

Фармакоэкономика

теория и практика



- ЭКОНОМИЧЕСКОЕ БРЕМЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

№1 Том 1
2013



ЭКОНОМИЧЕСКОЕ БРЕМЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Литвиненко М.М.

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва

DOI: <https://doi.org/10.30809/phe.1.2013.1>**Резюме:**

В первой части настоящей публикации подробно рассматривается методология анализа «стоимости болезни», особенности ее расчета в условиях здравоохранения Российской Федерации, различные уровни проведения исследований. Вторая часть статьи посвящена изложению результатов первого отечественного исследования экономического бремени рассеянного склероза, основанного на российских данных. Были рассчитаны прямые и непрямые затраты, ассоциированные с рассеянным склерозом. Результаты проведенного фармакоэкономического анализа показали, что экономическое бремя на одного пациента на год зависит от формы типа течения основного заболевания и составляет 418 954 рублей у пациентов с ремиттирующим типом течения, 556 150 рублей у пациентов с возвратно-прогрессирующим типом течения и 513 432 рублей у пациентов с первично-прогрессирующим типом течения рассеянного склероза. Впервые показано, что соотношение прямых и непрямых затрат для рассеянного склероза находится в зависимости от типа течения: при ремиттирующем типе течения прямые затраты превалируют и на них приходится 65,7%, в то время как при возвратно-прогрессирующем и первично-прогрессирующем больший объем занимают непрямые затраты, и они составляют 63,9% и 68,2% соответственно.

Ключевые слова: анализ «стоимости болезни», анализ затрат, рассеянный склероз, прямые затраты, непрямые затраты, регистр пациентов.

Введение

В настоящее время как в Российской Федерации, так и во всем мире стоит проблема обеспечения пациентов качественной и достаточной медицинской помощью. Это связано с такими факторами, как непрерывное развитие науки, открывающее доступ к новым медицинским технологиям, включающим в себя новые диагностические методы и фармакотерапию, а также незначительным ростом экономических ресурсов здравоохранения или их стагнацией. Таким образом, остро встает вопрос о финансировании различных нозологий и медицинских технологий – вопрос, который решается на всех уровнях систем здравоохранения, начиная с отдельных пациентов и лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), заканчивая региональным уровнем и стране в целом.

Структура и объем затрат, которые необходимо понести в ходе оказания пациентам различных видов медицинской помощи, в значительной степени варьируются в зависимости от самого заболевания, типа и стадии его течения и уровня оказания медицинской помощи. Это обуславливает тот факт, что при сопоставлении различных диагностических или терапевтических методов простая экономическая оценка их использования не будет являться достаточной, так как не будет учитывать особенности, характерные для сферы здравоохранения. Инструментом, позволяющим провести подробную и достоверную оценку различных медицинских услуг, включающих в себя так же фармакотерапию, и помогающим принимать решения в системе здравоохранения, является фармакоэкономический (ФЭК) анализ. Фармакоэкономическая оценка позволяет осуществить комплексное сопоставление стоимости медицинских вмешательств и их целесообразности, выраженной в виде эф-

ективности, безопасности и (или) качества жизни при альтернативных схемах лечения (профилактики) заболевания. Вместе с этим следует учитывать, что всесторонняя фармакоэкономическая оценка должна подразумевать так же наличие понимания об общей сумме затрат, обусловленных оцениваемым заболеванием, то есть так называемой общей «стоимости болезни». Метод анализа «стоимости болезни», не учитывающий эффективность проводимого лечения, является базисным методом экономической оценки и предоставляет организаторам здравоохранения информацию об экономическом ущербе отдельных заболеваний с учетом их структуры.

Достоверность полученных в результате проведения анализа «стоимости болезни» результатов, их полнота и корректность непосредственно зависят от выбора дизайна исследования, структуры затрат и источника данных. Таким образом, кажущийся «простым» для проведения метод фармакоэкономического анализа «стоимости болезни» требует тщательного предварительного планирования и разработки структуры последовательных действий, от соблюдения и выбора которой зависит конечный результат.

Результаты оценки общей стоимости заболеваний на стадии профилактики, терапии или реабилитации пациентов с различными нозологиями, не всегда доступные на момент принятия решений, могут быть полезны для организаторов здравоохранения на всех уровнях. Вместе с этим, анализ «стоимости болезни» может являться как самостоятельным инструментом для принятия решений о распределении финансирования между различными нозологиями и внутри них на различных уровнях принятия решений, так и основой для дальнейшего фармакоэкономического анализа.

1. ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ В РОССИИ

Развитие медицинской науки и фармацевтического производства с течением времени обеспечивает все более широкий доступ все большей популяции пациентов к современным, высокоэффективным и качественным лекарственным препаратам и другим технологиям здравоохранения. Повышение качества оказываемой медицинской помощи позволили перевести ряд заболеваний, ранее казавшихся неизлечимыми, в статус курабельных или излечимых; эта же ситуация касается и тех нозологий, которые ранее неизбежно приводили к инвалидизации, а в последние годы обрели терапию, позволяющую замедлить прогрессирование заболевания и повысить как продолжительность, так и качество жизни пациентов. Так же активное развитие технологий здравоохранения наблюдается в сегменте редких и дорогостоящих заболеваний, требующих серьезной терапии, но не имеющих достаточной клинической базы в связи с малым числом пациентов и недостаточной клинической базой. Вместе с этим следует понимать, что любая инновационная технология будет подразумевать не только предлагаемую высокую эффективность и качество этой технологии, но и ее высокую стоимость, что обусловлено значительными затратами, которые необходимо понести при ее разработке и внедрении. Помимо развития терапевтических подходов так же совершенствуются методы диагностики и программы скрининга популяции для возможности обеспечения ранней

диагностики, повышающей положительные перспективы терапии, а так же для выявления ряда дорогостоящих и редких заболеваний, что приводит к ежегодному росту числа пациентов, вносимых в регистры и требующих современной терапии.

Одним из примеров программ скрининга, разработанных и успешно внедренных в работу в РФ, может послужить Национальная программа онкологического скрининга. Разработка этой программы началась в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена в 1988 г. под руководством директора института, Главного онколога России, лауреата государственных премий, Академика Чиссова Валерия Ивановича и зав. отделением онкологического скрининга лауреата Государственной премии 2002 г. д.м.н. Сотниковой Елены Николаевны. Данная многоступенчатая программа, направленная на выявление онкопатологии, предраковых изменений и фоновых заболеваний основных локализаций (желудочно-кишечный тракт, дыхательная система, женская репродуктивная система, женская молочная железа, щитовидная железа) разрабатывалась и апробировалась в период с 1988 г. по 1995 г. На первом этапе реализации программы использовалось иридологическое исследование - система тестирования радужной оболочки человеческого глаза (иридоскопия, иридодиагностика). Данное исследование позволяло определить локализацию возможного патологического процесса и сформировать группу лиц, подлежащих дальнейшему обследованию методами лабораторной диагностики (второй этап). Интегральная оценка всей совокупности данных, полученных на двух этапах скрининга, позволила сформировать группу повышенного онкологического риска с учётом локализации патологического процесса. Как показали результаты многолетней работы, из 100 человек произвольной выборки в группу истинного онкологического риска входит 7 - 12% участников (при клиническом обследовании выявлялись предраковые изменения). Внимания и заботы врача требовала группа 35 - 40% (у них выявлялись т.н. «фоновые заболевания»). Таким образом, проведение целевой скрининговой программы позволило выявить пациентов, нуждающихся в помощи специалистов, а так же установить достоверные эпидемиологические тенденции.

Таким образом, перед всеми уровнями принятия решений в системе лекарственного обеспечения встают выборы не только с учетом эффективности и качества, но и экономических параметров технологий здравоохранения, что становится труднее с каждым годом в связи с расширением их ассортимента и ростом числа пациентов с одной стороны, и ограниченными объемами финансирования системы здравоохранения с другой. Принятие решения о разработке, внедрении и обеспечении определенной популяции пациентов инновационной технологией требует всесторонней оценки как клинических, так и экономических последствий ее применения.

Методологическим подходом, позволяющим провести такую комплексную оценку на всех уровнях системы лекарственного обеспечения является современный подход оценки технологий здравоохранения (ОТЗ). Основными задачами ОТЗ являются поиск, разработка, внедрение и правильное применения современных медицинских технологий в условиях ограниченного финансирования и необходимости наиболее рационального перераспределения ресурсов. Фармакоэкономический анализ как одна из составляющих ОТЗ является инструментом для анализа и оценки медицинского вмешательства с точки зрения его стоимости, качества, эффективности и безопасности.

Оценку инновационной технологии при принятии решения о ее использовании следует проводить для всех звеньев системы лекарственного обеспечения. Начальным звеном в системе лекарственного обеспечения являются фармацевтические производители, занимающиеся разработкой и внедрением инновационных лекарственных препаратов и других медицинских технологий. Российский фармацевтический рынок показывает ежегодный рост ассортимента и, вместе с этим, рост объема потребления как в натуральном, так и в финансовом выражении. Динамика развития российского фармацевтического рынка с 1996 по 2012 год в финансовом выражении в ценах конечного потребителя по данным аналитического агентства IMSHealth, а также основные реформы этого периода, повлиявшие на эту динамику, представлены на рисунке 1.

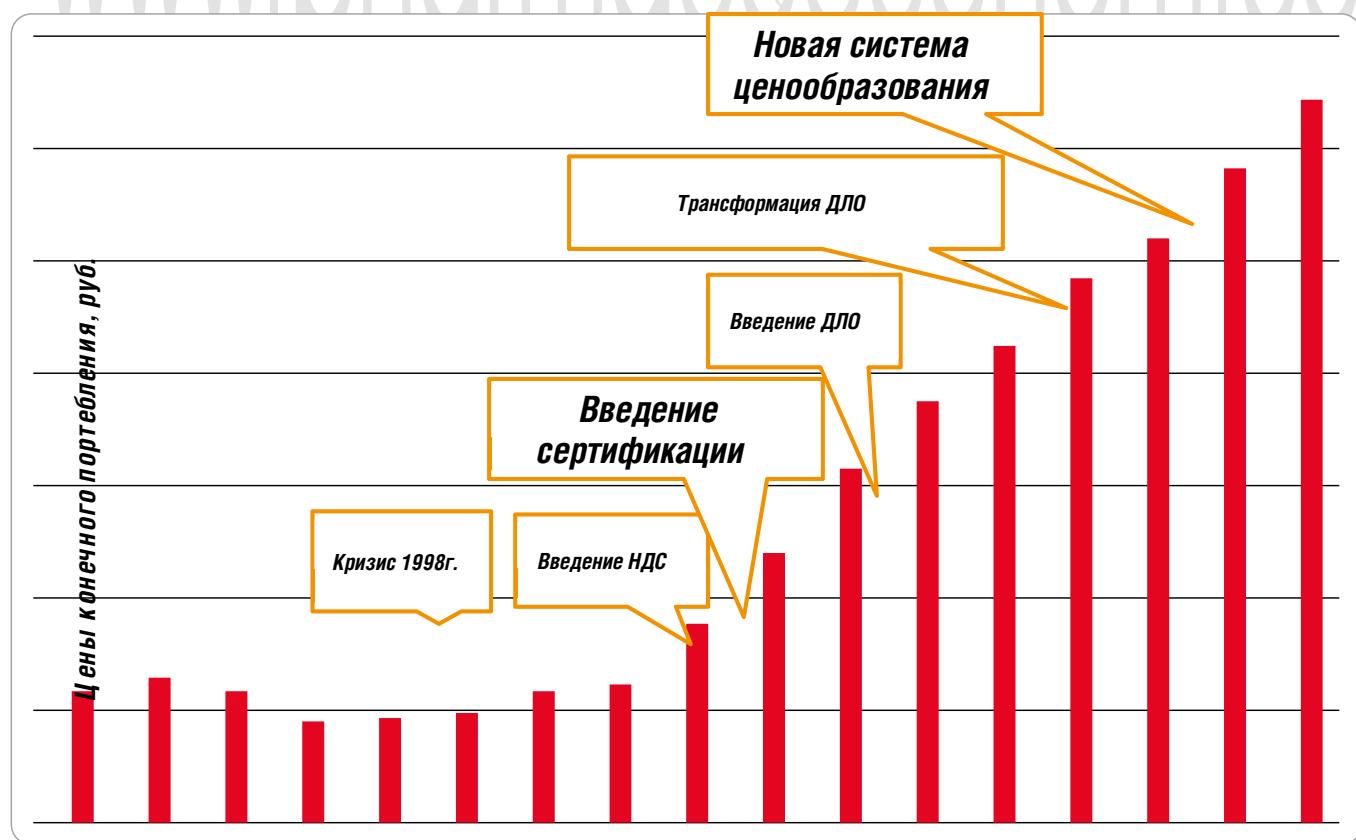


Рисунок 1. Динамика развития российского фармацевтического рынка с 1996 по 2012 год в денежном выражении в ценах конечного потребителя (млрд. руб.).



Последнее десятилетие характеризуется стабильным ростом объемов потребления российского фармацевтического рынка; среднее повышение объемов с 2002 года, года введения налога на добавленную стоимость, составило 10-40%. К 2012 году российский фармацевтический рынок пережил последний экономический кризис и его объем составил порядка 643,5 млрд. руб. в ценах конечного потребителя, что показывает общее повышение более, чем на 500% относительно первого кризисного 1998 года. Вместе с этим, такие факторы, как большая численность населения и растущая доступность лекарственных средств, ожидаемый экономический рост и повышение покупательской способности населения, а также устойчивый спрос на имеющиеся препараты и появление инновационных препаратов позволяют сделать вывод о сохранении перспективы роста фармацевтического рынка РФ в целом.

Известно, в мировой и российской практике лекарственная терапия является приоритетным видом лечения и на ее долю приходится до 95% всех возможных медицинских вмешательств, оказываемых пациентам. Анализ структуры рынка в свою очередь показал, что порядка 70% всего потребления препаратов относятся к розничному сегменту, то есть финансируется за счет потребителей. В свою очередь в натуральном выражении средний объем потребления ЛС в РФ составляет порядка 33 упаковок в год, что является достаточно высоким показателем в контексте других европейских стран, а на долю оригинальных препаратов из них приходится только 11%. На основании этих данных можно сделать вывод, что основные объемы потребления приходятся на генерические и другие препараты, не относящиеся к группам инновационных и наиболее эффективных медицинских технологий, и, в свою очередь, финансируются за счет личные средства пациентов.

Оценка технологий здравоохранения может проводиться на различных уровнях управления, при принятии решений о перераспределении финансирования, выделяемого для ведения пациентов с различными нозологиями, а фармакоэкономический анализ и, в частности, анализ стоимости болезни позволяет подробным и очень тщательным образом оценить каждое отдельное заболевание с целью принятия решения об объемах его финансирования.

2. АНАЛИЗ «СТОИМОСТИ БОЛЕЗНИ»

Анализ «стоимости болезни» – это один из базисных видов фармакоэкономического анализа, основанный на изучении всех затрат, связанных с ведением больных с определенным заболеванием. Анализ «стоимости болезни» может включать в себя как оценку отдельных этапов ведения пациента, обусловленных определенным исследователем временным горизонтом, типом или стадией течения заболевания, этапом ведения пациента (госпитализация, реабилитация и т.д.), так и на

всех этапах оказания медицинской помощи, включающих развитие временной или постоянной нетрудоспособности, а также преждевременной смертью. Так же анализ «стоимости болезни» может проводиться как для отдельных пациентов (например, среднегодовая стоимость ведения среднестатистического пациента с определенным заболеванием), так и для определенной популяции (все пациенты отдельного ЛПУ, региона или страны в целом). Отличительной чертой анализа «стоимости болезни» является отсутствие сопоставления полученной стоимости ведения пациента с результатами проведенной терапии – ее эффективностью и безопасностью. Таким образом, анализ «стоимости болезни» описывает совокупность затрат, их структуру и характер для определенного заболевания и для определенной популяции в рамках определенного временного периода.

Основными назначениями анализа «стоимости болезни» является изучение типичной практики ведения больных с конкретным заболеванием, анализ характера и структуры затрат, которые необходимо понести при ведении пациентов с определенной нозологией, а также сопоставление различных нозологий между собой в экономическом плане. Эти функции позволяют использовать результаты анализа «стоимости болезни» на всех уровнях системы здравоохранения при принятии таких решений, как планирование бюджета и его перераспределения, определение тарифов для взаиморасчетов между субъектами системы здравоохранения и медицинского страхования и т. п.

Очевидно, что достоверность результатов проведенного анализа будет зависеть от выбранных источников информации. В первую очередь это будет касаться выбора источника данных о структуре затрат, т.е. о типе, количестве и кратности отказываемых медицинских услуг, называемой фармакотерапии и в целом о подходах к ведению пациента. Другим аспектом в выборе источника данных будет выбор рационального источника информации о стоимости медицинских услуг и лекарственных препаратов. Правильные подходы к выбору источников информации, наиболее полно и достоверно отражающих реальную картину для конкретного исследователя и конечного потребителя результатов анализа подробно описаны в следующих главах данной монографии.

Когда речь заходит о стоимости ведения пациента с определенным заболеванием, в первую очередь в голову приходит терапия этого заболевания, чаще всего (в 95% случаев) проводимая с помощью лекарственных препаратов. Это верно только отчасти. Следует понимать, что затраты на основную терапию, будь то курсовая стоимость, стоимость проведения хирургической операции или какое-либо другое вмешательство – это лишь та часть, которая находится «на свету» (рисунок 2). Из чего же в свою очередь состоит «теневая» часть стоимости ведения пациента?



Рисунок 2. Визуализация проблематики учета затрат.

Как известно, практически не существует лекарственных препаратов, не имеющих побочных действий и нежелательных реакций даже при правильном их приеме. Вместе с этим зачастую прослеживается тенденция, при которой наиболее опасные и серьезные заболевания требуют наиболее серьезной лекарственной терапии, которая в свою очередь влечет за собой побочные эффекты разной степени сложности. В некоторых случаях развитие побочных эффектов приводит к необходимости отменить проводимую терапию, провести замену препарата или полностью отказаться от лечения. Альтернативой этому является купирование побочных эффектов, для которого зачастую используются другие лекарственные средства, которые позволяют не отменять назначенный препарат, но при этом усложняют схему терапии как для пациента, так и для врача, а так же приводят к удорожанию общего курса. Другой сложностью при назначении фармакотерапии является не всегда высокая приверженность или комплaisентность пациентов, что приводит к самостоятельным отменам препарата, так называемым «лекарственным каникулам», т.е. временным прекращениям приема препаратов, что снижает эффективность и вынуждает врача повторно назначать препараты и заново проводить курс лечения. Особенно актуальна низкая комплaisентность для препаратов, назначаемых инъекционно. Альтернативой заниженного потребления назначаемой терапии может быть несоблюдение режима дозирования, приводящее к избыточному приему препарата. В обоих этих случаях снижается эффективность проводимой терапии, а также появляется риск развития дополнительных побочных эффектов. Зная вероятность развития побочных эффектов и среднюю стоимость лекарственных препаратов или другой терапии для их купирования мы можем подсчитать затраты на курс терапии определенным препаратом с учетом развития нежелательных явлений и получить несколько более объективную картину с точки зрения фармакоэкономики. Аспекты оценки затрат на фармакотерапию подробно рассмотрены в главе «Методология анализа затрат».

Предположим, что мы оценили курсовую стоимость фармакотерапии для некого хронического заболевания с учетом побочных эффектов, т.е. узнали, сколько будет стоить, например, год лечения пациента. Понимая, что это хроническое заболевание, мы можем предположить, что пациенту будут требоваться консультации с врачом для контроля течения заболевания, возможные госпитализации при его прогрессировании, обострениях или развитии побочных эффектов терапии. Таким образом, на фоне проводимой терапии мы получим дополнительные затраты на пребывание пациента в стационарном или амбулаторном отделениях ЛПУ, на оказываемые ему медицинские услуги и лекарственные препараты. При проведении фармакоэкономического анализа эти затраты так же могут и должны быть оценены для получения наиболее полной картины. Опираясь на знания о стоимости койко-дня, медицинских услуг и стоимости лекарственных препаратов, а также на среднюю длительность пребывания пациента в ЛПУ и структуре и кратности услуг, мы можем оценить общие затраты на ведение пациента.

В случае развития обострений при поступлении в отделения госпиталя пациент открывает больничный лист. Вместе с этим, временная нетрудоспособность пациента влечет за собой потери ВВП в связи с его отсутствием на рабочем месте. Располагая данными о длительности госпитализации или длительности отсутствия пациента на рабочем месте и среднем объеме ВВП в день, мы также можем оценить эти потери с точки зрения государства или отдельного региона.

Давайте далее предположим на примере того же хронического заболевания, что у пациента все же обнаружилось прогрессирование, которое привело к присуждению ему определенной степени инвалидности. Таким образом, на фоне частых госпитализаций и прогрессирования заболевания, приводящего к инвалидизации, пациенты зачастую вынуждены отказаться от работы. В первую очередь это будет подразумевать необходимость выплачивать больному пенсию по инвалидности в установленном объеме, а так же выплачивать его родным пособие по уходу за больным родственником, в случае, если они также вынуждены оставить работу. Эти затраты понесет бюджет системы здравоохранения и они также поддаются подсчету. В случае преждевременной смерти пациента, связанной с заболеванием, так же возможна оценка потери ВВП с точки зрения государства.

В рассмотренных выше примерах в первую очередь упоминалась терапия для пациента с уже установленным диагнозом. Предположим, что в ЛПУ поступил пациент с ранее не диагностированным заболеванием. В этом случае ему оказываются медицинские услуги для диагностики заболевания согласно стандарту оказания медицинской помощи (в случае его наличия), которые также доступны для фармакоэкономической оценки.

Терапевтические методы, отличные от фармакотерапии, а именно хирургические операции, физиотерапия и другие медицинские вмешательства также осуществляют вклад в общую стоимость заболевания. Так например, одним поздних осложнений сахарного диабета II типа является так называемая «диабетическая стопа», которая характеризуется патологическими изменениями стоп больного в виде гнойно-некротических процессов, язв и костно-суставных поражений, возникающих на фоне специфических изменений периферических нервов, сосудов, кожи и мягких тканей, костей и суставов. На основании клинических данных, синдром ДС поражает около 8-10% от общего числа пациентов страдающих сахарным диабетом. Единственной эффективной терапией при развитии данного побочного эффекта на данный момент является ампутация стопы. На основании данных Эндокринологического научного центра РАМН (директор акад. РАМН И.И. Дедов), мы сделали вывод, что средняя стоимость такой операции в условиях специализированных отделений «диабетической стопы» в различных регионах РФ составила 374 400 руб. за одну операцию (от 299 520 до 449 280 руб.). Вместе с этим пациенты продолжают принимать терапию, связанную с основным заболеванием – сахарным диабетом, что подразумевает, что эти затраты являются не взаимоисключающими, а дополняющими друг друга.

Также при оценке ряда инфекционных заболеваний, например клещевого энцефалита, следует помнить, что существуют программы вакцинации, которые достоверно снижают заболеваемость популяции. Таким образом, несмотря на необходимость затрат на проведение этой вакцинации, она может привести к экономии средств системы здравоохранения за счет снижения числа заболевших и, следовательно, частоты обращения в ЛПУ.

Зачастую ответить на вопрос о структуре, характере затрат, их распределении даже внутри отдельной нозологии бывает затруднительно (рисунок 3). Так, в ходе анализа «стоимости болезни» могут выявиться неожиданные затратные статьи, а статьи, которые в свою очередь казались наиболее дорогостоящими (например курсовая стоимость фармакотерапии), отойти на второй план.



Рисунок 3. Диаграммы возможного распределения затрат внутри одной нозологии.



Следующим вопросом, в котором может помочь анализ «стоимости болезни», является сопоставление различных нозологий между собой. Так, в зависимости от уровня выполнения анализа, можно выявить наиболее и наименее затратные заболевания в рамках одного ЛПУ, региона или страны в целом. При этом следует понимать, что только наиболее полный и эквивалентный для двух или более нозологий учет затрат, отражающий непосредственную реальную картину для уровня принятия решений, позволит получить данные, позволяющие принимать решения о распределении или перераспределении бюджета. Под полнотой учета подразумеваются подробно описанные выше аспекты ведения пациентов, которые часто остаются «в тени». При этом следует учитывать, что, например, для оценки на уровне ЛПУ потери ВВП при временной или постоянной нетрудоспособности пациентов не будут актуальны, т.к. они непосредственно не наносят экономический ущерб бюджету этого ЛПУ. Под эквивалентностью учитываемых затрат подразумевается, что мы не можем непосредственно сопоставлять две нозологии, когда, например, для одной из них в ходе анализа был проведен учет затрат только на курсовую терапию и пребывание пациента в ЛПУ, а для другой – сумма затрат на ведение пациента, купирование побочных эффектов терапии и осложнений заболевания, а так же потери ВВП от его нетрудоспособности или смертности. Т.е. при сопоставлении нозологий необходимо обращать внимание на сопоставимость объемов учтенных затрат.

Таким образом, при принятии управленческого решения, касающегося распределения бюджета здравоохранения, необходимо в первую очередь рассмотреть общую картину отдельных заболеваний. Очевидно, что затраты на ведение пациентов с определенным заболеванием не ограничиваются исключительно курсовой стоимостью лекарственных средств и требуют комплексного подхода и всестороннего анализа. Методология анализа «стоимости болезни», являющаяся тем непосредственным инструментом, позволяющим проводить такую оценку, подробно рассмотрена в последующих главах данной монографии.

2.1. Методология анализа «стоимости болезни»

Анализ «стоимости болезни» – это один из базисных видов фармакоэкономического анализа, основанный на изучении всех затрат, связанных с ведением больных с определенным заболеванием, синдромом или состоянием. Сущность анализа «стоимости болезни» заключается в оценке затрат, которые необходимо понести при ведении пациентов с определенным заболеванием, без соотнесения этих затрат с результатами проводимой терапии.

Проведение анализа «стоимости болезни» включает в себя несколько последовательных этапов. Основными из них являются обзор литературных данных, разработка дизайна исследования, анализ затрат и анализ «стоимости болезни» (рисунок 4).

Первый этап, анализ литературных данных, направлен на решение нескольких проблем. В первую очередь, он позволяет выявить аналогичные российские или иностранные исследования, в случае, если они уже проводились; так же обзор литературы в сфере анализируемой нозологии позволяет получить представление о подходах к профилактике, диагностике, терапии и реабилитации пациентов, то есть, фактически, о структуре затрат, которые необходимо будет учесть для наиболее полного анализа. При проведении нашего исследования анализ литературных данных включал информационный поиск с использованием русскоязычных и иностранных баз данных и электронных медицинских библиотек.

Второй этап, заключающийся в разработке дизайна исследования, включает в себя определение проблемы и дальнейшую постановку целей и задач исследования, позволяющих решить эту проблему. В ходе этого этапа исследователем разрабатывается дизайн исследования, учитывающий «точку зрения» исследования (пациент, ЛПУ, региональное здравоохранение и т.д.).

Третий этапом является группировка собранных данных о затратах и их анализ. Группировка затрат по типам позволяет упростить их дальнейший анализ и более наглядно показать структуру. В ходе нашего анализа группировка затрат была проведена в зависимости от клинического типа течения заболевания (ремиттирующий, вторично-прогрессирующий и первично-прогрессирующий, согласно полученным из регистра пациентов данным), что позволяет более точно экстраполировать полученные данные на различные популяции пациентов.

После проведения анализа затрат следует формирование выводов и их интерпретация, включающая сравнительный анализ различных статей расходов при ведении пациентов, выявление наиболее и наименее дорогостоящих медицинских вмешательств и групп медицинских вмешательств.

Одной из сложностей, возникающих при проведении анализа стоимости болезни, являются трудности в определении источника таких данных, как объем и направление медицинской помощи с учетом стадии ведения пациента с определенной нозологией. При проведении анализа стоимости болезни выделяют три основных методологических подхода, основывающихся на источнике данных о ведении пациентов с анализи-

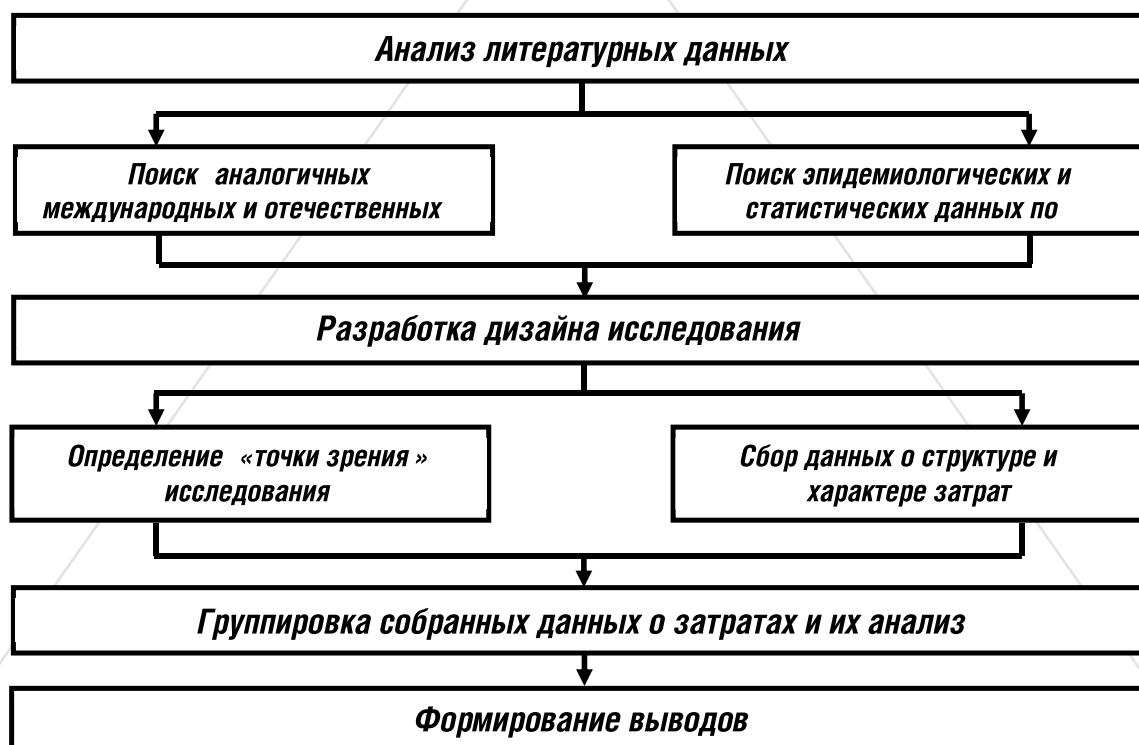


Рисунок 4. Схема проведения анализа «стоимости болезни».

руемой нозологией: оценка нормативной документации, оценка экспертного мнения, оценка реальной клинической практики (рисунок 5).

В ходе проведенного комплексного ФЭК исследования в качестве источников информации были использованы стандарты оказания медицинской помощи больным с РС, относящие к методу оценки нормативной документации, а так же анализ регистра пациентов с РС, являющийся методом оценки реальной клинической практики.

Наиболее доступным и, вместе с этим, наиболее удобным источником данных для оценки стоимости болезни являются утвержденные Министерством Здравоохранения стандарты оказания квалифицированной медицинской помощи. Согласно Федеральному закону от 21.11.2011 N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», применение порядков оказания медицинской помощи и стандартов медицинской помощи позволяет обеспечить доступность и качество медицинской помощи, оказываемой пациентам с различными нозологиями. Метод оценки стандарта медицинской помощи основывается на утвержденных порядках и объемах оказания медицинской помощи.

Вместе с этим следует понимать, что наиболее полные учет и оценка затрат позволяют получить наиболее достоверные и отражающие реальную ситуацию результаты анализа, а так же обеспечивают сопоставимость нозологий между собой.

2.2. Структура затрат на ведение пациентов с различными заболеваниями

С точки зрения фармакоэкономического анализа и анализа «стоимости болезни» в частности, затраты – это денежное выражение затрачиваемых на терапию ресурсов в денежном эквиваленте (в рублях). Структура оцениваемых в ходе анализа затрат зависит от интересов исследователя и может включать в себя различные типы затрат. В первых главах вы уже встречали перечни различных затрат, которые несет система здравоохранения и общество в целом. Существует несколько типов классификаций учитываемых в здравоохранении затрат, но чаще всего в российских исследованиях используется деление затрат на прямые, непрямые и неосознанные.

Прямые затраты (**DirectCosts - DC**) – это затраты, напрямую связанные с заболеванием или терапией. Это ресурсы, которые должны использоваться в связи с заболеванием и, таким образом, не могут быть использованы по-другому. Прямые затраты в свою очередь делятся на медицинские (непосредственные затраты на лечение) и немедицинские (накладные расходы).

Таким образом, к прямым медицинским затратам относятся:

- затраты на диагностические, лечебные, реабилитационные и профилактические медицинские услуги, манипуляции и процедуры, в том числе оказываемые на дому;
- затраты на основные лекарственные препараты и препараты, необходимые для коррекции побочных эффектов проводимой терапии;
- затраты на содержание пациента в лечебном учреждении;
- затраты на вызов скорой медицинской помощи;
- плата за использование медицинского оборудования, площадей и средств (распределение фиксированных затрат из статей бюджета), и др.

К прямым немедицинским затратам относятся:

- затраты на немедицинские услуги, оказываемые пациентам на дому (например, услуги социальных служб);
- затраты на перемещение пациентов (личным транспортом, общественным — не санитарным) и т. п.

Наиболее часто учитываемыми в ходе фармакоэкономического анализа являются такие прямые затраты, как затраты на фармакотерапию пациентов и медицинские услуги, оказываемые им в ходе диагностики и терапии заболевания, что связано с их приоритетностью для системы здравоохранения и сравнительной простотой поиска этих данных.

Непрямые затраты (**IndirectCosts - IC**) – это затраты, косвенно связанные с заболеванием или вмешательством, чаще всего обусловленные временной или постоянной нетрудоспособностью пациента. Так же в некоторых источниках их называют «косвенными затратами».

К непрямым затратам относятся:

- затраты на оплату листков нетрудоспособности, пособия и трудовые пенсии по инвалидности, иные социальные выплаты пациенту, предусмотренные действующим законодательством;
- социальные выплаты родителям, ухаживающим за больным ребенком, или родственникам больного, нуждающегося в постоянном уходе в связи с временной нетрудоспособностью;
- потери внутреннего валового продукта, связанные с заболеванием (экономические потери от снижения производительности на месте работы, преждевременного наступления смерти);
- последствия детской заболеваемости (снижение физического



Рисунок 5. Виды источников информации для проведения анализа «стоимости болезни».



развития, снижение психоэмоционального развития, снижение способности к обучению) и др.

Непрямые затраты, связанные с потерянными ресурсами, которые не были произведены в связи с заболеванием пациента, чаще всего оцениваются через потери валового внутреннего продукта, а так же непосредственно через социальные выплаты.

Неосознаемые затраты (Intangible Costs - **IntC**) – это затраты, связанные с болью, страданиями, дискомфортом, которые испытывает пациент вследствие проходящего им курса лечения. Чаще всего непосредственно эти затраты не учитываются в фармакоэкономических исследованиях, так как их не несет бюджет системы здравоохранения как таковой, и имеется возможность учитывать их с помощью показателя сохраненных лет качественной жизни (quality adjusted life year - QALY).

К неосознаемым затратам относятся физические, психические, когнитивные и сексуальные способности пациента, а также эмоциональные и социальные стороны его самочувствия.

Как уже упоминалось, чаще всего исследователями используются прямые затраты на ведение пациентов. В качестве основного источника данных о стоимости медицинских диагностических и терапевтических процедур используются актуальные на момент проведения анализа прейскуранты ведущих ЛПУ, являющихся наиболее крупными и значимыми учреждениями здравоохранения для исследуемого региона. Так для при проведении анализа «стоимости болезни» в условиях Москвы может быть использован прейскурант услуг Первого Московского государственного университета им. И.М. Сеченова, опубликованный в сети интернет на официальной веб-странице учреждения. Так же данные прейскуранты являются источником данных о стоимости госпитализации пациентов, например, о стоимости койко-дня в различных отделениях ЛПУ (неврологии, хирургии, отделении реанимации и интенсивной терапии и других).

Данные о нормативах финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи, подушевых нормативов финансового обеспечения, порядка формирования и структуры тарифов на оплату медицинской помощи в свою очередь содержатся в «Программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи», ежегодно утверждаемой Постановлением Правительства Российской Федерации.

Специфичной чертой оценки затрат на лекарственные препараты являются особенности их закупки и ценообразования, т.к. лекарственные препараты, в зависимости от источника финансирования, для пациента относятся либо к розничному коммерческому звену, либо к сфере государственных (муниципальных) закупок. Так, препараты, предназначенные для пациентов, чье лекарственное обеспечение берет на себя государство, т.е. пациентов, находящихся на стационарном лечении или включенных в региональные и федеральные программы льготного лекарственного обеспечения («7 нозологий», ОНЛС и др.), приобретаются на основании торгов в рамках государственной закупки согласно N 94-ФЗ. Федеральный закон от 21.07.2005 N 94-ФЗ (редакция от 12.12.2011) «О размещении заказов на поставки товаров, выполнение работ, оказание услуг для государственных и муниципальных нужд» (с изменениями и дополнениями, вступающими в силу с 01.01.2012) регламентирует правила проведения аукционов для закупки любых товаров для государственных нужд, включая лекарственные препараты. На данный момент, согласно данному ФЗ, цена на лекарственный препарат является главным критерием, влияющим на результат торгов, что, на наш взгляд, является несколько некорректным для такого продукта и не позволяет решить все вопросы. Тем не менее, система государственных закупок с течением времени совершенствуется во всех сферах, в том числе и в сфере здравоохранения. 1 ноября 2011 года был опубликован внесенный в Государственную Думу РФ проект Федерального закона N 68702-6 «О федеральной контрактной системе в сфере закупок товаров, работ и услуг», которым предполагается признать утратившим силу действующий N 94-ФЗ. К основным направлениям, на которые оказывает влияние принятие этого законопроекта, относятся реализация системного подхода к формированию, размещению и исполнению контрактов, обеспечение прозрачности цикла закупок на всех его этапах (планирования заказа, его размещения, исполнения и приемки результатов), а так же предотвращение должностных злоупотреблений в сфере обеспечения государственных нужд.

В свою очередь пациенты, не относящиеся к льготной категории граждан или страдающие заболеваниями, не включенными в программы льготного государственного финансирования, вынуждены приобретать

лекарственные препараты за личные средства в рамках стоимостей различного сегмента фармацевтического рынка. Таким образом, источник данных о стоимости лекарственных препаратов в значительной степени оказывает влияние на итоговые результаты анализа.

С целью получения данных о стоимости зарегистрированных лекарственных средств чаще всего ориентируются на прайс-листы крупных фармацевтических дистрибутеров, аптечных складов и другие открытые источники информации. Эти прайс-листы так же часто опубликованы в сети интернет на веб-страницах организаций. Альтернативными источниками информации о стоимости фармацевтических препаратов являются результаты проводимых торгов и аукционов. Так же, в случае препаратов, отпускаемых по государственной льготе, следует пользоваться ценами, указанными в утвержденных перечнях, например, перечнем жизненно важных и необходимых лекарственных средств. В случае наличия детализации цен по регионам следует использовать цены для анализируемого региона, что повысит точность полученных данных анализа. Важно помнить, что в рамках одного исследования следует использовать сопоставимые источники информации для одних и тех же анализируемых позиций. Так, например, не следует использовать для разных ТН препаратов внутри одного МНН разные источники информации; например, для части препаратов – данные прайс-листов крупных дистрибутеров, а для остальных – данные аукционов.

Источником данных о затратах при потерях ВВП может служить открытая информация Росстата РФ о ежегодном объеме валового внутреннего продукта на душу населения и численности населения. Данные об оплате листков нетрудоспособности, потерях ВВП при госпитализации пациента, его ухода с работы или смерти, выплаты пособия по инвалидности и других социальных выплат закреплены действующими федеральными законодательными актами.

Следует помнить, что структура и полнота учитываемых затрат непосредственно влияет на результаты анализа и изначально правильно выбранный дизайн исследования и источник данных о стоимости является залогом получения корректного результата. Так, например, механический перенос результатов зарубежных исследований заведомо обеспечит ложный результат, так как в этом случае не будут учтены такие особенности российского здравоохранения, как собственно затраты на медицинские услуги и лекарственные препараты, особенности популяции и заболеваемости и реальной клинической практики ведения пациентов.

2.3.Методология анализа затрат

Вне зависимости от выбора дизайна исследования и источников данных, методология анализа затрат является достаточно стандартной. В качестве примера анализа затрат в данной монографии рассмотрен анализ стандарта оказания квалифицированной медицинской помощи, утвержденный приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ.

Каждый стандарт оказания помощи имеет разделение медицинских услуг по функциональному назначению (диагностика, лечение и фармакотерапия). В случае диагностики и терапии указывается наименование услуги и ее код в соответствии с Номенклатурой работ и услуг в здравоохранении, а так же частота предоставления услуг в группе пациентов, подлежащих ведению по данной модели и среднее количество предоставлений услуг каждому пациенту. Частота и среднее количество предоставления услуги определяется экспертами-разработчиками с учетом доказательств эффективности, безопасности и экономической целесообразности, а также собственного опыта практической работы.

Частота предоставления услуги отражает вероятность ее выполнения для данной модели пациента на 100 человек и может принимать значение от 0 до 1, где 1 означает, что всем 100% пациентов, соответствующим данной модели, необходимо оказать данную услугу. Цифры менее 1 означают, что настоящая услуга оказывается не всем пациентам, а при наличии соответствующих показаний и возможности оказания подобной услуги в конкретном учреждении. Так, частота 0,1 означает, что данная услуга назначается 10% пациентов; 0,5-50% пациентов и т.д. Среднее количество предоставления услуги отражает ту кратность, с которой каждый отдельный пациент будет получать определенное медицинское вмешательство. Так например, первой диагностической услугой в ряде стандартов является сбор анамнеза и жалоб, который предоставляется 2 раза с частотой 1, что обозначает, что для всех пациентов обязательно двукратно на этапе диагностики проводят данную процедуру. При этом, например, некоторые диагностические проце-



дурь назначаются однократно, двукратно или больше раз (среднее количество 1 или более), но только ограниченному числу пациентов; так, при частоте предоставления 0,7 только 70% пациентов получают данную услугу, 0,5 – 50% и т.д.

Если у пациента уже установлен окончательный диагноз и в его уточнении нет необходимости, то он получает только лечебные медицинские услуги и лекарственные средства согласно стандарту оказания медицинской помощи.

Данные об объеме и структуре предоставляемых медицинских услуг, включая диагностические процедуры, представленные описанным образом в стандарте, позволяют провести их экономическую оценку. Чаще всего, для оценки стоимости таких медицинских услуг, как диагностические и медицинские процедуры, применяется следующая формула:

$$C = \text{Price}(S) * P(S) * n(S)$$

$$\text{Cost}(S) = \sum \text{Price}(S) * P(S) * n(S)$$

$\text{Cost}(S)$ – затраты на медицинские процедуры, руб.;

$\text{Price}(S)$ - стоимость медицинской процедуры, руб.;

$P(S)$ – частота назначения медицинской процедуры;

$n(S)$ – количество единиц предоставляемой медицинской процедуры.

Используя актуальные на момент исследования прейскуранты услуг крупных лечебно-профилактических учреждений, характеризующихся широким спектром услуг и отражающих средние цены на услуги для своего региона, можно рассчитать затраты на отдельные диагностические процедуры согласно прейскуранту оказания помощи таких лечебно-профилактических учреждений.

Предположим, что существует некая диагностическая процедура, частота назначения которой согласно стандарту составляет 1, кратность – 2, а стоимость по прейскуранту – 50 руб. Тогда затраты на эту процедуру составят 100 руб.:

$$\text{Cost}1 = \text{Price}(S) * P(S) * n(S) = 50,00 * 1 * 2 = 100 \text{ руб.}$$

Общие затраты на обследование пациента оцениваются как сумма затрат на все диагностические процедуры.

$$\text{Cost}(S) = \sum \text{Price}(S) * P(S) * n(S) = \text{Cost}1 + \text{Cost}2 + \dots + \text{Cost}n$$

Далее аналогичным образом оценивается терапия пациентов, включающая медицинские услуги и лекарственную терапию, согласно моделям пациента, если они содержатся в стандарте. Разделения пациента по моделям может зависеть от условий оказания помощи (амбулаторное и стационарное отделения), пола и возраста пациентов, а также типа течения или стадии заболевания и наличия осложнений. Схема лечения, закрепленная стандартом, рассчитывается исходя из определенного временного периода, указанного в стандарте. Так может рассматриваться терапия из расчета средней длительности пребывания в стационарном отделении из расчета на год и для других временных интервалов.

Методика оценки затрат на медицинские услуги при терапии пациентов в амбулаторном и стационарном отделениях аналогична оценке затрат на диагностические процедуры и подразумевает те же подходы и расчетные формулы.

Последней функциональной группой оказываемых медицинских услуг является фармакотерапия, в которой приводится перечень групп и международных непатентованных наименований лекарственных средств для лечения, частоты их назначения, ориентировочные дневные дозы (ОДД) и эквивалентные курсовые дозы (ЭКД). В первую очередь, указываются фармакотерапевтические группы лекарственных средств, называемых соответствующим требованиям модели пациентам, например, противоопухолевые, иммунодепрессивные и сопутствующие средства (частота назначения - 1). Далее идут группы лекарственных средств согласно анатомо-химической-терапевтической (АХТ) классификации, например цитостатические средства (частота назначения - 1). Для каждой группы указано одно или несколько международных непатентованных наименований (МНН), например, доксорубицин, винクリстин, циклофосфамид, с указаниями частоты назначения, ОДД и ЭКД.

Обычно, ОДД определяется в соответствии с рекомендациями клинических протоколов ведения больных. ЭКД равна количеству дней назначения лекарственного средства, умноженному на ориентировочную дневную дозу. Частота назначения, как и в перечне медицинских работ и услуг, может принимать значения от 0 до 1, где 1 означает, что 100% пациентов, соответствующих данной модели, должны получать лекарственные средства данной фармакотерапевтической или АХТ-группы.

Так, например, в стандарте может содержаться препарат, частота назначения которого составляет 0,01, что значит, что его назначают 1% пациентов, ОДД - 10 мг, ЭКД – 50 мг, а цена упаковки, содержащей 10 таблеток по 10 мг действующего вещества в каждой, – 50 руб. Имеющиеся данные позволяют нам провести расчет стоимости фармакотерапии для отдельных лекарственных препаратов с учетом их стоимости, формы выпуска и кратности приема, используя следующие расчетные формулы:

$$C(\text{ед})=C_{\text{cp}}(\text{уп})/ D * N$$

$C(\text{ед})$ – стоимость единицы действующего вещества (руб.)

$C(\text{уп})$ – средняя цена упаковки ЛС (руб.)

D -количество действующего вещества в единице ЛП (мг, мл)

N -количество единиц ЛС в упаковке (шт)

$$C(\text{ОДД})=C(\text{ед}) * \text{ОДД}$$

$$C(\text{ЭКД})=C(\text{ед}) * \text{ЭКД}$$

$C(\text{ОДД})$ и (ЭКД) -стоимость прописанных дневной и курсовой доз, руб

$C(\text{ед})$ -стоимость единицы ЛС (руб)

ОДД и ЭКД - прописываемые дневная и курсовая дозы ЛС (мг и мл)

Так, затраты на препарат при цене упаковки 50,00 руб. (10 таб. По 10 мг) и частоте назначения 1% (0,01) составят 0,25 руб.

$$C(\text{ед})=C_{\text{cp}}(\text{уп})/ D * N = 50/10 * 10 = 0,50 \text{ руб.}$$

$$C(\text{ОДД})=C(\text{ед}) * \text{ОДД} = 0,50 * 10 = 5,00 \text{ руб.}$$

$$C(\text{ЭКД})=C(\text{ед}) * \text{ЭКД} = 0,50 * 50 = 25,00 \text{ руб.}$$

$$C = C(\text{ЭКД}) * P = 25,00 * 0,01 = 0,25 \text{ руб.}$$

Общая стоимость лекарственной терапии оценивается как сумма затрат на все лекарственные препараты, указанные в стандарте оказания медицинской помощи.

$$\text{Cost}(S)=\text{Cost}(\text{ЛП1})+\text{Cost}(\text{ЛП2})+\dots+\text{Cost}(\text{ЛПn})$$

После завершения оценки всех функциональных групп оказываемых медицинских услуг, включенных в стандарт, оценивается общая стоимость заболевания как сумма всех затрат.

$$C(\text{общая}) = C(\text{диагностика}) + C(\text{медицинские услуги}) + C(\text{лекарственная терапия})$$

Оценка затрат, являющаяся фундаментальной составляющей анализа «стоимости болезни», требует тщательной и трудоемкой работы, а выбор источников заведомо обуславливает качество полученных результатов анализа. Так, в первую очередь необходимо определение источника данных о структуре затрат – о кратности и частоте назначения тех или иных медицинских услуг и дозировка лекарственных препаратов. Выбранный источник должен максимально полно отображать данные, необходимые для анализа, и отражающие цели и задачи проводимой оценки и «точку зрения» исследователя, и, как следствие, конечного потребителя – лица, принимающего решения. Далее необходимо определить источник данных о стоимости медицинских услуг и лекарственных препаратов. При оценке медицинских услуг следует пользоваться прайс-листами тех организаций, которые максимально достоверно отражают стоимость ведения пациентов в том или ином регионе для определенной нозологии, таких как крупные региональные госпитальные больницы и специализированные клинические центры. В случае оценки фармакотерапии следует учитывать, включены ли анализируемые препараты в перечни льготных лекарственных препаратов, и, в случае наличия зарегистрированной предельной отпускной стоимости, использовать ее, т.к. эти данные наиболее актуальны для организаторов здравоохранения. В случае отсутствия препаратов в списках следует ориентироваться на ряд открытых источников информации, определяя и используя для дальнейшего анализа усредненную розничную цену препарата.

2.4. Виды детализации анализа «стоимости болезни»

Как уже упоминалось, анализ стоимости болезни является достаточно гибким методом за счет возможности его высокой детализации и, благодаря этому, использования на различных уровнях организации здравоохранения. Детализация анализа определяется на стадии разработки дизайна исследования и зависит от интересов исследователя и конечного потребителя результатов оценки (организатора здравоохранения или другого лица, принимающего решения), от характеристик оцениваемой нозологии и имеющихся данных.



На данный момент существует шесть основных видов детализации анализа (рисунок 6):

по типам затрат

- по особенностям пациентов
- по этапам проводимой терапии
- по анализируемой популяции
- по уровням организации здравоохранения
- по временному горизонту

Детализация по типам затрат. Дизайн анализа «стоимости болезни» может учитывать включение различных типов затрат в зависимости от цели и задач исследования и наличия доступной информации. Так, например, в большинстве российских и иностранных исследований учитываются только прямые затраты. Прямые затраты являются отражением стоимости ведения пациентов, т.е. при максимально полном анализе стоимости профилактики, диагностики и терапии заболевания, а так же реабилитации больных на амбулаторном и стационарном этапе, а так же наиболее удобны для оценки за счет относительной простоты информационного поиска. Вместе с этим, они не отражают полного влияния

на бюджет системы здравоохранения за счет снижения или потери трудоспособности пациентов, потерь ВВП региона или страны в целом, сопряженных с заболеванием и т.д. Таким образом, анализ прямых затрат не является достаточным при оценке полной стоимости болезни на федеральном уровне. В связи с этим так же возможен анализ с учетом прямых и непрямых затрат или суммы всех затрат (прямых, непрямых и неосознаваемых). В случае оценки более чем одного вида затрат общая стоимость ведения пациента будет представлять собой сумму всех анализируемых затрат.

$$\text{Cost} = \text{DC} + \text{IC} + \text{IntC}$$

Cost – общая стоимость;

DC – Direct Costs – прямые затраты;

IC – Indirect Costs – непрямые затраты;

IntC – Intangible Costs – неосознаваемые затраты.

При оценке заболеваний, не характеризующихся высокой инвалидизацией и летальностью, оценка только прямых затрат может оказаться достаточной, т.к. непрямые затраты осуществляют незначительный

Виды детализации анализа «стоимости болезни»

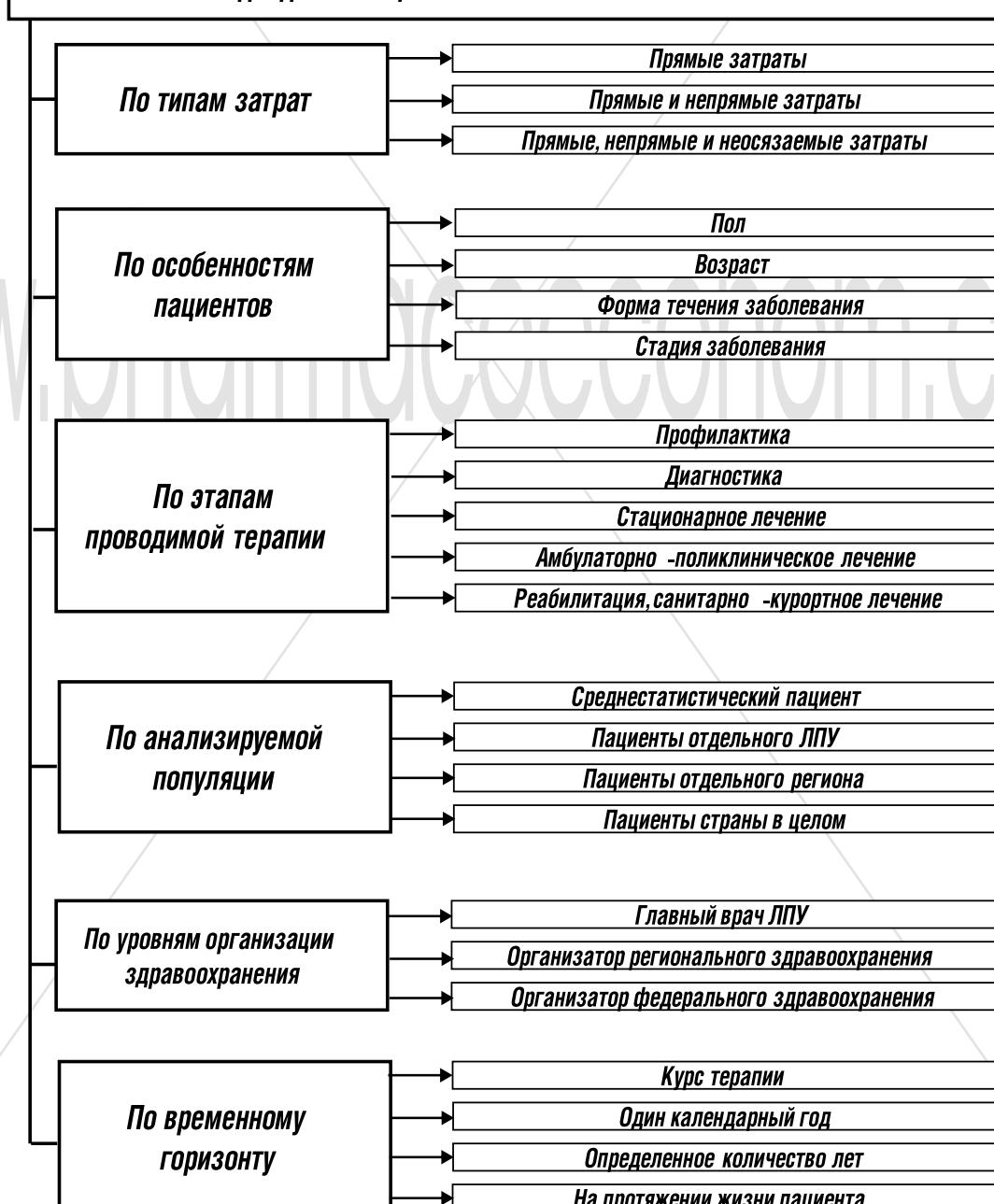


Рисунок 6. Виды детализации анализа «стоимости болезни».



вклад. Заболевания, характеризующиеся высокой инвалидизацией (рассеченный склероз) и летальностью (онкологические заболевания), в свою очередь требуют оценки непрямых затрат, так как выплаты по листам временной нетрудоспособности, пособий по инвалидности, а также потери ВВП с большой вероятностью осуществляют значительный вклад в общий экономический ущерб, оказываемый заболеванием. Таким образом, оценка всех типов затрат позволяет получить наиболее точные и полные результаты анализа «стоимости болезни», используемые на всех уровнях принятия решений.

Детализация по особенностям пациентов. В первую очередь, детализация анализа по особенностям пациентов подразумевает детализацию по полу и возрасту. Известно, что ряд заболеваний встречается только у мужчин или у женщин или достоверно диагностируется чаще у определенного пола. Так, рак предстательной железы будет оцениваться только для пациентов мужского пола, в то время как остеопороз диагностируется у женщин по разным данным чаще на 80% и более, но подразумевает наличие так же и пациентов мужского пола, что делает целесообразной оценку для обоих полов с их разделением. В свою очередь заболевания, которые встречаются у пациентов обоего пола с равной или незначительно отличающейся частотой, не требуют детализации по полу; к таким заболеваниям можно отнести рассеченный склероз, хроническую обструктивную болезнь легких, системные онкологические заболевания и другие. Так же к особенностям пациента относятся форма и стадия течения заболевания, по которым возможно проведение отдельной оценки, например, наличие или отсутствие метастазов в случае онкологических заболеваний, и другие клинические характеристики, оказывающие влияние на назначаемую терапию. Расчеты при анализе «стоимости болезни» с учетом детализации по особенностям пациентов будут аналогичны расчетам при детализации по типам затрат.

$$Cost_1 = DC + IC + IntC$$

$$Cost_2 = DC + IC + IntC$$

$$Cost_{общее} = Cost_1 + Cost_2$$

$Cost_{1,2,общее}$ – стоимость в подгруппе и общая стоимость болезни;

DC – Direct Costs – прямые затраты;

IC – Indirect Costs – непрямые затраты;

IntC – Intangible Costs – неосязаемые затраты.

Детализация по этапам проводимой терапии. В первую очередь детализация по этапам проводимой терапии подразумевает деление на амбулаторный и стационарный этапы наблюдения и ведения пациентов. Более подробная детализация в свою очередь позволяет отдельно оценить стадии профилактики заболевания, его диагностики и терапии, включаяющей в себя медицинские услуги и фармакотерапию на амбулаторном и стационарном этапах, пребывание пациентов в отделениях ЛПУ, а также реабилитационные мероприятия и санаторно-курортное лечение. Анализ «стоимости болезни» может включать как отдельные этапы терапии, например, только стационарное лечение пациентов, так и сумму определенных исследователем этапов. Общая стоимость заболевания будет представлять собой сумму всех включенных в анализ этапов терапии.

$$Cost = Cost(\text{профилактика}) + Cost(\text{диагностика}) + Cost(\text{медицинские услуги}) + Cost(\text{фармакотерапия}) + Cost(\text{реабилитация})$$

Cost – общая стоимость терапии;

Cost(профилактика), Cost(диагностика), Cost(медицинские услуги), Cost(фармакотерапия), Cost(реабилитация) – общая стоимость отдельных этапов.

Выбор этапов ведения пациента также зависит от особенностей оцениваемого заболевания и конечного потребителя результатов анализа. Так, большинство заболеваний на данный момент подразумевают проведение фармакотерапии, что делает этот этап наиболее часто учитываемым во всех видах фармакоэкономического анализа. Так, для бронхиальной астмы наиболее актуальными этапами будет фармакотерапия и ведение пациентов на стационарном этапе, складывающееся из диагностики, медицинских услуг и пребывания в стационарном отделении, связанном с необходимостью госпитализации при обострениях. Для ряда инфекционных заболеваний, таких как клещевой энцефалит, статья профилактики будет являться ведущей, так как она обусловлена вакцинацией от этого заболевания, позволяющей значительно снизить остальные затраты на ведение пациентов в связи со снижением частоты заболеваемости. При ориентировке на конечного потребителя результатов ана-

лиза в случае, например, уровня ЛПУ, наиболее актуальными окажутся затраты на диагностику и стационарное ведение, затрагивающие бюджет учреждения, в то время как для регионального и федерального уровня будут так же важны затраты на амбулаторный этап и реабилитацию, так как они финансируются за счет региональных и федеральных бюджетов.

Детализация по анализируемой популяции. Детализация анализа «стоимости болезни» по популяции включает ранжирование по таким популяционным единицам, как отдельные пациенты, все пациенты определенного лечебно-профилактического учреждения, города, региона или области, а также всей страны.

Пациент. Анализ «стоимости болезни», проведенный на этом уровне, позволяет оценить стоимость болезни при ведении одного среднестатистического пациента с выбранной нозологией. Источником для такой оценки может служить стандарт оказания медицинской помощи, национальные руководства по лечению пациентов с определенными нозологиями, оценка реальной клинической практики и т.д. Эта информация позволяет сопоставлять различные нозологии между собой в экономическом плане, выявлять как наиболее «затратные», «средние», так и «недофинансируемые» нозологии на одного пациента и проводить дальнейшие фармакоэкономические исследования на основе рассчитанных данных. Затраты на одного пациента будут представлять собой сумму всех учитываемых затрат.

$$Cost = DC + IC + IntC$$

ЛПУ. Результаты анализа стоимости заболевания всех пациентов с одной нозологией на уровне отдельного ЛПУ в первую очередь используется главным врачом ЛПУ и позволяет оптимизировать статьи расходов, выявить соотношение затрат на диагностику, лекарственную терапию и медицинские услуги в рамках одного учреждения внутри одной нозологии или сопоставить нозологии между собой. Кроме этого именно этот вид детализации анализа позволяет главному врачу сопоставить свое ЛПУ с другими ЛПУ региона и/или страны по затратам на терапию отдельных заболеваний. Затраты на всех пациентов ЛПУ будут представлять собой сумму затрат на каждого отдельного пациентов.

$$Cost = Cost_1 + Cost_2 + \dots + Cost_n$$

Cost – общая стоимость терапии;

Cost₁, Cost₂, Cost_n – затраты на отдельных пациентов.

Регион. Оценка затрат на ведение пациентов на уровне региона показывает общую стоимость нозологии для региона (области, республики) в целом и предоставляет возможность прогнозного моделирования. Это актуально как для заболеваний, включенных в региональные программы, так и для остальных заболеваний, финансируемых из регионального бюджета. Так же на уровне региона становится актуальным учет непрямых затрат, к которым относятся потери ВВП региона вследствие нетрудоспособности больных, а также затраты на пособия по инвалидности и листкам временной нетрудоспособности. Затраты на всех пациентов региона могут быть оценены двумя способами: 1. как сумма затрат на всех пациентов, например, в случае редких и дорогостоящих заболеваний, когда число пациентов мало, а затраты на них четко фиксируются;

$$Cost = DC + IC + IntC$$

2. как произведение затрат на среднестатистического пациента и числа пациентов в рассматриваемом регионе.

$$Cost = (DC + IC + IntC) \times n$$

Cost – общая стоимость терапии

DC – Direct Costs – прямые затраты;

IC – Indirect Costs – непрямые затраты;

IntC – Intangible Costs – неосязаемые затраты;

n – число пациентов.

Страна. Оценка затрат на ведение пациентов на уровне страны показывает общую стоимость нозологии в целом и предоставляет возможность сравнить свою страну по этому показателю с зарубежными странами. Оценка стоимости болезни на уровне страны является особенно актуальной при экономической оценке высоко затратных нозологий, например, заболеваний, включенных в федеральную программу «7 нозологий». Анализ стоимости болезни сам по себе и в сочетании с последующим фармакоэпидемиологическим анализом оказывают помощь в наиболее рациональном распределении ограниченных ресурсов государственного здравоохранения. Общие затраты на ведение пациентов для всей страны оцениваются так же, как и для пациентов региона.



Детализация по уровням организации здравоохранения. Детализация по уровням организации здравоохранения схожа с детализацией по популяции и непосредственно отражает «точку зрения» исследования и варьируется в зависимости от конечного потребителя результатов анализа – главного врача ЛПУ, организатора регионального здравоохранения, например, губернатора края, региона или области, и организатора здравоохранения федерального уровня – министра здравоохранения РФ. Детализация по популяции и по уровням организации здравоохранения позволяют получить результаты, необходимые в дальнейшем для рационализации распределения и планирования бюджета на соответствующих уровнях управления.

Детализация по временному горизонту. Детализация по временному горизонту позволяет оценивать как отдельные курсы терапии в зависимости от особенностей заболевания, длительности госпитализации, длительности проводимой фармакотерапии и др., так и затраты на ведение пациента в течение одного календарного года, нескольких лет или в течение всей жизни. Так, например, структура затрат на цикл терапии отражена в инструкциях к применению ЛС и стандарте оказания медицинской помощи. Анализ «стоимости болезни» на цикл проводимой терапии особенно актуален при оценке заболеваний, не требующих пожизненной терапии или преимущественно использующих единовременное хирургическое лечение. Затраты на календарный год терапии оцениваются либо в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи, когда длительность лечения согласно стандарту составляет 365 дней, либо как произведение средней стоимости одного дня лечения на число дней. Данная оценка актуальна для хронических заболеваний, таких как рассеянный склероз и бронхиальная астма, когда пациент заведомо ежегодно нуждается в поддерживающей терапии.

$$\text{Cost} = \text{Cost}(1 \text{ день}) \times 365$$

Затраты на несколько лет оцениваются как произведение стоимости одного года терапии и числа лет, на которые планируется анализ «стоимости болезни». По сути, результаты такого анализа имеют прогностический характер, и возможно их несовпадение с реальными результатами, которые могут быть получены по итогам выбранного временного периода. Это связано с такими факторами, как временной, технологический, человеческий, экономический и др. Дисконтирование является экономическим инструментом, позволяющим учесть риски, ошибки прогнозируемых долгосрочных результатов. По сути, дисконтирование – это последовательное уменьшение, прогнозирование результата на определенный коэффициент; при этом число операций равно числу лет, заложенных в анализ. Чаще всего, используют фиксированный коэффициент дисконтирования, равный 3%.

$$\text{Cost}(1\text{-ый год}) = \text{Cost}(1 \text{ день}) \times 365$$

$$\text{Cost}(2\text{-ой год}) = \text{Cost}(1\text{-ый год}) - 3\%$$

$$\text{Cost}(3\text{-ий год}) = \text{Cost}(2\text{-ой год}) - 3\%$$

$$\text{Cost}(n\text{-ый год}) = \text{Cost}(n-1\text{год}) - 3\%$$

$\text{Cost}(1\text{-ый год}), (2\text{-ой год}), (3\text{-ий год}), (n\text{-ый год})$ – стоимость терапии в первый, второй, третий и последующие годы.

Долгосрочное моделирование результатов на несколько лет (например, 10-20 лет) особенно актуально для анализа стоимости онкологических заболеваний, сахарного диабета, ревматоидного артрита, ВИЧ-инфекции, психических расстройств и др., так как современные методы терапии позволяют значительно увеличить время общей выживаемости пациентов, но, вместе с этим, подразумевают длительную или даже пожизненную терапию.

Таким образом, анализ стоимости болезни, являющийся базовым методом экономической оценки медицинских технологий, отличается высокой гибкостью и универсальностью, что позволяет использовать его на различных уровнях организации здравоохранения.

2.5. Источники данных для проведения анализа «стоимости болезни»

Одной из сложностей, возникающих при проведении анализа стоимости болезни, являются трудности в определении источника таких данных, как объем и направление медицинской помощи, включающей в себя все стадии ведения пациента с определенной нозологией. При проведении анализа стоимости болезни выделяют три основных методологических подхода, основывающихся на источнике данных о ведении пациентов с анализируемой нозологией (рисунок 5):

- оценка нормативной документации
- оценка экспертного мнения
- оценка реальной клинической практики

Оценка нормативной документации. Наиболее доступным и, вместе с этим, наиболее удобным источником данных для оценки стоимости болезни является нормативная документация, обеспечивающая реализацию принципа общедоступности медицинской помощи для населения и порядки ее оказания. На данный момент в РФ таким документом являются утвержденные Министерством Здравоохранения стандарты оказания квалифицированной медицинской помощи. Стандарты оказания медицинской помощи включают специализированную и высокозатратную помощь. По данным на момент 2013 года, в РФ существовало около 360 обновленных стандартов оказания медицинской помощи больным с определенными нозологиями, утвержденных Приказами Министерства здравоохранения РФ. Согласно Федеральному закону от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», применение порядков оказания медицинской помощи и стандартов медицинской помощи позволяет обеспечить доступность и качество медицинской помощи, оказываемой пациентам с различными нозологиями. Стандарт медицинской помощи разрабатывается в соответствии с номенклатурой медицинских услуг и включает в себя усредненные показатели частоты предоставления и кратности применения таких медицинских технологий, как медицинские услуги, зарегистрированные на территории РФ лекарственные препараты (с указанием средних доз) в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата и фармакотерапевтической группой по анатомо-терапевтико-химической классификации, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения, медицинские изделия, имплантируемые в организм человека, компоненты крови, виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания, и др. Большинство из имеющихся стандартов включают в себя несколько моделей пациента, различающихся по возрасту, стадии заболевания и другим характеристикам, что позволяет лучше детализировать проводимый анализ. Таким образом, экономическая оценка стандарта медицинской помощи является одним из наиболее удобных и простых вариантов оценки стоимости болезни.

Одним из положений ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» является задача введения универсальных порядков и стандартов оказания медицинской помощи. Для ее выполнения в данный момент ведутся работы по обновлению стандартов оказания медицинской помощи с целью как повышения качества предоставляемой медицинской помощи, так и гармонизации финансовых обязательств государства при ее реализации.

Стандарты оказания медицинской помощи имеют общую структуру и, в первую очередь, содержат в себе описание модели пациента, который подлежит ведению. Каждая модель содержит в себе наименование нозологической формы и соответствующий ей код по МКБ-10, а также информацию о возрастной категории, фазе и стадии заболевания,сложнениях и условиях оказания помощи (амбулаторные, стационарные), если данная детализация имеется в рассматриваемом стандарте. Также в стандарте указывается временной период, на который рассчитано оказание медицинских услуг.

Метод оценки стандарта медицинской помощи основывается на утвержденных порядках и объемах оказания медицинской помощи. Он является одним из наиболее простых и удобных методов оценки стоимости болезни, но при этом не отражает реальную ситуацию для выбранной нозологии в условиях отдельных регионов и Российской Федерации в целом. Тем не менее, этот метод является наиболее удобным для сопоставления нозологий в экономическом плане, выявления наиболее затратных из них и оценки структуры затрат на различные нозологии.

Оценка экспертного мнения. Метод оценки экспертного мнения является инструментом, помогающим оценить стоимость заболевания, учитывая реальную ситуацию в отдельно взятой популяции, определенной географически, клинически или какими-либо другими критериями. Так же метод оценки экспертного мнения является единственным доступным способом для оценки стоимости заболеваний, для которых не существует стандартов оказания медицинской помощи или другой нормативной документации, закрепляющей объемы и порядок оказания медицинской помощи, а так же для заболеваний, по которым не ведутся регистры пациентов и отсутствуют другие открытые источники информации о реальной клинической практике. Для анализа стоимости болезни методом экспертного мнения обычно требуется проведение собственного анкети-

рования экспертов и статистическая обработка полученных данных для выявления реальных объемов оказываемой медицинской помощи и возможности ее анализа. Опросный лист разрабатывается исследователем на стадии разработки дизайна исследования; он должен отвечать основным требованиям и целям исследования и позволять выявить объем и структуру оказываемых пациентам услуг. Так же возможно использование результатов уже проведенных и опубликованных опросов экспертов в случае, если они соответствуют задачам собственного исследования. Так как процесс опроса экспертов обычно достаточно трудоемок и требует длительного времени, использование уже готовых результатов является допустимым. Так, в ходе анализа результатов опроса экспертов исследователь получает данные о частоте и кратности назначения медицинских услуг и фармакотерапии, аналогичные представленным в нормативной документации (стандарте оказания помощи), удобные для использования в дальнейшем экономическом анализе.

Оценка реальной клинической практики. Анализ методом оценки реальной клинической практики, так же, как и метод оценки экспертного мнения, позволяет увидеть и оценить реальные затраты для определенных нозологий на уровне конкретного ЛПУ, региона или страны. Данный метод удобно использовать при экономической оценке нозологий, для которых на данный момент не существует утвержденных стандартов. Одним из основных источников информации для оценки реальной клинической практики в Российской Федерации являются клинические базы данных пациентов с различными нозологиями. Ретроспективная оценка таких баз, заполняемых на базе ЛПУ, позволяет выявить структуру реальных затрат, которые были понесены в рамках исследуемого ЛПУ или региона за определенный период времени. Методология анализа стоимости болезни на основании реальной клинической практики во многом схожа с анализом экспертного мнения. Статистическая обработка историй болезни, включенных в базу данных пациентов, позволяет получить кратность и частоту назначения медицинских услуг и лекарственных препаратов, используемых для фармакотерапии, и провести их последующую экономическую оценку, используя открытые источники данных о стоимости.

Частным случаем оценки реальной клинической практики является оценка регистров пациентов. Регистр пациентов – это организованная система сбора информации о пациентах, имеющих конкретные заболевания, находящихся в определенном клиническом состоянии или получающих/получивших конкретное лечение, которые взяты на учет в системе здравоохранения (наблюдаются в одном или ряде ЛПУ). Таким образом, регистры пациентов отражают не только реальную клиническую практику ведения пациентов, но так же позволяют проследить динамику ведения пациентов.

На данный момент в Российской Федерации имеются несколько действующих регистров пациентов, функционирующих на различных уровнях организации здравоохранения. Предпосылкой для разработки регистров пациентов на федеральном уровне стал запуск программы льготного лекарственного обеспечения больных с редкими и дорогостоящими заболеваниями «7 нозологий». Основанием для начала работы программы «7 нозологий» послужил приказ Минздравсоцразвития РФ N727«Об органе, осуществляющем ведение Федерального регистра больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, миелолейкозом, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей». Эта программа, выделенная из программы ДЛО (ОНЛС) в 2007 году, призвана обеспечить необходимыми дорогостоящими препаратами пациентов, а каждый пациент, имеющий право на льготное обеспечение ЛС по программе «7 нозологий», обязательно вносится в Федеральный регистр.

Другими примерами регистров федерального уровня могут служить Регистр онкологических больных, нормированный Приказом Минздрава N420 (от 1996г.), регистр больных сахарным диабетом (Приказ Минздравсоцразвития РФ от 31.05.2000N193) и национальный регистр по нервно-мышечным заболеваниям. Таким образом, регистрация пациентов с различными нозологиями на федеральном уровне в Российской Федерации имеет законодательную основу, что является предпосылкой для их более масштабного развития.

В условиях системы здравоохранения Российской Федерации, регистры позволяют специалистам вести аргументированный диалог об эффективности и затратах при применении тех или иных медицинских технологий с организаторами здравоохранения на региональном и федеральном уровне. Кроме того, регистры позволяют проводить мониторинг органов здравоохранения на различных уровнях. В последние годы в Российской Федерации предпринимаются попытки разработки и ведения

регистров на базах отдельных лечебно-профилактических учреждений и ведущих научно-исследовательских центров, что является предпосылкой для создания регистров на региональном и национальном уровнях.

На данный момент во многих ЛПУ РФ внедряется практика ведения регистров пациентов на основе электронных болезней пациентов, что в будущем позволит упростить оценку реальной клинической практики ведения пациентов с различными нозологиями и позволит своевременно и в полном объеме получать свежие и объективные данные о подходах к диагностике, терапии и профилактике отдельных заболеваний в условиях российской системы здравоохранения.

Методология анализа стоимости болезни на основании реальной клинической практики во многом схожа с анализом экспертного мнения. Статистическая обработка историй болезни, включенных в регистр пациентов, позволяет получить кратность и частоту назначения медицинских услуг и лекарственных препаратов, используемых для фармакотерапии, и провести их последующую экономическую оценку, используя открытые источники данных о стоимости.

Затраты, учитываемые при анализе стоимости болезни с использованием регистра, во многом зависят от самих данных, содержащихся в регистре. Так, наличие таких данных, как дни нетрудоспособности или необходимость смены профессии, позволяют так же провести анализ непрямых затрат. Анализ непрямых затрат особенно актуален при оценке стоимости болезни на уровне региона, на котором оценивается ВВП региона вследствие нетрудоспособности больных, а так же затраты на пособия по инвалидности и больничные листы.

Таким образом, анализ «стоимости болезни» методом анализа реальной клинической практики с использованием таких организованных систем, как база данных пациентов или регистр пациентов, позволяет получить реальные данные о структуре затрат при ведении пациентов, а так же детализировать эти данные для различных уровней организации системы здравоохранения.

Таким образом, методологически являющийся относительно простым анализ «стоимости болезни» требует внимательной разработки дизайна и выбора источников данных, так как именно от этих стадий проведения анализа зависит достоверность и полнота полученных в ходе оценки результатов.

3. ПРОБЛЕМА НЕДООЦЕНЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В Российской Федерации официально существует перечень заболеваний, относящихся к высокозатратным, так как они чаще всего имеют хронический и прогрессирующий тип течения, а ведение пациентов дорогостоящее и, вместе с этим, продолжительное. Вместе с этим, развитие фармакоэкономического анализа и проведение анализа «стоимости болезни» для ряда нозологий обнаруживает новые и новые высокозатратные заболевания, которые ранее не считались настолько актуальными и значительно недофинансируались. Другим примером могут служить не столь затратные, но очень широко распространенные заболевания, которые значительно снижают качество жизни пациентов. Проиллюстрировать эту ситуацию можно с помощью сегмента офтальмологических заболеваний. Известно, что в 2009 году в России общее число пациентов с различными офтальмологическими заболеваниями, доставляющими значительный дискомфорт или в ряде случаев приводящими к частичной или полной потере зрения, составляло порядка 15 миллионов человек. Численность населения по данным Федеральной службы государственной статистики в том же году составляла порядка 141,9 миллионов человек. Таким образом, порядка 10,5% всего населения России страдало в 2009 году каким-либо офтальмологическим заболеванием. Вместе с этим, потребление препаратов для лечения офтальмологических заболеваний в 2009 году составило в денежном выражении 229 454 093 руб. (оптовые цены) или 93 401 793 упаковок в натуральном выражении. В пересчете на одного пациента потребление офтальмологических препаратов в свою очередь составило всего около 15 руб. в денежном или 6 упаковок в натуральном выражении в год. В пересчете на все население России в 2009 году было потреблено порядка 0,66 упаковок на одного жителя. Таким образом, наблюдается очевидное недофинансирование офтальмологических заболеваний, и оценка отдельных, наиболее распространенных и тяжелых из них может помочь в принятии решения о распределении финансирования в этой сфере для получения наибольшей клинической выгоды при постоянном или незначительном повышении расходования бюджета.

Другим способом рационализировать вложение бюджетных средств может быть раннее диагностирование заболеваний, позволяющее оста-



новить или замедлить их прогрессирование, и, тем самым, избежать большого числа пациентов с тяжелыми формами, на которые приходятся наибольшие объемы финансирования. Нами был проведен анализ стоимости различных степеней депрессивных заболеваний на основании протокола ведения больных, который является наглядным примером этой ситуации.

Депрессия - это психическое расстройство, характеризующееся подавленным настроением (гипотимией) с негативной, пессимистической оценкой себя, своего положения в настоящем, прошлом и будущем. Депрессия сопровождается процессами торможения нервной системы, гипералгезией, комплексом соматовегетативных расстройств. Для депрессий наряду с угнетенностью (в типичных случаях в виде витальной тоски) характерно идеаторное и двигательное торможение со снижением побуждений к деятельности или тревожное возбуждение (вплоть до ажитации). Свойственная депрессивным больным психическая гипералгезия (душевная боль) сопряжена с чувством вины, снижением самооценки, суициальными тенденциями, а тягостное физическое самоощущение - с "соматическими" симптомами, такими как расстройства сна (трудности засыпания и ранние пробуждения). Резкое снижение аппетита вплоть до депрессивной анорексии (снижение массы тела на 5% и более от исходного в течение месяца); снижение либido, нарушения менструального цикла вплоть до аменореи и другие соматовегетативные дисфункции могут определять клиническую картину депрессии. Сниженное настроение сохраняется на протяжении всего эпизода депрессии, мало подвержено колебаниям и не зависит от изменений обстоятельств жизни больного. Таким образом депрессия представляет собой серьезное заболевание, приводящее к снижению качества жизни пациентов, социальной дезадаптации, а в некоторых случаях может заканчиваться суициальными эпизодами. Лечение депрессий и их последствий ложится тяжелым экономическим бременем на пациентов и национальные системы здравоохранения. В США затраты на лечение депрессии составляют около 12,4 млрд долл. В Великобритании смертность пациентов, страдающих депрессией, приводит к потере 4 млн фунтов в год. В Канаде стоимость депрессии составляет 2,53 млрд канадских долларов.

Как известно, существует три основных степени тяжести депрессии – легкая, средняя или тяжелая. С целью оценки частоты распространения депрессивных расстройств в целом и в зависимости от их тяжести, был использован метод экспертных оценок. Экспертами выступили 46 врачей-психиатров из двух психоневрологических диспансеров (ПНД) г. Москвы. На основании проведенного анкетирования и последующей обработки полученных данных было выявлено, что общее число пациентов с депрессией в России составляет порядка 5% от всего населения. Исходя из общей численности населения, в 2008 году, году проведения исследования, составившей порядка 141,9 миллионов человек, общее число пациентов с депрессией составило порядка 7,1 миллионов человек. При этом порядка 20% случаев депрессии приходятся на легкую степень, 44% - на среднюю и 36% - на тяжелую.

На следующем этапе анализа «стоимости болезни» проводился анализ затрат. Источником о структуре затрат являлся протокол ведения больных с депрессивными расстройствами. Анализ затрат учитывал прямые медицинские затраты, включающие в себя затраты:

- на лекарственные средства
- лабораторные и диагностические исследования
- визиты к врачу
- врачебные манипуляции и иные лечебные процедуры

По результатам проведенного нами исследования, затраты на фармакотерапию легкой степени депрессии составили 12 230,95 руб. на одного пациента в год, на медицинские услуги - 7 710 руб. Суммарные затраты на медицинские услуги и фармакотерапии составили 19940,95 руб. для одного пациента с легким депрессивным расстройством. Аналогичные статьи были оценены для средней и тяжелой степеней сначала на 45 дней пребывания в стационаре (согласно протоколу), а затем – на год с учетом развития различных исходов. При средней степени тяжести затраты на медицинские услуги были равны 32 005 руб., на фармакотерапию - 13 013,08 руб. Таким образом, затраты на лечение одного пациента с депрессивным расстройством средней степени с учетом медицинских услуг и фармакотерапии в стационаре в течение 45 дней составили 45 018,08 руб. на пациента. Пациенты с тяжелой степенью депрессии проводят лечение в стационаре в течение 45 дней, где затраты на медицинские услуги, так же как при умеренной степени депрессии, составили 32 005 руб.; затраты на фармакотерапию составили 16 696,15 руб. Затраты

на лечение одного пациента с тяжелым депрессивным расстройством с учетом медицинских услуг и фармакотерапии в стационаре в течение 45 дней составили 48 701,15 руб.

У пациентов со средней и тяжелой степенью депрессии после прохождения 45-ти дневного курса с определенной вероятностью развиваются различные исходы: так, часть пациентов продолжает принимать поддерживающую терапию в амбулаторных условиях, часть вынуждены продолжить стационарное лечение в течение 45 дней или 6 месяцев в зависимости от степени хронизации процесса. В ходе анкетирования экспертов нами была собрана информация, позволяющая оценить вероятность различных исходов (по шкале от 0 до 1), и полученные частоты были использованы для оценки стоимости ведения пациентов со средней и тяжелой степенью депрессии в год. Так, затраты на лечение больного с депрессией умеренной степени тяжести составили 76 910,798 руб., а на больного, страдающего тяжелой степенью депрессии - 99 878,75 руб. в год.

Далее нами были оценены затраты в год на ведение всех больных с депрессией в зависимости от ее распространенности, ее различных степеней. Стоимость лечения всех больных с легкой степенью по данным 2008 года составила 28 296 208 050 руб., со средней степенью - 240 100 129 200 руб. и с тяжелой степенью - 255 110 303 300 руб. за год. Все полученные результаты приведены в таблице 1.

В результате проведенного анализа было установлено, что экономическое бремя данной нозологии для Российской Федерации составило 523,5 млрд руб. или 1,26% ВВП. При этом, на наименее тяжелую и, вместе с этим, наименее распространенную степень приходятся наименьшие затраты. При этом средняя и тяжелая степени, которые встречаются в 80% случаев, потребляют порядка 95% всего бюджета. Таким образом, диагностирование заболевания на ранних стадиях и рациональная его терапия может привести к замедлению его прогрессирования и, как следствие, к экономии бюджетов разных уровней системы здравоохранения.

4. МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ АНАЛИЗА «СТОИМОСТИ БОЛЕЗНИ»

В США, Европейских странах и других странах, в которых развитие фармакоэкономики началось раньше, чем в Российской Федерации, уже имеется опыт проведения анализа «стоимости болезни» и существует ряд опубликованных результатов исследований.

В 2011 году было опубликовано исследование по оценки стоимости рассеянного склероза в Словакии – Health Economics of Multiple Sclerosis in Slovakia (Psenkova M., Paulich A., Bielik J., Novak I.). По данным Международной федерации больных рассеянным склерозом (Multiple Sclerosis International Federation), общее число пациентов с рассеянным склерозом в Словакии в 2008 году составило 8 400 человек, что соответствует распространенности, равной 17,5 пациентам на 100 000 населения и частоте диагностирования, равной 3 случаям на 100 000 населения. На основании данных обязательного государственного страхования исследователями было оценено число пациентов, находящихся на льготном обеспечении, которое составило около 6 100 человек. Также база данных по обязательному государственному страхованию была использована как источник данных о структуре прямых и непрямых затрат на ведение пациентов, т.е. был проведен ретроспективный анализ. Также, для восстановления ряда недостающей информации было проведено анкетирование пациентов с рассеянным склерозом. Далее на основании этих данных были оценены затраты на ведение пациентов, включающие медицинскую помощь и социально-экономическое бремя в связи с частичной или полной утратой трудоспособности.

Средний возраст в анализируемой популяции составил 39 лет, только 2,3% пациентов было старше 60 лет, что показывает, что заболевание часто поражает трудоспособное население. 74% пациентов – женщины, что подтверждает мировую статистику по этому заболеванию. Средним возрастом первичной диагностики стало 31,7 лет, а средней длительностью болезни – 7,3 года. 93,1% пациентов с показателем инвалидности по шкале EDSS от 4 и выше имели степень инвалидности и получали пособие.

По результатам анализа общие затраты на всех льготных пациентов в Словакии (6 100 больных) составили в 2010 году 54,7 миллиона евро. Прямые затраты, на которые пришлось порядка 42% всех затрат, в основном были представлены препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС) – 12,6 миллиона евро; далее шли госпитализации и диагностика и, в частности, магнитно-резонансная томография. Непрямые затраты по объему превзошли прямые затраты и составили

31,7 миллиона евро. В первую очередь они были представлены затратами, связанными с потерей производительности у пациентов, т.е. с потерями ВВП, которые обусловили 79% от общего объема непрямых затрат и составили 25,2 миллиона евро. 18% и 2% пришлись на пособия по инвалидности и оплату больничных листов соответственно. Средние затраты на одного пациента в год составили 8 971 евро. Затраты на различные статьи ведения среднестатистического пациента представлены в таблице 2.

Таблица 2. Распределение прямых и непрямых затрат при ведении пациента с рассеянным склерозом в Словакии (в ценах 2010 года).

Затраты	Сумма затрат на пациента в год, евро
Фармакотерапия	3 093
Диагностика	282
Госпитализации	221
Медицинские инструменты	59
Реабилитация	55
Амбулаторные обследования	33
Расходные материалы при специфической диагностике	24
Лабораторная диагностика	3
Сумма прямых затрат	3 770
Пособия по инвалидности	949
Отпуск по болезни (91 день)	99
Листы нетрудоспособности при обострениях	21
Снижение работоспособности	4 132
Сумма непрямых затрат	5 201
Общие затраты на ведение пациента в год	8 971

Таким образом, рассеянный склероз, являющийся заболеванием, несущим в Словакии значительный экономический урон, требует дальнейшего исследования, и анализ «стоимости болезни» является первым шагом к рационализации обеспечения больных с этим заболеванием.

Аналогичное исследование было проведено в Испании в 2010 году. Оно было опубликовано под названием Budget Impact Analysis of the First-Line Treatments of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis in Spain (Sanchez-De la Rosa R., Sabater E., Casado MA.) Распространенность рассеянного склероза в этой стране составляет порядка 30 случаев на 100 000 населения, а эпидемиологические данные схожи с мировыми показателями и отражают заболеваемость преимущественно в трудоспособном возрасте. Исследование было проведено на основании данных о 22 255 пациентов и учитывало прямые затраты на ведение пациентов. К прямым затратам в этом исследовании относились затраты на фармакотерапию, включая затраты на первую линию терапии – препараты группы ПИТРС, их инъекционное введение, осмотры врачом, диагностические процедуры и симптоматическое лечение. Затраты на всю когорту пациентов в год составили 260 775 470 евро в ценах 2010 года, при этом затраты на фармакотерапию обусловили порядка 90% всех затрат.

В 2011 году так же в Испании было опубликовано исследование, оценивающее стоимость купирования обострения рассеянного склероза под названием Cost of the Relapse of Multiple Sclerosis in Spain (Gubieras L., Casadso V., Romero-Pinel L.). Целью данного анализа был анализ социально-экономического бремени рассеянного склероза в условиях реальной популяции. Для анализа были отобраны 100 пациентов из двух ЛПУ, расположенных в Барселоне, которые в период с 2007 по 2009 год госпитализировались с обострениями заболевания. С целью получения достоверных социально-демографических данных был проведен опрос этих пациентов. Средний возраст составил 38,3 года, средняя длительность заболевания – порядка 9,5 года. Около 67% пациентов были женщинами. У 94% пациентов наблюдалась возвратно-ремиттирующая форма. Распределение по степени тяжести обострения показало, что 76% пациентов испытывали легкое осложнение, 22% – осложнение средней тяжести, в 2% – тяжелое. Около 63% не потеряли трудоспособность и в момент проведения исследования занимали определенную рабочую должность.

Далее были оценены прямые затраты на ведение пациентов (фармакотерапия, пребывание в госпитале, диагностика, реабилитация и др.) и непрямые затраты (оплата листов нетрудоспособности). Затраты на одного пациента составили от 350 до 3 096 евро на одно обострение. Наиболее затратными статьями стало амбулаторное ведение, включавшее фармакотерапию (777,8 евро на пациента на обострение), а так же оплата листков нетрудоспособности (1 085 евро). Средние затраты на различные статьи представлены в таблице 3.

Таблица 3. Затраты на купирование обострения рассеянного склероза в Испании, на пациента на одно обострение (в ценах 2010 года).

Затраты	Сумма затрат на пациента на обострение, евро
Осмотр специалистами	183,7
Дополнительные анализы	28,5
Госпитализация	32,5
Госпитализация в амбулаторном отделении	777,8
Перемещения пациента	152,9
Реабилитация	98,9
Уход за больным, осуществляемый его родственниками	151,7
Уход, осуществляемый медицинским персоналом	21,5
Терапия обострения	76,5
Оплата больничных листов	1 085
Сумма затрат	2 609

Таким образом, средние затраты на ведение пациента составили порядка 2 609 евро на купирование одного обострения. Анализ «стоимости болезни» позволил сопоставить различные затраты на ведение пациентов с рассеянным склерозом в Испании и сделать выводы о возможном распределении бюджета отдельных ЛПУ на основании полученных данных.

Таблица 1. Анализ стоимости лечения пациентов, страдающих депрессивными расстройствами.

	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень	ИТОГ
Распространенность, %	20	44	36	100
Число пациентов, чел.	1419000	3121800	2554200	-
Фармакотерапия, руб.	12 230,95	13 013,08	16 696,15	-
Медицинские услуги, руб.	7 710	32 005	32 005	-
Затраты на курс, руб.	19940,95	45 018,08	48 701,15	-
Затраты на год с учетом исходов, руб.	19940,95	76 910,798	99 878,75	73785,29
Затраты на год на всех пациентов, руб.	28 296 208 050	240 100 129 200	255 110 303 300	523 506 640 500



5. СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ БРЕМЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Рассеянный склероз (РС), так же называемый «множественный склероз» по аналогии с его английским названием (multiple sclerosis – MS) – одно из наиболее распространенных заболеваний центральной нервной системы, поражающее головной и спинной мозг в результате возникновения воспалительного демиелинизирующего процесса, т.е. процесса разрушения миелиновых оболочек, изолирующих нервные волокна. Миелин – это липидная субстанция, окружающая нервное волокно с целью его защиты и способствующая быстрому и эффективному проведению нервных импульсов по центральной нервной системе. При разрушении миелина в областях его потери разрастается соединительная ткань, а очаг превращается в нефункциональную склеротическую (рубцовую) зону. В результате демиелинизации и рубцевания поврежденной ткани проведение импульсов от головного мозга и обратно к нему в значительной степени ухудшается, что приводит к развитию различных симптомов, зависящих от локализации этих поражений. Заболевание характеризуется появлением множества хаотично расположенных участков склероза разного размера, и эта клиническая картина и обуславливает его название.

К наиболее часто встречаемым у больных РС симптомам относят:

- нарушения зрения: нечеткость зрения, диплопия (двоение перед глазами), невропатия зрительного нерва (оптический неврит – снижение остроты зрения), нистагм (спонтанные движения глазных яблок), ретробульбарный неврит (полная потеря зрения – обычно временная, встречается нечасто)
- нарушения координации: нарушение равновесия, трепет, атаксия (неустойчивость при ходьбе), головокружение, неловкость в конечностях, нарушение координации движений, слабость в ногах в результате снижения мышечного тонуса
- спастичность (повышение тонуса мышц): спастикита (повышение мышечного тонуса – что может приводить к затруднению передвижений), спазмы (болезненные сокращения мышц)
- изменения чувствительности: онемение, покалывание, жжение, боль (нехарактерна, но может встречаться при РС – например, лицевая боль как проявление невралгии тройничного нерва, боль в мышцах)
- нарушения речи: замедление речи, «смазанность» речи, скандированная речь (изменение ритма речи), дисфагия (нарушение глотания)
- синдром хронической усталости: изнуряющий вид общей усталости, возникающей без видимой причины или не пропорциональной предшествующей деятельности – один из наиболее частых и наиболее беспокоящих симптомов РС
- нарушения функции тазовых органов: учащенное мочеиспускание, императивные (неудержимые) позывы на мочеиспускание, неполное опорожнение мочевого пузыря, недержание мочи, запоры, недержание кала (редко)
- сексуальная дисфункция: импотенция (половое бессилие), фригидность (снижение полового влечения), ослабление ощущений
- непереносимость жары: очень часто приводит к преходящему усилиению других симптомов
- когнитивные (познавательные) нарушения: ухудшение кратковременной памяти (проявляется общей рассеянностью), снижение способности к концентрации внимания, логическому мышлению.

Некоторые из этих симптомов заметны сразу, другие же, типа хронической усталости, изменений чувствительности, ухудшения памяти, снижения концентрации часто являются скрытыми. Тем не менее, все эти симптомы доставляют значительный дискомфорт пациенту и снижают его качество жизни.

РС – хроническое аутоиммунное заболевание ЦНС и приводит к стойкой инвалидизации при отсутствии адекватного лечения. РС является серьезным бременем как для общества, так и для системы здравоохранения и экономики в целом.

5.1. Эпидемиология

Точное число больных РС неизвестно, однако по данным Международной федерации больных рассеянным склерозом во всем мире РС страдают до 2,5 миллионов человек, примерно 400000 из которых проживают в США, а еще 350000 – в странах Европы. Считается, что на склонность к заболеванию влияет расовая принадлежность и место проживания. Наиболее высокие показатели заболеваемости отмечаются в странах Европы, Канаде и США: в Европе по существующим данным

средняя суммарная заболеваемость РС составляет 79 случаев на 100000, в Канаде – 90 на 100000, в США данный показатель варьирует от 22 до 160, что говорит о значительных различиях в заболеваемости в разных регионах мира. Примечательной эпидемиологической тенденцией является постепенное увеличение заболеваемости РС с течением времени, которое связывают с увеличением осведомленности об этом заболевании и использованием новых методов диагностики. Отмечено, что распространенность и заболеваемость РС среди женщин вдвое выше, чем среди мужчин, а риск развития этого заболевания гораздо выше у членов семей, в которых имеются пациенты с РС.

Согласно данным Общероссийской общественной организации инвалидов – больных рассеянным склерозом (ОООИ-БРС), входящей в Международную федерацию больных рассеянным склерозом (Multiple Sclerosis International Federation), общее число больных рассеянным склерозом, состоящих в организации и по данным 2011 года, составляет порядка 70 000 пациентов. При этом предполагается, что настоящее число пациентов выше практически в два раза и составляет порядка 120 000 – 130 000 пациентов по всей России.

5.2. Этиология и факторы риска

Этиология РС до сих пор не установлена. Повреждение миелина при РС может быть обусловлено нарушением деятельности иммунной системы, которая в норме защищает организм от вторжения бактерий и вирусов. Многие из проявлений РС свидетельствуют об «аутоиммунном» характере заболевания, когда организм уничтожает свои собственные органы и ткани. При РС такой тканью является миелин. Пока точно неизвестно, какие причины запускают процесс повреждения миелина иммунной системой, но предполагают, что имеется комбинация из нескольких таких факторов. К неблагоприятным внешним факторам относятся частые вирусные и бактериальные инфекции, которые на данный момент являются основной теорией; влияние токсических веществ и радиация (в т. ч. солнечная); особенности питания; геокологическое место проживания, особенно велико его влияние на организм детей; травмы; частые стрессовые ситуации. Отмечено, что распространенность и заболеваемость РС среди женщин вдвое выше, чем среди мужчин, а риск развития этого заболевания гораздо выше у членов семей, в которых имеются пациенты с РС. РС непосредственно не передается по наследству, хотя генетическая предрасположенность играет важную роль в его развитии. Генетическая предрасположенность к рассеянному склерозу, вероятно, связана с сочетанием у данного индивидуума нескольких генов, обуславливающих нарушения прежде всего в системе иммунорегуляции.

5.3. Клинические особенности

Основной патогенетический механизм развития РС заключается в гиперактивации иммунной системы, в результате чего происходит аутоиммунное поражение белого вещества головного и спинного мозга, ведущее к образованию очагов демиелинизации в ЦНС, локализация которых непосредственно влияет на клиническую картину заболевания. Таким образом, клинические проявления РС очень разнообразны и включают неврологические, психические и двигательные нарушения, что в значительной степени усложняет как постановку окончательного диагноза пациентам, так и назначение симптоматической и этиологической терапии. Наиболее часто наблюдаются следующие симптомы: слабость, нарушения чувствительности, нарушения зрения, боль, двигательная дисфункция, нарушения органов малого таза, депрессии, психозы.

Естественное течение РС состоит из двух фаз: обострение и ремиссия. Во время ремиссии прогрессирование заболевания полностью приостанавливается, либо наблюдается постепенное незначительное увеличение инвалидизации и симптоматики. Более значимой, как для пациентов, так и для врачей, является фаза обострения, во время которых наблюдается резкое усиление симптомов заболевания, после чего обычно происходит возврат к исходному уровню.

Обострение определяется как появление нового симптома или группы симптомов или усиление/возобновление старого симптома, связанного с РС, длительностью не менее 24 часов в отсутствие лихорадки, с предшествующим периодом стабильности или улучшения длительностью не менее 30 дней. Такое определение помогает исключить небольшие колебания имеющихся симптомов, которые могут быть связаны с физиологическими факторами (например, воздействием жары, физической нагрузкой, усталостью), а не с основным патологическим процессом. Средняя продолжительность обострения составляет от 4 до 6 недель, но может варьировать от нескольких дней до многих месяцев.

Клиническая оценка степени тяжести обострения и активности прогрессирования заболевания осуществляется с помощью специальных шкал, позволяющих количественно измерить степень инвалидизации и выраженности нарушений у пациента. Один из наиболее часто встречающихся способов такой оценки – измерение прогрессирования инвалидизации с помощью расширенной шкалы оценки степени инвалидизации EDSS (Expanded Disability Status Scale) (рисунок 7).



Рисунок 7. Шкала расширенной оценки статуса инвалидизации.

Результатом оценки по шкале EDSS является балл, который составляется из показателей восьми субшкал, каждая из которых характеризует нарушения, объединенные в функциональную систему. Расшифровка баллов шкалы EDSS представлена в таблице 4.

Таблица 4. Расшифровка баллов шкалы EDSS

Балл	Расшифровка
0,0	Патологии при неврологическом осмотре не выявляются
1,0	Нет нарушений жизнедеятельности, минимальные признаки поражения одной ФС
1,5	Нет нарушений жизнедеятельности, минимальные признаки поражения более, чем одной ФС
2,0	Минимальные нарушения жизнедеятельности в одной ФС
2,5	Легкие нарушения жизнедеятельности в одной ФС или минимальные нарушения жизнедеятельности в двух ФС
3,0	Умеренные нарушения жизнедеятельности в одной ФС или легкие нарушения в 3 – 4 ФС. Мобильность полностью сохранена.
3,5	Мобильность полностью сохранена, но отмечаются умеренные нарушения в одной ФС и более, чем минимальные нарушения по нескольким другим ФС
4,0	Мобильность полностью сохранена, вспомогательные средства при передвижении не требуются, самообслуживание сохранено, пациент «на ногах» более 12 часов в сутки, несмотря на относительно тяжелые нарушения жизнедеятельности; может пройти без вспомогательных средств или отдыха около 500 м.
4,5	Мобильность полностью сохранена, вспомогательные средства при передвижении не требуются, пациент «на ногах» большую часть дня, может работать полный рабочий день, однако в целом уровень активности снижен или может требоваться минимальная помощь; относительно тяжелая инвалидизация; может пройти без вспомогательных средств или отдыха около 300 м.
5,0	Может пройти без вспомогательных средств или отдыха около 200 м; нарушения жизнедеятельности выражены настолько, что пациент не может поддерживать полную активность в течение всего дня (например, не может работать полный рабочий день без создания особых условий)
5,5	Может пройти без вспомогательных средств или отдыха около 100 м; нарушения жизнедеятельности выражены настолько, что пациент не в состоянии быть активным в течение всего дня
6,0	Для преодоления 100 м с отдыхом или без необходимо периодическое или постоянное одностороннее использование вспомогательных средств (трость, костыль)
6,5	Для преодоления 20 м без отдыха необходимо постоянное двустороннее использование вспомогательных средств (трость, костыль)

7,0	Не способен пройти более 5 м, даже при использовании вспомогательных средств, передвигается преимущественно в инвалидном кресле; управляет стандартным инвалидным креслом самостоятельно, передвигается один; может находиться в инвалидном кресле на протяжении 12 часов в сутки
7,5	Не способен сделать больше нескольких шагов; передвигается на инвалидном кресле; для передвижения в инвалидном кресле может требоваться помощь; не способен пользоваться стандартным инвалидным креслом в течение целого дня; может требоваться моторизированное инвалидное кресло
8,0	В основном прикован к постели или инвалидному креслу, либо перемещается в инвалидном кресле; может самостоятельно проводить большую часть дня вне постели; многие функции самообслуживания сохранены; обычно эффективно использует руки
8,5	В основном прикован к постели большую часть дня; достаточно эффективно использует руки, некоторые функции самообслуживания сохранены
9,0	Полностью прикован к постели; может общаться и принимать пищу
9,5	Абсолютно беспомощен и прикован к постели; неспособен эффективно общаться или принимать пищу/глотать
10,0	Смерть в результате рассеянного склероза

Годичная частота обострений обычно находится в диапазоне от 0,5 до 1 и редко превышает 1,5, хотя для отдельных больных этот показатель может значительно варьировать. Результаты последних исследований позволяют сделать вывод о том, что обострения играют ключевую роль в прогрессировании инвалидизации. Согласно результатам исследований, обострения вызывают ухудшения в среднем на 0,24 – 0,57 балла по шкале EDSS. Долгосрочные исследования выявили положительную корреляцию между частотой и степенью тяжести обострений РС на ранних стадиях болезни и скоростью прогрессирования инвалидизации в отдаленном периоде. Согласно результатам исследования, половина пациентов, испытавших в первые два года 5 и более обострений, достигают 6 баллов по шкале EDSS в пределах 7 лет. При этом, если число обострений в первые два года меньше 2, то для достижения аналогичного балла необходимо 18 лет.

Баллы EDSS ниже 4 отражают неврологические нарушения общего плана, в то время как баллы выше этого уровня говорят об инвалидизации, связанной с ограничением передвижения. Пациенты, с баллами EDSS менее 3, расцениваются как имеющие заболевание легкой степени. Прогрессирование заболевания выше 3,5 баллов заметно влияет на качество жизни пациента, поскольку на данном этапе происходит значительное снижение работоспособности и усиление зависимости от других лиц. При развитии инвалидизации выше 5 баллов по шкале EDSS у пациентов наблюдается постепенное нарастание моторного дефицита от умеренного ограничения двигательной активности до полной потери подвижности. Таким образом, изменение на один пункт у нижнего полюса шкалы отражает лишь незначительное изменение функции, в то время как аналогичное изменение на середине шкалы указывает на значительное возрастание инвалидизации.

Так же проводят балльную оценку степени выраженности неврологических нарушений, для которой используется шкала состояния функциональных систем Куртцке. Однако данный метод относится к динамическим оценкам, в которых пациенту необходимо пройти неврологическое обследование и анкетирование до и после обострения, что в реальной практике представляется сложным, поэтому данный метод применяется главным образом в клинических исследованиях. Таким образом, шкала EDSS считается «золотым стандартом» количественной оценки неврологического дефицита в клинических исследованиях РС. На практике, в свою очередь, зачастую применяется более простой способ, который заключается в опросной оценке влияния обострения на повседневную активность.

В зависимости от типа течения, РС классифицируется на 4 клинические формы (рисунок 8):

1. доброкачественный РС
2. возвратно-ремиттирующий РС
3. вторично-прогрессирующий РС
4. первично-прогрессирующий РС



Для каждой из этих форм течения характерны свои особенности, которые в первую очередь выражены частотой обострений без адекватного лечения, прогрессированием недееспособности и повышением степени инвалидности.

Доброположительное течение относится к наиболее благоприятным типам течения РС, при котором после небольшого числа обострений (от одного до трех) наступает стойкая ремиссия с полным восстановлением и больной не имеет никаких признаков инвалидизации. Вместе с этим, такой тип течения затруднителен для диагностирования.

Ремиттирующее течение характеризуется возникновением непредсказуемых первичных и повторных обострений, во время которых усиливаются имеющиеся или появляются новые симптомы заболевания. Длительности ремиссий и обострений при таком течении непредсказуемы, но ремиссия будет всегда значительно более продолжительной и будет характеризоваться практически полным восстановлением пациента.

Вторично-прогрессирующее течение обычно приходит на смену ремиттирующего и характеризуется прогрессированием инвалидизации, часто с сохранением обострений.

Первично-прогрессирующее течение характеризуется малым количеством или полным отсутствием обострений, но возникновением прогрессирования и нарастанием инвалидизации с самого начала заболевания.

Отсутствие патогностических симптомов, возможность длительного латентного течения заболевания, выраженная гетерогенность клинической картины, отсутствие объективного лабораторного теста – причины, существенно затрудняющие диагностику РС. Обычно диагноз РС ставится путем тщательного сбора анамнеза и проведения плановых неврологических обследований, также применяются методы магнитно-резонансной томографии (МРТ), исследования вызванных потенциалов и анализ спинномозговой жидкости. Существует несколько систем диагностических критериев, позволяющих облегчить процесс диагностики: критерии Шумахера (1965), критерии Позера (1985) и критерии Макдоальда (2005).

Решающее значение при постановке диагноза имеет доказательство разобщенности симптомов в пространстве и во времени. Разобщенность в пространстве означает наличие двух и более симптомов, относящихся к разным функциональным системам организма. Также необходимо отметить увеличение роли МРТ-методов в диагностике РС. Высокая чувствительность МРТ при выявлении патологических изменений позволяет с точностью установить диссеминированный характер очагов в простран-

стве и времени, что делает этот метод наиболее значимым среди инструментальных методов диагностики.

Критерии Макдоальда – наиболее современный диагностический алгоритм, позволяющий использовать МРТ совместно с клиническими и параклиническими методами диагностики. Основное внимание по-прежнему уделяется доказательству диссеминации симптомов в пространстве и во времени.

Магнитно-резонансная томография – воспроизводимый метод количественной оценки патологических изменений при РС. Возможности МРТ позволяют использовать данный метод как для диагностики, так и для контроля над течением заболевания и оценки эффективности проводимой терапии, чем обусловлено широкое применение МРТ в практической деятельности, а также в клинических испытаниях. Существенным недостатком данного метода является отсутствие установленной связи между МРТ-картиной и реальным клиническим статусом пациента, что отмечается во многих исследованиях. Это обстоятельство ставит под сомнение надежность результатов МРТ в качестве конечных точек в терапевтической практике или в клинических испытаниях. Тем не менее, результаты МРТ все же могут быть использованы для составления прогноза заболевания. Установлено, что наличие очагов на МРТ на ранних стадиях тесно увеличивает вероятность развития достоверного РС. Согласно результатам исследования, диагноз «РС» ставится в пределах 10 лет 80% пациентов с КИС при наличии признаков воспалительной картины на МРТ. В то же время при нормальной картине МРТ лишь 5% пациентов с КИС через 10 лет после дебюта ставится диагноз «РС».

Важность обострений как параметра заболевания обусловлена двумя причинами: во-первых, обострения играют ключевую роль в прогрессировании инвалидизации; во-вторых, обострения являются наиболее значимым компонентом заболевания для пациента, т.к. именно они служат основной причиной снижения качества жизни при РС, в особенности на ранних стадиях. Обострения характеризуются частотой и силой, что позволяет использовать данный параметр, как для качественной, так и для количественной оценки. Таким образом, влияние проводимой терапии на обострения является важнейшим показателем эффективности. Чаще всего влияние терапии на обострения оценивают, используя следующие критерии:

1. Среднегодовая частота обострений
2. Степень тяжести обострений
3. Время без обострений
4. % пациентов без обострений (для клинических испытаний)

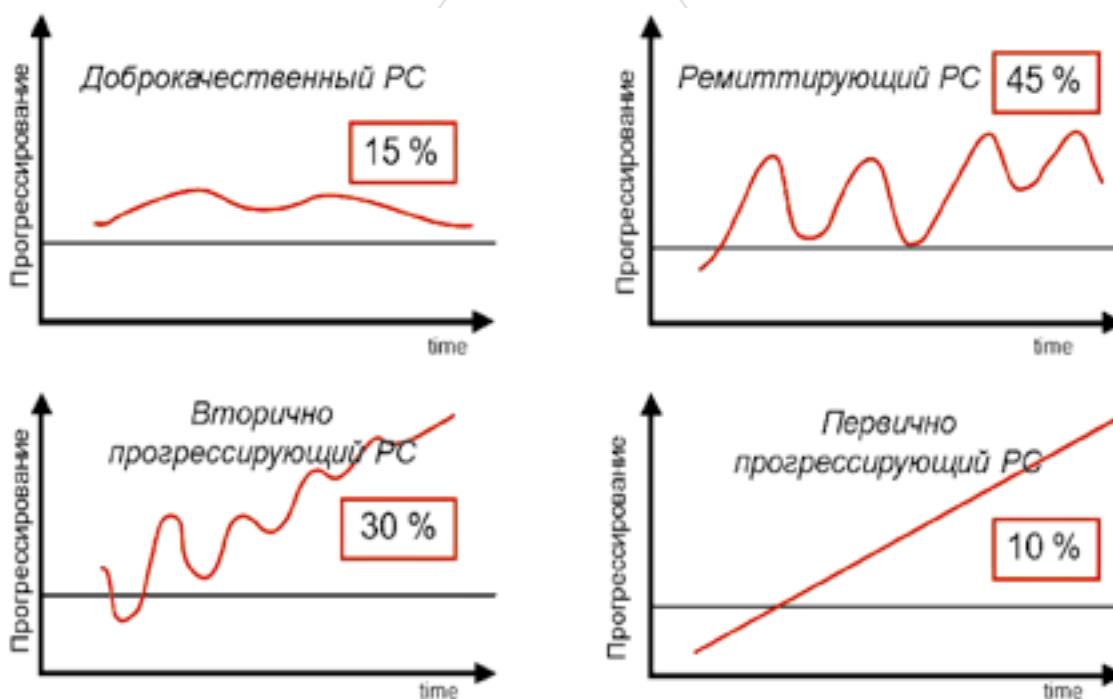


Рисунок 8. Клинические формы рассеянного склероза.

Так как течение РС характеризуется чередованием фаз обострения и ремиссии, цели и методы проводимой терапии отличаются в зависимости от того, в какой из фаз находится пациент; характер течения и стадия заболевания также обязательно учитываются при выборе терапевтической стратегии. Условно медицинскую помощь при РС можно разделить на терапию, оказываемую в период обострения, и терапию, проводимую вне зависимости от фазы заболевания. Схема использования медикаментозной терапии при РС представлена на рисунке 9.

Из схемы следует, что при обострении в качестве основного компонента терапии используют глюкокортикоиды. Применение пульсовых схем глюкокортикоидов позволяет доказано ускорить восстановление нарушенных функций. Симптоматическая терапия проводится как при обострении, так и вне обострения в случае необходимости.

Основным методом предупреждения обострений и увеличения продолжительности этапов ремиссии заболевания на данный момент является многолетнее использование иммуномодуляторов и иммуносупрессоров, снижающих активность воспалительного и аутоиммунного процесса. Результаты нескольких рандомизированных клинических испытаний с использованием двойного слепого метода и плацебо, т.е. с выполнением всех современных требований доказательной медицины показали, что регулярное проведение такого «профилактического» лечения безопасно, позволяет достоверно уменьшить частоту и тяжесть обострений (в среднем на 25%-33% по сравнению с плацебо), а также достоверно замедлить темпы прогрессирования инвалидности, хотя пока и невозможно полностью остановить накопление необратимых неврологических нарушений. Позитивный эффект стабилен на протяжении по крайней мере 5-10 лет наблюдения. Данный метод длительной терапии с помощью группы фармацевтических препаратов получил общее название «препараты, изменяющие течение РС» (ПИТРС или Disease Modifying Treatment – DMT). В настоящее время эта группа препаратов представлена на российском фармацевтическом рынке следующими международными непатентованными наименованиями (МНН) и соответствующими им торговыми наименованиями (ТН):

- Интерферон Бета-1а (ИФН β -1а) – Авенекс, Ребиф, Генфаксон, Синновекс
- Интерферон Бета-1б (ИФН β -1б) – Бетаферон, Ронбетал, Экставиа, Инфибета
- Глатирамера ацетат – Копаксон
- Финголимод – Гилениа
- Натализумаб – Тизабри

Результатами международных клинических испытаний неоднократно было доказано снижение частоты обострений РС при регулярном использовании ПИТРС, а также замедление скорости нарастания необратимых нарушений, приводящих к инвалидности. Тем не менее, данные препараты обладают рядом недостатков, влияющих на качество получаемой пациентами терапии, к которым, например, относятся нежелательные

лекарственные реакции (как индивидуальные для всех препаратов, так и общие). Одной из таких распространенных нежелательных реакций является низкая приверженность лечению (комплаентность), которая для данных препаратов обусловлена несколькими факторами, главным из которых является необходимость инъекционного применения данных препаратов. Все ПИТРС, представленные на данный момент на российском фармацевтическом рынке, назначаются парентерально и, несмотря на разработку новых инъекционных механизмов, призванных облегчить применение препаратов и снизить частоту местных кожных реакций, необходимость инъекционного применения продолжает негативно влиять на приверженность пациентов лечению. Это связано как с неудобством применения и возникновением нежелательных реакций в месте введения, так и с психологическим барьером – боязнью инъекций у некоторых пациентов. Другим фактором, снижающим комплаентность, являются побочные реакции, характерные в разной степени для всех ПИТРС. Самые распространенные среди них: гриппоподобный синдром, судороги, тошнота, нарушение внимания, координации, бессонница, лихорадка. Так же низкая приверженность обусловлена тем, что пациенты не всегда в состоянии сами оценить эффективность принимаемых препаратов и не готовы к по жизненной терапии. Таким образом, низкая комплаентность приводит к снижению эффективности поддерживающей терапии и увеличению общей стоимости заболевания в связи с повышением числа обострений и последующих госпитализаций, а также переходом заболевания в более тяжелые стадии. В настоящее время получены многообещающие результаты клинических исследований II и III фазы новых пероральных препаратов (терифлуномид, лаквенимод, BG-12 и др.), новых моноклональных антител (алемтузумаб, даклизумаб и др.) и новых лекарственных форм стандартных препаратов или их комбинаций, имеющих улучшенный профиль эффективности и безопасности.

5.4. Характеристика основных препаратов для терапии рассеянного склероза

Авенекс (Avonex)

ATX:L03AB07 Интерферон бета-1а.

Фармакологические группы: Противовирусные (за исключением ВИЧ) средства, Интерфероны.

Фармакологическое действие: противовирусное, антипалиферативное, иммуномодулирующее.

Фармакокинетика: Фармакокинетика интерферона бета-1а изучалась на основании измерения антивирусной активности интерферона. После однократного в/м введения пиковые уровни антивирусной активности достигаются в плазме в период от 5 до 15 ч. T_{1/2} составляет около 10 ч. Биодоступность препарата составляет примерно 40%.

Фармакодинамика: Интерфероны представляют собой природные белки, продуцируемые эукариотическими клетками в ответ на вирусную инфекцию и воздействие иных биологических факторов. Интерфероны – это цитокины, являющиеся медиаторами антивирусной, антипалиферативной и иммуномодулирующей систем организма. Бета-интерфе-



Рисунок 9. Использование медикаментозной терапии при РС.



РОССИЙСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

рон синтезируется различными видами клеток, включая фибробласти и макрофаги. Естественный бета-интерферон и препарат Авенекс (интерферон бета-1а) существуют в гликозилированном виде и имеют в своем составе единственный комплексный углеводородный фрагмент, связанный с атомом N. Гликозилирование белков влияет на их стабильность, активность, биораспределение и период полувыведения. Биологические свойства препарата Авенекс определяются способностью интерферона бета-1а связываться со специфическими рецепторами на поверхности клеток человеческого организма и запускать сложный каскад межклеточных взаимодействий, приводящий к интерферон-обусловленной экспрессии многочисленных генных продуктов и маркеров, таких как основной комплекс гистосовместимости I класса, белок Mx, 2'/5'-олигoadенилатсинтетаза, b-2-микроглобулин и неоптерин. Присутствие некоторых из данных соединений было выявлено в сыворотке и клеточных фракциях крови больных, получавших препарат Авенекс. После в/м введения 1 дозы препарата, содержание указанных соединений в сыворотке оставалось повышенным в течение 4–7 дней. Неизвестно, связан ли механизм действия препарата Авенекс при лечении рассеянного склероза с запуском биологических взаимодействий, описанных выше, т.к. патофизиология рассеянного склероза изучена еще недостаточно. Действие препарата при лечении рассеянного склероза оценивалось в строго контролируемом исследовании, проведенном на больных с рецидивирующей формой рассеянного склероза. Было показано, что общее количество больных, у которых было отмечено прогрессирование потери трудоспособности (определенное по таблице Каплана-Майера) к концу второго года исследования, составляло 35% при назначении плацебо и 22% при применении препарата Авенекс. С целью сравнения эффективности различных доз препарата было проведено двойное слепое исследование методом случайной выборки на 802 пациентах, страдающих множественным (рассеянным) склерозом с рецидивами. В исследовании не выявлено статически значимых различий при применении доз 30 и 60 мг по клиническим параметрам и общим параметрам МРТ. Было также установлено, что применение препарата Авенекс в течение 1 г приводит к снижению частоты рецидивов в течение года на 1/3. Эффективность препарата при лечении рассеянного склероза была показана в строго контролируемом исследовании при лечении больных с симптомами демиелинизирующего заболевания. В группе больных, получавших плацебо, частота рецидивов в течение двух и трех лет составила соответственно 39 и 50%, тогда как в группе получавших препарат Авенекс эти показатели составили 21 и 35%. Вышеуказанные данные показывают, что препарат Авенекс замедляет прогрессирование нетрудоспособности и снижает частоту возникновения рецидивов.

Показания к применению препарата: лечение больных, страдающих рецидивирующими множественным (рассеянным) склерозом, характеризующимся как минимум двумя рецидивами на протяжении предшествующего трехлетнего периода при отсутствии признаков прогрессирования заболевания между рецидивами; лечение больных, у которых имел место случай демиелинизации в результате активного воспалительного процесса, потребовавшего в/в введение кортикоステроидов, при исключении любого другого диагноза, кроме рассеянного склероза.

Противопоказания: известная гиперчувствительность к естественному или рекомбинантному интерферону бета, сывороточному альбумину человека или любому другому компоненту препарата; период беременности; период лактации; выраженное депрессивное состояние; появление суицидальных мыслей; эпилепсия, плохо поддающаяся терапии ЛС; возраст менее 16 лет.

Побочные действия препарата: Наиболее частым проявлением побочного действия интерферонов является гриппоподобный синдром. Он проявляется в виде слабости, чувства усталости, боли в мышцах, лихорадки, озноба, головной боли, тошноты. Эти симптомы обычно более выражены в начале лечения, частота их уменьшается по мере продолжения лечения. Для облегчения указанных симптомов можно назначить анальгетик-антипиретик, который следует принимать до введения препарата, а также дополнительно спустя 24 ч после каждой инъекции. Перед применением любого другого препарата в течение курса терапии препаратом Авенекс необходима консультация врача. Если врач рекомендует прием анальгетика-антипиретика, необходимо тщательно выполнять рекомендации и не превышать рекомендованную дозу.

В любой период лечения возможно возникновение неврологических симптомов, похожих на обострение множественного склероза: эпизоды мышечных спазмов и/или мышечной слабости, ограничивающих возможность произвольных движений. Эти эпизоды временно связаны с

инъекциями и могут повторяться при последующих введениях. В некоторых случаях они могут сопровождаться гриппоподобными симптомами. Другие, менее частые проявления, включают:

- Со стороны кожных покровов: алопеция, зуд, усиленное потоотделение, сыпь, реакции в месте введения (гиперемия, боль, чувство жжения, воспаление, абсцесс), крапивница, обострение псориаза.
- Аллергические реакции: анафилактические реакции, анафилактический шок.
- Со стороны ЖКТ: потеря аппетита, тошнота, диарея, рвота, нарушение функций печени.
- Со стороны сердечно-сосудистой системы: жар, тахикардия, аритмия, кардиомиопатия, сердечная недостаточность, вазодилатация.
- Со стороны системы кроветворения и крови: в редких случаях — тромбоцитопения, лимфоцитопения, нейтропения, лейкопения, панцитопения, снижение гематокрита, транзиторное повышение мочевины в сыворотке крови, изменение уровня калия в крови.
- Со стороны мочеполовой системы: меноррагия, метrorрагия.
- Со стороны ЦНС: головная боль, снижение чувствительности, беспокойство, головокружение, бессонница, парестезии, в редких случаях эпилептоподобные припадки, депрессия, суицидальные мысли, спутанность сознания, эмоциональная лабильность, психоз, мигрень.
- Со стороны костно-мышечной системы: мышечные спазмы, миалгия, артрит, болевые ощущения в конечностях, боль в шее и спине, ригидность мышц, транзиторное снижение или повышение мышечного тонуса в начале курса лечения.
- Со стороны дыхательной системы: ринорея, диспноэ, одышка.
- Со стороны эндокринной системы: гипотиреоз, гипертиреоз.
- Со стороны иммунной системы: гепатит, в т.ч. аутоиммунный, в редких случаях с развитием печеночной недостаточности, системная красная волчанка.
- Общие реакции организма: гриппоподобные симптомы, усиление потоотделения ночью, изменение веса тела, изменение показателей функциональной активности печени, боль в груди.

Способ применения и дозы: В/м. Рекомендуемая доза препарата Авенекс составляет 30 мг 1 раз в неделю. Эта доза содержится в 1 мл растворенного препарата во флаконе и вводится в/м. Увеличение дозы не приводит к усилению терапевтического эффекта. Продолжительность курса терапии определяется индивидуально. После 2 лет лечения больной должен пройти клиническое обследование и на индивидуальной основе лечащий врач может рекомендовать продолжить курс терапии.

Препарат Авенекс следует вводить в/м сразу после приготовления раствора. Инъекции препарата следуют, по возможности, производить в одно и то же время в один и тот же день недели. Место инъекции следует менять каждую неделю. Возможно выполнение инъекций самим больным по разрешению лечащего врача и после обучения методу в/м инъекций.

Бетаферон (Betaferon)

ATX:Л03АВ08 Интерферон бета-1b.

Фармакологические группы: Противовирусные (за исключением ВИЧ) средства, Интерфероны.

Фармакологическое действие: иммуномодулирующее.

Фармакокинетика: После п/к введения в рекомендуемой дозе 0,25 мг концентрация интерферона бета-1b в крови низкая или вообще не определяется.

После п/к введения 0,5 мг Бетаферона здоровым добровольцам Стах в плазме составляет около 40 МЕ/мл через 1–8 ч после инъекции. В этом исследовании абсолютная биодоступность Бетаферона при п/к введении — примерно 50%. При в/в применении клиренс и Т 1/2 препарата из сыворотки — в среднем 30 мл/мин/кг и 5 ч соответственно.

Введение Бетаферона через день не приводит к повышению уровня препарата в плазме крови, его фармакокинетические параметры в течение курса терапии также не меняются.

При п/к применении Бетаферона в дозе 0,25 мг через день у здоровых добровольцев уровни маркеров биологического ответа (неоптерин, бета2-микроглобулин и иммуносупрессивный цитокин IL-10) значительно повышались по сравнению с исходными показателями через 6–12 ч после введения первой дозы препарата. Стах достигалась через 40–124 ч и оставалась повышенной на протяжении 7-дневного (168 ч) периода исследования.

Фармакодинамика: Активное вещество препарата Бетаферон (интерферон бета-1b) обладает противовирусной и иммунорегулирующей ак-

тивностью. Механизмы действия интерферона бета-1b при рассеянном склерозе окончательно не установлены. Однако известно, что биологический эффект интерферона бета-1b опосредуется его взаимодействием со специфическими рецепторами, которые обнаружены на поверхности клеток человека. Связывание интерферона бета-1b с этими рецепторами индуцирует экспрессию ряда веществ, которые рассматриваются в качестве медиаторов биологических эффектов интерферона бета-1b. Содержание некоторых из этих веществ определяли в сыворотке и фракциях клеток крови больных, получавших интерферон бета-1b. Интерферон бета-1b снижает связывающую способность и экспрессию рецепторов к гамма-интерферону, усиливает их распад. Кроме того, интерферон бета-1b повышает супрессорную активность мононуклеарных клеток периферической крови.

Показания к применению препарата: клинически изолированный синдром (КИС) (единственный клинический эпизод демиелинизации, позволяющий предположить рассеянный склероз, при условии исключения альтернативных диагнозов) с достаточной для назначения внутривенных кортикоステроидов выраженностью воспалительного процесса — для замедления перехода в клинически достоверный рассеянный склероз (КДРС) у пациентов с высоким риском его развития. Общепринятого определения высокого риска нет. По данным исследования, к группе высокого риска развития КДРС относятся пациенты сmonoочаговым КИС (клиническими проявлениями 1 очага в ЦНС) и ≥ 9 Т2-очагами на МРТ и/или накапливающим контрастное вещество очагами. Пациенты с многоочаговым КИС (клиническими проявлениями > 1 очага в ЦНС) относятся к группе высокого риска развития КДРС независимо от количества очагов на МРТ; ремиттирующий рассеянный склероз (РРС) — для уменьшения частоты и тяжести обострений у амбулаторных больных (т.е. пациентов, способных ходить без посторонней помощи) при наличии в анамнезе не менее 2 обострений за последние 2 года с последующим полным или неполным восстановлением неврологического дефицита; вторично-прогрессирующий рассеянный склероз с активным течением заболевания, характеризующимся обострениями или выраженным ухудшением неврологических функций в течение последних двух лет — для уменьшения частоты и степени тяжести клинических обострений болезни, а также для замедления темпов прогрессирования заболевания.

Противопоказания: гиперчувствительность к природному или рекомбинантному бета-интерферону или человеческому альбумину в анамнезе; беременность; лактация.

Побочные действия препарата: ниже перечислены нежелательные явления, наблюдавшиеся с частотой 2% и выше, чем в группе плацебо (неактивного препарата) у пациентов, которые в ходе клинических испытаний получали Бетаферон в дозе 0,25 мг или 0,16 мг/м² через день продолжительностью до трех лет.

- Общие реакции: реакция в месте инъекции, астения (слабость), комплекс гриппоподобных симптомов, головная боль, повышение температуры тела, озноб, боль в животе, боль в груди, боль различной локализации, общее недомогание, некроз в месте инъекции.
- Сердечно-сосудистая система: периферический отек, вазодилатация, заболевания периферических сосудов, гипертензия, сильное сердцебиение, тахикардия.
- Пищеварительная система: тошнота, запор, диарея, диспептические явления.
- Кровь и лимфатическая система: лимфоцитопения ($<1500/\text{мм}^3$), нейтропения ($<1500/\text{мм}^3$), лейкопения ($<3000/\text{мм}^3$); лимфаденопатия.
- Метаболические и алиментарные нарушения: повышение уровня ферментов в крови: АСТ и АЛТ — в 5 раз от исходного. Увеличение массы тела.
- Опорно-двигательная система: миастения, артриты, миалгия, судороги в ногах.
- Нервная система: гипертонус, головокружение, бессонница, нарушение координации, беспокойство, нервозность.
- Дыхательная система: одышка.
- Кожа: сыпь, кожные заболевания, повышенное потоотделение, алопеция.
- Мочеполовая система: императивные позывы к мочеиспусканию, учащенное мочеиспускание, у женщин — метrorрагия (ациклические кровотечения), меноррагия (длительные менструальные

кровотечения), дисменорея (болезненные месячные), у мужчин — импотенция, заболевания предстательной железы.

- Представленный ниже список побочных эффектов основан на наблюдении за применением Бетаферона после выхода на рынок.
- Частота побочных эффектов классифицируется следующим образом: очень часто — $\geq 10\%$, часто — $<10\%-1\%$, иногда — $<1\%-0,1\%$, редко — $<0,1\%-0,01\%$ и очень редко — $<0,01\%$.
- Общие реакции: очень часто — гриппоподобные симптомы (лихорадка, озноб, миалгии, головная боль или потливость)*. Частота этих симптомов со временем снижается. Редко — общее недомогание, боли в груди, снижение массы тела.
- Местные реакции: очень часто — реакции в месте инъекции (гиперемия, локальный отек), воспаление, боль. Иногда — некроз кожи.
- Со временем при продолжении лечения частота реакций в месте введения препарата обычно снижается.
- Кровь и лимфатическая система: иногда — анемия, тромбоцитопения, лейкопения. Редко — лимфаденопатия.
- Эндокринные нарушения: редко — нарушения функции щитовидной железы, гипертиреоз, гипотиреоз.
- Метаболические нарушения: редко — повышение уровня триглицеридов.
- Нервная система: иногда — мышечный гипертонус, депрессия. Редко — судороги, спутанность сознания, возбуждение, эмоциональная лабильность, суицидальные попытки, анорексия.
- Сердечно-сосудистая система: иногда — артериальная гипертензия. Редко — кардиомиопатия, тахикардия, сердцебиение.
- Органы дыхания: редко — одышка, бронхоспазм.
- Желудочно-кишечный тракт: иногда — тошнота и рвота. Редко — панкреатит.
- Печень и желчевыводящие пути: иногда — повышение активности АСТ, АЛТ. Редко — повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы, уровня билирубина, гепатит.
- Кожа и подкожная клетчатка: иногда — алопеция, крапивница, зуд кожи, кожные высыпания. Редко — изменение цвета кожи, повышенная потливость.
- Скелетная мускулатура: иногда — миалгии.
- Женская репродуктивная система: редко — нарушения менструального цикла.
- Аллергические реакции: редко — анафилактические реакции.

* — частота возникновения побочных явлений указана на основании данных клинических исследований.

Способ применения и дозы: П/к, через день.

Лечение Бетафероном следует начинать под наблюдением врача, имеющего опыт лечения рассеянного склероза.

В настоящее время остается нерешенным вопрос о продолжительности терапии Бетафероном. В клинических исследованиях длительность лечения у больных ремиттирующим и вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом достигала 5 и 3 лет соответственно. Длительность курса определяется врачом.

Копаксон-Тева (Copaxone-Teva)

АТХ: L04AX13 Глатирамера ацетат.

Фармакологическая группа: Другие иммуномодуляторы.

Фармакологическое действие: иммуномодулирующее.

Фармакокинетика: В связи с особенностями химического строения и низкой терапевтической дозой изучение фармакокинетики глатирамера ацетата дало лишь ориентировочные результаты.

После п/к инъекции препарат быстро гидролизуется в месте введения. Продукты гидролиза, а также незначительная часть неизмененного глатирамера ацетата могут поступать в лимфатическую систему и частично достигать сосудистого русла. Определяемая концентрация глатирамера ацетата или его метаболитов в крови не соответствует оказываемому терапевтическому воздействию.

Фармакодинамика: Блокирует миelin-специфические аутоиммунные реакции, лежащие в основе разрушения миелиновой оболочки проводников ЦНС при рассеянном склерозе. Не оказывает генерализованного влияния на основные звенья нормальных иммунных реакций ор-



ганизма. Выявленные антитела к глатирамеру ацетату не оказывают нейтрализующего действия, снижающего клинический эффект препарата.

Проявляет иммуномодулирующее действие в месте инъекции. Терапевтический эффект опосредуется через системное распространение активированных супрессорных Th2-клеток.

В экспериментальных исследованиях не выявлено мутагенного действия и отрицательного влияния на репродуктивную систему, развитие эмбриона и процесс родов.

Показания к применению препарата: Рассеянный склероз ремиттирующего течения (для уменьшения частоты обострений и замедления развития инвалидизации).

Противопоказания: Гиперчувствительность (в т.ч. к манниту).

Не рекомендуется применять детям до 18 лет и пожилым людям (специальных исследований у этого контингента пациентов не проводилось).

Побочные действия препарата: Непосредственно после инъекции возможны местные реакции (боль, покраснение, отек, в редких случаях — атрофия кожи в месте инъекции, абсцесс, гематома).

- Системные реакции: редко — явления вазодилатации, боль в груди, учащенное сердцебиение, состояние тревоги, одышка, затрудненное глотание, крапивница, которые могут носить временный характер и не требуют специального вмешательства; они могут начинаться спустя несколько месяцев после начала терапии.
- Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз): редко — тахикардия, синкопальные состояния, повышение АД, экстракистолия, бледность кожных покровов, варикозное расширение вен, лимфаденопатия, весьма редко — эозинофилия, спленомегалия.
- Со стороны органов ЖКТ: в отдельных случаях — запор, диарея, тошнота; весьма редко — анорексия, гастроэнтерит, стоматит, кариес, дисфагия.
- Аллергические реакции: весьма редко — аллергический шок, анафилактоидные реакции.
- Со стороны обмена веществ: весьма редко — отеки, потеря массы тела, отвращение к алкоголю.
- Со стороны опорно-двигательного аппарата: редко — артрит, артрит.
- Со стороны нервной системы и органов чувств: редко — эмоциональная лабильность, помрачнение сознания (ступор), судороги, тревога, депрессия, головокружение, tremor, атаксия, головная боль.
- Со стороны респираторной системы: редко — учащение дыхания (гипервентиляция); в единичных случаях — бронхоспазм, носовое кровотечение, гиповентиляция, изменение голоса.
- Со стороны мочеполовой системы: редко — amenорея, гематурия, импотенция, меноррагия, вагинальные кровотечения.

Способ применения и дозы: П/к, ежедневно, 20 мг/сут однократно, предпочтительно в одно и то же время, длительно.

Для приготовления раствора прилагаемый растворитель добавляют во флакон с помощью стерильного шприца с иглой, флакон осторожно взбалтывают и оставляют при комнатной температуре до полного растворения твердых частиц. Приготовленный раствор набирают в стерильный шприц с новой иглой и вводят п/к в области предплечья, живота или бедра, ежедневно меняя места введения.

Раствор не содержит консервантов, поэтому его следует использовать непосредственно после приготовления.

Ребиф (Rebif)

ATX: L03AB07 Интерферон бета-1а.

Фармакологические группы: Противовирусные (за исключением ВИЧ) средства, Интерфероны.

Фармакологическое действие: противовирусное, противоопухолевое, иммуномодулирующее.

Фармакодинамика: Снижает частоту и тяжесть обострений, замедляет прогрессирование инвалидизации согласно 4-летним наблюдениям.

Показания к применению препарата: Рассеянный склероз ремиттирующего типа течения, характеризующийся как минимум наличием двух обострений в течение последних двух лет.

Противопоказания: Гиперчувствительность к природному или рекомбинантному бета-интерферону, сывороточному альбумину человека

или другим компонентам препарата, тяжелые депрессивные нарушения и/или суицидальные идеи, эпилепсия при отсутствии эффекта от применения соответствующей терапии, возраст до 16 лет, беременность, кормление грудью.

Побочные действия препарата:

- Со стороны органов ЖКТ: редко — диарея, потеря аппетита, рвота.
- Со стороны нервной системы и органов чувств: редко — нарушение сна, головокружение, нервозность, депрессия, суицидальные идеи, деперсонализация, судорожные припадки.
- Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз): редко — расширение периферических кровеносных сосудов, сердцебиение, нарушение сердечного ритма, лейко-, лимфо-, тромбоцитопения, повышение уровня АЛТ, гамма-глютамилтрансферазы, щелочной фосфатазы.
- Прочие: сыпь, гриппоподобный синдром (головная боль, лихорадка, озноб, миалгия, артрит, тошнота), местные реакции — побледнение кожи, покраснение, припухлость, болезненность, некроз в месте введения.

Способ применения и дозы: П/к, желательно в одно и то же время, в определенные дни недели, с интервалом не менее 48 ч, по 44 мкг 3 раза в неделю (при непереносимости данной дозы назначают в дозе 22 мкг 3 раза в неделю).

При использовании препарата впервые рекомендуется следующая схема применения: в течение первых 2 нед — 8,8 мкг (0,1 мл 44 мкг или 0,2 мл 22 мкг), в течение 3-й и 4-й нед 22 мкг (0,25 мл 44 мкг или 0,5 мл 22 мкг), начиная с 5-й нед и далее вводят все содержимое шприца (0,5 мл 44 мкг).

Если после использования Ребифа в шприцах по 22 мкг и переходят на прием дозы 44 мкг, необходимо использовать шприцы по 44 мкг и, начиная с первой инъекции, вводят все содержимое шприца.

Гиления (Gilenya)

ATX: L04AA27 Финголимод.

Фармакологическая группа: Иммунодепрессанты.

Фармакологическое действие: иммунодепрессивное, противовоспалительное.

Фармакокинетика: Фармакологически активным метаболитом является (S)-энантиомер финголимода фосфата.

Абсорбция: При приеме внутрь абсорбируется ≥85% дозы. Абсорбция финголимода происходит медленно (T_{max} — 12–16 ч).

Финголимод абсорбируется в значительной степени (≥85%). Абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет 93%. Равновесная концентрация в плазме крови достигается в течение 1–2 мес регулярного приема препарата (1 раз в сутки). Равновесная концентрация финголимода приблизительно в 10 раз выше, чем его концентрация после первого приема. После многократного приема 0,5 или 1,25 мг 1 раз в сутки концентрации финголимода и финголимода фосфата повышаются, вероятно, пропорционально дозе.

Пища не влияет на C_{max} или экспозицию (AUC) финголимода или финголимода фосфата.

Распределение: Финголимод значительно распределяется в эритроцитах (фракция препарата в клетках крови 86%). Финголимода фосфат имеет меньшую способность проникать в клетки крови (фракция в клетках крови <17%). Финголимод и финголимода фосфат в высокой степени связываются с белками плазмы крови (>99%). Связывание финголимода и финголимода фосфата с белками не изменяется у пациентов с нарушениями функции почек или печени.

Финголимод в значительной степени распределяется в тканях организма (VSS около (1200±260) л).

Биотрансформация: У человека биотрансформация финголимода происходит в результате обратимого стереоселективного фосфорилирования до фармакологически активного (S)-энантиомера финголимода фосфата, и за счет окислительной биотрансформации главным образом посредством изофермента цитохрома P450 4F2, с последующей деградацией, аналогично жирным кислотам, до неактивного метаболита и с формированием фармакологически неактивных, неполярных аналогов церамида финголимода.

После однократного приема внутрь в плазме крови выявлялись (в течение приблизительно 1 мес) неизмененный финголимод (23%), финголимода фосфат (10%), неактивные метаболиты (M3 кислый карбоксильный метаболит (8%), метаболиты церамида M29 (9%) и M30 (7%)).

Выведение: Плазменный С1 финголимода ($6,3 \pm 2,3$) л/ч, средний кажущийся T1/2 — 6–9 дней. Снижение концентраций финголимода и финголимода фосфата в плазме крови в терминальной стадии происходит параллельно, что приводит к сходному T1/2.

После приема внутрь около 81% дозы выводятся с мочой в виде неактивных метаболитов. Неизмененный финголимод и финголимода фосфат не выводятся с мочой, но являются основными соединениями в кале (количество каждого — 2,5% от дозы). В течение 1 мес выводится около 89% дозы препарата.

Фармакодинамика: Финголимод модулирует рецепторы сфингозин-1-фосфата (S1P-рецепторы). Финголимод метаболизируется сфингозинкиназой до активного метаболита финголимода фосфата. В низких наномолярных концентрациях финголимода фосфат связывается с S1P-рецепторами лимфоцитов 1, 3, и 4 типов и быстро проникает в ЦНС через ГЭБ, связываясь с S1P-рецепторами нервных клеток 1, 3, и 5 типов. Связывая S1P-рецепторы лимфоцитов, финголимода фосфат блокирует способность лимфоцитов покидать лимфатические узлы, что приводит к перераспределению лимфоцитов в организме. При этом не происходит уменьшения общего количества лимфоцитов в организме.

Перераспределение лимфоцитов приводит к снижению лимфоцитарной инфильтрации ЦНС, уменьшению выраженности воспаления и степени повреждения нервной ткани.

В течение 4–6 ч после однократного приема препарата в дозе 0,5 мг число лимфоцитов крови снижается приблизительно до 75% от исходного значения. При длительном ежедневном применении препарата число лимфоцитов продолжает снижаться в течение 2 нед, достигая минимального показателя 500 кл/мкл или приблизительно 30% от исходного уровня. У 18% больных отмечалось (по крайней мере однократное) снижение числа лимфоцитов ниже 200 кл/мкл. При регулярном приеме препарата снижение числа лимфоцитов сохранялось. Поскольку большинство Т- и В-лимфоцитов постоянно проходят через лимфоидные органы, влияние финголимода на эти клетки выражено в наибольшей степени. Однако около 15–20% Т-лимфоцитов, являющихся эффекторными клетками памяти и играющими важную роль в периферическом иммунном контроле, не проходят через лимфоидные органы и не подвержены воздействию финголимода.

В течение нескольких дней после прекращения приема препарата в крови отмечается повышение числа лимфоцитов. Нормализация количества лимфоцитов происходит через 1–2 мес после прекращения лечения. Постоянный прием финголимода приводит к небольшому снижению числа нейтрофилов (приблизительно до 80% от исходного показателя). Моноциты не подвержены воздействию финголимода.

При применении у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом (средний балл по шкале инвалидности, EDSS, 2,0) финголимод в дозе 0,5 мг снижал частоту клинических обострений болезни на 54%. При приеме препарата у 70% отмечалась стабильная ремиссия в течение 2 лет (по сравнению с 45,6% в группе плацебо). Финголимод достоверно снижал риск прогрессирования нетрудоспособности. При применении препарата достоверно увеличивалось время до наступления 3- и 6-месячного периода подтвержденного прогрессирования нетрудоспособности (оценеваемого как повышение оценки по шкале EDSS от исходных показателей) по сравнению с плацебо. Результаты МРТ головного мозга больных ремиттирующим рассеянным склерозом, на фоне лечения финголимодом подтверждают значительное снижение активности течения заболевания (интенсивности воспалительного процесса в ЦНС, размеров и количества очагов демиелинизации).

Показания к применению препарата: Ремиттирующий рассеянный склероз (РРС) — для уменьшения частоты клинических обострений болезни и снижения риска прогрессирования нетрудоспособности.

Противопоказания: гиперчувствительность к финголимоду или любому другому компоненту препарата; беременность; период грудного вскармливания; дети и подростки в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата не установлены).

Побочные действия препарата: При применении препарата Гиленниа в дозе 0,5 мг отмечались следующие серьезные нежелательные явления (НЯ): инфекции, макулярный отек и преходящая AV блокада в начале лечения. Наиболее часто (частота $\geq 10\%$) при применении препарата в дозе 0,5 мг наблюдались головная боль, грипп, диарея, боль в спине, повышение активности печеночных ферментов и кашель. Самой частотой причиной (частота $> 1\%$) прекращения терапии препаратом (в дозе 0,5 мг) являлось повышение активности печеночных ферментов (3,8%).

Ниже представлены НЯ, отмечавшиеся при применении препарата Гиленниа в дозе 0,5 мг с частотой $\geq 1\%$ (по сравнению с плацебо). НЯ распределены в соответствии с частотой возникновения. Для оценки частоты использованы следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), включая отдельные сообщения. В пределах каждой группы частоты НЯ располагаются в порядке убывания степени серьезности.

- Инфекции и инвазии: очень часто — инфекции, вызванные вирусом гриппа; часто — инфекции, вызванные вирусом герпеса (вероятно связанные с препаратом), бронхит, синусит, гастроэнтерит, грибковые инфекции; нечасто — пневмония (вероятно связанные с препаратом).
- Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: часто — лимфопения, лейкопения.
- Психические нарушения: часто — депрессия; нечасто — ухудшение настроения.
- Со стороны нервной системы: очень часто — головная боль; часто — головокружение, парестезии, мигрень.
- Со стороны органа зрения: часто — нечеткость зрения, боль в глазах; нечасто — макулярный отек.
- Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто — брадикардия, повышение АД.
- Со стороны дыхательной системы: очень часто — кашель; часто — одышка.
- Со стороны пищеварительной системы: очень часто — диарея.
- Дерматологические реакции: часто — экзема, алопеция, зуд.
- Со стороны костно-мышечной системы: очень часто — боль в спине.
- Общие нарушения: часто — астения, снижение массы тела.
- Изменения лабораторных показателей: очень часто — повышение активности АЛТ; часто — повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), повышение активности печеночных ферментов, нарушение функциональных проб печени, повышение триглицеридов крови.
- Инфекции. При применении препарата в клинических исследованиях в рекомендуемой дозе (0,5 мг 1 раз в сутки) у пациентов с РРС общая частота инфекций (72%) и серьезных инфекций (2%) была сходной с таковой в группе плацебо. Однако у пациентов, получавших препарат Гиленниа, чаще отмечались бронхит и пневмония.
- Макулярный отек. При применении препарата в рекомендуемой дозе в клинических исследованиях у пациентов с РРС частота отека макулы составляла 0,4%. В большинстве случаев развитие макулярного отека наблюдалось в течение 3–4 мес после начала лечения. В ряде случаев наблюдался отек макулы без клинических проявлений (выявленный при рутинном офтальмологическом исследовании), у некоторых пациентов макулярный отек сопровождался нечеткостью зрения или снижением остроты зрения. При прекращении лечения препаратом в большинстве случаев происходило снижение выраженности или спонтанное разрешение отека макулы. Частота развития макулярного отека повышалась при наличии в анамнезе увеита (17% у пациентов с увеитом в анамнезе и 0,6% — без увеита).
- Брадиаритмия. В клинических исследованиях в начале лечения препаратом в рекомендуемой дозе отмечалось транзиторное уменьшение числа ЧСС и замедление AV проводимости. При этом максимальное снижение ЧСС наблюдалось в течение первых 4–5 ч после приема препарата (среднее снижение на 8 уд./минуту), и 70% отрицательного хронотропного эффекта достигалось в первый день применения. Снижение ЧСС ниже 40 уд./мин отмечалось в редких случаях. При продолжении лечения ЧСС возвращалось к исходному значению в течение 1 мес. У большинства пациентов брадикардия протекала бессимптомно, однако, в ряде случаев у больных наблюдались клинические проявления легкой и умеренной степени, включая головокружение, усталость и ощущение сердцебиения, которые купировались без медицинского вмешательства в течение 24 ч после начала терапии.
- В начале применения препарата также наблюдалось повышение частоты преждевременных сокращений предсердий, однако частота



фибрилляции/трепетания предсердий, желудочковой аритмии или эктопического желудочкового ритма не возрастила. Финголимод не оказывал влияния на сердечный выброс, автономные изменения сердечной деятельности, включая суточные колебания ЧСС, ответ на физическую нагрузку.

- В клинических исследованиях в начале терапии препаратом Гиления в дозе 0,5 мг у пациентов с PPC AV блокада I степени (удлинение времени проведения импульса на ЭКГ) наблюдалась в 4,7% (1,5% в группе плацебо). AV блокада II степени была выявлена у менее чем 0,5% больных, получавших препарат Гиления в рекомендуемой дозе. Нарушения проводимости, как правило, были транзиторными бессимптомными и проходили в течение первых 24 ч после начала лечения. Хотя в большинстве случаев для купирования данных НЯ не требовалось медицинского вмешательства, в одном случае у пациента, получавшего препарат Гиления в рекомендуемой дозе, бессимптомная AV блокада II степени была купирована с помощью изопреналина.
- Повышение АД. В клинических исследованиях препарата в дозе 0,5 мг у пациентов с PPC отмечалось небольшое повышение АД, в среднем, на 1 мм рт.ст. Повышение АД наблюдалось приблизительно через 2 мес после начала лечения и сохранялось при продолжении терапии. Повышение АД отмечалось у 6,1% пациентов, получавших препарат Гиления в рекомендуемой дозе (3,8% в группе плацебо).
- Повышение активности печеночных ферментов. В клинических исследованиях у пациентов, получавших препарат Гиления в рекомендуемой дозе 0,5 мг, отмечалось бессимптомное повышение активности печеночных ферментов, в 3 и более раз и в 5 и более раз превышающее верхнюю границу нормы (ВГН), в 8,5 и 1,9% случаев соответственно. В большинстве случаев повышение активности печеночных ферментов наблюдается в течение первых 3–4 мес терапии. Нормализация активности печеночных ферментов в плазме крови происходила приблизительно через 2 мес после прекращения приема препарата. У небольшого количества пациентов с повышенной активностью печеночных ферментов в 5 и более раз выше ВГН, продолжавших лечение препаратом, нормализация активности ферментов произошла приблизительно через 5 мес терапии.

Способ применения и дозы: Внутрь, вне зависимости от времени приема пищи.

Рекомендуемая доза препарата — 1 капс. (0,5 мг) 1 раз в сутки. В случае пропуска приема, на следующий день препарат Гиления применяют в обычное время. Препарат предназначен для длительного лечения.

Пациентам с AV блокадой высокой степени или синдромом слабости синусного узла, с низкой ЧСС (менее 55 уд./мин) в покое или при одновременном приеме β-адреноблокаторов необходимо обеспечить наблюдение в течение 6 ч после начала лечения для подтверждения хорошей переносимости препарата.

Пациенты, получавшие ранее лечение интерфероном-бета и глатирамера ацетатом, при хорошей переносимости (отсутствие нейтропении), могут быть переведены на лечение препаратом Гиления.

Не требуется коррекция дозы препарата в зависимости от расы и пола пациента, у пациентов с нарушениями функции почек, а также у больных с легкими и умеренными нарушениями функции печени.

5.5. Экономическая оценка ведения пациентов с рассеянным склерозом

Возможность длительного латентного течения, широкий спектр симптомов и их разобщенность во времени, необходимость специального диагностического оборудования делают постановку диагноза при РС крайне трудной задачей в условиях сложившейся системы здравоохранения РФ. Перечисленные факторы обуславливают возможное несоответствие между официальными данными заболеваемости РС и реальными цифрами. Для получения необходимых достоверных результатов необходимо предусмотреть фармакоэпидемиологический анализ, включающий сбор данных, целью которого будет являться определение реального показателя распространенности РС в РФ. В качестве региона, на котором предлагается реализовать данный этап проекта, выбрана Республика Татарстан, как типичный регион РФ с высокоразвитой экономикой и компактно проживающим населением.

Последующая оценка стоимости ведения пациентов с РС при различных типах течения заболевания позволит оценить реальные затраты, ко-

торые необходимо понести для корректного ведения пациентов в зависимости от их состояния в условиях российской системы здравоохранения. На первой стадии фармакоэкономического исследования оценка затрат будет проводиться на базе Республиканского клинико-диагностического центра по демелинизирующими заболеваниям Министерства Здравоохранения Республики Татарстан (РКДЦ ДЗ МЗ РТ). Выбор Республики Татарстан в качестве основного региона исследования обусловлен рядом факторов. В первую очередь, Республика Татарстан является типичным регионом РФ с высокоразвитой экономикой и компактно проживающим населением, что позволяет осуществлять перенос полученных результатов на другие регионы страны. Вместе с этим, на базе РКДЦ ДЗ МЗ РТ с января 2008 года ведется электронный регистр пациентов, являющийся удобным источником динамической информации о реальной клинической практике ведения пациентов с выбранной нозологией.

Регистр пациентов – это организованная система сбора информации о пациентах, имеющих конкретные заболевания, находящихся в определенном клиническом состоянии или получающих или уже получивших конкретное лечение, которые взяты на учет в системе здравоохранения (наблюдаются в одном или ряде ЛПУ).

Наиболее точным определением «регистра пациентов» с точки зрения фармакоэпидемиологии является следующее: регистр пациентов – это проспективное, обсервационное (наблюдательное) когортное исследование пациентов с конкретной болезнью, определенным фактором риска или одинаковым клиническим состоянием [21].

В мировой практике используются регистры, различные как по целевому назначению, так и по дизайну. Выбор вида регистра зависит от цели его ведения и определяется самими лицами, разрабатывающими его. В настоящее время принято выделять три основных вида регистров, согласно их спецификации (таблица 5): регистры ЛС и медицинской техники, регистры нозологий и регистры оказания медицинской помощи, включающие клинические регистры.

Регистры лекарственных препаратов и медицинской техники сфокусированы на сборе данных по применению определенного препарата или технического устройства медицинского назначения. Целями таких регистров обычно являются пострегистрационное сопровождение препаратов, наблюдение за частотой нежелательных явлений (НЯ), оценка эффективности применения препарата или медицинской техники в реальной клинической практике. Полученные в ходе обработки данных результаты могут значительно расширить сведения о частоте НЯ, эффективности доз и показаниях к применению, полученные в ходе других клинических исследований, и, соответственно, позволяют усилить контроль безопасности.

Таблица 5. Виды регистров по их спецификации.

Вид регистра	Спецификация
Регистры ЛС и медицинской техники	Фармацевтические/ биотехнологические регистры
	Регистры медицинской техники
Регистры заболеваний (моно- и полинозологические)	Острых заболеваний и неотложных состояний
	Хронических заболеваний
	Редких заболеваний
Регистры оказания медицинской помощи	Регистры процедур или госпитализаций
	Регистры объема и качества предоставляемых медицинских услуг

Моно- и полинозологические регистры создаются для изучения реальной клинической практики в области конкретных заболеваний. В ходе ведения таких регистров, как правило, оцениваются демографические и статистические данные и реальное время течения заболевания, эффективность различных схем и курсов лечения применяемых препаратов, динамика показателей пациента и статистика исходов заболеваний.

Регистры оказания помощи сфокусированы на регистрации качества предоставляемых медицинских услуг, оценке работы медицинского персонала и эффективности применяемого лечения. Основными параметрами таких регистров являются качество и объем оказываемых услуг,

субъективные оценки пациентов, а также результаты, достигнутые при использовании тех или иных схем лечения.

Общей характеристикой всех регистров является то, что в их основе лежит наблюдательное исследование, которое должно отвечать четырем основным целям:

- описание реального течения заболевания;
- определение эффективности терапии и/или определение коэффициента затрат – эффективность;
- оценка безопасности терапии;
- оценка эффективности терапии и продолжительности жизни пациентов (или добавленные годы жизни с поправкой на качество QALY).

Описание реального течения заболевания (изучение естественного течения болезни). Реальное течение заболевания является одной из основных задач изучения и оценки регистров заболеваний. Получение и анализ информации, собранной в ходе ведения таких регистров, позволяет повысить качество диагностики заболевания с помощью выявления ранних диагностических признаков, а так же выявить реальную распространенность и заболеваемость в рамках изучаемого региона.

Определение клинической эффективности. Многократные исследования продемонстрировали, что имеются большие различия между результатами клинических исследований и результатами терапии в реальной клинической практике. Регистры, основной целью которых является оценка реальной клинической эффективности лекарственных препаратов или схем лечения, могут служить источником данных, необходимых для фармакоэкономического анализа. К таким данным относятся данные о реальной клинической практике ведения пациентов, эффективности терапии и качестве жизни пациентов, в дальнейшем используемые для определения показателей «затраты – эффективность» и моделирования.

Оценка безопасности. Регистры пациентов представляют собой активную систему наблюдения за возникновением побочных эффектов при применении определенных медицинских технологий и их нежелательных реакций в целом. При ведении регистра возможен учет всех нежелательных явлений: от жалоб на незначительные побочные эффекты, до серьезных неблагоприятных событий, требующих госпитализации пациента. Оценка безопасности терапии в ходе продолжительных обсервационных исследований, фиксирующихся в регистре пациентов, является более показательной и рациональной, чем оценка в ходе сравнительно краткосрочных клинических исследований. Существующая на данный момент в Российской Федерации практика контроля нежелательных явлений полагается на несистематические отчеты (сообщения) о возникновении неблагоприятного случая от врачей или самих пациентов. Вместе с этим, такие доклады часто не содержат информации о количестве пациентов, у которых была обнаружена определенная нежелательная реакция. В случае использования регистров пациентов в качестве источника информации о нежелательных явлениях, рассматриваются систематические данные, отражающие частоту возникновения реакций и число пациентов, испытавших их. Это служит причиной, по которой регистры все чаще используются в мировой практике организациями здравоохранения.

Оценка эффективности терапии и повышения продолжительности жизни пациентов. Регистры, основной целью которых является оценка эффективности и качества терапии и продолжительности жизни пациентов, обычно используются для фактической оценки полноты и качества оказываемых медицинских услуг. Данные показатели полнее всего отражаются в регистрах оказания медицинской помощи, и их анализ позволяет сопоставить реальную клиническую практику ведения пациентов с так называемыми «золотыми стандартами» лечения.

Все из перечисленных данных позволяют получить общую картину ведения пациентов с определенными заболеваниями или состояниями, оценить и проанализировать структуру затрат на диагностику, терапию, купирование осложнений и НЯ и реабилитацию пациентов, что позволяет провести ФЭК анализ, основанный на реальной клинической практике и отражающий характерные особенности РФ на примере отдельного ЛПУ, региона или всей страны. Так же на основе данных, собранных в ходе ведения регистров, возможно проведение фармакоэкономических исследований, в частности расчета таких показателей как QALY, LYC, CER. Именно развитие регистров пациентов может позволить получить необходимые данные для более эффективного распределения бюджетных средств при оказании различных видов медицинской помощи пациентам (стационарной, амбулаторной, скоропомощной) на всех уровнях организации здравоохранения РФ.

На данный момент в РФ имеются несколько действующих регистров пациентов, функционирующих на различных уровнях организации здравоохранения. Предпосылкой для разработки регистров пациентов на федеральном уровне стал запуск программы льготного лекарственного обеспечения больных с редкими и дорогостоящими заболеваниями «7 нозологий». Основанием для начала работы программы «7 нозологий» послужил приказ Минздравсоцразвития РФ от 28 ноября 2007 г N727 «Об органе, осуществляющем ведение Федерального регистра больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, миелолейкозом, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей». Эта программа, выделенная из программы ДЛО (ОНЛС) в 2007г., призвана обеспечить необходимыми дорогостоящими препаратами пациентов, а каждый пациент, имеющий право на льготное обеспечение ЛС по программе «7 нозологий», обязательно вносится в Федеральный регистр.

В ходе нашего исследования был использован региональный регистр пациентов с рассеянным склерозом, разработанный Республиканским клинико-диагностическим центром по демиелинизирующими заболеваниям Министерства Здравоохранения Республики Татарстан (РКДЦ ДЗ МЗ РТ). Данный клинико-диагностический центр является единственным в Республике Татарстан медицинским учреждением, где осуществляют диагностику, лечение и диспансеризацию пациентов с рассеянным склерозом и другими формами демиелинизирующих заболеваний. Все пациенты с подозрением на рассеянный склероз и другие формы демиелинизирующих заболеваний согласно Приказу Министерства Здравоохранения РТ № 399 (от 2007г.) направляются в РКДЦ ДЗ МЗ РТ для получения своевременной полноценной медицинской помощи, где вносятся в электронную базу данных.

Основными задачами РКДЦ ДЗ МЗ РТ являются:

1. Разработка индивидуальной программы лечения и реабилитации пациента с рассеянным склерозом и другими формами демиелинизирующих заболеваний;
2. Организация системы профилактических мероприятий с целью достижения длительной ремиссии болезни;
3. Создание республиканского регистра больных с демиелинизирующими заболеваниями;
4. Проведение мониторинга состояния здоровья больных и эффективности лекарственной терапии;
5. Проведение контроля качества диагностики, лечения и реабилитации больных демиелинизирующими заболеваниями;
6. Оказание методической и практической помощи лечебно-профилактическим учреждениям Республики Татарстан по диагностике и лечению рассеянного склероза и других демиелинизирующих заболеваний;
7. Подготовка врачей общей лечебной сети по диагностике и лечению демиелинизирующих заболеваний;
8. Участие в разработке экспериментальных и новых образцов специальной медицинской техники, лекарственных средств, их клинических испытаниях и внедрение в практическое здравоохранение;
9. Участие в издании специальной медицинской литературы по диагностике, лечению, профилактике и реабилитации больных с демиелинизирующими заболеваниями.

Таким образом, разработка регистра пациентов, являющаяся одной из задач РКДЦ ДЗ МЗ РТ, является в последующем инструментом для решения таких задач, как составление программ лечения и реабилитации, и мониторинга эффективности, безопасности и качества оказываемой медицинской помощи.

Отличительной особенностью данного регистра является его связь с электронными историями болезней пациентов, что позволяет непосредственно получать данные о терапии пациентов, включающие диагностические процедуры, медицинские услуги и фармакотерапию.

В ходе анализа регистра пациентов нами была получена база данных, содержащая информацию о пациентах, динамике заболевания, назначаемых диагностических и терапевтических услуг и фармакотерапии, а также кратность предоставления этих услуг, что сделало возможным проведение фармакоэкономического анализа.

К основным использованным нами данным относились:

- Продолжительность заболевания и год включения пациента в регистр
- Пол и возраст пациента
- Степень инвалидизации



РОССИЙСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Выраженность обострения (прогрессия EDSS)
- Диагностика заболевания на амбулаторном и стационарном этапах
- Пребывание в стационарном отделении
- Терапевтические услуги на стационарном этапе
- Фармакотерапия на стационарном и последующем этапе
- Число дней нетрудоспособности в год
- Вынужденный отказ от работы
- Вынужденный отказ от работы родственников и близких для осуществления ухода за больным
- Использование услуг социального работника (сиделки)

Анализ регистра пациентов с РС РКДЦ ДЗ МЗ РТ, проведенный нами в рамках оценки социально-экономического бремени болезни, включал несколько последовательных этапов:

1. Разработка специализированной базы данных для сбора информации на основании эпидемиологических данных регистра пациентов и клинических данных прикрепленных к нему историй болезни
2. Обработка эпидемиологических данных в целом для популяции и для отдельных групп пациентов в зависимости от типа течения заболевания (ремиттирующий, вторично-прогрессирующий и первично-прогрессирующий) для составления портрета пациента с РС
3. Обработка клинических данных для выявления структуры прямых и непрямых затрат
4. Фармакоэкономическая оценка прямых и непрямых затрат
5. Выявление средних затрат на ведение пациентов с различными типами течения заболевания

На первом этапе, на основании предоставленной представителями РКДЦ ДЗ МЗ РТ информации о данных, имеющихся в регистре пациентов и историях болезни, нами была составлена электронная карта для выkopirovki данных. Карта содержала 8 листов MS Excel, на каждом из которых представлены следующие специфичные данные для каждого из 760 пациентов:

1. «Вводные данные» - лист содержит общие данные о пациентах с установленным диагнозом «рассеянный склероз». На данном листе отражены обезличенные данные пациентов (порядковый номер, заменяющий ФИО, возраст, пол) и общие клинические данные (тип течения заболевания, год заболевания, год включения в регистр, продолжительность заболевания, степень инвалидизации и степень прогрессии EDSS)
2. «Диагностика» - лист содержит данные об амбулаторной диагностике: кратности осмотра специалистами (невролог, терапевт, эндокринолог и др.) и кратности назначения анализов (биохимические и инструментальные методы) для каждого из пациентов
3. «Диагностика (стационар)» - лист содержит аналогичные данные о диагностике пациентов на стационарном этапе
4. «Терапия (пребывание)» - содержит данные об условиях лечения пациентов (дневной, круглосуточный стационар или реабилитационное отделение) и длительности пребывания в различных отделениях.
5. «Терапия» - лист содержит данные о медицинских услугах, предоставляемых пациентам при стационарном ведении, и их кратности
6. «Фармакотерапия (стационар)» - лист содержит данные о ЛС, назначаемых пациентам в течение пребывания в стационарных отделениях ЛПУ, чаще всего сопряженные с развитием обострения заболевания, а так же о длительности дней терапии этими ЛС
7. «Фармакотерапия» - лист содержит аналогичные данные о препаратах, назначаемых пациентам после выписывания из стационара, к которым в первую очередь относятся ПИТРС, являющиеся основной поддерживающей терапией
8. «Исходы» - лист содержит данные о прямых немедицинских затратах (число дней использования услуг сиделки в год) и непрямых затратах (установленная инвалидизация, количество дней нетрудоспособности в год, вынужденный отказ от работы и число родственников, отказавшихся от работы)

Первым этапом оценки полученной базы данных был анализ эпидемиологических данных и составлен портрет пациента с РС; полученные данные представлены в таблице 6.

Таблица 6. Демографические данные пациентов с рассеянным склерозом РКДЦ ДЗ МЗ РТ.

Характеристики	Все пациенты		РТ		ВПТ		ППТ	
	Число пациентов	% соотношение типов течения	М	Ж	М	Ж	М	Ж
Число пациентов	760	100%	455	305	289	16		
% соотношение типов течения			60%	40%	38%	2%		
Пол	M	Ж	M	Ж	M	Ж	M	Ж
Соотношение м/ж	214	547	111	344	94	195	9	7
% соотношение м/ж	28%	72%	24%	76%	33%	67%	56%	44%
Продолжительность заболевания (годы)	10,3	10,3	10,3	10,3	10,3	10,4	9,5	10,3

Общее число пациентов с рассеянным склерозом, зарегистрированных в регистре РКДЦ ДЗ МЗ РТ с начала его ведения, составляет 760 человек. Из них 214 пациентов – мужчины (28%), а 547 – женщины (72%), т.е. число пациенток женского пола примерно в 2,5 раза больше.

Наиболее распространенным типом течения заболевания является ремиттирующий тип (455 пациентов или 60% от общего числа больных), что не противоречит мировой статистике. Соотношение полов так же указывает на преобладание пациенток женского пола (344 пациенток или 76% против 111 пациентов мужского пола, что соответствует 24%).

Следующим по распространенности типом течения заболевания является вторично-прогрессирующий, на его долю приходится 38% всех пациентов, или 289 человек. Соотношение полов для этого типа так же сохраняется: женский пол - 67% или 195 пациентки; мужской пол – 33% или 94 пациента.

Первично-прогрессирующий тип течения рассеянного склероза представлен только 2% пациентов (16 человек), среди которых 9 пациентов (56%) являются мужчинами, а остальные 7 (44%) – женщинами.

Средняя продолжительность заболевания составила 10,3 года вне зависимости от типа течения заболевания и пола. При этом наименьшая продолжительность составила 1 год, наибольшая – 45 лет.

Средний возраст пациентов составил 41 год, при этом самому младшему пациенту на момент проведения исследования было 14 полных лет, самому старшему – 71 год.

Далее был осуществлен анализ регистра по категории исходов заболевания с целью выявления тенденций к инвалидизации, отказу от работы и т.д. Полученные данные, использованные в дальнейшем анализе в ходе оценки прямых немедицинских затрат (среднее число дней работы социального работника в год) и непрямых затрат, представлены в таблице 7.

В ходе анализа было выявлено, что 536 пациентов достигли одну из степеней инвалидности, что соответствует более чем 70% пациентов от всей популяции. Вместе с этим, 298 пациентов были вынуждены отказаться от работы, что соответствует 39% от всей популяции. У пациентов, продолживших работать, ежегодно в среднем насчитывалось 15 дней нетрудоспособности. У 109 пациентов один из родственников или близких был вынужден отказаться от работы с целью помочь больному, что соответствует 14% всех пациентов. 6% пациентов в свою очередь были вынуждены прибегнуть к помощи социального работника, при этом среднее число дней работы сиделки или патронажной сестры составило 138 дней в год.

Таким образом, все полученные в ходе анализа регистра пациентов эпидемиологические данные позволили получить общий портрет пациента с РС с учетом типа течения заболевания.

Далее нами была проведена непосредственная оценка затрат на ведение пациентов. Все полученные в ходе анализа регистра пациентов затраты были разделены на прямые и непрямые.

Данные о прямых медицинских затратах (диагностика на амбулаторном и стационарном этапах, медицинские услуги на стационарном этапе и стационарная и последующая фармакотерапия) были представлены за все время ведения регистра, т.е. за 3,5 года.

Затраты на каждый из этапов ведения пациентов (амбулаторное и стационарное ведение, фармакотерапия, затраты на пособия по инвалидности) оценивались согласно следующей схеме:

1. Оценка стоимости медицинских диагностических и терапевтических услуг и ЛП для каждого пациента;
2. Оценка средней стоимости суммы медицинских услуг или ЛП в случае, когда они назначались пациенту неоднократно (так, например, стоимость пребывания в стационарном отделении для пациента, госпитализированного больше 1 раза, рассчитывалась как средняя стоимость всех госпитализаций);
3. Оценка средней стоимости этапа для всех пациентов на указанный временной период (с 01.2008 по 06.2011гг., т.е. на 3,5 года);
4. Оценка средней стоимости этапа в пересчете на год согласно длительности ведения пациента;
5. Оценка средней стоимости терапии с учетом типа течения заболевания (ремиттирующий, вторично-прогрессирующий, первично-прогрессирующий).

Таблица 7. Результаты анализа регистра пациентов по статье непрямых затрат.

Характеристика	Показатель
Пациенты, достигнувшие инвалидности, чел.	536
Пациенты, достигнувшие инвалидности, %	70,5
Отказ от работы, чел.	298
Отказ от работы, %	39
Среднее число дней нетрудоспособности, в год	15
Отказ родственников от работы, чел.	109
Отказ родственников от работы, %	14
Использование услуг социального работника, %	6
Среднее число дней работы социального работника в год	138

Схема оценки прямых медицинских и немедицинских затрат, непрямых затрат и общих затрат в зависимости от типа течения заболевания представлена на рисунке 10.

Прямые медицинские затраты.

В первую очередь были оценены прямые затраты на непосредственное ведение пациентов в РКДЦ ДЗ МЗ РТ, включающие в себя затраты на диагностику и терапию пациентов, а так же на пребывание пациентов в стационарном или реабилитационном отделении.

Для оценки стоимости таких медицинских услуг, как диагностические и медицинские процедуры, использовалась следующая расчётная формула:

$$C = Price(C) * P(S) * n(S)$$

$$Cost(S) = \sum Price(S) * P(S) * n(S)$$

Cost(S) – затраты на медицинские процедуры, руб.;

Price (S)- стоимость медицинской процедуры, руб.;

P(S) – частота назначения медицинской процедуры;

n(S) – количество единиц предоставляемой медицинской процедуры.

1) Диагностика.

Первым из оцениваемых этапов проводимой терапии являлось проведение диагностических процедур у пациентов на амбулаторном этапе и при поступлении пациента в стационарное отделение.

1.1) Диагностика на амбулаторном этапе.

Диагностика на этапе поступления в РКДЦ ДЗ МЗ РТ включала осмотр специалистами (невролог, терапевт, эндокринолог, офтальмолог, ревматолог, гинеколог, физиотерапевт), лабораторные анализы (общий анализ крови и мочи, АЛТ+АСТ+билирубин, амилаза, серологические анализы на сифилис, на HbsAg и антитела к вирусу гепатита С, ВИЧ) и анализы с использованием инструментальных методов (электрокардиография, электроэнцефалография, исследования вызванных зрительных потенциалов, соматосенсорных вызванных потенциалов, фиброзофтагастродуоденоскопии, ультразвуковые исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства и рентгенографии органов грудной клетки).

Источником данных о стоимости диагностических и терапевтических медицинских процедур являлся Прейскурант Республиканской клинической больницы восстановительного лечения МЗ РТ (лицензия №16-01-000185), действующий с 01 января 2010г. и актуальный на момент проведения исследования.

Далее оценивалась общая стоимость всех диагностических процедур для каждого пациента как сумма затрат на все диагностические процедуры. В случае, когда этап проводился да пациента больше одного раза, его стоимость оценивалась как среднее значение всех указанных в регистре раз. Средняя стоимость диагностики на амбулаторном этапе составила 2938,59 руб. На весь анализируемый период (3,5 года).

На следующем этапе исследования нами была оценена средняя стоимость этапа диагностики в амбулаторном отделении в зависимости от типа течения заболевания и длительности ведения пациента. Для этого полученная информация была разгруппирована следующим образом:

- Все анализируемые пациенты были поделены на 3 группы в зависимости от типа течения заболевания (ремиттирующий, вторично-прогрессирующий, первично-прогрессирующий).
- Внутри этих групп пациенты были поделены на 4 группы в зависимости от года включения в регистр и, следовательно, длительности терапии.

Была оценена средняя стоимость этапа в каждой из подгрупп из расчета на 3,5 года как сумма всех затрат на этап, после чего была оценена стоимость года терапии в зависимости от года включения в регистр. Т.е. стоимость года терапии равнялась частному общей стоимости терапии на определенном этапе и длительности терапии в годах. Так, для пациентов, находящихся на учете с начала ведения регистра (с 01.2008 г.), стоимость года терапии равнялась стоимости этапа, деленной на 3,5, для пациентов, поступивших на учет в 2009 г. – деленной на 2,5 и т.д. Группа, представленная пациентами, внесенными в регистр в 2011 году, и, следовательно, получавшими терапию в течение полугода, состояла из 4 пациентов с первым типом течения и была исключена из анализа в силу невозможности пересчета данных на год. Таким образом, в оценке стоимости ведения пациентов были учтены 756 пациентов из 760.

Алгоритм оценки данного этапа ведения пациентов так же актуален для всех остальных этапов, учтенных в данном исследовании.

Средняя стоимость диагностики на амбулаторном этапе составила 3077,39 руб. на весь анализируемый период (3,5 года), максимальная – 18 450,00 руб.

Средняя стоимость диагностики на амбулаторном этапе в зависимости от типа течения в год представлена следующим образом:

- Первый тип течения (ремиттирующий) - 1 228,60р.
- Второй тип течения (вторично-прогрессирующий) - 1 083,51р.
- Третий тип течения (первично-прогрессирующий) - 548,93р.

1.2) Диагностика на стационарном этапе.

Аналогичным способом была оценена стоимость диагностики пациентов на стационарном этапе. Она включала те же диагностические процедуры, что и диагностика на амбулаторном этапе, а так же анализ на сиаловые кислоты, С-реактивный белок, ревматоидный фактор, протромбиновый индекс, время рекальцификации плазмы, ЗПП, магний и альбумины.

Средняя стоимость диагностики на стационарном этапе составила 3 243,85 руб. на весь анализируемый период (3,5 года), максимальная - 11 375,00 руб.

Средняя стоимость диагностики на стационарном этапе в зависимости от типа течения в год представлена следующим образом:

- Первый тип течения (ремиттирующий) - 1 297,08 р.
- Второй тип течения (вторично-прогрессирующий) - 950,74 р.
- Третий тип течения (первично-прогрессирующий) - 1 186,06 р.

2) Терапия на стационарном этапе.

Далее оценивались затраты на терапию пациентов, включающие затраты на пребывание в реабилитационном или стационарном отделении, терапевтические медицинские услуги и фармакотерапию, получаемую в стационарных условиях. Для оценки средней стоимости этапа в год использовался алгоритм, аналогичный предыдущим этапам.

2.1) Пребывание в РКДЦ ДЗ МЗ РТ.

Пребывание в РКДЦ ДЗ МЗ РТ делится на следующие типы: пребы-

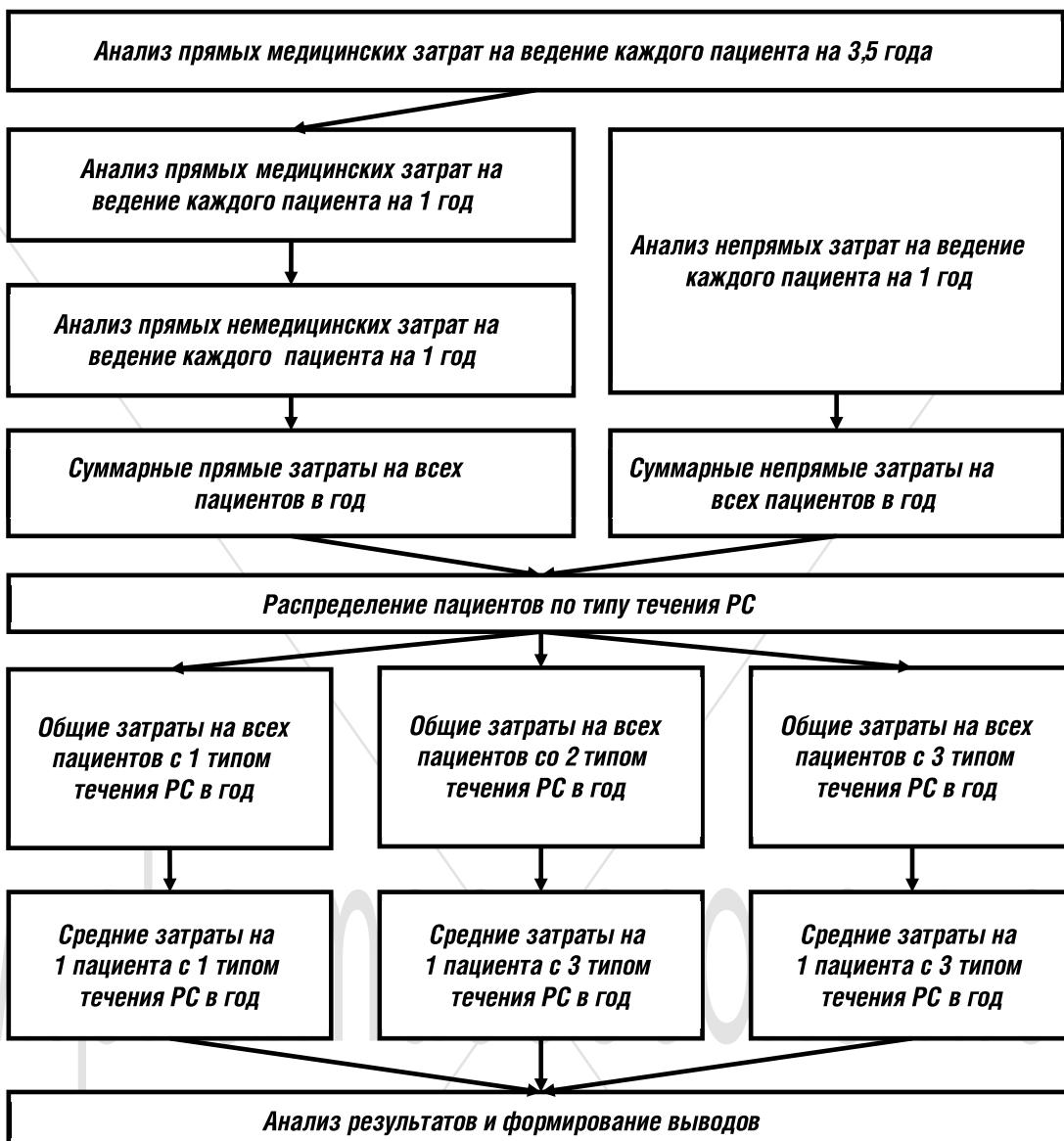


Рисунок 10. Схема анализа затрат при оценке социально-экономического бремени РС на основании регистра пациентов.

вание в дневном стационарном отделении, пребывание в круглосуточном стационарном отделении и реабилитационном отделении. Стоимость пребывания рассчитывалась как произведение стоимости одного дня содержания согласно Прейскуранту РКДЦ ДЗ МЗ РТ и длительности пребывания в днях согласно регистру пациентов.

Средняя длительность пребывания пациентов в РКДЦ ДЗ МЗ РТ составила 15 дней; средняя стоимость пребывания составила 18 541,66 руб. на весь анализируемый период (3,5 года), максимальная - 33 300,00 руб.

Средняя стоимость пребывания в центре в зависимости от типа течения в год представлена следующим образом:

- Первый тип течения (ремиттирующий) - 6 869,71р.
- Второй тип течения (вторично-прогрессирующий) - 4 320,29 р.
- Третий тип течения (первично-прогрессирующий) - 7 233,56р.

2.2) Терапевтические услуги.

Терапевтические процедуры включали в себя лечебный массаж, вибромассаж и лечебную физическую культуру, биологическую обратную связь, инфракрасную лазеротерапию, импульсное магнитное поле, синусоидально-модулированные токи, дарсонвализацию, электрофорез, магнитотерапию, кинезиотерапию, электростимуляцию и др.

Средняя стоимость терапии на стационарном этапе составила 466,64 руб. на весь анализируемый период (3,5 года), максимальная - 11 495,00 руб.

Средняя стоимость терапии на стационарном этапе в зависимости от типа течения в год представлена следующим образом:

- Первый тип течения (ремиттирующий) - 102,44р.
- Второй тип течения (вторично-прогрессирующий) - 1 583,98р.
- Третий тип течения (первично-прогрессирующий) - 181,48р.

2.3) Фармакотерапия на стационарном этапе.

Фармакотерапия включала в себя более 90 препаратов (с учетом различных путей введения), назначаемых различным пациентам по различным показаниям. Таким образом, не все они были непосредственно связаны с диагнозом «рассеянный склероз» и могли относиться к сопутствующим заболеваниям пациентов.

Расчет средней стоимости фармакотерапии на стационарном этапе на весь период ведения и на год был проведен согласно аналогичному алгоритму. Для оценки стоимости фармакотерапии для отдельных лекарственных препаратов с учетом их стоимости, формы выпуска и кратности приема использовались следующие расчетные формулы:

$$C_{(ед)} = C_{ср}(уп) / D * N$$

C (ед) – стоимость единицы действующего вещества (руб.)

C (уп) – средняя цена упаковки ЛС (руб.)

D-количество действующего вещества в единице ЛП (мг, мл)

N-количество единиц ЛС в упаковке (шт)

$$C_{(ОДД)} = C_{(ед)} * ОДД$$

$$C_{(ЭКД)} = C_{(ед)} * ЭКД$$



С (ОДД) и (ЭКД)-стоимость прописанных дневной и курсовой доз, руб
С(ед)-стоимость единицы ЛС (руб)

ОДД и ЭКД - прописываемые дневная и курсовая дозы ЛС (мг и мл)

Источником данных о стоимости лекарственных препаратов является Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (по состоянию на 14.12.2011), а так же розничные отпускные цены на препараты, не включенные в реестр (база данных электронного ресурса www.aptechka.ru).

Средняя стоимость фармакотерапии на стационарном этапе составила 1 824,62 руб. на весь анализируемый период (3,5 года), максимальная - 21 044,26 руб.

Средняя стоимость фармакотерапии на стационарном этапе в зависимости от типа течения в год представлена следующим образом:

- Первый тип течения (ремиттирующий) - 494,08р.
- Второй тип течения (вторично-прогрессирующий) - 337,91р.
- Третий тип течения (первично-прогрессирующий) - 926,81р.

3) Фармакотерапия на амбулаторном этапе.

На данном этапе рассчитывались ежегодные затраты на фармакотерапию, получаемую пациентом вне периода пребывания в РКДЦ ДЗ МЗ РТ, включающую препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СЗИОС), нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и другие препараты. Частое назначение СЗИОС и НПВС связано с основными побочными эффектами приема ПИТРС – депрессией и гипоподобный синдром. В то время как, согласно регистру и экспертному мнению ведущих специалистов РКДЦ ДЗ МЗ РТ, 15% пациентов, получающих ПИТРС, нуждаются в длительной лекарственной терапии депрессивных состояний, гипоподобный синдром появляется почти у всех больных, но исчезает в течение 6 месяцев. Ни один из этих побочных эффектов не является показанием к отмене ПИТРС.

Фармакотерапия вне стационара оценивалась аналогичным способом, что и фармакотерапия в стационарных условиях, с использованием тех же расчетных формул.

Средняя стоимость фармакотерапии вне стационара составила 954 662,24 руб. для ПИТРС и 5 104,59 руб. для других групп препаратов на весь анализируемый период (3,5 года), максимальная - 2 887 141,14 руб. и 70 212,57 руб., соответственно.

Средняя стоимость фармакотерапии вне стационара в зависимости от типа течения в год для группы ПИТРС представлена следующим образом:

- Первый тип течения (ремиттирующий) - 262 578,42р.
- Второй тип течения (вторично-прогрессирующий) - 180 335,28р.
- Третий тип течения (первично-прогрессирующий) - 131 602,06р.

Аналогичные показатели для других групп препаратов выглядят следующим образом:

- Первый тип течения (ремиттирующий) - 984,08р.
- Второй тип течения (вторично-прогрессирующий) - 1 169,41р.
- Третий тип течения (первично-прогрессирующий) - 1 128,36р.

Прямые немедицинские затраты.

Источником данных о стоимости и кратности услуг социальных работников послужило Постановление от 02.12.2011 № 8-30/соц «Об установлении предельных (максимальных) тарифов на дополнительные социальные услуги, предоставляемые государственным автономным учреждением социального обслуживания «Центр социального обслуживания населения «Шафкат» Министерства труда, занятости и социальной защиты Республики Татарстан в Тукаевском муниципальном районе» (22.12.2011 г.). Согласно тарифам, зафиксированным в этом постановлении, стоимость одного часа дневного дежурства составляет 80 руб.; средняя длительность дневного дежурства составляет 8 часов. Таким образом, стоимость дня дежурства социального работника (смены) составляет 640 руб.

На основании данных регистра, к использованию услуг социального работника прибегают до 6% пациентов в год, при этом среднее число дней работы социального работника в год составляет 138.

Информация по данной статье затрат была представлена на основании данных последнего года, что позволило непосредственно оценить

затраты на год, избегая стадии оценки на весь период ведения регистра. Средняя стоимость услуг социальных работников составила 5 561,26 руб. в год, максимальная – для других групп препаратов на весь анализируемый период (3,5 года), максимальная - 92 160,00 руб.

Средние затраты на использование услуг социального работника в зависимости от типа течения заболевания представлены следующим образом:

- Первый тип течения (ремиттирующий) - 1 901,71 руб.
- Второй тип течения (вторично-прогрессирующий) - 10 674,05 руб.
- Третий тип течения (первично-прогрессирующий) - 17 280,00 руб.

Таким образом, можно сделать вывод, что наиболее затратной сферой при ведении пациентов с РС среди прямых затрат является фармакотерапия на амбулаторном этапе, что обусловлено как высокой стоимостью лекарственных препаратов, и, в частности, препаратов группы ПИТРС, так и высокой назначаемостью этого способа терапии в связи с ее клинически подтвержденной эффективностью. Следующей после ПИТРС статьей по объему вложений в контексте прямых затрат являются прямые немедицинские затраты, обусловленные необходимостью прибегать к услугам социального работника. Вместе с этим, данный тип затрат растет вместе с повышением тяжести течения заболевания, что обусловлено нарастанием нетрудоспособности пациентов.

Также нами были оценены средние прямые медицинские затраты на ведение пациентов с РС в год в зависимости от типа течения заболевания; результаты анализа представлены в таблице 8.

Таблица 8. Средние прямые медицинские и немедицинские затраты на ведение пациентов с РС в год в зависимости от типа течения заболевания, руб.

Тип	Число пациентов	Средние затраты в год, руб.
1	455	251 591,14р.
2	289	206 506,38р.
3	16	254 215,11р.

Таким образом, анализ прямых медицинских и немедицинских затрат показал, что средние затраты на ведение пациентов составляют от 206 506,38 руб. до 254 215,11 руб. в год в зависимости от типа течения заболевания; при этом основной вклад в общие затраты осуществляют терапия ПИТРС.

Полученные результаты оценки прямых медицинских и немедицинских затрат на ведение пациентов с РС в год в зависимости от типа течения заболевания представлены в таблице 9.

Таблица 9.

Средние прямые медицинские и немедицинские затраты на ведение пациентов с РС в год в зависимости от типа течения заболевания, руб.

Статья затрат	РТ	ВПТ	ППТ
Диагностика (амбулаторно)	1 228,60	1 083,51	548,93
Диагностика (стационарно)	1 297,08	950,74	1 186,06
Содержание пациентов в ЛПУ	6 869,71	4 320,29	7 233,56
Терапия	102,44	1 583,98	181,48
Фармакотерапия (стационарно)	494,08	337,91	926,81
Фармакотерапия (последующая)	984,08	1 169,41	1 128,36
ПИТРС	262 578,42	180 335,28	131 602,06
Затраты на использование услуг социального работника	1 901,71	10 674,05	17 280,00
ИТОГ	275 456,12	200 455,17	160 087,26

Таким образом, анализ прямых медицинских и немедицинских затрат показал, что средние затраты на ведение пациентов составляют от 206 506,38 руб. до 254 215,11 руб. в год в зависимости от типа течения заболевания; при этом основной вклад в общие затраты осуществляют терапия ПИТРС.



Непрямые затраты.

В ходе оценки непрямых затрат нами был осуществлен анализ регистра пациентов по исходам заболевания с целью выявления тенденций к инвалидизации, отказу от работы и т.д. В ходе анализа нами было выявлено, что 536 пациентов достигли одну из степеней инвалидности, что соответствует более, чем 70% пациентов относительно всей популяции. Вместе с этим, 298 пациентов были вынуждены отказаться от работы, что соответствует 39% всей популяции. У пациентов, продолживших работать, ежегодно в среднем насчитывалось 15 дней нетрудоспособности. У 109 пациентов один из родственников или близких был вынужден отказаться от работы с целью помочь больному, что соответствует 14% всех пациентов. 6% пациентов в свою очередь были вынуждены прибегнуть к помощи социального работника, при этом среднее число дней работы сиделки или патронажной сестры составило 138 дней в год. Полученные данные представлены в таблице 10.

Таблица 10. Результаты анализа регистра пациентов по статье непрямых затрат.

Характеристика	Показатель
Пациенты, достигнувшие инвалидности, чел.	536
Пациенты, достигнувшие инвалидности, %	70,5
Отказ от работы, чел.	298
Отказ от работы, %	39
Среднее число дней нетрудоспособности, в год	15
Отказ родственников от работы, чел.	109
Отказ родственников от работы, %	14

В связи с имеющимися данными, непрямые затраты оценивались непосредственно на год ведения пациентов.

4) Затраты на пенсии по инвалидности.

В ходе данного исследования нами оценивался ряд непрямых затрат, первыми из которых являлись затраты на пенсии по инвалидности для пациентов, достигнувших одну из ее стадий. По данным регистра, 70,3% пациентов, у которых был диагностирован РС, получают какую-либо степень инвалидности (534 пациента из 760). Источником данных о размере пенсии являлся Федеральный закон от 17 декабря 2001 г. N 173-ФЗ «О трудовых пенсиях в Российской Федерации», являющийся основным нормативным актом в данной сфере в Республике Татарстан. Согласно данному ФЗ, размер базовой части трудовой пенсии по инвалидности в зависимости от степени ограничения способности к трудовой деятельности устанавливается в следующих суммах:

- 1) при III степени - 3 120 рублей в месяц;
- 2) при II степени - 1 560 рублей в месяц;
- 3) при I степени - 780 рублей в месяц.

Средние затраты на выплату пособий по инвалидности в год представлены следующим образом:

- Первый тип течения (ремиттирующий) - 15 325,71 руб.
- Второй тип течения (вторично-прогрессирующий) - 19 464,91 руб.
- Третий тип течения (первично-прогрессирующий) - 17 550,00 руб.

5) Потери ВВП с учетом дней временной нетрудоспособности в год.

С целью анализа экономического бремени при потере нетрудоспособности, отказе от работы и отсутствии на рабочем месте нами была оценена величина ВВП на одного человека в год и в день показателям 2011 года. Согласно данным Федеральной службы государственной статистики, общий объем ВВП в 2011г. составил 54369,10 млрд.; численность постоянного населения Российской Федерации на 1 декабря 2011г. составила 142,9 млн. человек. Используя эти данные, нами были определены объем ВВП на душу населения в год, который являлся частным общего объема ВВП и численности населения и составил 380 341,72 руб., и объем ВВП на душу населения в день, который составил 1 042,03 руб.

Затраты на отсутствие больных на рабочем месте в год рассчитывались как произведение ВВП на душу населения на число дней нетрудоспособности в год.

$$\text{С(непр.зарт.ВВП)} = \text{N(дн.)} * \Pi(\text{ВВП})$$

С(непр.зарт.ВВП) – величина непрямых затрат вследствие потери ВВП, руб.;

N(дн.) – число дней нетрудоспособности;

$\Pi(\text{ВВП})$ – величина значения ВВП на душу населения в день, руб.

Средние потери ВВП в связи со временной нетрудоспособностью пациентов в год представлена следующим образом:

- Первый тип течения (ремиттирующий) - 11 144,00 руб.
- Второй тип течения (вторично-прогрессирующий) - 3 266,71 руб.
- Третий тип течения (первично-прогрессирующий) - 2 995,84 руб.

6) Потери ВВП за счет вынужденного отказа от работы.

Величина экономического бремени вынужденного отказа от работы в год пациентов с РС была определена как объем ВВП на душу населения в год.

Средние потери ВВП в связи с отказом пациентов от работы в год представлена следующим образом:

- Первый тип течения (ремиттирующий) - 93 622,58 руб.
- Второй тип течения (вторично-прогрессирующий) - 235 574,97 руб.
- Третий тип течения (первично-прогрессирующий) - 166 399,50 руб.

7) Экономическое бремя за счет родственников, оставивших работу с целью ухода за больным.

Потери ВВП за счет вынужденного отказа родственников от работы с целью ухода за больным были оценены тем же образом, что и отказ самих пациентов от работы. Вместе с этим, для работоспособных родственников, оставивших работу с целью ухода за инвалидом, согласно ФЗ «О занятости населения в Российской Федерации» от 19.04.1991 № 1032-1 (ред. от 27.12.2009), положено пособие по безработице в максимальном размере, который составляет 4 900 руб. в месяц (Постановление Правительства Российской Федерации от 12 октября 2010 г. N 812 г. Москва «О размерах минимальной и максимальной величин пособия по безработице на 2011 год»). Таким образом, экономическое бремя неработающих и ухаживающих родственников является суммой потерь ВВП и выплат по безработице.

Экономическое бремя в данном случае в год представлено следующим образом:

- Первый тип течения (ремиттирующий) - 23 405,64 руб.
- Второй тип течения (вторично-прогрессирующий) - 97 388,54 руб.
- Третий тип течения (первично-прогрессирующий) - 166 399,50 руб.

Таблица 11 отражает средние и максимальные непрямые затраты вне зависимости от типа течения заболевания, а так же сумму этих затрат.

Как видно из таблицы, среди непрямых затрат наиболее затратной статьей являются потери ВВП за счет отказа пациентов от работы, а так же потери ВВП при отказе от работы родственников, ухаживающих за больным.

Так же нами были проанализированы средние и максимальные непрямые затраты на ведение пациентов в зависимости от типа течения заболевания. Результаты анализа представлены в таблице 11.

Таблица 11. Средние и максимальные непрямые затраты при ведении пациентов с РС в год, руб.

Статья расходов	Среднее	Макс
Пособия по инвалидности	16 946,53р.	37 440,00р.
Потери ВВП за счет отсутствия на рабочем месте	7 977,01р.	37 513,08р.
Потери ВВП за счет отказа от работы	149 133,99р.	380 341,72р.
Потери за счет отказа родственников от работы	54 549,01р.	380 341,72р.
ИТОГ	228606,54р.	835636,52р.

Таблица 12. Средние непрямые затраты на ведение пациентов с РС в год в зависимости от типа течения заболевания, руб.

Тип	Число пациентов	Средние затраты в год, руб.	Максимальные затраты в год, руб.
1	455	143 497,93р.	835 636,52р.
2	289	355 695,13р.	831 468,40р.
3	16	353 344,84р.	814 795,92р.

Как видно из таблицы, ситуация с распределением объемов затрат между типами течения в случае непрямых затрат следующая – первому, наиболее легкому и наименее распространенному типу течения соответствуют наименьшие затраты, в то время как второму и третьему – практически равные затраты, превышающие первый тип более, чем в 2 раза. Это связано как с более редкой инвалидизацией пациентов при первом типе течения, так и с более легкими степенями присуждаемой инвалидности.

Анализ стоимости болезни

Наибольшее число пациентов, включенных в регистр РКДЦ ДЗ МЗ РТ, представлено пациентами с первым (ремиттирующим) типом течения, что объясняется наибольшей клинической распространенностью этого типа. Общее число пациентов с ремиттирующим типом течения составляет 451, из них 371 (83%) включены в регистр в начале его ведения (01.2008г.); в течение 3,5 лет ведения регистра добавилось 80 пациентов (17%). Средняя стоимость ведения пациентов с данным типом течения в год составила 395 089,07 руб. на пациента.

Следующим по распространенности был второй (возвратно-прогрессирующий) тип течения заболевания (289 человек), что так же соответствует мировым показателям клинической распространенности. 98% пациентов были включены в первый год ведения регистра (284 человека), еще 2% (5 человек) в последующие. Средние затраты на ведение пациентов с этим типом течения заболевания составили 562 201,51 руб. в год на пациента.

Самом малочисленной группой была группа пациентов с первично-прогрессирующими типом, представленная 16 пациентами; все эти пациенты поступили в регистр в первый год ведения регистра. Эти данные показывают, что распространенность данного типа течения является самой низкой, хотя сам тип течения является самым тяжелым из всех анализируемых. Средние затраты на пациента в год составили 607 559,95 руб. в год на пациента.

Таким образом, наблюдается повышение стоимости ведения пациентов с утяжелением типа течения заболевания, что в первую очередь связано с повышением непрямых затрат, обусловленных повышением частоты и тяжести инвалидизации; эта тенденция отражена в таблице 13, так же как и затраты на другие статьи ведения пациентов.

Таким образом, детализация затрат на ведение пациентов с различными типами течения в год показывает, что наиболее затратными статьями для всех типов является назначение ПИТРС и потери ВВП, обусловленные как вынужденным отказом пациентов от работы, так и отказом от работы их родственников с целью ухода за больными. Но доля этих затрат в свою очередь разнится в зависимости от типа течения заболевания: в случае первого, ремиттирующего типа течения, наиболее затратной статьей является назначение ПИТРС (262 578,42 руб. в год или 62,7% от общих затрат), в то время как для вторично- и первично-прогрессирующих типов затраты на ПИТРС будут на втором и третьем месте (180 335,28 руб. или 32,4% и 131 602,06 руб. или 25,6% соответственно). Для второго, вторично-прогрессирующего типа течения наиболее затратной статьей являются потери ВВП за счет отказа пациентов от работы (235 574,97 руб. в год или 42,4% от общих затрат), а потери ВВП за счет отказа от работы родственников пациента находятся на третьем месте (97 388,54 руб. в год или 17,5%). В случае третьего, первично-прогрессирующего типа течения потери ВВП за счет отказа самих пациентов от работы и отказа их родственников от работы равны и составляют по 32,4% от общих затрат (по 166 399,50 руб. в год на каждую из статей).

Выплата пособий по инвалидности в среднем составляет 3% от общих затрат вне зависимости от типа течения заболевания. В свою очередь наименее затратной статьей при всех типах течения являются медицинские терапевтические услуги на стационарном этапе (от 102,44 руб. до 1 583,98 руб. в год на пациента в зависимости от типа течения, что составляет во всех случаях менее 1% от общих затрат). Визуально полученные результаты представлены на рисунке 15.

Таблица 13. Средние затраты на этапы ведения пациентов с рассеянным склерозом в год в зависимости от типа течения заболевания, руб.

Статья	РТ	ВПТ	ППТ
Диагностика (амбулаторно)	1 228,60	1 083,51	548,93
Диагностика (стационарно)	1 297,08	950,74	1 186,06
Содержание пациентов в ЛПУ	6 869,71	4 320,29	7 233,56
Терапия	102,44	1 583,98	181,48
Фармакотерапия (стационарно)	494,08	337,91	926,81
Фармакотерапия (последующая)	984,08	1 169,41	1 128,36
ПИТРС	262 578,42	180 335,28	131 602,06
Пособия по инвалидности	15 325,71	19 464,91	17 550,00
Потери ВВП за счет отсутствия на рабочем месте	11 144,00	3 266,71	2 995,84
Потери ВВП за счет отказа от работы	93 622,58	235 574,97	166 399,50
Потери за счет отказа родственников от работы	23 405,64	97 388,54	166 399,50
Затраты на услуги социального работника	1 901,71	10 674,05	17 280,00
ИТОГ	418 954,05	556 150,30	513 432,10

В целом, соотношение прямых и непрямых затрат для РС варьируется в зависимости от типа течения: при ремиттирующем типе течения на прямые затраты превалируют и на них приходится 65,7%, в то время как при возвратно-прогрессирующем и первично-прогрессирующем больший объем занимают непрямые затраты, и они составляют 63,9% и 68,2% соответственно.

Проанализированные в ходе данного исследования эпидемиологические данные регистра пациентов с РС Республиканской клинической больницы восстановительного лечения министерства здравоохранения Республики Татарстан о распространенности заболевания между полами, возрастами и клиническими формами подтверждают мировые эпидемиологические показатели. Наиболее распространен ремиттирующий тип течения заболевания (60% всех случаев), далее следует возвратно-прогрессирующий тип (38%) и первично-прогрессирующий тип (2%). Таким образом, на наиболее легкий тип течения приходится наибольшее число пациентов. Вместе с этим, как показал дальнейший анализ, на наиболее легкий тип течения так же приходятся наименьшие затраты, что обусловлено не столько более низкой частотой обострений, сколько меньшей инвалидизацией и снижением активности пациентов, что значительно сокращает непрямые затраты на ведение этих пациентов. Согласно данным регистра, у женщин РС диагностируется 2 раза чаще, чем у мужчин. Все полученные демографические данные не противоречат мировым эпидемиологическим показателям.

Данные реальной клинической практики ведения пациентов с РС, а именно данные об объеме и кратности назначаемых медицинских диагностических и терапевтических услуг и фармакотерапии, были использованы для дальнейшего анализа «стоимости болезни». Согласно результатам анализа затрат, наиболее высоко затратными статьями оказались назначение ПИТРС и потери ВВП за счет отказа пациентов и их родственников от работы. Распределение долей этих затрат в свою очередь ровняется в зависимости от типа течения заболевания. Так, на статью фармакотерапии, назначаемой вне стационара, затраты на которую в наибольшей степени обусловлены высоким экономическим вкладом ПИТРС, составляют от 25% до 62% от общих затрат в зависимости

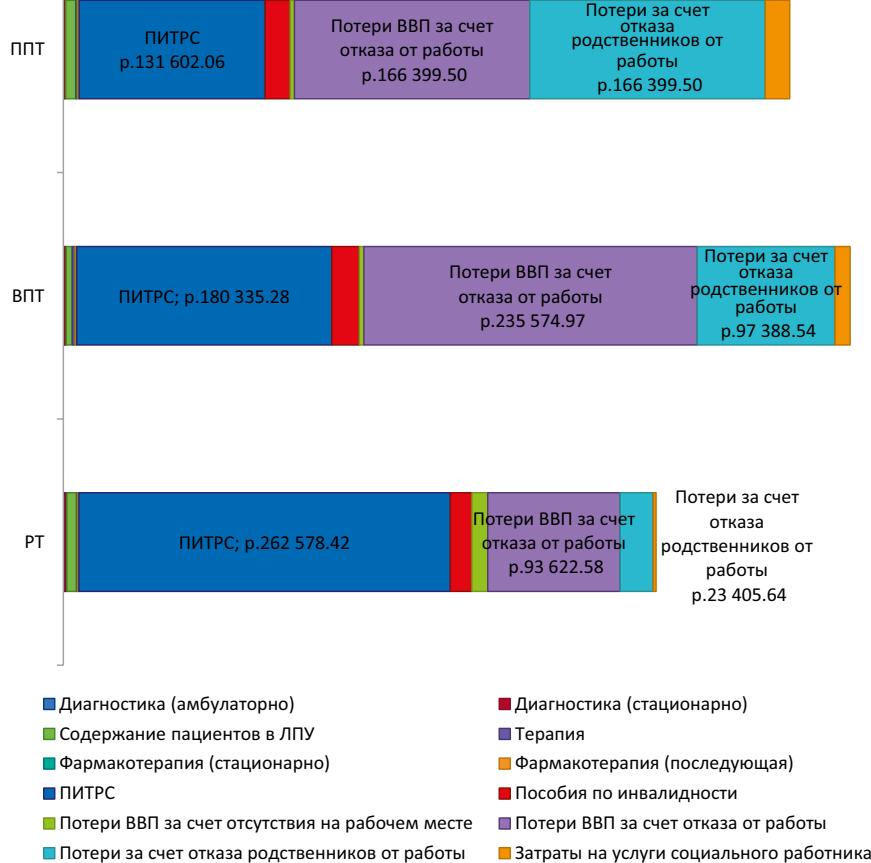


Рисунок 11. Структура затрат на ведение пациентов с РС согласно анализу регистра пациентов РКДЦ ДЗ МЗ РТ.

от типа течения заболевания. Вместе с этим, можно предположить, что адекватная и рациональная терапия ПИТРС, назначаемая на ранних этапах выявления заболевания, может обусловить снижение прочих затрат, сопряженных как со снижением числа госпитализаций, так и с замедлением прогрессирования заболевания и сохранения за пациентами трудоспособности и способности к самообслуживанию. Особенно этот вопрос актуален при рассмотрении другой высоко затратной статьи ведения пациентов, а именно потерь ВВП за счет отказа пациента или его родственников от работы, которые составляют от 28% до 65% от всех затрат в зависимости от типа течения заболевания. Таким образом, очевидно, что сокращение потерь ВВП за счет сохранения трудоспособности и самостоятельности пациентов с точки зрения системы здравоохранения в целом будет являться ведущим направлением терапии пациентов и, в том числе, дорогостоящей терапией ПИТРС. В РФ предпринимался ряд шагов к повышению доступности ПИТРС для пациентов с РС, в том числе включение зарегистрированных на тот момент инъекционных ПИТРС в перечень дополнительного льготного лекарственного обеспечения (ДЛО), а также включение РС в федеральную программу льготного лекарственного обеспечения пациентов с редкими и дорогостоящими заболеваниями «7 нозологий» в 2007 году в момент старта программы. Это делает очевидным тот факт, что государство осознает необходимость обеспечения пациентов современной и эффективной терапией, несмотря на ее высокую стоимость. Вместе с этим, следует понимать, что назначение и обеспечение пациентов препаратами как таковое не будет влиять на качество терапии при неправильном их употреблении. Проблема низкой комплантности или приверженности пациентов лечению у традиционных ПИТРС в первую очередь обусловлена необходимостью инъекционного введения. До последнего времени все зарегистрированные в РФ ПИТРС назначались именно инъекционно, ежедневно или несколько раз в неделю в зависимости от препарата, что достаточно обременительно для пациента и приводит к частым пропускам приема или самовольным отменам препарата. Другой особенностью ПИТРС является отсутствие значительно ощутимого эффекта для пациентов, как, например, купирование болевого синдрома при приеме обезболивающих препаратов, что

так же приводит к пропускам и отменам приема. Таким образом, одного лишь назначения препарата недостаточно для достижения положительного эффекта – необходима работа с пациентами, в целом способная значительно повысить качество жизни и благоприятность течения заболевания в популяции пациентов с РС.

В целом соотношение прямых и непрямых затрат для РС варьируется в зависимости от типа течения: при ремиттирующем типе течения на прямые затраты превалируют и на них приходится 65,7%, в то время как при возвратно-прогрессирующем и первично-прогрессирующем больший объем занимают непрямые затраты, и они составляют 63,9% и 68,2% соответственно.

Оценка затрат на ведение пациентов в год в зависимости от типа течения представлена следующим образом:

- средняя стоимость ведения пациентов с ремиттирующим типом течения и составила 418 954,05 руб. в год на пациента.
- средняя стоимость ведения пациентов с возвратно-прогрессирующим типом течения составила 556 150,30 руб. в год на пациента.
- средняя стоимость ведения пациентов с первично-прогрессирующим типом течения составила 513 432,10 руб. в год на пациента.

Таким образом, на наиболее распространенный тип течения заболевания приходятся наименьшие затраты, что связано в первую очередь с сохранением самостоятельности и трудоспособности пациентов.

Список литературы:

1. Литвиненко М.М., Проценко М.В. Обзор рынка биотехнологических лекарственных средств группы интерферонов: динамика роста, аспекты применения воспроизведенных препаратов, перспективы // Современная организация лекарственного обеспечения – 2012. №1. С. 61-68 [Litvinenko M.M., Procenko M.V. Obzor ry`nka bioteknologicheskix lekarstvennyx sredstv gruppy` interferonov: dinamika rosta, aspekti` primeniya vosproizvedennyx x preparatov, perspektiv` // Sovremennaya organizaciya lekarstvennogo obespecheniya – 2012. No1. S. 61-68].
2. Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики// Под редакцией И.А.Завалишина, В.И.Головкина. Москва. 2000. 639 с.

[Rasseyan`j skleroz. Izbrannyye voprosy teorii i praktiki// Pod redakcijej I.A. Zavalishina, V.I. Golovkina. Moskva. 2000. 639 s.].

3. Рассеянный склероз. Клинические аспекты и спорные вопросы// Под редакцией Алана Дж. Томпсона, Криса Полмана, Райнхарда Холфельда. Изд-во "Политехника". С-Петербург. 2001. 421 с. [Rasseyan`j skleroz. Klinicheskie aspekty i sporny'e voprosy// Pod redakcijej Alana Dzh.Tompsona, Krisa Polmana, Rajnkharda Xolfel'da. Izd-vo "Politexnika". S-Peterburg. 2001. 421 s.].

4. Хабиров Ф.А., Бойко А.Н. «Клиническая картина, диагностика и лечение рассеянного склероза», Казань, 2010, 88с. [Xabirov F.A., Bojko A.N. «Klinicheskaya kartina, diagnostika i lechenie rasseyannogo skleroza», Kazan`, 2010, 88s.].

5. Ягудина Р. И., Чибилиев В. А. Использование конечных и суррогатных точек в фармакоэкономических исследованиях// Фармакоэкономика. - №2 – 2010. С.12- [Yagudina R. I., Chibilyev V. A. Ispol'zovanie konechny'x i surrogatny'x tochek v farmakoe'konomicheskix issledovaniyax// Farmakoe'konomika. - №2 – 2010. S.12-].

6. Ягудина Р.И., Зинчук И.Ю., Литвиненко М.М. Анализ «стоимости болезни»: виды, методология, особенности проведения в Российской Федерации Фармакоэкономика современная фармакоэкономика и эпидемиология Том 5 - №1 - 2012 – с.4- [Yagudina R.I., Zinchuk I.Yu., Litvinenko M.M. Analiz «stoimosti bolezni»: vidy', metodologiya, osobennosti provedeniya v Rossijskoj federacii Farmakoe'konomika sovremennoj farmakoe'konomika i e'pidemiologija Tom 5 - №1 - 2012 – с.4-]

7. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Тихомирова А.В. Возможность переноса фармакоэкономических исследований из страны в страну – Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. Том 2.- №3.- 2009. - с.8-18 [Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Tikhomirova A.V. Vozmozhnost' perenosa farmakoe'konomicheskix issledovanij iz strany` v stranu – Farmakoe'konomika. Sovremennaya farmakoe'konomika i farmakoe'pidemiologija. Tom 2.- №3.- 2009.- s.8-18].

8. Ягудина Р. И., Литвиненко М. М., Сороковиков И. В. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования // Фармакоэкономика – 2011. №4. С. 3-7 [Yagudina R. I., Litvinenko M. M., Sorokovikov I. V. Registry` pacientov: struktura, funkci, vozmozhnosti ispol'zovaniya // Farmakoe'konomika – 2011. №4. S. 3-7].

9. Amato MP, Battaglia MA, Caputo D, Fattore G, Gerzeli S, Pitaro M, Reggio A, Trojano M; Mu. S. I. C. Study Group. The costs of multiple sclerosis: a cross-sectional, multicenter cost-of-illness study in Italy. J Neurol. 2002 Feb;249(2):152-63.

10. Amato MP. Pharmacoeconomic considerations of multiple sclerosis therapy with the new disease-modifying agents. Expert Opin Pharmacother. 2004 Oct;5(10):2115-26. Review.

11. Sánchez-de la Rosa R, Sabater E, Casado MA, Arroyo R. Cost-effectiveness analysis of disease modifying drugs (interferons and glatiramer acetate) as first line treatments in remitting-relapsing multiple sclerosis patients. J Med Econ. 2012;15(3):424-33.