№2 Том5 2017

Фармакоэкономика
теория и практика

www.pharmacoeconom.com

Pharmacoeconomics
theory and practice

№2 Volume5 2017

- МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОВЕДЕНИЯ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕРАПИИ СПАСТИЧЕСКИХ ФОРМ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА
- МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЫЖИВАЕМОСТИ В ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ: МОДЕЛЬ МАРКОВА И МОДЕЛЬ РАЗДЕЛЁННОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ
- РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКИХ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

www.pharmacoeconom.com

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОВЕДЕНИЯ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕРАПИИ СПАСТИЧЕСКИХ ФОРМ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА

Угрехелидзе Д.Т., Ягудина Р.И.

ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Резюме:
В данной статье приведены основные методологические аспекты проведения фармакоэкономического анализа терапии спастического синдрома у пациентов с детским церебральным параличом. Оценивается актуальность проведения подобных исследований исходя из эпидемиологических и социально-экономических данных. Подробно описаны стадии информационного поиска и критерии включения работ в анализ эффективности. Особое внимание уделено оценке методологического качества исследований. В статье освещены составляющие анализа затрат на терапию детского церебрального паралича и описаны особенности оценки качества жизни у детей с данной патологией с использованием различных методов.

Ключевые слова: *фармакоэкономика, методология фармакоэкономических исследований, детский церебральный паралич, спастичность, ботулинический токсин типа А, баклофен, анализ эффективности, анализ затрат, информационный поиск, критерии эффективности.*

Введение

Детский церебральный паралич (ДЦП) – одно из наиболее распространённых и социально-значимых неврологических заболеваний, влияющее как на различные аспекты физического и психоречевого развития детей с самого рождения, так и на этапы их личностного становления и адаптации в обществе. В течение последних лет отмечается выраженная тенденция роста числа детей-инвалидов в России и следует отметить, что ДЦП занимает первое место в структуре детской неврологической инвалидности [5]. Необходимо отметить, что число пациентов с диагнозом ДЦП, установленным впервые в жизни, значительно возросло в 2014 году по сравнению с показателями предыдущих лет (Рис.1) с 7,1 тысяч человек в 2005 году до 7,7 тысяч в 2014 среди пациентов в возрасте от 0 до 14 лет [1].

Согласно последним доступным данным на 20.02.2017 по общей заболеваемости детского населения от 0 до 14 лет, на конец 2014 года

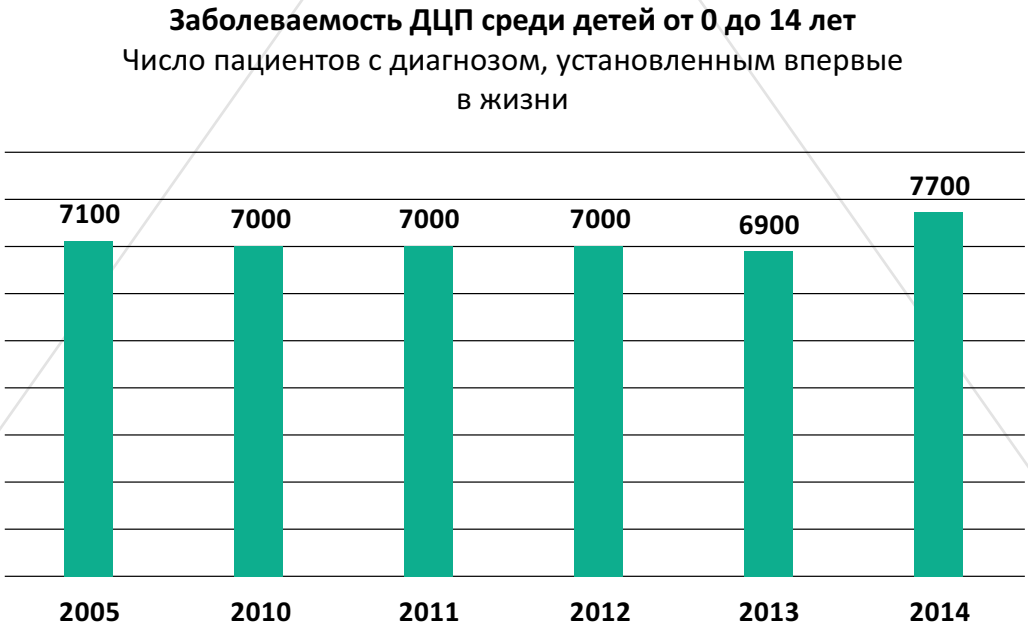

Рисунок 1. Число пациентов среди детей от 0 до 14 лет с диагнозом ДЦП, установленным впервые в жизни

www.pharmacoeconomics.com

всего в Российской Федерации проживало 80 690 пациентов с детским церебральным параличом [2]. У 75% пациентов с ДЦП отмечены спастические формы заболевания (спастическая диплегия и спастическая тетраплегия) [3,5]. Динамика роста числа пациентов с ДЦП и спастическими формами ДЦП представлена на рисунке 2.

Рисунок 2. Динамика общей заболеваемости ДЦП с 2010 по 2014 год среди детей от 0 до 14 лет.

Помимо выраженной медико-социальной важности терапии инвалидизирующих детских заболеваний нервной системы, хронического течения болезни и эпидемиологической ситуации, необходимо учитывать экономические потери для всего общества в целом, выраженные как в затратах на оказание медицинской помощи, так и в затратах на пенсионное и социальное обеспечение. Следует отметить, что все больше инновационных технологий внедряется в сферу терапии детских неврологических заболеваний, в частности, в стандарт специализированной помощи детям с ДЦП [10] включены препараты ботулинического токсина типа А (БТА). Учитывая необходимость в пожизненной терапии спастичности у детей с ДЦП и высокую курсовую стоимость данной категории препаратов является актуальным проведение фармакоэкономической оценки и анализа бремени спастических форм ДЦП в условиях здравоохранения Российской Федерации. Целью данной статьи является адаптация современных методов фармакоэкономического анализа и информационного поиска к особенностям нозологии «детский церебральный паралич».

Для принятия рациональных решений при внедрении новых медицинских технологий и оценке адекватности использования услуг здравоохранения необходимо учитывать множество аспектов в лечении конкретной нозологии: эффективность различных видов терапии, материальные и организационные возможности системы здравоохранения на всех ее уровнях.

Принятие решений о внедрении тех или иных медицинских технологий должно включать в себя их всестороннюю и научно обоснованную оценку. В этом смысле, фармакоэкономика, как наука, изучающая в сравнительном плане соотношение между затратами и эффективностью, безопасностью и качеством жизни при альтернативных схемах лечения, способна давать научно обоснованные решения в области неврологических заболеваний [6]. Широкий методический аппарат фармакоэкономики включает в себя методы анализа, применяемые на всех уровнях системы здравоохранения и способные учитывать специфику лечения больных с детским церебральным параличом.

Информационный поиск

Информационный поиск для фармакоэкономического анализа включает в себя формулирование основных характеристик исследуемых объектов с помощью метода PICO (patient/intervention/comparator/outcome – пациенты/медицинское вмешательство/терапия сравнения/клинический результат), в ходе которого определяется исследуемая популяция пациентов, оцениваемая медицинская технология и терапия сравнения, клинические результаты. Этот метод выявления наиболее важных вопросов в рассматриваемой медицинской проблеме широко используется как при разработке клинических рекомендаций, так и при составлении систематических обзоров. Пример PICO для информационного поиска исследований терапии спастических форм ДЦП нижних конечностей представлен в Таблице 1.

Таблица 1. PICO для информационного поиска исследований терапии спастических форм ДЦП нижних конечностей

Популяция	Пациенты от 2 до 14 лет с ДЦП, которым необходима коррекция динамичного эквинуса или эквиноваруса
Исследуемая терапия	Внутримышечные инъекции ботулинического токсина типа А в любой дозировке в мышцы голени (m. soleus muscle, m. gastrocnemius) совместно с физиотерапией
Терапия сравнения	Плацебо, отсутствие терапии или стандартная терапия
Клинический результат	См. таблицу 2
Дизайн исследования	Рандомизированное контролируемое исследование

При стандартизации исследований является рациональным предложить следующие критерии включения РКИ в анализ эффективности [4].

Критерии включения:

- Отсутствие контрактур в спастических мышцах
- Пациенты ранее не переносили хирургические операции на исследуемых мышцах
- Пациенты не принимали миорелаксанты центрального действия при терапии БТА, не получали блокаду фенолом и этанолом
- БТА вводился в одни и те же мышцы
- Эквинусная установка: m.Gastrocnemius,m. Soleus
- Эквиноварусная установка: m.Gastrocnemius, m. Soleus, Tibialis posterior
- Возможность передвигаться самостоятельно или с использованием ходунков

Клинические результаты

Предпочтительно, чтобы критерии эффективности, используемые в фармакоэкономическом исследовании терапии спастических форм ДЦП, согласовывались с Международной классификацией функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) - International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF), входящей в систему классификаций ВОЗ [7]. В данной классификации системно группируются различные домены индивида с определенным изменением здоровья.

Таблица 2. Критерии эффективности для фармакоэкономической оценки терапии спастичности нижних конечностей при ДЦП

Функции организма и структура организма (изменения в физиологической системе или в анатомической структуре). В классификации отмечается степень нарушения функции. • Спастичность (шкала Тардье, модифицированная шкала Тардье (MTS)) • Тонус мышц (шкала Эшфорта, модифицированная шкала Эшфорта (MAS))
Активность (выполнение задачи или действия индивидом) В классификации отмечаются ограничение активности. • Определение целей, оценка ограничения активности (Шкала оценки больших моторных функций (GMFM), Шкала достижения целей (GAS)) • Повседневная деятельность (Педиатрическая шкала ограничения функции (PEDI), • Детская шкала функциональной независимости (WeeFIM)).
Участие (вовлечение индивида в жизненную ситуацию) В классификации отмечается ограничения вовлечения индивида в жизненные ситуации. • Критерии эффективности не найдены.
Критерии эффективности, не входящие в Международную классификацию функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья Качество жизни, связанное с здоровьем • Значения опросника для комплексной оценки состояния здоровья детей (CHQ) • Значения по шкале PedsQL для оценки качества жизни у детей • Значения полезности, полученные с использованием опросников и визуальной аналоговай шкалы, методом «стандартных рисков» или методом «временных уступок») Безопасность пациентов • Частота проведения ортопедических операций у пациентов детского возраста

Для проведения фармакоэкономического исследования в соответствии с изложенными выше критериями следует провести информационный поиск по базе данных PubMed,Medline, Medscape, PubMed, Cochrane Library, по базе данных «Российская медицина» Центральной научной медицинской библиотеки Первый МГМУ имени И.М. Сеченова, научной электронной библиотеки elibrary.ru, в поисковых системах Yandex, Google и т.д.

Следующим этапом является оценка достоверности научных данных для наиболее важных клинических исходов. В настоящее время существует множество инструментов определения достоверности научных данных, однако наибольшее распространение получила Система классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций GRADE, разработанная группой иностранных ученых, специализирующихся на доказательной медицине, из Университета Макмастер, Гарвардского университета, Кокрейновских центров Норвегии и Германии. В данной системе при оценке уровня достоверности используется четырехбалльная система, при которой оценку 4 получают научные данные с высоким уровнем качества, а оценку 1 – научные доказательства с низкой достоверностью. Исходные баллы определяются дизайном изучаемого исследования, так рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) по умолчанию оцениваются как данные с высоким уровнем достоверности, обсервационные исследования, напротив, имеют низкий уровень качества. Далее учитываются пять факторов (риск систематической ошибки, несогласованность результатов, косвенность научных данных, неточность определения размера эффекта, систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования), которые могут снижать общий балл и три фактора, повышающие значения (значительный размер эффекта, выраженная зависимость эффекта от дозы, неучтенные факторы, исключение которых уменьшает размер найденного эффекта). Система GRADE делает акцент на оценке каждого важного клинического исхода и достоверность оценки разных клинических результатов в одном и том же исследовании или группе исследований (мета-анализе) может различаться [8].

Важным этапом проведения GRADE является оценка риска систематической ошибки или методологического качества исследования. Для проведения этой оценки система GRADE использует общепринятую Кокрейновскую систему оценки риска систематической ошибки (Cochrane Risk of Bias tool). Индикаторами риска являются: низкий уровень сокрытия порядка распределения пациентов по группам, отсутствие «маскирования» в исследовании (в особенности, когда исходы субъективны), невозможность дальнейшего наблюдения (неявка пациента на осмотры), преждевременное прекращение исследования при получении положительного результата, выборочное информирование об исходах.

Отдельное внимание следует уделить такому клиническому результату как качество жизни, связанное с состоянием здоровья, выражаемое через QALY (Quality-adjusted life years - добавленные годы жизни с поправкой на качество). Данный индекс является широко используемым суммарным показателем эффективности, учитывающим как качественную, так и количественную оценку жизни. Для расчета QALY необходимо определить полезность (utility) терапии пациента при определенной форме заболевания.

Для определения предпочтений пациентов и оценки полезности чаще всего используются опросники, так как они являются наиболее наглядным и удобным для пациента и исследователя способом получения информации. Опросники позволяют пациенту оценить состояния здоровья относительно друг друга или крайнего состояния (смерти). Среди наиболее распространенных опросников можно выделить EuroQoL Index (EQ-5D), 36-item Short Form Health Survey (SF-36) и Health Utility Index (HUI). Данные опросники переведены на большинство европейских языков и пригодны для международного использования [19]. Альтернативным подходом к оценке предпочтений пациента является использование методов прямых оценок [22]. К этим методам относятся методы «стандартных рисков» (standard gamble), «временного компромисса» (time trade-off) и визуально-аналоговых шкал (visual analog scale). Результаты оценки полезности с точки зрения родителей пациентов с различными формами ДЦП из зарубежного исследования Finnell и со-авторов приведены в Таблице 4 [21].

Таблица 4. Значения полезности (индикатор качества жизни, связанного с состоянием здоровья) с точки зрения родителей пациентов с различными формами ДЦП

Тяжесть заболевания	Значение полезности Метод «стандартных рисков»	Значение полезности Метод «временных уступок»
Легкая	0,83	0,87
Средняя	0,73	0,78
Тяжелая	0,56	0,58

Определение QALY является важной частью фармакоэкономического анализа, так как помимо определения критерия эффективности, соотношение данного индекса с данными о ежегодных совокупных затратах на терапию одного пациента, позволяет сделать вывод о приемлемости исследуемой медицинской технологии при проведении анализа «порога готовности платить».

Анализ готовности платить (willingness-to-pay analysis) является универсальным инструментом принятия решений в здравоохранении. Особенностью данного метода является представление результатов применения той или иной медицинской технологии в денежном выражении. Порог готовности платить (ПГП) отражает дополнительную сумму в денежных единицах, которую общество готово потратить на достижение определенного терапевтического эффекта и качества жизни для данной категории больных, т.е. за 1 дополнительный QALY [20].

Анализ затрат

Неотъемлемой частью любого фармакоэкономического исследования является анализ затрат. При проведении фармакоэкономического анализа терапии спастичности у пациентов с детским церебральным параличом необходимо учитывать прямые и непрямые затраты [4]:

Прямые затраты:

- Стоимость фармакотерапии медицинской технологии
- Затраты на коррекцию побочных эффектов медицинской технологии
- Затраты на стационарную и амбулаторно-поликлиническую медицинскую помощь согласно стандартам оказания медицинской помощи (стандартная терапия)
- Затраты на санаторно-курортную медицинскую помощь
- Затраты на ортопедические операции

Затраты на медицинскую помощь должны учитывать затраты на первичную медико-санитарную помощь в амбулаторных условиях и затрат на специализированную медицинскую помощь в условиях стационара [4]. Также следует учитывать затраты на санаторно-курортную помощь. Медицинские услуги для диагностики, лечения заболевания, состояния

www.pharmacoeconom.com

и контроля за лечением, а также перечень лекарственных препаратов для медицинского применения для лечения данного заболевания с указанием средних суточных и курсовых доз следует определить согласно двум стандартам Министерства Здравоохранения: «Стандарт первичной медико-санитарной помощи при детском церебральном параличе» [9] и «Стандарт специализированной медицинской помощи при детском церебральном параличе» [10]. Данные документы являются наиболее современными стандартами оказания медицинской помощи детям с ДЦП в Российской Федерации на 20.02.2017. Затраты на санаторно-курортную помощь рассчитываются на основании Приказа Минздравсоцразвития РФ № 213 от 22.11.2004 г «Об утверждении стандарта санаторно-курортной помощи больным детским церебральным параличом» [11].

Затраты на диагностические и лечебные процедуры возможно рассчитывать на основе цен, представленных в тарифах Федерального фонда обязательного медицинского страхования (ФОМС) г. Москвы [12].

Стоимость коррекции побочных явлений рассчитывается следующим образом: определяются частота и структура побочных эффектов из данных рандомизированных клинических исследований и инструкций по применению препаратов ботулинического токсина и миорелаксанта баклофен [13-15], а также из стандартов оказания медицинской помощи, а стоимость их терапии определяется согласно тарифам Федерального фонда обязательного медицинского страхования г. Москвы, раздел «Стоимость одного законченного случая» [12].

Затраты на ортопедические операции рассчитываются согласно Постановлению Правительства РФ от 19 декабря 2016 г. № 1403 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов» [16].

Непрямые затраты:

- Пенсии по инвалидности
- Пособие по уходу за детьми-инвалидами

При расчете непрямых затрат, в частности, затрат на пенсии по инвалидности и на выплату пособий по уходу за детьми-инвалидами, необходимо провести тщательный информационный поиск законодательных актов, связанных с социальным обеспечением детей-инвалидов и их родителей в Российской Федерации. Размер социальной пенсии для детей-инвалидов с учетом единовременных денежных выплат рассчитывается согласно статье 18 Федерального закона от 15 декабря 2001 года № 166-ФЗ «О государственном пенсионном обеспечении в Российской Федерации» и с учетом сохранения набора социальных услуг составляет 13391 рубль [17]. Размер пособия по уходу за детьми-инвалидами в 5500 рублей был определен согласно Указу Президента РФ от 26 февраля 2013 № 175 «О ежемесячных денежных выплатах неработающим трудоспособным лицам, осуществляющим уход за ребенком-инвалидом в возрасте до 18 лет или инвалидом с детства I группы» [18].

Заключение

В данной статье приведены основные методологические аспекты проведения фармакоэкономического анализа терапии спастического синдрома у пациентов с детским церебральным параличом. Авторами оценивается актуальность проведения подобных исследований исходя из эпидемиологических и социально-экономических данных. Подробно описаны стадии информационного поиска и критерии включения исследований в анализ эффективности. Особое внимание уделено оценке методологического качества исследований. Авторами были освещены составляющие анализа затрат и оценки экономического бремени и описаны особенности оценки качества жизни у детей с ДЦП с использованием различных методов.

Список литературы:

1. Здравоохранение в России. 2015: Стат.сб./Росстат. - М.,2015. – 174 с.
2. Общая заболеваемость детского населения России (0 — 14 лет) в 2014 году. Статистические материалы. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Москва 2015 г. [Электронный ресурс]. URL: http://www.rosminzdrav.ru/docs/mzsr/stat/47.
3. Дутикова Е.М., Лильин Е.Т. Ботулотоксин типа А (диспорт) в лечении детского церебрального паралича. Фарматека 2007; 7: 142: 37-42.
4. Угрехелидзе Д.Т., Куликов А.Ю. Фармакоэкономический анализ различных видов терапии спастических форм детского церебрального паралича // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2015. - Т.3, №3. - С.62-69
5. Т.Т. Батышева. Лечение спастичности у детей с церебральными параличами. Методические рекомендации № 15.Москва, 2011
6. Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Методологические основы фармакоэкономического анализа. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2011. – 128 с.
7. Ustun TB, Chatterji S, Bickenbach J, Kostanjsek N, Schneider M. The International Classification of Functioning, Disability and Health: a new tool for understanding disability and health. Disability Rehabilitation 2003;25:565–71.
8. Угрехелидзе Д.Т., Ягудина Р.И Методологические основы проведения оценки достоверности научных данных с помощью системы классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций GRADE // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2016. - Т.4, №3. - С.5-11
9. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 июня 2015 г. №340н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при детском церебральном параличе»
10. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 июня 2015 г. №339н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при детском церебральном параличе (фаза диагностики и подбора лечения)»
11. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 213 от 22.11.2004 г «Об утверждении стандарта санаторно-курортной помощи больным детским церебральным параличом»
12. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2017 год. Приложение № 6 к Тарифному соглашению на 2017 год от 29 декабря 2016 года. [электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.mgfoms.ru/strahovye-kompanii/tarifi
13. Инструкция по применению препарата Диспорт. Государственный реестр лекарственных средств. http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx
14. Инструкция по применению препарата Ботокс. Государственный реестр лекарственных средств. http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx
15. Инструкция по применению препарата Баклосан. Государственный реестр лекарственных средств. http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx
16. Постановление Правительства РФ от 19 декабря 2016 г. N 1403 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов»
17. Федеральный закон от 15 декабря 2001 года № 166-ФЗ «О государственном пенсионном обеспечении в Российской Федерации»
18. Указ Президента РФ от 26 февраля 2013 № 175 «О ежемесячных денежных выплатах неработающим трудоспособным лицам, осуществляющим уход за ребенком-инвалидом в возрасте до 18 лет или инвалидом с детства I группы»
19. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Литвиненко М. М. Qaly: история, методология и будущее метода // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2010. №1.
20. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Угрехелидзе Д.Т. Определение порога «готовности платить» при одобрении медицинских технологий в условиях российского здравоохранения, рассчитанного на основе паритета покупательной способности // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2015. - Т.3, №3. - С.5-9
21. Finnell SM, Carroll AE, Downs SM.The utility assessment method order influences measurement of parents' risk attitude.Value Health. 2012 Sep-Oct;15(6):926-32. doi: 10.1016/j.jval.2012.04.008.
22. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Угрехелидзе Д. Т. Методологические основы использования метода «Стандартных рисков» при оценке качества жизни в фармакоэкономических исследованиях // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2013. №3.
23. Ягудина Р.И., Бабий В.В. Методологические основы анализа эффективности медицинских технологий при проведении фармакоэкономических исследований // Фармакоэкономика: теория и практика. -2015. - Т.3, №1. - С.7-11.

www.pharmacoeconom.com