

**В.Н. Коваленко****О.П. Борткевич****Е.А. Гармиш**

Институт кардиологии, Киев

## ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

### Ключевые слова:

ревматические заболевания, фармакоэкономика, экономические затраты.

**Резюме.** Освещены вопросы фармакоэкономики на примере лечения пациентов с ревматическими заболеваниями. Рассмотрены объекты и методы фармакоэкономических исследований, структура экономических затрат, связанных с заболеваниями, а также актуальность этой проблемы.

Проблема ревматических заболеваний (РЗ) является одной из наиболее значимых в мире не только в медицинском, но и в социально-экономическом аспекте. На лечение больных с РЗ расходуются огромные средства, существенно превышающие бюджет других хронических заболеваний. Так, общие затраты (прямые и не прямые), обусловленные заболеваниями опорно-двигательного аппарата в США за 1992 г., составили 149 млрд долларов\*, или 2,5% валового национального продукта (Yelin E., 1995). РЗ — актуальная проблема не только для пациента, но и для общества в целом. Это обусловлено их широкой распространенностью, хроническим характером течения с тенденцией к неуклонному прогрессированию, что приводит к потере трудоспособности, ранней и стойкой инвалидизации; необходимостью многолетнего обращения пациента за медицинской помощью и непрерывного применения лекарственных средств (ЛС) (Насонова В.А., Фоломеева О.М., 2001).

Социально-экономические аспекты РЗ изучены недостаточно и посвящены в основном ревматоидному артриту (РА) и остеоартрозу (ОА), а также побочным эффектам лекарственных средств (ЛС), в частности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при их длительном применении (Лилла А.М., 2001). Актуальность этой проблемы в Украине подтверждают данные опроса, проведенного среди участников Школы ревматологов Украины в мае 2002 г. в Киеве. По результатам опроса 34% врачей впервые услышали доклад по фармакоэкономике, 97% опрошенных уже используют экономический подход при выборе ЛС применительно к материальному состоянию пациента и считают необходимым внедрение в Украине известного в мировой практике опыта. Однако 53% опрошенных считают, что врач-ревматолог не должен учитывать принципы фармакоэкономики в практической деятельности.

В целях привлечения внимания общественности к социально-экономическим проблемам РЗ под

эгидой Всемирной организации здравоохранения организована и открыта в январе 2000 г. в Женеве международная декада, посвященная проблеме заболеваний опорно-двигательного аппарата (The Bone and Joint Decade 2000–2010). Основная цель декады — улучшение качества жизни людей с заболеваниями опорно-двигательного аппарата во всем мире. В дальнейшем планируется изучить вопросы факторов риска развития РЗ, их профилактики, а также разработать методы оценки социально-экономических затрат (как прямых, так и не прямых), связанных с РЗ (Вялков А.И., Гусев Е.И. и соавт., 2001).

**Фармакоэкономика** изучает экономическую оценку эффективности использования ресурсов здравоохранения, направленных на фармакотерапию, другие медицинские и фармацевтические услуги. Эта наука развивается в странах Западной Европы с 60–70-х годов XX ст.

Предметом изучения фармакоэкономики являются:

- 1) результаты фармакотерапии, при возможности — проведение сравнительного анализа хотя бы двух разных схем (технологий) лечения;
- 2) безопасность и эффективность новых ЛС;
- 3) экономические затраты на проведение фармакотерапии и диагностики;
- 4) фармакоэпидемиологическая статистика;
- 5) документация рандомизированных клинических испытаний ЛС с участием группы (популяции) больных;
- 6) фармацевтическое обеспечение больных, анализ потребления и определение потребности в ЛС;
- 7) потребность в ЛС (рассчитывают в абсолютных и относительных показателях — количество упаковок на 1000 населения, на 1000 больных — и в экономических показателях).

**Объектами изучения фармакоэкономики** являются:

- 1) затраты (в стоимостных показателях) на эффективную фармакотерапию при различных технологиях;
- 2) эффективность фармакотерапии, выраженная в биологических параметрах здоровья;
- 3) определение эффективности схем лечения.

\* Здесь и далее за единицу измерения в долларах приняты доллары США.

Структура экономических затрат по заболеваемости разделяется на прямые, непрямые и дополнительные.

**Прямые затраты** включают оплату диагностических мероприятий, амбулаторного, медикаментозного и немедикаментозного лечения, в том числе затраты на устранение нежелательного (побочного) эффекта ЛС, зарплату медицинских работников, затраты на выплату помощи в связи с нетрудоспособностью (из фондов социального страхования), а также оплату ряда немедицинских услуг (транспорт, питание).

Анализ прямых затрат на 1156 больных РА, которых наблюдали в течение 15 лет (Yelin E., Wanke L., 1999) свидетельствует о том, что на 1 больного в год затрачивали по 8500 долларов, причем 70% этой суммы — на лечение РА. Более 50% прямых затрат составило стационарное лечение (ежегодно только 10% больных госпитализировали), а 25% — стоимость ЛС (75% из них — НПВП).

**Непрямые медицинские затраты** связаны с экономическим ущербом от снижения занятости больного, его преждевременной смерти. Согласно данным ряда авторов, непрямые затраты при РА в 2,8–4 раза превышают прямые (Allaire S.H. et al., 1994).

**Дополнительные (нематериальные) затраты** обусловлены психоэмоциональными переживаниями и ухудшением качества жизни пациента (по этим причинам их сложно оценить количественно).

В Великобритании общая экономическая потеря от РА в 1992 г. составила 1256 млн фунтов стерлингов, 48% из них составили прямые затраты (Mcintosh E., 1996).

При долгосрочном наблюдении пациентов с РА затраты на их социальное обслуживание составляют более чем 50% прямых затрат, в то время как стоимость ЛС, включая контроль и мониторинг за развитием побочных эффектов, — в среднем 15,5%. В 1996 г. в Великобритании на приобретение ЛС для 1 больного РА в год в среднем расходовалось от 450 до 1400 долларов; на затраты, связанные с посещением врача, — от 450 до 1200 долларов; на стационарное лечение — от 900 до 5100 долларов. Средняя стоимость стационарного и дневного лечения — 2021 и 1789 фунтов стерлингов соответственно (Cooper N.J., 2000).

В последние годы отмечен интенсивный рост фармакоэкономических исследований, что обусловлено рядом причин: увеличением расходов на здравоохранение, в частности на лечение пациентов с такими заболеваниями, как ВИЧ-инфекция, онкологическая патология; появлением новых технологий; улучшением качества жизни; старением населения и др.

**К методам исследований в фармакоэкономике** относятся следующие: анализ «стоимость—эффективность» (cost—effectiveness analysis — CEA), анализ «стоимость—выгода медицинской помощи» (cost—benefit analysis — CBA), анализ

«стоимость—польза» (cost—utility analysis — CUA); анализ «минимизация стоимости» (cost—minimization analysis); анализ соотношения между экономическими затратами и качеством жизни пациента, которое оценивается по показателю «количество лет жизни/стандартное качество жизни» (индекс QALY — Quality Adjusted Life Years).

На схеме приведены результаты анализа «стоимость—эффективность» у больных РА, резистентных к метотрексату (Choi H.K., Seeger J.D., Kuntz K.M., 2000).

**Схема**  
Анализ «стоимость—эффективность» у больных РА, резистентных к метотрексату

<p>Группы больных</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Этанерцепт в сочетании с метотрексатом</li> <li>• Монотерапия этанерцептом</li> <li>• Циклоспорин в сочетании с метотрексатом</li> <li>• Комбинированная терапия гидроксихлорохином, сульфазалазином и метотрексатом</li> </ul> <p>Результаты (эффективность оценивали по критерию ACR 20*)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• При лечении метотрексатом пациентов, ранее не принимавших препарат, стоимость достижения ACR 20 составила 1100 долларов</li> <li>• При комбинированной терапии гидроксихлорохином, сульфазалазином и метотрексатом больных, резистентных к метотрексату, затраты на достижение ACR 20 составили 1500 долларов</li> <li>• Монотерапия этанерцептом (рекомбинантный препарат моноклональных антител к фактору некроза опухоли — ФНО-<math>\alpha</math>) и комбинированная терапия циклоспорином и метотрексатом пациентов, резистентных к метотрексату, были не рентабельны для достижения ACR 20</li> <li>• Наиболее терапевтически эффективной схемой была комбинация этанерцепта и метотрексата, но ее стоимость составила 42 600 долларов</li> </ul>
---

\* 20% улучшение по критериям эффективности лечения Американского колледжа ревматологии.

**Проведение экспертной оценки ЛС** включает оценку таких параметров, как: непосредственные клинические эффекты; частота развития осложнений; приобретенные годы жизни; частота инвалидизации по данным ВТЭК о нетрудоспособности; изменение качества жизни; приобретенные годы качественной жизни; удовлетворение ожиданий или предпочтений пациента (40% считается нормой); социально-демографические показатели; бюджетные издержки.

Полученные результаты интерпретируются в расчеты, служащие основанием для разработки перечня жизненно важных ЛС и национального руководства для врачей по применению ЛС, составления протоколов ведения больных, разработки формуляров ЛС, составления формулярных списков.

Примером фармакоэкономического исследования может служить проведенная в Великобритании экономическая оценка мелоксикама в сравнении с диклофенаком, пироксикамом и рофекоксибом, на основе чего смоделированы терапевтические стратегии в лечении ОА (Tavakoli M., Malek M., 2000). В этой работе проанализированы данные по переносимости мелоксикама в сравнении с неселективными НПВП — диклофенаком и пироксикамом (частота побочных эффектов и продолжительность госпитализации за 4-недельный период), полученные в ходе проведения двух широкомасштабных двойных слепых рандомизированных (с наличием параллельных групп) клинических испытаний MELISSA

(Hawkey C. et al., 1998) и SELECT (Dequeker J. et al., 1998).

В исследовании MELISSA 4635 больных получали мелоксикам (7,5 мг/сут) и 4688 — диклофенак ретард (100 мг/сут) в течение 4 нед, в исследовании SELECT 4320 пациентов получали мелоксикам (7,5 мг/сут) и 4336 — пироксикам (20 мг/сут) в течение 4 нед. В испытание были включены пациенты в возрасте старше 18 лет с ОА с преимущественным поражением тазобедренных, коленных суставов, суставов верхних конечностей и позвоночника в стадии обострения. В таблице представлены данные сравнительного исследования побочных эффектов при приеме мелоксикама и диклофенака (клинического испытания MELISSA).

**Таблица**  
Данные сравнительного исследования побочных эффектов при приеме мелоксикама и диклофенака, полученные в клиническом испытании MELISSA

Показатель	Мелоксикам 7,5 мг/сут	Диклофенак 100 мг/сут
Количество больных, принимавших НПВП	4635	4688
Количество госпитализаций вследствие побочных эффектов со стороны пищеварительного тракта (ПЭ ПТ), абс. (%)	3 (0,06%)	11 (0,23%)
Средняя продолжительность одной госпитализации по поводу ПЭ ПТ, дни	1,7	11,3
Общая продолжительность пребывания в стационаре вследствие ПЭ ПТ, дни	5	121
Общая продолжительность пребывания в отделении реанимации вследствие ПЭ ПТ, дни	0	31

Кроме двух вышеприведенных исследований, была проанализирована частота развития побочных эффектов при приеме мелоксикама и рофекоксиба. Поскольку отсутствовали сравнительные исследования этих препаратов с наличием параллельных групп, авторы использовали для анализа специальную модель: данные двух исследований по мелоксикаму (в одном препарат принимали в течение 4 нед, а в другом — 6 мес; всего 475 пациентов) сравнили с данными клинического отчета экспертов о частоте развития побочных эффектов при приеме рофекоксиба, который был представлен в FDA в документации, сопровождающей заявку на лицензирование препарата в США (объединенные данные за 6 мес, всего 2812 пациентов). Проведенный анализ «стоимость—эффективность» двух традиционных и наиболее часто выписываемых НПВП (диклофенак ретард и пироксикам) и двух новых ингибиторов ЦОГ-2 (мелоксикам и рофекоксиб), а также оценка влияния этих препаратов на бюджет национальной системы здравоохранения Великобритании свидетельствуют о следующем: лечение мелоксикамом сопровождается наименьшими расходами в расчете на 1 пациента по сравнению с диклофенаком и пироксикамом, причем средняя экономия средств при использовании мелоксикама на 1 больного за 4 нед составляет 5 фунтов стерлингов по сравнению с пироксикамом и 21 фунт стерлингов — с диклофенаком. С учетом ежегодного потребления (по количеству выписанных рецептов) мелоксикама, диклофенака и пироксикама, общая экономия средств при использовании ме-

локсикама составляет более чем 25 млн фунтов стерлингов в год.

В другом двойном слепом рандомизированном многоцентровом клиническом исследовании COBRA (Boers M. et al., 1997) сравнивали эффективность интенсивной комбинированной терапии пациентов с РА ранней стадии (сульфазалазин — 2 г/сут в течение 56 нед, метотрексат — 7,5 мг в неделю в течение 40 нед и преднизолон — в течение 28 нед с начальной дозой 60 мг/сут и постепенным снижением ее до 7,5 мг/сут к 6-й неделе лечения; всего — 76 пациентов) с монотерапией сульфазалазином (79 пациентов). Установлено, что через 28 нед клинические, рентгенологические результаты и данные о функциональном состоянии суставов были значительно лучше в группе пациентов, получавших комбинированную терапию, через 56 нед степень поражения суставов, определяемая по данным рентгенографии, также была ниже в этой группе, но клинических различий между группами уже не отмечалось. Затем проведены анализы «стоимость—эффективность» и «стоимость—польза» этих методов лечения (Verhoeven H.M., Bibo J.C. et al., 1998). Общие прямые затраты на 1 пациента за 56 нед лечения составили 5519 долларов в группе комбинированной терапии и 6511 долларов — в группе монотерапии сульфазалазином. Некоторая экономия средств в группе больных, получавших комбинированное лечение (хотя различия между группами не были статистически значимыми —  $p=0,37$ ), достигалась в основном за счет сокращения продолжительности стационарного лечения. При почти одинаковых прямых затратах комбинированное лечение согласно результатам оценки эффективности и пользы имело преимущество по сравнению с монотерапией (особенно в первые 28 нед лечения), поэтому его проведение более целесообразно при лечении пациентов с ОА на ранних этапах развития заболевания.

Таким образом, представленные данные по фармакоэкономике на примере лечения пациентов с некоторыми РЗ свидетельствуют о необходимости внедрения этой практики в Украине. Для дальнейшего повышения рационального применения ЛС медицинскими работниками и пациентами необходимо применять системный подход, который включает как административные меры, так и профессиональную подготовку, начиная с учреждений Министерства здравоохранения и АМН Украины и заканчивая врачами общей практики.

### ЛИТЕРАТУРА

- Вялков А.И., Гусев Е.И., Зборовский А.Б., Насонова В.А. (2001) Основные задачи международной декады (The Bone and Joint Decad 2000–2001) в совершенствовании борьбы с наиболее распространенными заболеваниями опорно-двигательного аппарата в России. Научн.–практ. ревматол., 2: 4–8.
- Лилла А.М. (2001) Социально-экономические аспекты лечения ревматических болезней. РМЖ, 23: 1033–1037.

**Насонова В.А., Фоломеева О.М.** (2001) Медико-социальное значение XIII класса болезней для населения России. Научн.-практ. ревматол., 1: 7–15.

**Allaire S.H., Prashker M.J., Meenan R.F.** (1994) The costs of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*, 6(6): 513–22.

**Boers M., Verhoeven A.C., Marcusse H.M. et al.** (1997) Randomized comparison of combined step down prednisolone, metotrexate and sulphasalazin with sulphasalazin alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet*, 350: 309–318.

**Choi H.K., Seeger J.D., Kuntz K.M.** (2000) A cost effectiveness analysis of treatment options for patients with methotrexate-resistant rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 43: 2316–2327.

**Cooper N.J.** (2000) Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology*, 39: 28–33.

**Dequeker J., Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K., Alegre C., Baumelou E., Begaud B., Isomaki H., Littlejohn G., Mau J., Papazoglou S.** (1998) Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 37(9): 946–51.

**Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K., Alegre C., Baumelou E., Begaud B., Dequeker J., Isomaki H., Littlejohn G., Mau J., Papazoglou S.** (1998) Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. *Br. J. Rheumatol.*, 37(9): 937–45.

**Mcintosh E.** (1996) The cost of rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 35: 781–790.

**Tavakoli M., Malek M.** (2000). Modeling therapeutic strategies in the treatment of osteoarthritis: An economic evaluation of meloxicam versus diclofenac, piroxicam and rofecoxib. *NICE Conf.*, Harrogate, Nov., p. 28–30.

**Verhoeven H.M., Bibo J.C., Boers M. et al.** (1998) Cost effectiveness and cost utility of combination therapy in early rheumatoid arthritis: randomised comparison of combined step down prednisolone, metotrexate and sulphasalazin with sulphasalazin alone. *Br. J. Rheumatol.*, 37: 1102–1109.

**Yelin E., Callahan L.F.** (1995) The economic cost and psychological impact of musculoskeletal conditions. *Arthritis. Rheum.*, 38: 1351–1362.

**Yelin E., Wanke L.A.** (1999) An assesment of the annual and long-term direct costs of rheumatoid arthritis. The impact of poor function and functional decline. *Arthritis. Rheum.*, 42: 1209–1218.

## ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ В ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З РЕВМАТИЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

**В.М. Коваленко, О.П. Борткевич,  
О.О. Гармиш**

**Резюме.** Висвітлено питання фармакоекономіки на прикладі лікування пацієнтів з ревматичними захворюваннями. Розглянуто об'єкти та методи фармакоекономічних досліджень, структуру економічних витрат, пов'язаних з захворюваннями, а також актуальність цієї проблеми.

**Ключові слова:** ревматичні захворювання, фармакоекономіка, економічні витрати.

## ASPECTS OF PHARMACOECONOMICS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES

**V.N. Kovalenko, O.P. Bortkevich,  
E.A. Garmish**

**Summary.** The article addresses the questions of pharmacoeconomics in the rheumatic diseases. It covers the methods and objects of pharmacoeconomic studies, and also the structure of costs associated with diseases.

**Key words:** rheumatic diseases, pharmacoeconomics, costs.

### Адрес для переписки:

Коваленко Владимир Николаевич  
03151, Киев, ул. Народного ополчения, 5  
Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско  
АМН Украины  
отделение клинической ревматологии

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Фрагментация комплекса Гольджи и аутоантигены к нему при апоптозе и некрозе

**Nozawa K., Casiano C.A., Hamel J.C., Molinaro C., Fritzier M.J., Chan E.K.L.** (2002) Fragmentation of Golgi complex and Golgi autoantigens during apoptosis and necrosis. *Arthritis Res.*, 4(4): R3.

Аутоантитела к комплексу Гольджи выявляют у пациентов с синдромом Шегрена и системной красной волчанкой (СКВ). Некоторые Гольджи-аутоантигены были идентифицированы и являются представителями протеинов. Многие аутоантигены при системных аутоиммунных заболеваниях имеют определенные продукты отщепления при апоптозе и некрозе, поэтому не исключается вероятность смерти клетки, что может иметь значение при образовании потенциально иммуностимулирующих форм аутоантигенов.

В настоящем исследовании изучали изменения в комплексе Гольджи и ассоциированных аутоантигенах при апоптозе и некрозе. Иммунофлюоресцентный анализ выявил, что при апоптозе и некрозе комплекс Гольджи был изменен с появлением опреде-

ленных особенностей. Кроме того, иммуноблоттинговый анализ продемонстрировал образование антигенных фрагментов каждого аутоантигена комплекса Гольджи, что может свидетельствовать об их роли в продолжительной продукции аутоантител. В последующих исследованиях необходимо определить, влияют ли изменения комплекса Гольджи, наблюдаемые при апоптозе и некрозе, на продукцию аутоантител к комплексу Гольджи.

### Подавление образования иммунных клеток способствует регрессии артрита

**Travis J.** (2000) Killing immune cell thwarts arthritis. *Sci. News*, 158(19): 294.

Сообщается о лечении 20 больных ревматоидным артритом путем введения антител против В-лимфоцитов и препаратов, угнетающих образование новых В-лимфоцитов. В результате терапии у 18 больных исчезла боль в суставах. Продолжительность ремиссии составила более 6 мес, после чего лечение, направленное на снижение уровня аутоантител и ревматоидного фактора в сыворотке крови и синовиальной жидкости, повторили.