / J. Brazier, L. Longworth – London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2011. – 29 p.
92. Briggs, A.H. Cost-effectiveness of asthma control: An economic appraisal of the GOAL study / A.H Briggs [et al.] // Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol. – 2006. – Vol. 61. – №5. – P. 531–536.
93. Burström, K. Health-related quality of life by disease and socio-economic group in the general population in Sweden / K. Burström, M. Johannesson, F. Diderichsen // Health Policy (New. York). – 2001. – Vol. 55. – №1. – P. 51-69.
94. Castro, M. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials / M. Castro [et al.] // Lancet Respir. Med. – 2015. – Vol. 3. – № 5. – P. 355-366.
95. Chrystyn, H. Closer to an “Ideal Inhaler” with the Easyhaler / H. Chrystyn // Clin. Drug Investig. – 2006. – Vol. 26. – №4. – P. 175-183.
96. Crompton, G. A brief history of inhaled asthma therapy over the last fifty years / G. Crompton // Prim. Care Respir. J. – 2006. – Vol. 15. – № 6. – P. 326-331.
97. Doz, M. The association between asthma control, health care costs, and quality of life in France and Spain / M. Doz [et al.] // BMC Pulm. Med. – 2013. – Vol. 13. – №15. – P. 2-10.
98. Dubakiene, R. Clinically equivalent bronchodilatation achieved with formoterol delivered via Easyhaler® and Aerolizer® / R. Dubakiene [et al.] // Respiration. – 2006. – Vol. 73. – №4. – P. 441-448.
99. EQ-5D. [Электронный ресурс] // Режим доступа: https://euroqol.org / Загл. с экрана.
100. Gardenhire, D.S. A Guide to Aerosol Delivery Devices for Respiratory Therapists, 3rd Edition / D.S. Gardenhire [et al.] – American Association for Respiratory Care, 2016. – 60 p.

101. Giraud, V. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability / V.Giraud, N. Roche // Eur. Respir. J. – 2002. – Vol. 19. – № 2. – P. 246-251.

102. Global Initiative For Asthma (GINA). Global Strategy For Asthma Management and Prevention. [Electronic resource] – Electronic text data.: Glob. Initiat. Asthma, 2018. – Available at: http://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strat. – Загл. с экрана

103. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators // Lancet (London, England). – 2017. – Vol. 390. – P. 1211-1259.

104. Haidl, P. Inhalation device requirements for patients' inhalation maneuvers / P. Haidl [et al.] // Respir. Med. – 2016. – Vol. 118. – P. 65-75.

105. Hantulik, P. Usage and usability of one dry powder inhaler compared to other inhalers at therapy start: An open, non-interventional observational study in Poland and Germany / P. Hantulik [et al.] // Pneumonol. Alergol. – Pol. 2015. – Vol. 83. – № 5. P. 365-377.

106. Haughney, J. Achieving asthma control in practice: Understanding the reasons for poor control / J. Haughney [et al.] // Respir. Med. – 2008. – Vol. 102. – № 12. – P. 1681-1693.

107. Haughney, J. Choosing inhaler devices for people with asthma: Current knowledge and outstanding research needs / J. Haughney [et al.] // Respir. Med. CME. 2010. – Vol. 3. – №3. – P. 125-131.

108. Hillyer, E.V. Effectiveness of inhaler types for real-world asthma management: retrospective observational study using the GPRD / E.V. Hillyer [et al.] // J. Asthma Allergy. – 2011. – № 4. – P. 37-47.

109. Humbert, M. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE / M. Humbert [et al.] // Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol. – 2005. – Vol. 60. – № 3. – P. 309-316.

110. Jia, H., Lubetkin, E.I. The impact of obesity on health-related quality-of-life

in the general adult US population / H. Jia, E.I Lubetkin // J. Public Health (Bangkok). 2005. – Vol. 27. -№ 2. – P. 156–164.

111. Juniper, E.F. Quality of life in adults and children with asthma and rhinitis. / E.F. Juniper // Allergy. –1997. – Vol. 52. – №10. – P. 971-977.

112. Kelloway, J.S. A cost-effectiveness analysis of breath-actuated metered-dose inhalers. / J.S. Kelloway, R. Wyatt // Manag Care Interface. – 1997. – Vol. 10. – №9. – P. 99-107.

113. Khaltaev, N. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation / N. Khaltaev, A.G. Chuchalin [et al.] // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis – 2014. – № 9. – P. 963-974.

114. King, C. Switching patients from other inhaled corticosteroid devices to the Easyhaler: historical, matched-cohort study of real-life asthma patients / C. King, D. Price [et al.] // J. Asthma Allergy. – 2014. – № 7. – P. 31-51.

115. Ko, Y. Self-reported chronic conditions and EQ-5D index scores in the US adult population / Y.Ko, S.J. Coons // Curr. Med. Res. Opin. – 2006. – Vol. 22. – № 10. – P. 2065-2071.

116. Kulikov, A. Budget impact analysis of budesonide in the treatment of asthma in adult population in Russian Federation / A. Kulikov, E. Makarova // Value in Health – 2016. – Vol. 19 – № 3. – P. 113

117. Kulikov, A. Budget impact analysis of formoterol Easyhaler in the treatment of asthma in children in the Russian Federation / A. Kulikov, E. Kilimanova // Value in Health – 2015. – Vol. 18 – № 7. – P. 497

118. Kulikov, A. Cost-effectiveness analysis of budesonid Easyhaler in the treatment of asthma in children in the Russian Federation / A. Kulikov, E. Kilimanova // Value in Health – 2015. – Vol. 18 – № 7 – P. 501

119. Kulikov, A. Cost-effectiveness analysis of formoterol for asthma treatment in Russian Federation / A. Kulikov, E. Makarova // Value in Health – 2016. – Vol. 19 – № 3. – P. 115–116

120. Lai, C.K. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in

Childhood (ISAAC) / C.K. Lai [et al.]. // Thorax. – 2009. – Vol. 64. – № 6. – P. 476-483.

121. Laube, B.L. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies / B.L. Laube [et al.]. // Eur Respir J. – 2011. – №6. – P. 1308-1331.

122. List of national competent authorities in the EEA: European Medicines Agency [Electronic resource]. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_000155.jsp&mid=WC0b01ac0580036d63 (access date: 22.05.2018).

123. Lloyd, A. The impact of asthma exacerbations on health-related quality of life in moderate to severe asthma patients in the UK / A. Lloyd, D. Price, R. Brown // Prim. Care Respir. J. – 2007. – Vol. 16. – № 1. – P. 22-27.

124. Makarova, E. Budget impact analysis of same and mixed budesonide and formoterol inhalers in the treatment of asthma in Russian federation / E. Makarova, R. Yagudina, A. Kulikov // Value in Health – 2017. – Vol. 20 – № 9 – P. 641.

125. Makarova, E. Comparison of budesonide inhalers for treatment of asthma in adults and adolescents in Russian Federation: cost – effectiveness analysis / Makarova, R. Yagudina, A. Kulikov // Value in Health – 2017. – Vol. 20 – № 9 – P. 646

126. Makarova, E. Cost–utility analysis of two budesonide inhalers for treatment of asthma in children in Russian Federation / E. Makarova, R. Yagudina, A. Kulikov // Value in Health – 2017. – Vol. 20 – № 9 – P. 646-A647.

127. Makarova, E. The impact of inhaler device choice for the effectiveness of asthma treatment: the pharmacoeconomic evaluation / E. Makarova // SCIENCE4HEALTH 2018. Клинические и теоретические аспекты современной медицины: материалы IX Международной научной конференции. Москва, РУДН, 24–28 апреля 2018 г. – М.: РУДН, 2018. – С. 164.

128. McTaggart-Cowan, H.M. The validity of generic and condition-specific preference-based instruments: the ability to discriminate asthma control status. / H.M. McTaggart-Cowan // Qual Life Res. – 2008. – Vol. 17 – № 3 – P. 453-462.

129. Melani, A.S. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control / A.S Melani [et al.] // Respir. Med. – 2011.

– Vol. 105. – № 6. – P. 930-938.

130. Mittmann, N. Health utility attributes for chronic conditions / N. Mittmann [et al.] // Dis. Manag. Heal. Outcomes. – 2001. – Vol. 9. – №1. – P. 11-21.

131. Mittmann, N. Utility scores for chronic conditions in a community-dwelling population / N. Mittmann [et al.] // Pharmacoeconomics. – 1999. – Vol. 15. – № 4. – P. 369-376.

132. Moy, M.L. Association between preference-based health-related quality of life and asthma severity / M.L. Moy [et al.] // Ann. Allergy, Asthma Immunol. – 2004. – Vol. 92. – № 3. – P. 329-334.

133. Norman, G. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation. / G. Norman [et al.]. // Health Technology Assessment. – 2013. – Vol. 17. – № 52. – P. 1-342.

134. Oga, T. Comparison of the responsiveness of different generic health status measures in patients with asthma / T. Oga [et al.] // Quality of Life Research. – 2003. – № 5. – P. 555-63.

135. Orion Group. [Электронный ресурс] // Режим доступа: https://www.orion.fi/en/Orion-group / Загл. с экрана.

136. Palen, J. Van Der. A randomised open-label cross-over study of inhaler errors, preference and time to achieve correct inhaler use in patients with COPD or asthma: Comparison of ELLIPTA with other inhaler devices / J. Van Der Palen [et al.] // Prim. Care Respir. Med. – 2016. – Vol. 26. – № 9. – P. 1-8

137. Polley, L. Impact of cough across different chronic respiratory diseases: comparison of two cough-specific health-related quality of life questionnaires. / L. Polley [et al.] // Chest. – 2008. – Vol. 134. – № 2. – P. 295-302.

138. Price, D. Effectiveness of same versus mixed asthma inhaler devices: A retrospective observational study in primary care / D. Price [et al.] // Allergy, Asthma Immunol. Res. – 2012. – Vol. 4. – № 4. – P. 184-191.

139. Rabe, K. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study / K. Rabe [et al.] // Allergy, Asthma Immunol. – 2000. – Eur Respir J – № 5. – P. 802-807.

140. Randell, J. Safety of formoterol after cumulative dosing via Easyhaler® and Aerolizer® / Randell J. [et al.] // Respir. Med. 2005. – Vol. 99. – №12. – P. 1485-1493.

141. Roche, N. Effectiveness of inhaler devices in adult asthma and COPD / N. Roche [et al.] // EMJ Respir. – 2013. – №10. – P. 64-71.

142. Rodríguez-Martínez, C.E. Cost-utility analysis of the inhaled steroids available in a developing country for the management of pediatric patients with persistent asthma / C.E. Rodríguez-Martínez, M.P. Sossa-Briceño, J.A. Castro-Rodriguez // J. Asthma. – 2013. – Vol. 50. -№ 4. – Vol. 410-418.

143. Roggeri, A. Inhalation errors due to device switch in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma: Critical health and economic issues / A. Roggeri, C. Micheletto, D.P.Roggeri // Int. J. COPD. – 2016. – Vol. 11. – №1. – P. 597-602.

144. Saarni, S.I. The impact of 29 chronic conditions on health-related quality of life: A general population survey in Finland using 15D and EQ-5D / S.I. Saarni [et al.] // Qual. Life Res. 2006. – Vol. 15. – № 8. – P. 1403-1414.

145. Schulte, M. Handling of and Preferences for Available Dry Powder Inhaler Systems by Patients with Asthma and COPD / S.I. Saarni [et al.] // J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv. – 2008. – Vol. 21. – №4. – P. 321-328.

146. Schultz, A. Clinical Medicine Insights : Pediatrics Outpatient Management of Asthma in Children / A. Schultz, A.C. Martin // J. Asthma. – 2006 – Vol.14 – P. 13-24.

147. Schweisfurth, H. Comparison of two budesonide powder inhalers, Easyhaler® and Turbuhaler®, in steroid-naïve asthmatic patients / H.Schweisfurth [et al.]. // Respir. Med. – 2002. – Vol. 96. – № 8. – P. 599-606.

148. Sims, E.J. Current control and future risk in asthma management / E.J. Sims [et al.] // Allergy, Asthma Immunol. Res. – 2011. – Vol. 3. – №4. – P. 217-225.

149. Small, M. Importance of inhaler-device satisfaction in asthma treatment: Real-world observations of physician-observed compliance and clinical/patient-reported outcomes / M. Small [et al.]. // Adv. Ther. – 2011. – Vol. 28. – №3. – P. 202-212.

150. Szende, A. Psychometric and utility-based measures of health status of asthmatic patients with different disease control level. / A. Szende [et al.] // Pharmacoeconomics. – 2004. – Vol. 22 – №8. – P. 537-547.

151. The Global Asthma Report – New Zealand: Global Asthma Network, 2018. – 92 p.

152. The Global Impact of Respiratory Disease. / European Respiratory Society, 2017. – 42 p.

153. Thomas, M. Inhaled corticosteroids for asthma: impact of practice level device switching on asthma control. / M. Thomas [et al.] // BMC Pulm. Med. – 2009. – Vol. 9. – P. 1.

154. To, T. Global asthma prevalence in adults: Findings from the cross-sectional world health survey / T. To [et al.]. // BMC Public Health. – 2012. – Vol. 12. – № 1. – P. 204.

155. Tukiainen, H. Safety, tolerability and acceptability of two dry powder inhalers in the administration of budesonide in steroid-treated asthmatic patients / H. Tukiainen [et al.] // Respir. Med. 2002. – Vol. 96. – №4. – P. 221-229.

156. Vanto, T. Comparison of two budesonide dry powder inhalers in the treatment of asthma in children / T. Vanto [et al.] // J. aerosol Med. – 2004. – Vol. 17. – № 1. – P. 15-24.

157. Wang, H. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / H. Wang [et al.] // Lancet. – 2016. – Vol. 388. – P. 1459-1544.

158. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. WHOCC - ATC/DDD Index [Электронный ресурс]. URL: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (дата обращения: 22.05.2018).

159. Willems, D.C.M. Cost-effectiveness of a nurse-led telemonitoring intervention based on peak expiratory flow measurements in asthmatics: Results of a randomised controlled trial / D.C.M. Willems [et al.] // Cost Eff. Resour. Alloc. – 2007. – Vol. 5. – P. 1-15.

160. Wirl, C. Prevalence of asthma and allergies in children (Fact sheet No 3.1) / C. Wirl, V. Puklová // Eur. Environ. Heal. Inf. Syst. – 2007. – № 3.1. – 4 p.

161. Wong, G.W. Factors associated with difference in prevalence of asthma in children from three cities in China: multicentre epidemiological survey / G.W. Wong [et al.] // BMJ. – 2004. – Vol. 329. – P. 486-489.

Приложение А

Таблица А.1 – Обзор российских ФЭКИ ингаляционной терапии БА

Авторы, год	**Тип работы**	**Методы анализа**	**Схемы лечения**	**Виды затрат**	**Критерии эффективности**
Пронина С.А., 2003 [57]	Автореферат	Анализ затрат	Беклометазон (Бекотид, Бенакорт), Флутиказон (Фликсотид)	Затраты на фармакотерапию	
Куликов А. Ю., Ломакин А.В., 2006 [27]	Научная статья	Анализ затрат, анализ "затраты-эффективность"	Будесонид+Формотерол (Симбикорт Турбухалер), Салметерол+Флутиказон (Серетид)	Затраты на фармакотерапию, затраты на лечение обострений	Средний процент пациентов с неделей хорошо контролируемой БА
Геллер Л.Н. и соавторы, 2006 [11]	Научная статья	Анализ затрат, "затраты-эффективность"	Кромоглициевая кислота (Интал), Недокромил (Тайлед Минт), Флутиказон (Фликсотид), салметерол+флутиказон (Серетид Мультидиск, Серетид)	Затраты на фармакотерапию	Снижение частоты обострений
Леликова Е.Н., 2007 [32]	Автореферат	Анализ затрат	Флутиказон, Салметерол+Флутиказон, Беклометазон	Затраты на фармакотерапию, госпитализации, амбулаторную медицинскую помощь, СМП, непрямые затраты	
Степанова Л.В. и соавторы, 2009 [67]	Научная статья	Анализ затрат	Недокромил (Тайлед Минт), Белометазон (Беклозон), Флутиказон (Фликсотид), Салметерол+Флутиказон	Затраты на фармакотерапию, плановые и внеплановые	

Авторы, год	Тип работы	Методы анализа	Схемы лечения	Виды затрат	Критерии эффективности
			(Серетид), Будесонид+Формотерол (Симбикорт Турбухалер)	амбулаторные осмотры, бронхолитическую терапию, стационарное лечение, вызовы бригады СМП	
Авксентьева М.В., Курбачева О.М., 2009 [4]	Научная статья	Анализ затрат	Будесонид+Формотерол (Симбикорт Турбухалер), Салметерол+Флутиказон (Серетид и Серетид Мультидиск)	Затраты на фармакотерапию, КДБА, стационарную, амбулаторную, скорую медицинскую помощь	
Ягудина Р.И. и соавторы, 2010 [79]	Научная статья	Анализ затрат, анализ затраты-эффективность	Будесонид+Формотерол (Симбикорт Турбухалер), Салметерол+Флутиказон (Серетид)	Затраты на госпитализации, вызовы бригады СМП, амбулаторные посещения врача, затраты, связанные с временной нетрудоспособностью	QALY
Куликов А. Ю., Ягудина Р.И., 2010 [80]	Научная статья	Анализ затрат	Беклометазон+Формотерол (Фостер), Будесонид+Формотерол (Симбикорт Турбухалер), Салметерол+Флутиказон (Серетид, Серетид Мультидиск)		
Куликов А. Ю., Ягудина Р.И., 2010 [80]	Научная статья	Анализ затрат, "затраты-эффективность"	Беклометазон (Беклазон Эко Легкое Дыхание и Альдецин)	н/д	Удельный вес пациентов, у которых улучшилось качество жизни

Авторы, год	Тип работы	Методы анализа	Схемы лечения	Виды затрат	Критерии эффективности
Куликов А. Ю., Ягудина Р.И., 2010 [80]	Научная статья	Анализ затрат	Сальбутамол (Саламол Эко Легкое дыхание), Фенотерол (Беротек Н), Фенотерол+Ипратропия бромид (Бародуал Н)	Затраты на фармакотерапию, вызов бригады СМП, вызов врача на дом	
Лесничева М.В., Смирнова М.С., 2010 [80]	Научная статья	Анализ затрат, анализ минимизации затрат	Формотерол (Атимос и Форадил)	Затраты на фармакотерапию	
Авдеев С.Н., Григорьева Е. В., 2011 [1]	Научная статья	Анализ затрат, "затраты-эффективность"	Беклометазон+формотерол (Фостер), Будесонид+Формотерол (Симбикорт Турбухалер и Форадил Комби), Салметерол+Флутиказон (Серетид, Серетид Мультидиск)	Затраты на фармакотерапию и дополнительные курсы КДБА	Достижение контроля над симптомами
Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б., 2011 [19]	Научная статья	Анализ затрат	Будесонид+Формотерол (Форадил Комби, Симбикорт Турбухалер), Салметерол+Флутиказон (Серетид Мультидиск)	Затраты на фармакотерапию, вызовы бригады СМП, госпитализации, КДБА	
Ермакова И.Н. и соавторы, 2011 [17]	Научная статья	Анализ затрат, анализ "затртаты-эффективность"	Флутиказон (Фликсотид), Салметерол+Флутиказон (Серетид Мультидиск)	Затраты на фармакотерапию, госпитализации, амбулаторную медицинскую помощь, вызовы бригады СМП	Снижение частоты обострений
Рудакова А.В., 2013 [59]	Научная статья	Анализ затрат, анализ "затраты-эффективность"	Беклометазон (Беклазон Эко Легкое Дыхание), Будесонид (Пульмикорт Турбухалер), Флутиказон (Фликсотид), Циклесонид (Аьвеско)	Затраты на фармакотерапию, компенсацию обострений	

Авторы, год	Тип работы	Методы анализа	Схемы лечения	Виды затрат	Критерии эффективности
Саньков А.Н. и соавторы, 2014 [61]	Научная статья	Анализ затрат, "затраты-эффективность"	Беклометазон (Беклазон), Кромоглициевая кислота (Интал), Будесонид (Пульмикорт Турбухалер), Будесонид+Формотерол (Симбикорт Турбухалер), Салметерол+Флутиказон (Серетид), Формотерол (Оксис), Теофиллин (Теопэк)	Затраты на фармакотерапию, стационарную помощь	н/д
Лопухова В.А., 2015 [33]	Научная статья	Анализ затрат	Флутиказон (Фликсотид)/Формотерол (Оксис Турбухалер)	Прямые и непрямые затраты	
Колбин А.С. и соавторы, 2015 [25]	Научная статья	Анализ затрат, анализ "влияния на бюджет"	Стандартная терапия, Стандартная терапия+Тиотропия бромид	н/д	
Поступаева Е.Г. и соавторы, 2015 [55]	Научная статья	Анализ затрат	Будесонид+Формотерол (Форадил Комби), Салметерол+Флутиказон (Серетид), Мометазон/Формотерол (Зенхейл)	Затраты на фармакотерапию	
Куликов А. Ю., Макарова Е.И., 2017 [29]	Научная статья	Анализ затрат, "затраты-эффективность", "влияния на бюджет"	Беклометазон+формотерол (Фостер), Будесонид+Формотерол (Симбикорт Турбухалер), Салметерол+Флутиказон (Серетид, Серетид Мультидиск)	Затраты на фармакотерапию, затраты на лечение обострений, компенсацию побочных эффектов, амбулаторную помощь	QALY
Погудина Н.Л. и соавторы, 2017 [54]	Научная статья	Анализ затрат, анализ минимизации затрат	Будесонид+Формотерол, Вилантерол+Флутиказона фуроат	Затраты на фармакотерапию, обострения, вызовы бригады СМП, амбулаторные посещения, КДБА	

Приложение Б

Сбор данных для исследования лекарственного обеспечения больных БА

Таблица Б.1 – Противоастматические ЛС, включенные в федеральные ограничительные перечни

МНН	Форма выпуска и наличие в НД				Наличие в НД			
	ЖНВЛП	ОНЛС	Минимальный ассортимент	Налоговый вычет	Стратегически значимые ЛП	Стандарт оказания амбулаторной помощи	Стандарт оказания скорой помощи	Стандарт оказания стационарной помощи
аминофиллин	раствор для внутривенного введения; раствор для внутримышечного введения; таблетки	таблетки	таблетки	таблетки, раствор для инъекций		да	да	
беклометазон	аэрозоль для ингаляций дозированный; аэрозоль для ингаляций дозированный, активируемый вдохом; суспензия для ингаляций		аэрозоль для ингаляций дозированный	аэрозоль для ингаляций дозированный		да		да
беклометазон + формотерол	аэрозоль для ингаляций дозированный	аэрозоль для ингаляций дозированный						
бетаметазон	суспензия для инъекций	суспензия для инъекций		таблетки, раствор для инъекций				
будесонид	аэрозоль для ингаляций дозированный; порошок для ингаляций дозированный; раствор для ингаляций; суспензия для ингаляций дозированная			порошок для ингаляций дозированный		да	да	да

МНН	Форма выпуска и наличие в НД				Наличие в НД			
	ЖНВЛП	ОНЛС	Минимальный ассортимент	Налоговый вычет	Стратегически значимые ЛП	Стандарт оказания амбулаторной помощи	Стандарт оказания скорой помощи	Стандарт оказания стационарной помощи
будесонид + формотерол	капсул с порошком для ингаляций набор; порошок для ингаляций дозированный					да		да
вилантерол + флутиказона фуроат	порошок для ингаляций дозированный							
гидрокортизон	лиофилизат для внутривенного и внутримышечного введения; таблетки			лиофилизированный порошок для инъекций, раствор для внутривенных инъекций		да	да	да
дексаметазон	раствор для внутривенного и внутримышечного введения; раствор для инъекций; таблетки	таблетки	таблетки	таблетки, раствор для инъекций			да	
ипратропия бромид	аэрозоль для ингаляций дозированный; раствор для ингаляций			раствор для ингаляций	да	да		да
ипратропия бромид + фенотерол	аэрозоль для ингаляций дозированный; раствор для ингаляций			раствор для ингаляций, аэрозоль		да	да	да
кромоглициевая кислота	аэрозоль для ингаляций дозированный			капсулы для ингаляций, порошок				
метилпреднизолон	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и	таблетки		таблетки, суспензия для инъекций, раствор для инъекций				

МНН	Форма выпуска и наличие в НД				Наличие в НД			
	ЖНВЛП	ОНЛС	Минимальный ассортимент	Налоговый вычет	Стратегически значимые ЛП	Стандарт оказания амбулаторной помощи	Стандарт оказания скорой помощи	Стандарт оказания стационарной помощи
	внутримышечного введения; таблетки							
мометазон + формотерол	аэрозоль для ингаляций дозированный							
недокромил				аэрозоль для ингаляций дозированный				
омализумаб	лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения							
преднизолон	раствор для внутривенного и внутримышечного введения; раствор для инъекций; таблетки	таблетки		таблетки, порошок для инъекций, раствор для инъекций		да	да	да
салметерол + флутиказон	аэрозоль для ингаляций дозированный; порошок для ингаляций дозированный					да		да
сальбутамол	аэрозоль для ингаляций дозированный; аэрозоль для ингаляций дозированный, активируемый вдохом; капсулы для ингаляций; капсулы с порошком для ингаляций; порошок для ингаляций дозированный; раствор для ингаляций; таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой		аэрозоль для ингаляций дозированный или раствор для ингаляций	аэрозоль, таблетки, раствор для инъекций		да		да
теофиллин				таблетки, капсулы				да

МНН	Форма выпуска и наличие в НД				Наличие в НД			
	ЖНВЛП	ОНЛС	Минимальный ассортимент	Налоговый вычет	Стратегически значимые ЛП	Стандарт оказания амбулаторной помощи	Стандарт оказания скорой помощи	Стандарт оказания стационарной помощи
тербуталин (отсутствует в ГРЛС)				аэрозоль, таблетки, порошок для ингаляций, раствор для инъекций				
тиотропия бромид	капсулы с порошком для ингаляций; раствор для ингаляций							
триамцинолон				таблетки, суспензия для инъекций		да		
фенотерол				аэрозоль, раствор для ингаляций	кдба	да		да
формотерол	аэрозоль для ингаляций дозированный; капсулы с порошком для ингаляций; порошок для ингаляций дозированный				да	да		да
флутиказон						да		да

Таблица Б.2 – Зарегистрированные ингаляционные ЛС групп ИГКС, ДДБА и их комбинаций

МНН	ТН	Формы выпуска	Группа ЛС	Тип устройства	Тип дозирования	Наименование устройства	Страна-производитель
беклометазон	Беклазон Эко	аэрозоль для ингаляций дозированный	ИГКС	ДАИ	-	-	Ирландия
	Беклазон Эко Легкое Дыхание	аэрозоль для ингаляций дозированный активируемый вдохом	ИГКС	ДАИ	активируемый вдохом	-	Ирландия
	Беклометазон (Биннофарм)	аэрозоль для ингаляций дозированный	ИГКС	ДАИ	-	-	Россия
	Беклометазон (Мосхимфарм)	аэрозоль для ингаляций дозированный	ИГКС	ДАИ	-	-	Россия
	Беклометазон-аэронатив	аэрозоль для ингаляций дозированный	ИГКС	ДАИ	-	-	Россия
	Беклоспир	аэрозоль для ингаляций дозированный	ИГКС	ДАИ	-	-	Россия
	Бозон	аэрозоль для ингаляций дозированный	ИГКС	ДАИ	-	-	Индия
	Кленил	аэрозоль для ингаляций дозированный	ИГКС	ДАИ	-	-	Италия
	Кленил УДВ	суспензия для ингаляций	ИГКС	Небулайзер	-	-	Италия
беклометазон+формотерол	Фостер	аэрозоль для ингаляций дозированный	ИГКС+ДДБА	ДАИ	-	-	Италия
будесонид	Бенакорт	порошок для ингаляций дозированный	ИГКС	ДПИ	резервуарный	Циклохалер	Россия
	Бенакорт	раствор для ингаляций	ИГКС	Небулайзер	-	-	Россия
	Буденит Стери-Неб	суспензия для ингаляций	ИГКС	Небулайзер	-	-	Великобритания
	Будесонид Изихейлер	порошок для ингаляций дозированный	ИГКС	ДПИ	резервуарный	Изихейлер	Финляндия
	Будесонид-натив	раствор для ингаляций	ИГКС	Небулайзер	-	-	Россия

МНН	ТН	Формы выпуска	Группа ЛС	Тип устройства	Тип дозирования	Наименование устройства	Страна-производитель
	Будиэйр	аэрозоль для ингаляций дозированный	ИГКС	ДАИ	-	-	Италия
	Новопульмон Е Новолайзер	порошок для ингаляций дозированный	ИГКС	ДПИ	резервуарный	Новолайзер	Германия
	Пульмикорт	суспензия для ингаляций	ИГКС	Небулайзер		-	Швеция
	Пульмикорт Турбухалер	порошок для ингаляций дозированный	ИГКС+ДДБА	ДПИ	резервуарный	Турбухалер	Швеция
будесонид+формотерол	ДуоРесп Спиромакс	порошок для ингаляций дозированный	ИГКС+ДДБА	ДПИ	резервуарный	Спиромакс	Ирландия
	Симбикорт Турбухалер	порошок для ингаляций дозированный	ИГКС+ДДБА	ДПИ	резервуарный	Турбухалер	Швеция
	Форадил Комби	капсулы с порошком для ингаляций	ИГКС+ДДБА	ДПИ	капсульный	Аэролайзер	Швейцария
	Формисонид-натив	порошок для ингаляций дозированный	ИГКС+ДДБА	ДПИ	капсульный	Инхалер CDM	Россия
вилантерол+флутиказона фуроат	Релвар Эллипта	порошок для ингаляций дозированный	ИГКС+ДДБА	ДПИ	блистерный	Эллипта	Великобритания
мометазон	Асманекс Твистхейлер	порошок для ингаляций дозированный	ИГКС	ДПИ	резервуарный	Твистхейлер	Сингапур
мометазон+формотерол	Зенхейл	аэрозоль для ингаляций дозированный	ИГКС+ДДБА	ДАИ	-	-	Великобритания
салметерол+флутиказон	Салтиказон-аэронатив	аэрозоль для ингаляций дозированный	ИГКС+ДДБА	ДАИ	-	-	Россия
	Салтиказон-натив	порошок для ингаляций дозированный	ИГКС+ДДБА	ДПИ	капсульный	Инхалер CDM	Россия
	Сальмекорт	аэрозоль для ингаляций дозированный	ИГКС+ДДБА	ДАИ	-	-	Индия
	Серетид	аэрозоль для ингаляций дозированный	ИГКС+ДДБА	ДАИ	-	-	Россия
	Серетид Мультидиск	порошок для ингаляций дозированный	ИГКС+ДДБА	ДПИ	блистерный	Мультидиск	Россия

МНН	ТН	Формы выпуска	Группа ЛС	Тип устройства	Тип дозирования	Наименование устройства	Страна-производитель
	СЕРОФЛО	капсулы с порошком для ингаляций		ДПИ	капсульный	Ротохалер, Револайзер	Индия
	СЕРОФЛО ИНХАЛЕР	аэрозоль для ингаляций дозированный		ДАИ	-	-	Индия
	СЕРОФЛО МУЛЬТИХАЛЕР	порошок для ингаляций дозированный		ДПИ	блистерный	Мультихалер	Индия
	Тевакомб	аэрозоль для ингаляций дозированный	ИГКС+ДДБА	ДАИ	-	-	Индия
	Тевакомб Мультихалер	порошок для ингаляций дозированный	ИГКС+ДДБА	ДПИ	блистерный	Мультихалер	Индия
флутиказон	Фликсотид	аэрозоль для ингаляций дозированный	ИГКС	ДАИ	-	-	Испания/Польша
формотерол	Атимос	аэрозоль для ингаляций дозированный	ДДБА	ДАИ	-	-	Италия
	Оксис Турбухалер	порошок для ингаляций дозированный	ДДБА	ДПИ	резервуарный	Турбухалер	Швеция
	Форадил	капсулы с порошком для ингаляций	ДДБА	ДПИ	капсульный	Аэролайзер	Швейцария
	Формотерол Изихейлер	порошок для ингаляций дозированный	ДДБА	ДПИ	резервуарный	Изихейлер	Финляндия
	Формотерол-натив	капсулы с порошком для ингаляций	ДДБА	ДПИ	капсульный	Инхалер CDM	Россия
циклесонид	Альвеско	аэрозоль для ингаляций дозированный	ИГКС	ДАИ	-	-	Великобритания

Таблица Б.3 – Тарифы на оказание медицинской помощи в субъектах РФ, руб.

Регион	Вид медицинской помощи		
	Стационарная	Амбулаторно-поликлиническая	Скорая
Чукотский автономный округ	113 981	4 233	Нет данных
Магаданская область	90 732	2 150	Нет данных
Ямало-ненецкий автономный округ	89 175	3 280	7 752
Камчатский край	79 693	1 977	Нет данных
Ханты-Мансийский АО	62 590	Нет данных	3 639
Сахалинская область	53 590	2 585	4 377
Еврейская автономная область	39 818	996	988
Архангельская область	36 722	1 189	3 633
Иркутская область	35 065	Нет данных	2 485
Республика Тыва	34 523	1 593	3 523
Ленинградская область	32 976	1 550	2 780
Ненецкий автономный округ	31 859	Нет данных	4 694
Республика Ингушетия	30 203	1 027	Нет данных
Республика Бурятия	29 861	Нет данных	Нет данных
г. Санкт-Петербург	28 483	1 610	3 620
Республика Хакасия	28 453	2 034	2 451
г. Москва	27 449	Нет данных	4 490
Тюменская область	26 870	Нет данных	3 247
Оренбургская область	26 210	878	2 225
Забайкальский край	25 536	Нет данных	Нет данных
Республика Дагестан	24 496	797	1 732
Краснодарский край	23 672	Нет данных	Нет данных
Владимирская область	22 921	640	1 680
Свердловская область	22 225	Нет данных	Нет данных
Кировская область	22 110	Нет данных	Нет данных
Вологодская область	22 068	Нет данных	Нет данных
Челябинская область	21 938	719	Нет данных

Регион	Вид медицинской помощи		
	Стационарная	Амбулаторно-поликлиническая	Скорая
Ярославская область	21 878	1 324	1 747
Самарская область	21 867	Нет данных	Нет данных
Приморский край	21 754	Нет данных	Нет данных
Республика Башкортостан	21 355	864	2 167
Калужская область	21 232	Нет данных	Нет данных
Новосибирская область	21 052	1 654	2 000
Ростовская область	20 902	Нет данных	Нет данных
Кемеровская область	20 895	786	2 255
Воронежская область	20 804	1 498	2 729
Республика Татарстан	20 765	932	2 018
Пермский край	20 424	Нет данных	Нет данных
Курганская область	20 158	956	1 987
г. Севастополь	19 862	Нет данных	1 798
Омская область	19 767	Нет данных	778
Астраханская область	19 162	1 387	Нет данных
Смоленская область	18 991	1 346	1 680
Ставропольский край	18 848	Нет данных	Нет данных
Брянская область	18 630	Нет данных	2 169
Республика Адыгея	18 439	707	1 820
Нижегородская область	18 211	619	1 914
Саратовская область	17 861	612	1 749
Костромская область	17 114	Нет данных	1 910
Кабардино-Балкарская	16 467	910	1 595
Амурская область	16 208	Нет данных	Нет данных
Ульяновская область	16 063	531	1 758
Ивановская область	13 548	470	1 820
Карачаево-Черкесская Республика	13 099	983	1 471

Приложение В

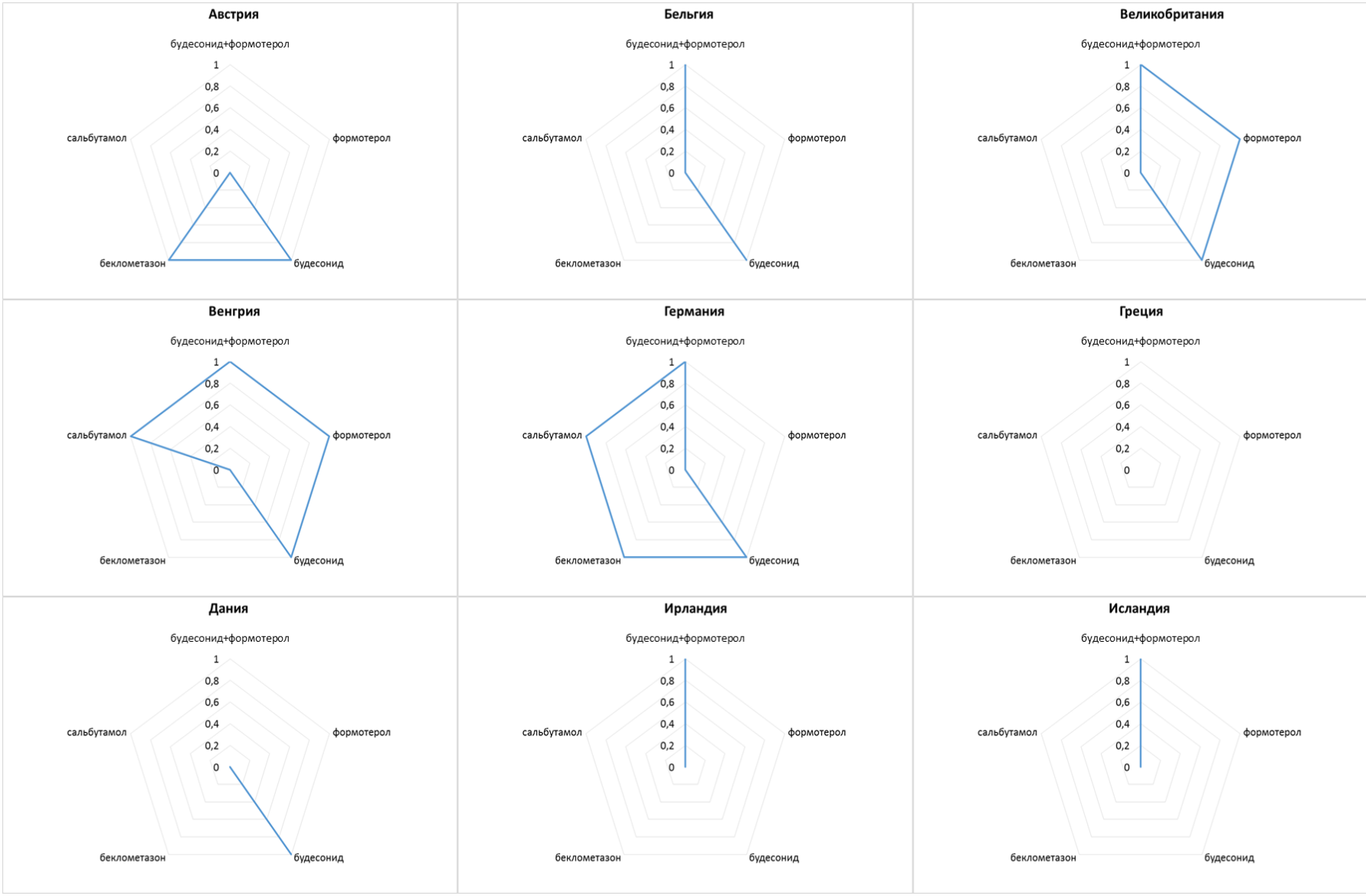
Сбор данных для сравнения доступности Изихейлеров на зарубежном и отечественном фармацевтическом рынке

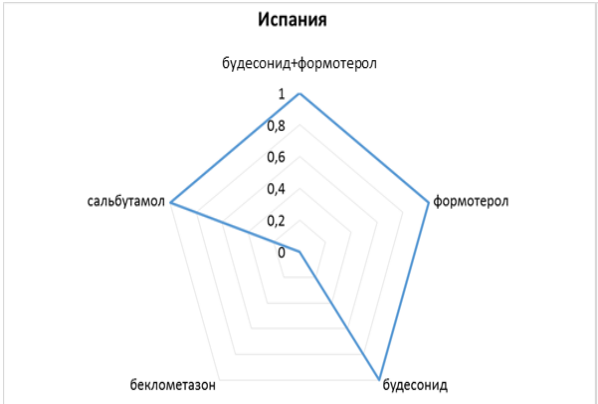
Таблица В.1 – Данные анкет стран членов PPRI

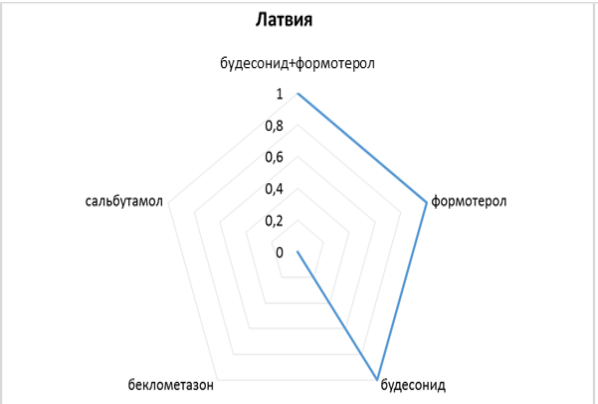
Страна	МНН	Наличие в перечнях ЛЛО	Форма выпуска	Предельная отпускная цена производителя	Валюта
Россия	будесонид	да	200 мкг/доза №200	12,29567	рубли
	формотерол	да	12 мкг/доза №120	19,25358	рубли
Австрия	будесонид	да	200 мкг/доза	17,88	евро
		да	400 мкг/доза	15,01	евро
	беклометазон	да	200 мкг/доза	19,07	евро
		да	400 мкг/ доза	19,07	евро
Бельгия	будесонид	да	200 мкг/доза №200	12,59	евро
	будесонид+формотерол	да	160 µg/4,5 µg №120	21,42	евро
		да	320 µg/9 µg №60	21,42	евро
Испания	будесонид	да	200 мкг/доза №200	17,32	евро
	формотерол	да	12 мкг/доза №60	14,44	евро
	будесонид+формотерол	да	160/4,5 №120	32,92	евро
Дания	будесонид	н/д	200 мкг/доза №200	21,82	евро
		н/д	200 мкг/доза №400	45,2	евро
Венгрия	будесонид	н/д	100 мкг/доза №200	6,76	евро
		н/д	200 мкг/доза №200	14,87	евро
		н/д	400 мкг/доза №100	12,34	евро
	формотерол	н/д	12 мкг/доза №120	26,31	евро
	сальбутамол	н/д	200 мкг/доза № 200	4,13	евро
Латвия	будесонид	да	200 мкг/доза №200	16,15	евро
		да	400 мкг/доза №100	16,13	евро
	будесонид+формотерол	да	160 мкг/4,5 мкг №120	28,97	евро

Страна	МНН	Наличие в перечнях ЛЛО	Форма выпуска	Предельная отпускная цена производителя	Валюта
		да	320 мкг/9 мкг №60	25,41	евро
	формотерол	да	12 мкг/доза №120	31,19	евро
Чехия	будесонид	да	100 мкг/доза №200	280,15	чешская крона
		да	200 мкг/доза №200	383,35	чешская крона
		да	400 мкг/доза №100	359,49	чешская крона
	формотерол	да	12 мкг/доза №120	935,71	чешская крона
	будесонид+формотерол	да	160 мкг/4,5 мкг/доза №120	948,86	чешская крона

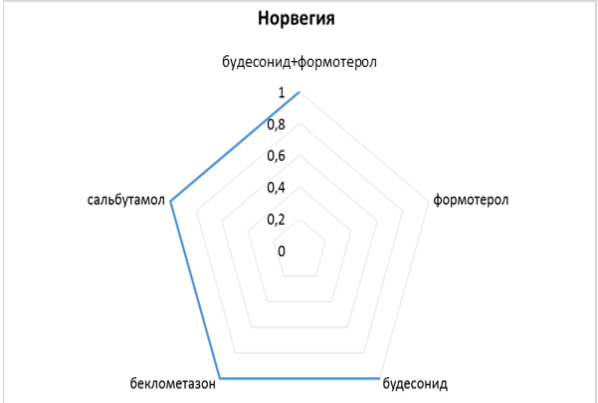
Ассортиментные мезоконтуры доступности Изихейлеров в странах мира

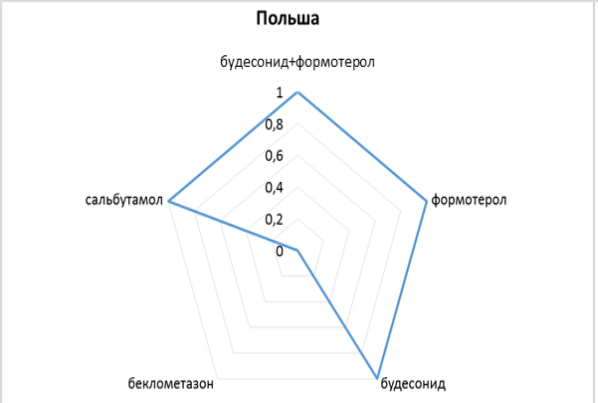



Испания
будесонид+формотерол
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
формотерол
будесонид
беклометазон
сальбутамол

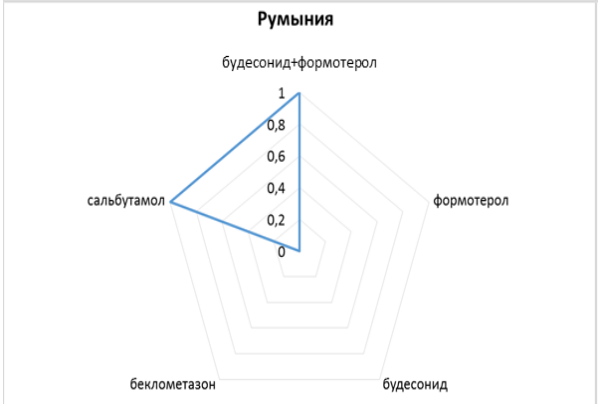

Латвия
будесонид+формотерол
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
формотерол
будесонид
беклометазон
сальбутамол

Нидерланды
будесонид+формотерол
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
формотерол
будесонид
беклометазон
сальбутамол


Норвегия
будесонид+формотерол
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
формотерол
будесонид
беклометазон
сальбутамол


Польша
будесонид+формотерол
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
формотерол
будесонид
беклометазон
сальбутамол

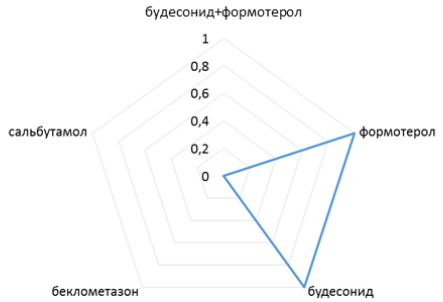
Португалия
будесонид+формотерол
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
формотерол
будесонид
беклометазон
сальбутамол


Румыния
будесонид+формотерол
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
формотерол
будесонид
беклометазон
сальбутамол

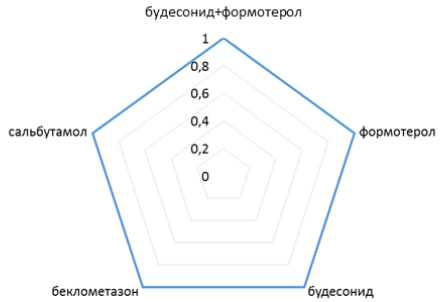
Словакия
будесонид+формотерол
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
формотерол
будесонид
беклометазон
сальбутамол

Словения
будесонид+формотерол
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
формотерол
будесонид
беклометазон
сальбутамол

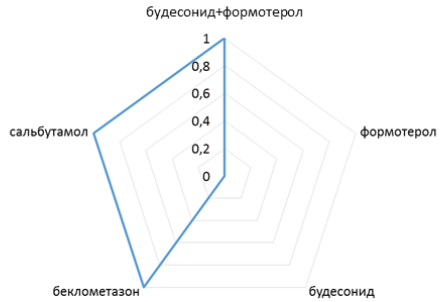
Турция



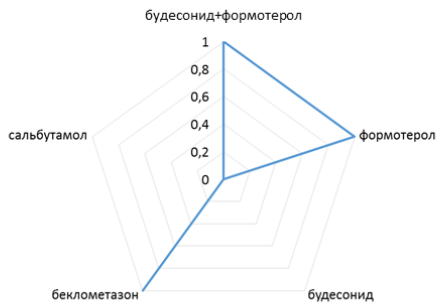
Финляндия



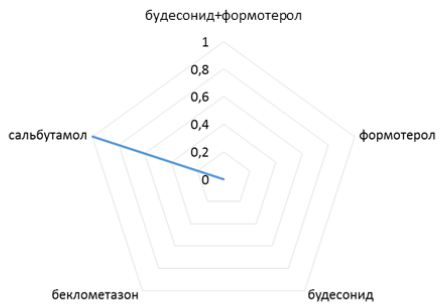
Франция



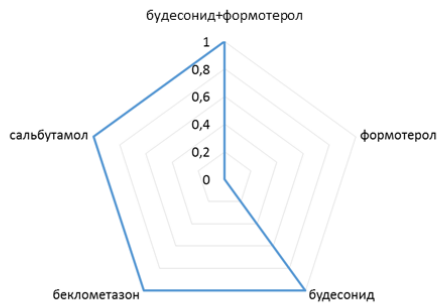
Чехия



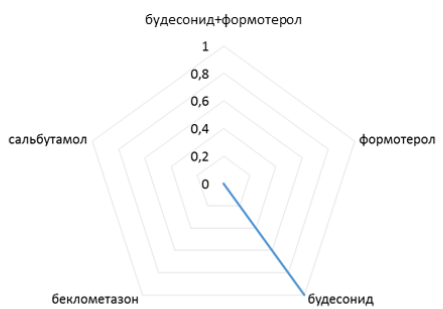
Швейцария



Швеция



Эстония



Приложение Г

Таблица Г.1 – Стратегия информационного поиска клинических исследований Изихейлеров в зарубежных базах данных

Search	Add to builder	Query	Items found
#39	Add	Search **((((((Turbuhaler) OR Turbohaler OR Oxis OR Oxis Turbuhaler) AND Easyhaler)))) NOT (((Budesonid*) OR Budezonid*))**	13
#38	Add	Search **((((Turbuhaler) OR Turbohaler OR Oxis OR Oxis Turbuhaler) AND Easyhaler))**	27
#37	Add	Search **(((Turbuhaler) OR Turbohaler OR Pulmicort OR Pulmicort Turbuhaler) AND Easyhaler)**	27
#36	Add	Search **(((((((Budesonid*) OR Budezonid*))) AND Turbuhaler)) NOT formoterol)) AND asthm***	160
#35	Add	Search **((((((Budesonid*) OR Budezonid*))) AND Turbuhaler)) NOT formoterol**	206
#34	Add	Search **((((Budesonid*) OR Budezonid*))) AND Turbuhaler**	317
#33	Add	Search **((Handling Error* OR Error*)) AND Easyhaler**	6
#30	Add	Search **(inhaler* technique) AND easyhaler**	11
#29	Add	Search **(Adherenc*) AND Easyhaler***	5
#28	Add	Search **(Satisfact*) AND Easyhaler***	9
#27	Add	Search **((Complianc*) OR complienc*) AND Easyhaler**	6
#26	Add	Search **(easyhaler) AND compliance**	6
#25	Add	Search **(Easyhaler) AND complience**	0
#24	Add	Search **((quality adjusted life year) OR quality adjusted life) AND Easyhaler** Schema: **all**	0
#23	Add	Search **((quality adjusted life year) OR quality adjusted life) AND Easyhaler**	0
#22	Add	Search **((hql OR hqol OR h qol OR hrqol OR hr qol)) AND Easyhaler**	2
#20	Add	Search **((AQLQ) OR Asthma Quality of Life Questionnaire) AND Easyhaler**	0
#21	Add	Search **((AQLQ) OR Asthma Quality of Life Questionnaire) AND Easyhaler** Schema: **all**	0
#19	Add	Search **((asui OR Asthma Symptom Utility Index)) AND Easyhaler** Schema: **all**	0
#18	Add	Search **((asui OR Asthma Symptom Utility Index)) AND Easyhaler**	0
#17	Add	Search **((chu-9d OR chu9d OR Child Health Utility Index 9D)) AND Easyhaler** Schema: **all**	0
#16	Add	Search **((chu-9d OR chu9d OR Child Health Utility Index 9D)) AND Easyhaler**	0
#15	Add	Search **((euroqol OR euro qol OR eq5d OR eq 5d)) AND Easyhaler** Schema: **all**	0

#14	Add	Search **((euroqol OR euro qol OR eq5d OR eq 5d)) AND Easyhaler**	0
#13	Add	Search **(easyhaler) AND (quality of life OR qaly* OR qald* OR qale* OR time)**	9
#12	Add	Search **(Easyhaler) AND (qality of life OR qaly* OR qald* OR qale* OR qtime)**	0
#11	Add	Search **(Easyhaler) AND clinical trial***	23
#10	Add	Search **(((Formoterol*) AND Easyhaler)) NOT (budesonid* OR budezonid*)**	6
#9	Add	Search **(Formoterol*) AND Easyhaler**	14
#8	Add	Search **(Formoterol) AND Easyhaler**	14
#7	Add	Search **((Turbuhaler) OR Turbohaler) AND Easyhaler**	22
#6	Add	Search **((Budesonid*) OR Budezonid*) AND Easyhaler**	19
#5	Add	Search **((((asthm*) OR asthm* exacerbat*) AND budesonide)) AND Easyhaler**	3
#4	Add	Search **((asthm*) OR asthm* exacerbat*) AND budesonide**	427
#3	Add	Search **((Easyhaler) AND asthm*) OR asthm* exacerbat***	11261
#2	Add	Search **(Easyhaler) AND asthm***	45
#1	Add	Search **Easyhaler**	61

Приложение Д

Таблица Д.1 – Затраты по стандарту амбулаторно-поликлинической помощи больным бронхиальной астмы в стадии обострения, руб.

Код	Наименование	P	N	C	Cz
A01.09.001	Сбор анамнеза и жалоб при болезнях легких и бронхов	1	2	117	234
A01.09.002	Визуальное исследование при болезнях легких и бронхов	1	2		
A01.09.003	Пальпация при болезнях легких и бронхов	1	2		
A01.09.004	Перкуссия при болезнях легких и бронхов	1	2		
A01.09.005	Аускультация при болезнях легких и бронхов	1	2		
A05.10.001	Регистрация электрокардиограммы	0,3	1	120	36
A05.10.007	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	0,3	1	133	40
A02.09.001	Измерения частоты дыхания	1	2		
A02.10.002	Измерение частоты сердцебиения	1	2		
A02.12.001	Исследование пульса	1	2	8	16
A12.09.001	Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков	1	1	242	242
A25.09.001	Назначение лекарственной терапии при заболеваниях нижних дыхательных путей и лёгочной ткани	1	2		
A25.09.002	Назначение диетической терапии при заболеваниях нижних дыхательных путей и лёгочной ткани	1	2		
A25.09.003	Назначение лечебно-оздоровительного режима при заболеваниях нижних дыхательных путей и лёгочной ткани	1	2	85	170
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	0,01	1	51	1
A12.05.026	Исследование уровня кислорода крови	0,01	1		
A03.09.001	Бронхоскопия	0,01	1	429	4
A06.09.006	Компьютерная томография органов грудной полости	0,01	1	753	8
A06.31.006.001	Описание и интерпретация компьютерных томограмм	0,01	1		
A06.09.008	Рентгенография легких	1	1	275	275
A06.31.006	Описание и интерпретация рентгенографических изображений	1	1		
A20.09.002	Оксигенотерапия (гипер- , нормо- или гипобарическая) при болезнях легких	0,01	1	11	0
Итого:		**1 025**			

Таблица Д.2 – Затраты по стандарту амбулаторно-поликлинической помощи больным бронхиальной астмы в стадии ремиссии, руб.

Код	Наименование	P	N	C	Cz
Диагностика					
A01.09.001	Сбор анамнеза и жалоб при болезнях легких и бронхов	1	1	117	117
A01.09.002	Визуальное исследование при болезнях легких и бронхов	1	1		
A01.09.003	Пальпация при болезнях легких и бронхов	1	1		
A01.09.004	Перкуссия при болезнях легких и бронхов	1	1		
A01.09.005	Аускультация при болезнях легких и бронхов	1	1		
A02.09.001	Измерения частоты дыхания	1	1		
A02.10.002	Измерение частоты сердцебиения	1	1		
A02.12.001	Исследование пульса	1	1		
A12.09.001	Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков	1	1	242	242
A05.10.001	Регистрация электрокардиограммы	0,5	1	121	60
A05.10.007	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	0,5	1	127	63
A12.09.002	Исследования дыхательных объемов при медикаментозной провокации	0,5	1	242	121
A09.05.122	Исследование уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения	0,1	1	123	12
A08.05.004	Исследование уровня лейкоцитов в крови	1	1	83	83
A08.05.006	Соотношение лейкоцитов в крови (подсчет формулы крови)	1	1	140	140
A12.05.001	Исследование оседания эритроцитов	1	1	27	27
A11.05.001	Взятие крови из пальца	1	1	35	35
A12.06.006	Накожные исследования реакции на аллергены	0,5	1	475	237
A09.05.055	Исследование уровня сывороточных иммуноглобулинов в крови	0,01	1		
A09.05.055.001	Исследование уровня сывороточного иммуноглобулина Е в крови	1	1	213	213
A09.05.122	Исследование уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения	0,1	1	123	12
Итого диагностика:				1363	
Лечение					
A01.09.001	Сбор анамнеза и жалоб	1	2	85	170
A01.09.002	Визуальное исследование	1	2		
A01.09.003	Пальпация при болезнях легких	1	2		
A01.09.004	Перкуссия при болезнях легких	1	2		
A01.09.005	Аускультация при болезнях легких	1	2		
A05.10.001	Регистрация электрокардиограммы	0,3	1	120	36
A05.10.007	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	0,3	1	133	40
A02.09.001	Измерения частоты дыхания	1	2		
A02.10.002	Измерение частоты сердцебиения	1	2		
A02.12.001	Исследование пульса	1	2	8	16
A12.09.001	Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков	1	1	242	242
A25.09.001	Назначение лекарственной терапии при заболеваниях нижних дыхательных путей и легочной ткани	1	2		
A25.09.002	Назначение диетической терапии при заболеваниях нижних дыхательных путей и легочной ткани	1	2		
A25.09.003	Назначение лечебно-оздоровительного режима при заболеваниях нижних дыхательных путей и легочной ткани	1	2	85	170
A12.09.002	Исследования дыхательных объемов при медикаментозной провокации	0,01	4	242	10
A06.09.006	Компьютерная томография органов грудной полости	0,001	1	753	1
A06.31.006.001	Описание и интерпретация компьютерных томограмм	0,001	1		
A20.09.002	Оксигенотерапия (гипер-, нормо- или гипобарическая) при болезнях легких	0,01	1	11	0
Итого лечение:				685	
ИТОГО (диагностика+лечение):				**2 047**	

P – частота предоставления услуги; N – среднее количество; C – стоимость манипуляции, руб.; Cz – общая сумма затрат, руб.

Приложение Е

Возможности АМПР сравнительной фармакоэкономической оценки применения Изихейлеров и других ингаляционных устройств

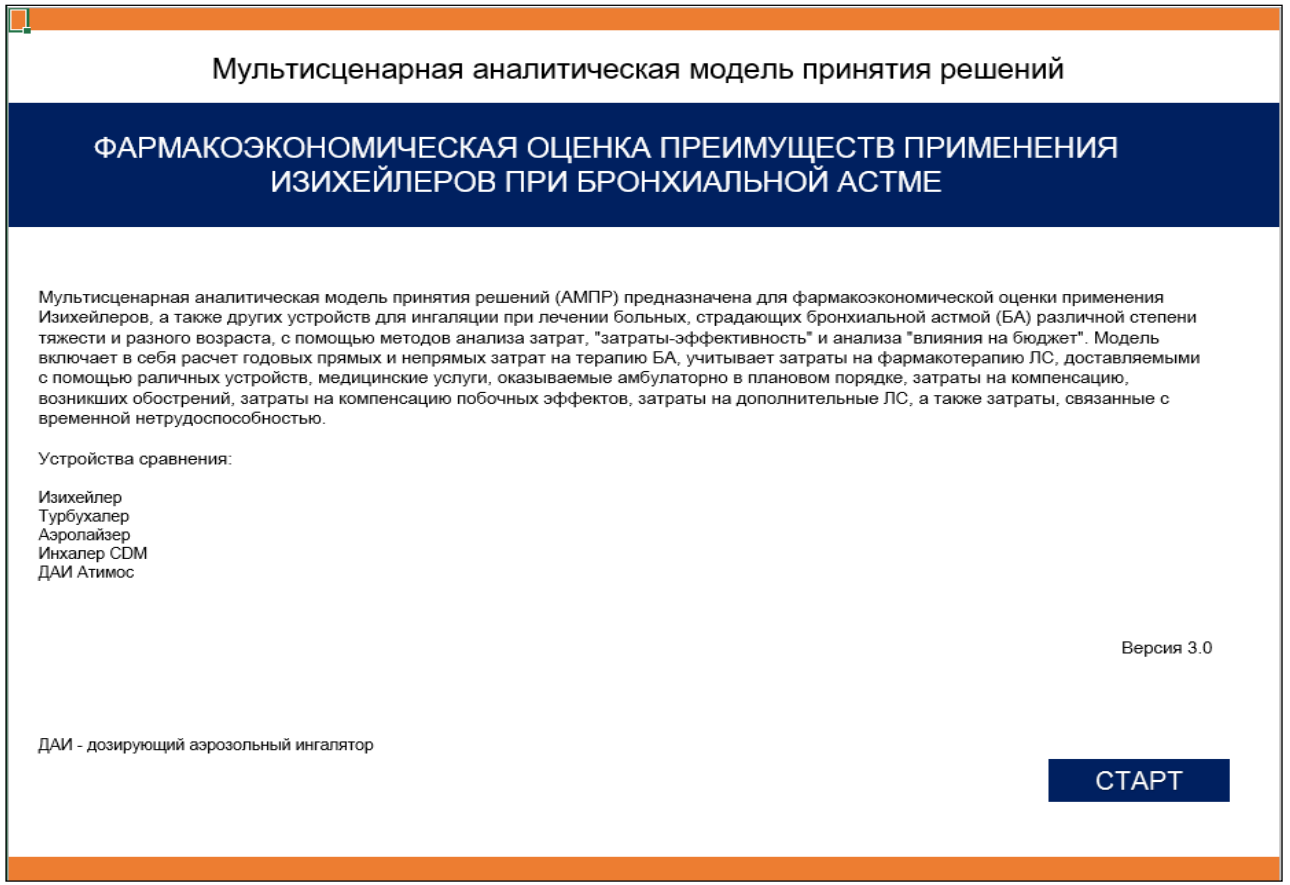


Рисунок Е.1 – Стартовая страница модели

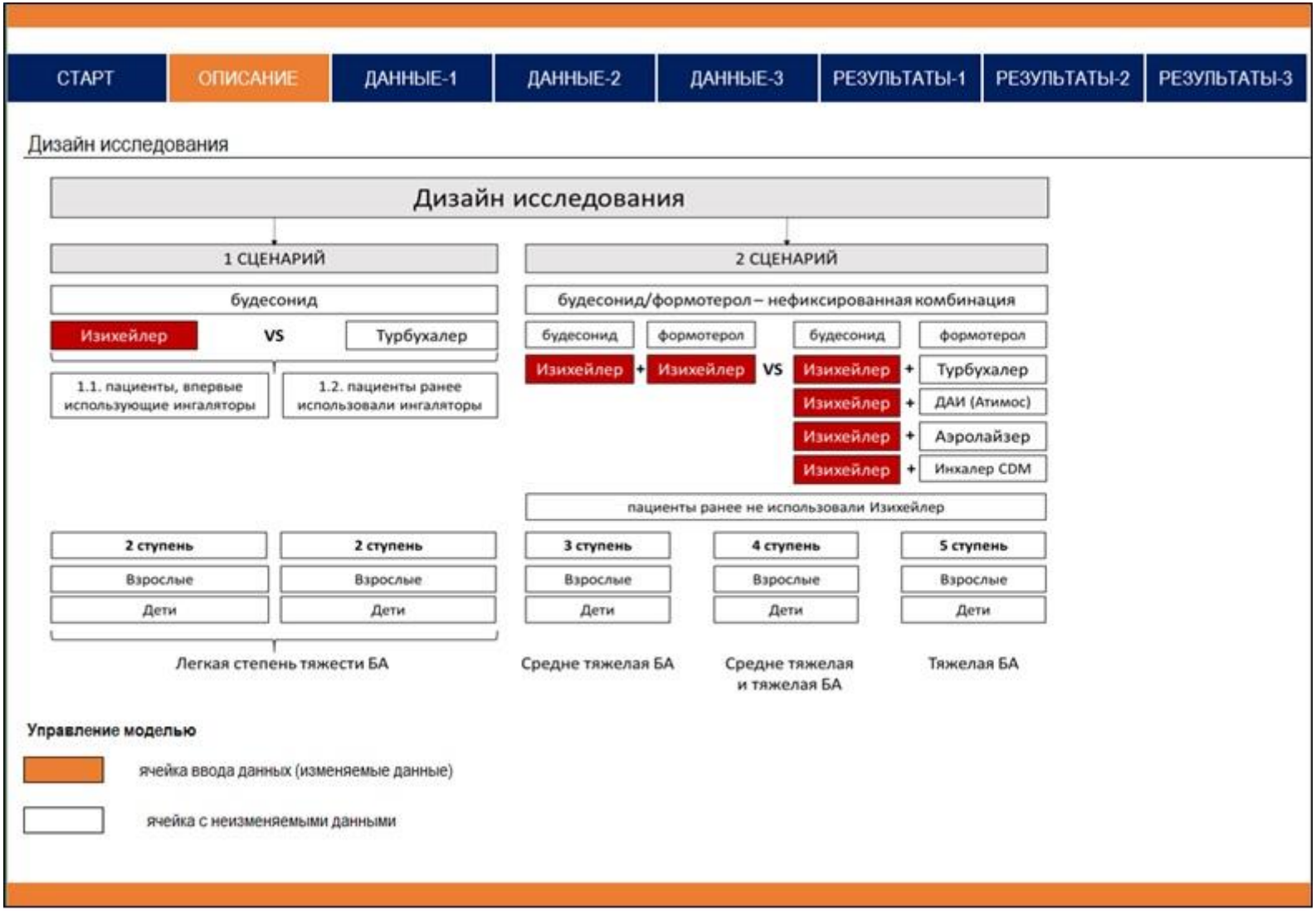
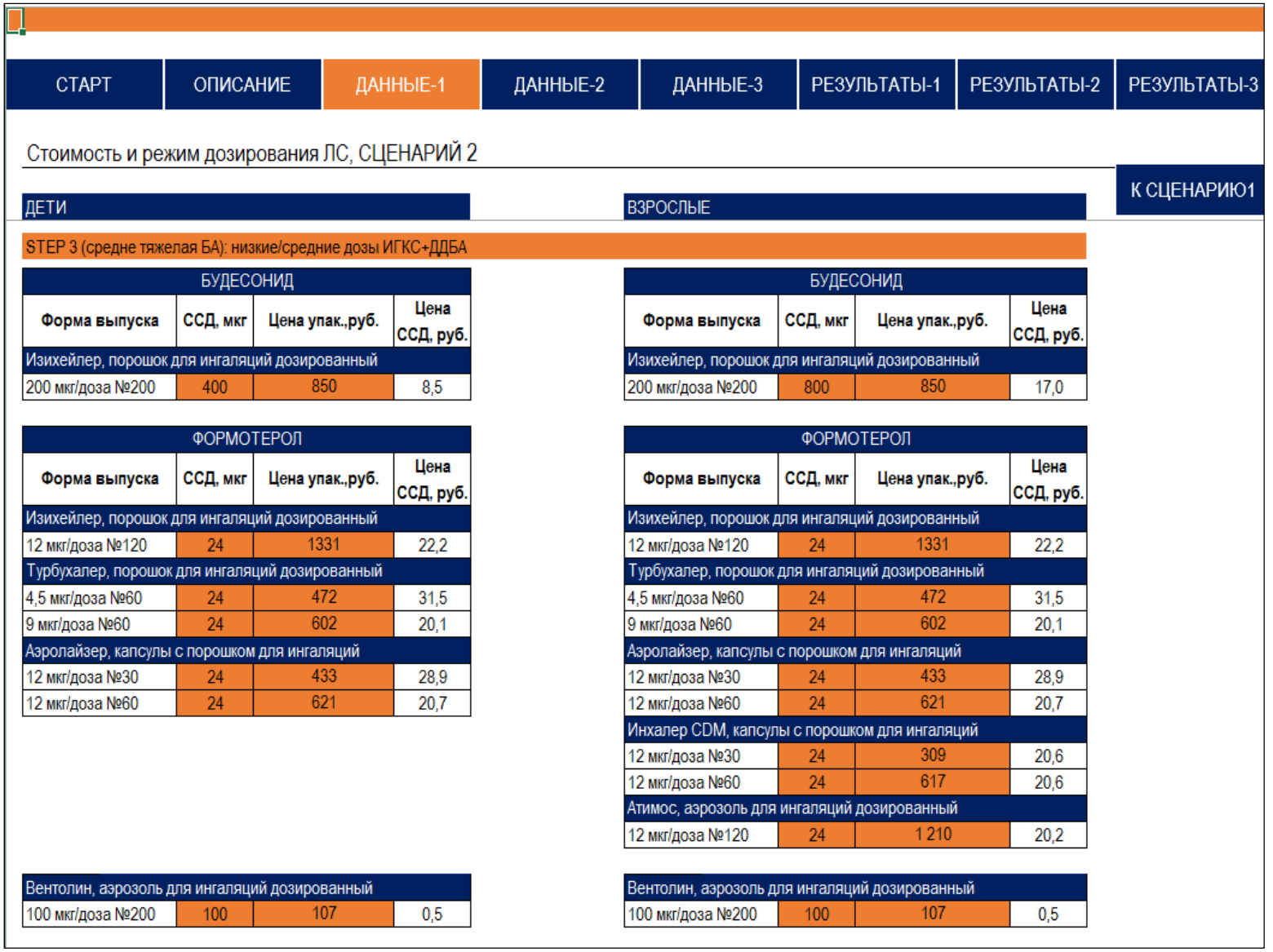


Рисунок Е.2 – Раздел «Описание»



СТАРТ | ОПИСАНИЕ | ДАННЫЕ-1 | ДАННЫЕ-2 | ДАННЫЕ-3 | РЕЗУЛЬТАТЫ-1 | РЕЗУЛЬТАТЫ-2 | РЕЗУЛЬТАТЫ-3

Стоимость и режим дозирования ЛС, СЦЕНАРИЙ 2

К СЦЕНАРИЮ1

ДЕТИ

STEP 3 (средне тяжелая БА): низкие/средние дозы ИГКС+ДДБА

БУДЕСОНИД			
Форма выпуска	**ССД, мкг**	**Цена упак.,руб.**	**Цена ССД, руб.**
Изихейлер, порошок для ингаляций дозированный			
200 мкг/доза №200	400	850	8,5

ФОРМОТЕРОЛ			
Форма выпуска	**ССД, мкг**	**Цена упак.,руб.**	**Цена ССД, руб.**
Изихейлер, порошок для ингаляций дозированный			
12 мкг/доза №120	24	1331	22,2
Турбухалер, порошок для ингаляций дозированный			
4,5 мкг/доза №60	24	472	31,5
9 мкг/доза №60	24	602	20,1
Аэролайзер, капсулы с порошком для ингаляций			
12 мкг/доза №30	24	433	28,9
12 мкг/доза №60	24	621	20,7

Вентолин, аэрозоль для ингаляций дозированный			
100 мкг/доза №200	100	107	0,5

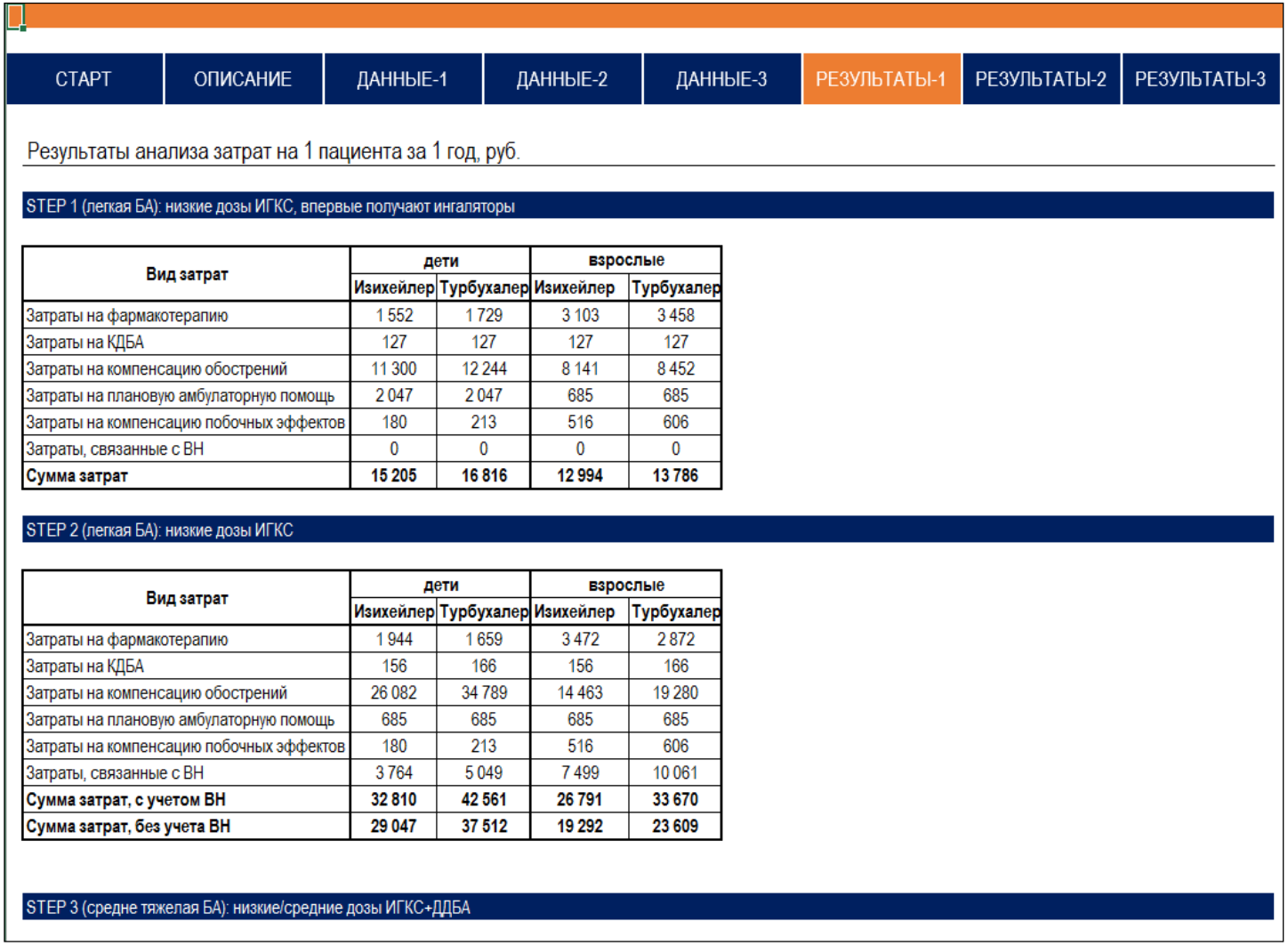
ВЗРОСЛЫЕ

БУДЕСОНИД			
Форма выпуска	**ССД, мкг**	**Цена упак.,руб.**	**Цена ССД, руб.**
Изихейлер, порошок для ингаляций дозированный			
200 мкг/доза №200	800	850	17,0

ФОРМОТЕРОЛ			
Форма выпуска	**ССД, мкг**	**Цена упак.,руб.**	**Цена ССД, руб.**
Изихейлер, порошок для ингаляций дозированный			
12 мкг/доза №120	24	1331	22,2
Турбухалер, порошок для ингаляций дозированный			
4,5 мкг/доза №60	24	472	31,5
9 мкг/доза №60	24	602	20,1
Аэролайзер, капсулы с порошком для ингаляций			
12 мкг/доза №30	24	433	28,9
12 мкг/доза №60	24	621	20,7
Инхалер CDM, капсулы с порошком для ингаляций			
12 мкг/доза №30	24	309	20,6
12 мкг/доза №60	24	617	20,6
Атимос, аэрозоль для ингаляций дозированный			
12 мкг/доза №120	24	1 210	20,2

Вентолин, аэрозоль для ингаляций дозированный			
100 мкг/доза №200	100	107	0,5

Рисунок Е.3 – Раздел «Вводные данные»



СТАРТ | ОПИСАНИЕ | ДАННЫЕ-1 | ДАННЫЕ-2 | ДАННЫЕ-3 | РЕЗУЛЬТАТЫ-1 | РЕЗУЛЬТАТЫ-2 | РЕЗУЛЬТАТЫ-3

Результаты анализа затрат на 1 пациента за 1 год, руб.

STEP 1 (легкая БА): низкие дозы ИГКС, впервые получают ингаляторы

Вид затрат	дети		взрослые	
	Изихейлер	Турбухалер	Изихейлер	Турбухалер
Затраты на фармакотерапию	1 552	1 729	3 103	3 458
Затраты на КДБА	127	127	127	127
Затраты на компенсацию обострений	11 300	12 244	8 141	8 452
Затраты на плановую амбулаторную помощь	2 047	2 047	685	685
Затраты на компенсацию побочных эффектов	180	213	516	606
Затраты, связанные с ВН	0	0	0	0
Сумма затрат	**15 205**	**16 816**	**12 994**	**13 786**

STEP 2 (легкая БА): низкие дозы ИГКС

Вид затрат	дети		взрослые	
	Изихейлер	Турбухалер	Изихейлер	Турбухалер
Затраты на фармакотерапию	1 944	1 659	3 472	2 872
Затраты на КДБА	156	166	156	166
Затраты на компенсацию обострений	26 082	34 789	14 463	19 280
Затраты на плановую амбулаторную помощь	685	685	685	685
Затраты на компенсацию побочных эффектов	180	213	516	606
Затраты, связанные с ВН	3 764	5 049	7 499	10 061
Сумма затрат, с учетом ВН	**32 810**	**42 561**	**26 791**	**33 670**
Сумма затрат, без учета ВН	**29 047**	**37 512**	**19 292**	**23 609**

STEP 3 (средне тяжелая БА): низкие/средние дозы ИГКС+ДДБА

Рисунок Е.4 – Раздел «Результаты»