

УДК 658.5.011/615



СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ОБЗОР МЕТОДОЛОГИЙ ОЦЕНКИ СТОИМОСТИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И БРАЗИЛИИ

Г.И. Сыраева^{1,2}, А.С. Колбин¹, А.В. Матвеев^{3,4}, В.С. Панежина²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

² ООО «НИЦ Эко-безопасность»

196143, Россия, г. Санкт-Петербург, пр. Юрия Гагарина, 65

³ Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение)

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»

295007, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина 5/7

⁴ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования «РМАПО»

125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, строение 1

E-mail: syraevagulnara@gmail.com

Получено 28.05.2020

Принята к печати 25.10.2020

Цель работы: рассмотреть методологии оценок финансовых затрат на сопровождение нежелательных лекарственных реакций на примере Российской Федерации и Бразилии.

Материалы и методы: для сравнительного анализа использовались материалы, находящиеся в источниках с открытым доступом. Изучение опыта применения методик по оценке бремени нежелательных лекарственных реакций проводилось с использованием систем расчета оплаты медицинской помощи по клинко-статистическим и клинко-профильным группам, методики оценки тяжести осложнений Национального института рака США, лекарство-ассоциированных проблем и модели «дерева решений».

Результаты: при сравнении затрат на ведение нежелательных реакций в РФ и Бразилии были получены следующие результаты: в РФ оценить «стоимость» реакций можно только для ограниченного числа нозологических групп, которые регламентированы классификацией заболеваний по клинко-статистическим группам; в Бразилии при прогнозировании затрат на ведение нежелательных реакций используется сочетание метода «дерева решений» и метода Дельфи. В РФ стоимость сопровождения реакций третьей степени тяжести по STCAE v. 4.03 и выше составляет от 26849,22 руб. до 26196,37 руб. для Северо-Западного региона (г. Санкт-Петербург). В Бразилии стоимость сопровождения реакций составляет от 13 долларов США (затраты, при развитии лучшего для пациента сценария) до 574 долларов США (затраты, при развитии худшего для пациента сценария), что составляет около 975 и 43000 рублей, соответственно. Внедрение методик, позволяющих прогнозировать развитие и потенциальные исходы нежелательных реакций, а также учёт опыта зарубежных коллег при их моделировании, позволит снизить экономические затраты в РФ на федеральном уровне.

Заключение: для анализа экономической стоимости и дальнейшего прогнозирования требуется совершенствование существующих методологий. Применяемые в РФ модели («дерево решений», классификации заболеваний по группам, модель Маркова) не учитывают временной фактор, соответственно, при планировании анализа потенциальных затрат на НЛР требуется дополнение методов такими инструментами как QALY, YLL, YLD

Ключевые слова: нежелательные лекарственные реакции; фармаконадзор; фармакоэкономика; моделирование; бремя болезни

Список сокращений: АИС – Автоматизированная информационная система; ГТС – Генеральное тарифное соглашение; КПП – Клинико-профильная группа; КСГ – Клинико-статистический группа; ЛП – Лекарственный препарат; ЛС – Лекарственное средство; НЛР – Нежелательная лекарственная реакция; ННР – Непредвиденные нежелательные (лекарственные) реакции; ОРИТ – Отделение реанимации и интенсивной терапии; ПГГ – Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи; СКЗ – Средневзвешенный весовой коэффициент затратноёмкости; СННР – Серьёзные непредвиденные нежелательные (лекарственные) реакции; ФЭК – Фармакоэкономика; DALY – Disability Adjusted Life Year/эквивалент потери 1 года здоровой жизни; DRM – Drug-Related Morbidities/заболевания связанные с приемом лекарственных средств; DRP – Drug Related Problems/проблемы связанные с приемом лекарственных средств; GBD – Global Burden of Disease/глобальное бремя заболевания; HLE – Healthy Life Expectancy/ожидаемая продолжительность здоровой жизни; MedDRA – Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs/Медицинский словарь для регуляторной деятельности; MMR – Maternal Mortality Ratio/коэффициент материнской смертности; NMP – New Medical Problem/новая медицинская проблема; NPS – National Pharmacovigilance System/национальная система фармаконадзора; PCNE – Pharmaceutical Care Network Europe/Европейская сеть фармацевтической опеки; SAR – Serious Adverse Reaction/серьёзные нежелательные (лекарственные) реакции; SOFA – Sequential Organ Failure Assessment/шкала оценки органной недостаточности у пациентов, находящихся на интенсивной терапии; SUS – Sistema Unico de Sau/система здравоохранения Бразилии; SUSAR – Serious Unexpected Serious Adverse Reaction/серьёзные непредвиденные нежелательные (лекарственные) реакции; TF – Treatment Failure/неудача лечения; QALY – Quality-adjusted life year/качество жизни с поправкой на год; UADR – Unexpected Adverse Drug Reaction/непредвиденные нежелательные (лекарственные) реакции; USD – United States dollar/доллар США; YLL – Years of Life Lost/потерянные годы жизни; YLD – Years Lived with Disability/годы жизни связанные с инвалидностью.

Для цитирования: Г.И. Сыраева, А.С. Колбин, А.В. Матвеев, В.С. Панежина. Сравнительный обзор методологий оценки стоимости нежелательных лекарственных реакций в Российской Федерации и Бразилии. *Фармация и фармакология*. 2020;8(5):336-344. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-336-344

© Г.И. Сыраева, А.С. Колбин, А.В. Матвеев, В.С. Панежина, 2020

For citation: G.I. Syraeva, A.S. Kolbin, A.V. Matveev, V.S. Panzhina. Comparative review of methodologies for estimating the cost of adverse drug reactions in the Russian Federation and Brazil. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(5):336-344. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-336-344

COMPARATIVE REVIEW OF METHODOLOGIES FOR ESTIMATING THE COST OF ADVERSE DRUG REACTIONS IN THE RUSSIAN FEDERATION AND BRAZIL

G.I. Syraeva^{1,2}, A.S. Kolbin^{1,3}, A.V. Matveev^{4,5}, V.S. Panezhina²

¹ First St. Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov 6–8, Lev Tolstoy St., St. Petersburg, Russia, 197022

² Research Center "Eco-safety"

65, Yuri Gagarin Ave., St. Petersburg, Russia, 196143

³ Medical Academy named after S.I. Georgievsky (structural unit)

of "Crimean Federal University named after S.I. Vernadsky"

5/7, Lenin Bul., Simferopol, Republic of Crimea, Russia, 295007

⁴ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (RMA CPE)

Bld. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, Russia, 125993

E-mail: syraevagulnara@gmail.com

Received 28 May 2020

Accepted 25 Oct 2020

The aim of the review article was to highlight the methodologies for assessing the financial costs of adverse drug reactions exemplified by the Russian Federation and Brazil.

Materials and methods: for a comparative analysis, materials from open sources were used. The study of the experience of methods used for assessing the burden of adverse drug reactions, was carried out using the system for calculating payments for medical care by clinical-statistical and clinical-profile groups, the methodology for assessing the severity of adverse events of the US National Cancer Institute, drug-associated problems, and "the decision tree" model.

Results. When comparing the costs of ADR management in the Russian Federation and Brazil, the following results have been obtained: in the Russian Federation, the "cost" of reaction can be estimated only for a limited number of nosological groups that are regulated by the classification of diseases by clinical and statistical groups; in Brazil, when predicting the costs of adverse reactions management, the combination of "the decision tree" method and the Delphi method is used. In the Russian Federation, the cost of the 3rd and above severity adverse event (according to CTCAE v. 4.03), varies from 26,849.22 up to 26,196.37 RUB in the North-West region (St. Petersburg). In Brazil, the cost of ADR ranges from 13 USD (the best scenario for the patient) to 574 USD (the worst scenario for the patient), which is about 975 and 43,000 RUB, respectively. The introduction of methods that make it possible to predict the development and potential outcomes of adverse drug reactions, as well as taking into account the experiences of foreign colleagues in their modeling, will reduce economic costs in the Russian Federation at the federal level.

Conclusion: for the economic value analysis and further forecasting, an improvement of existing methodologies is required. The models used in the Russian Federation ("the decision tree", classification of diseases by clinical groups, Markov model) do not take into account the time factor, therefore, when planning the analysis of potential costs for adverse reactions, it is necessary to reinforce the methods with such tools as QALY, YLL, and YLD.

Keywords: adverse drug reactions; pharmacovigilance; pharmacoconomics; modeling; disease burden

Abbreviations: ADRs – Adverse drug reactions; AIS – Automatic information system; CICU – Critical and intensive care unit; ALV – artificial lung ventilation; ARCADE – Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database; AWF – average weight factor; CPG – Clinical profile group; CSG – Clinical statistic group; DALY – Disability Adjusted Life Year; DRM – Drug-Related Morbidities; DRP – Drug Related Problems; GBD – Global Burden of Disease; GTA – General Tariff Agreement; HLE – Healthy Life Expectancy; ICU – intensive care unit; MedDRA – Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs; MMR – Maternal Mortality Ratio; MS – Medical substance; NMP – New Medical Problem; NPS – National Pharmacovigilance System; PCNE – Pharmaceutical Care Network Europe; PE – Pharmacoconomics; PSG – The program of state guarantees of free provision of medical care to citizens; QALY – Quality-adjusted life year; SADR – Serious Adverse Drug Reaction; SAR – Serious Adverse Reaction; SGBP – Program of state guarantees for free provision of medical care to citizens; SOFA – Sequential Organ Failure Assessment; SUS – Sistema Unico de Sau; SUSAR – Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction; TF – Treatment Failure; UADR – Unexpected Adverse Drug Reaction; UAE – Unexpected adverse events; USD – United States dollar; WACIF – Weighted average cost intensity factor; YLL – Years of Life Lost; YLD – Years Lived with Disability.

ВВЕДЕНИЕ

Экономические затраты на лекарственное обеспечение выходят на первый план при планировании бюджета системы здравоохранения [1]. При этом необходимо учитывать не только пользу назначенных лекарств, но потенциальные риски и прогнозируемость развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Всесторонняя оценка соотношения «риск/

польза» при назначении лекарственных препаратов (ЛП) должна включать в себя анализ клинической эффективности, профиля безопасности, потенциальных экономических последствий [2]. Методологически подходы для оценки фармакоэкономических параметров могут быть разнообразными и включают в себя: анализ баз данных об известных НЛР с последующим формированием выводов и рекомендаций

для минимизации потенциальных затрат на сопровождение НЛР; данные клинических исследований с высокой степенью доказательности; результаты клинико-экономических исследований; фармакоэкономический анализ [3].

Нежелательные лекарственные реакции – неблагоприятные и непреднамеренные реакции в ответ на применение или отмену лекарственного средства, назначенного в терапевтических дозах человеку для профилактики, диагностики, терапии или для изменения физиологических функций [4]. Целью постоянного мониторинга НЛР является не только выявление ранее неизвестных медицинских эффектов и потенциальных межлекарственных взаимодействий, но и контроль увеличения частоты возникновения известных НЛР и/или их тяжести, идентификация факторов риска и возможных механизмов, являющихся их причиной, распространение информации, требуемой для совершенствования назначения лекарственных средств [5].

Для всесторонней оценки события, связанного с развитием НЛР, в общемировой и российской практике также учитывают наличие и/или отсутствие критерия(ев) серьезности и оценивают предвиденность события. Соответственно, реакции с учётом вышеуказанного могут быть классифицированы как непредвиденные нежелательные реакции (ННР, Unexpected Adverse Drug Reaction – UADR), серьезные нежелательные реакции (СНР, Serious Adverse Reaction – SAR) и серьезные непредвиденные нежелательные реакции (СННР, Serious Unexpected Serious Adverse Reaction – SUSAR) (Официальный сайт Росздравнадзора, 2020). Сбор данных о НЛР в различных странах осуществляют стереотипно – формируют формы-извещения, которые содержат данные, позволяющие идентифицировать пациента, подозреваемое лекарственное средство (ЛС), описание НЛР, а также информацию об источнике [6].

Согласно информации сотрудников Росздравнадзора, около 30% получаемых ими извещений не содержат минимума необходимых данных для проведения полноценного анализа [8].

Отклонения при проявлении НЛР обусловлены различными особенностями популяции (демографическими, генетическими и пр.). Кроме того, степень проявления НЛР может быть объяснена условиями производства лекарства и его транспортировкой. Все это не позволяет в полной мере экстраполировать имеющиеся зарубежные данные на российскую практику и требует проведения исследований, посвящённых изучению НЛР на территории Российской Федерации.

Система фармаконадзора, которая внедрена в рутинную медицинскую практику на пострегистрационном этапе использования лекарств по всему миру, позволяет аккумулировать и оценивать данные о НЛР [9]. Работа с этими ресурсами направлена на сбор и анализ информации относительно случа-

ев развития нежелательных явлений, не указанных в инструкции по медицинскому применению, СНР, СННР, ННР, особенности межлекарственных взаимодействий. Собранный информацию оценивают специалисты регуляторных органов, зачастую с привлечением экспертных организаций. Базы данных НЛР, которые ведутся ВОЗ, национальными регуляторными органами, аккумулируют информацию о событиях, связанных с безопасностью лекарственных препаратов, например, Vigibase, Eudravigilance, FAERS и др. В Российской Федерации внедрена автоматизированная система (АИС) внесения сведений о НЛР «ФАРМАКОНАДЗОР» [10]. На территории Республики Крым также функционирует региональная база ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database), кумулирующая данные спонтанных сообщений в регионе с 2009 г. [11]. В Латинской Америке (Бразилия) существует своя национальная система фармаконадзора (National Pharmacovigilance System (NPS)), которая функционирует в составе Национального агентства наблюдения за здоровьем Бразилии (National Health Surveillance Agency; ANVISA) [12].

Вне зависимости от типа локальной системы фармаконадзора и оценки фармакобезопасности, полученные данные позволяют сделать предварительный вывод относительно профиля безопасности и эффективности ЛС. Однако, система репортирования с использованием карт-извещений не учитывает временной фактор при развитии НЛР, не позволяет оценить фармакоэкономические затраты при ведении конкретной НЛР, в том числе не прямые затраты и не позволяет делать прогнозы в отношении развития НЛР.

Поэтому **ЦЕЛЬЮ** данной статьи авторы определили рассмотрение используемых методологий оценок финансовых затрат на сопровождение нежелательных лекарственных реакций, а в качестве примера были выбраны Российская Федерация и Бразилия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Затраты на НЛР необходимо учитывать комплексно, то есть принимать во внимание целый ряд проблем, ассоциированных с НЛР. Для этого может быть использован ряд фармакоэкономических (ФЭК) методологических подходов. Основные этапы анализа, при этом, можно разделить на два больших блока (направления): фармакоэкономический и фармакоарифметический. В первом после оценки экономической, клинической составляющей и их синтеза, оценивают устойчивость результатов, проводят анализ чувствительности, после чего формируют выводы и дают рекомендации, ориентированные на принятие решений в сфере здравоохранения. Во втором блоке проводят оценку экономической составляющей (затраты на фармакотерапию), и после оценки устойчивости результатов и чувствительности, формируют выводы, но в отличие от первого направления, они

не являются приоритетными в принятии решений для всей системы охраны здоровья населения.

Для оценки «стоимости» НЛР очевидно требуется более систематизированный подход, с оценкой возможных исходов и детальной маршрутизацией пациента. Судьбу (маршрут) пациента в ФЭК моделях можно обрисовать как с использованием модели «дерева решений» (decision tree), так и прибегая к модели Маркова (или же комбинации этих двух методов). Все три подхода имеют определенные преимущества и недостатки. Так, модель «дерева решений» рассматривает состояние системы (в данном случае – пациента) на входе и на выходе, и конечное состояние, т.е. выход из модели определяется суммой изначально заданных событий, развивающихся последовательно и имеющих определённую степень вероятности возникновения. При заключительной оценке ряд факторов, например, временной, исключаются. В отличие от моделей типа «дерево решений», рассматривающей состояние системы на входе и на выходе, Марковские модели (рис. 1) учитывают вероятность перехода системы из одного своего состояния в другое в течение т.н. Марковского цикла, т.е. заданного временного интервала [13, 14].

На рисунке 1 представлен граф возможной в нашем случае модели Маркова. Представлены несколько состояний пациента: «Здоровье», «НЛР», «Смерть» и известна «Болезнь», а также вероятности перехода из одного состояния в другое (P_x) на протяжении заданного временного отрезка. Данный марковский цикл может быть расширен за счет добавления дополнительных состояний. Длительность и кратность циклов зависит от конкретной клинической ситуации,

а учёт дополнительных факторов при построении модели позволяет оценивать прогнозы более точно [14].

Описанные выше модели изначально разрабатывались для прогнозирования исходов инфекционных заболеваний. Впоследствии эти методологии с успехом стали применять при фармакоэкономическом моделировании исходов различных терапевтических и хирургических нозологий, а также при оценке эффективности медицинских технологий. Соответственно, подобные алгоритмы моделирования можно экстраполировать на прогнозирование и течение НЛР, используя существующие базы данных с указаниями частоты и качества исходов.

При проведении оценки стоимости НЛР целесообразным представляется использование европейской системы DRP PCNE (Drug Related Problems; DRP, PCNE; Pharmaceutical Care Network Europe), позволяющей систематизировать события, связанные с вопросами фармакобезопасности в валидированных картах-извещениях. Версии системы PCNE регулярно обновляются, путем периодического пересмотра рабочей группой специалистов. В основе подхода PCNE лежит кодирование проблем по нескольким категориям: проблем, причин, вмешательств и исходов, которые в свою очередь разделяются на подкатегории [11, 15, 16]. Необходимо принимать во внимание и тот факт, что моделирование, направленное именно на оценку экономических затрат при оценке «глобального бремени заболевания» (Global Burden of Disease, GBD), также требует учесть такие показатели как соотношение «затраты/полезность», анализ «влияния на бюджет», а также дисконтирование при временном горизонте планирования более одного года.

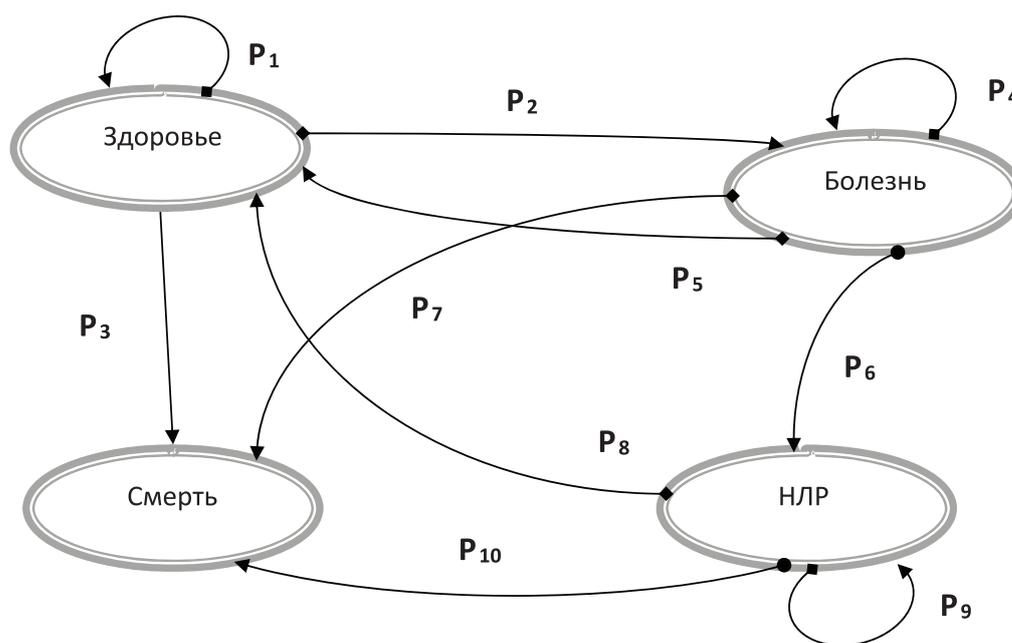


Рисунок 1 – Пример возможного Марковского цикла, где P_x – вероятности перехода одного события в другое

Таблица 1 – Стоимость нежелательных лекарственных реакций на 2019 год, рассчитанная на основе КСГ

Нежелательные явления	Затраты при терапии лекарственным препаратом А, НЛР ≥ 3 ст. (руб.)	Затраты при терапии лекарственным препаратом Б, НЛР ≥ 3 ст. (руб.)
ГТС Санкт-Петербурга	26 849,22	26 196,37
Базовая ставка ПГГ	36 790,16	35 593,73
Федеральные КСГ	70 613,19	76 218,45

Примечание: ГТС – Генеральное тарифное соглашение; ПГГ – Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи; КСГ – клиничко-статистическая группа; НЛР – нежелательная лекарственная реакция

Таблица 2 – Результаты экспертной оценки стоимости НЛР при развитии различных сценариев по данным G.de Freitas, 2018 [19]

Исход	Основной анализ		Затраты при развитии лучшего сценария		Затраты при развитии худшего сценария	
	Стоимость затрат (USD)		Стоимость затрат (USD)		Стоимость затрат (USD)	
Без назначения дополнительного лечения	Посещение врача и первичное назначение ЛС	28	Первичное назначение ЛС	13	Посещение врача и первичное назначение ЛС	28
Назначено дополнительное лечение	Посещение врача и первичное назначение ЛС + назначение дополнительного ЛС	42	Первичное назначение ЛС + дополнительный лекарственный препарат	27	Посещение врача и первичное назначение ЛС + дополнительная консультация врача + назначение дополнительного ЛС	57
Требуется консультация специалиста	Посещение врача и первичное назначение ЛС + дополнительная консультация врача + назначение дополнительного ЛС	71	Посещение врача и первичное назначение ЛС	28	Консультация узкого специалиста и первичное назначение ЛС + консультация узкого специалиста + назначение дополнительного ЛС	86
Требуется оказание неотложной помощи	Посещение врача и первичное назначение ЛС + 2 дня нахождения в стационаре	86	Посещение врача и первичное назначение ЛС + 1 дня нахождения в отделении реанимации (ОРИТ)	43	Посещение врача и первичное назначение ЛС + 5 дней нахождения в стационаре	173
Госпитализация или продление госпитализации	Посещение врача и первичное назначение ЛС + 6 дней нахождения в стационаре	374	Посещение врача и первичное назначение ЛС + 3 дня нахождения в стационаре	186	Посещение врача и первичное назначение ЛС + 9 дней нахождения в стационаре	574
Долгосрочное наблюдение в медицинском учреждении	Посещение врача и первичное назначение ЛС + 30 дней нахождения в стационаре	2715	Посещение врача и первичное назначение ЛС + 10 дней нахождения в ОРИТ	1418	Посещение врача и первичное назначение ЛС + 30 дней нахождения в ОРИТ	4191
Смерть	Посещение врача и первичное назначение ЛС	374	Посещение врача и первичное назначение ЛС	101	Посещение врача и первичное назначение ЛС	480

Примечание: USD – доллар США; ЛС – лекарственное средство; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

Для учёта временного фактора могут использоваться следующие показатели: смертность, коэффициент материнской смертности (Maternal Mortality Ratio, MMR), годы, связанные с инвалидностью (Years Lived with Disability, YLD), потерянные годы жизни (Years of Life Lost, YLL), ожидаемая продолжительность здоровой жизни (Healthy Life Expectancy, HLE),

эквивалент потери 1 года здоровой жизни (Disability Adjusted Life Year, DALY) и др. [17].

Как видно из описания способов сбора информации относительно НЛР, данные методологии не подразумевают оценки временного фактора, в связи с чем прогнозирование «бремени» НЛР на территории РФ имеет ряд ограничений. Для оценки экономиче-

ских затрат должны учитываться траты на диагностику, лечение, удлинение госпитализации, которые требуются в отношении конкретной нозологии, что также применимо и к НЛР. Помимо этого, также следует принимать во внимание не прямые (косвенные) затраты связаны с пропуском рабочих дней, инвалидизацией, снижением качества жизни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На федеральном уровне в Российской Федерации ведётся единая база данных о развитии НЛР. Внесение информации осуществляют на основании Федерального закона от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ (ред. от 03.04.2020 г.) «Об обращении лекарственных средств», статья 64 «Фармаконадзор»[®]. Кодирование НЛР в автоматизированной информативной системе Росздравнадзора (АИС РЗН) с апреля 2019 года происходит с использованием классификатора MedDRA (Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs) с указанием системно-органный класса возникшей реакции. Кроме того, указываются контактно лицо, которое предоставило информацию, международное непатентованное наименование, которое вызвало НЛР, его дозировка, даты начала и окончания, степень достоверности причинно-следственной связи события с применением лекарственного препарата, вносятся данные о сопутствующей терапии, пробы с повторным назначением (re-challenge) и отменой подозреваемого препарата (если применимо). Также, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, минимальный объем информации, который необходимо репортировать, включает в себя тяжесть НЛР и наличие/отсутствие критерия(ев) серьезности.

С 2013 года в РФ внедрена система расчёта оплаты медицинской помощи из средств обязательного медицинского страхования путем классификации заболеваний по т.н. «клинико-статистическим группам», которые представляют группы заболеваний, относящихся к одному профилю медицинской помощи и сходных по используемым методам диагностики и лечения пациентов, а также средней ресурсоемкости (стоимость, структура затрат и набор используемых ресурсов). Также для расчетов может использоваться такое понятие как «клинико-профильная группа» (КПГ) – группа КСГ и (или) отдельных заболеваний, объединенных одним профилем медицинской помощи» [19]. В группу КПГ включили те состояния, которые требуют госпитализации в стационар, для них также были выработаны тарифы для оценки осложнений фармакотерапии.

Формирование таких групп осуществляют на основе таких параметров, определяющих относительную емкость затрат лечения, как: диагноз, тип используемой медицинской технологии или вмешательства, возраст больного, пол, сопутствующая патология или осложнения основного заболевания, продолжительность и схема лечения, при необходи-

мости – длительность пребывания на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) а также результаты оценки состояния пациента по клиническим шкалам (например, шкале оценки органной недостаточности у пациентов, находящихся на интенсивной терапии (Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), шкале реабилитационной маршрутизации и др.). Средневзвешенный весовой коэффициент затратноемкости (СКЗ) рассчитывают по заданной формуле, после чего учитывают количество случаев за предыдущий год и планируют какое количество подобных случаев ожидается в следующем году. Размер финансового обеспечения медицинской организации по каждой КСГ или КПГ рассчитывают как сумму стоимости всех случаев госпитализации в стационаре.

В таблице 1, в соответствии с данными за 2019 год, представлена стоимость НЛР 3 степени тяжести по классификации STCAE v. 4.03 в медицинских учреждениях г. Санкт-Петербург.

Следует отметить, что в РФ единая методология оценки стоимости НЛР не разработана. Как правило, результаты наблюдательных исследований и/или данные баз данных подвергают анализу со стороны экспертной группы, которая интерпретирует результаты на основании своей оценки.

Таким образом, стандартизированного подхода к оценке фармакоэкономических затрат в связи с развитием НЛР в РФ до настоящего момента не разработано. Существующие методологии применимы лишь к ограниченному числу нозологических форм, и только к тем событиям, которые требуют стационарного наблюдения. Следовательно, учесть временной фактор и не прямые затраты здравоохранения, спровоцированные НЛР, нельзя. Кроме того, экстраполирование результатов даже при гипотетическом планировании может быть затруднительно ввиду того, что в фармаконадзоре и фармакоэкономике используют разные системы кодирования клинических проявлений и заболеваний (MedDRA, МКБ 10).

В системе здравоохранения некоторых стран Южной Америки, например, Бразилии (для которой подход к оценке бремени хорошо представлен в литературе), используют другой подход, использующий концепцию DRP, т.е. систему, оценивающую все неблагоприятные с медицинской точки события, вызванные неэффективной фармакотерапией и/или несоблюдением рекомендуемых методов лечения. Так, в Бразильской системе здравоохранения SUS (Sistema Unico de Saude – Система Здравоохранения Бразилии) при оценке DRP применяют методологию, изначально разработанную Jonson и Butman, которая базируется на модели «дерева решений», представляющей возможные клинические исходы и прямые экономические затраты. При этом, прямые экономические затраты также учитывают развитие «новых заболеваний», связанных с применением лекарственной терапии (Drug-Related Morbidities; DRM).

Расходы могут быть прямыми, т.е. непосредственные расходы на устранение НЛР, и косвенными (как-то: потерянные рабочие дни, период сниженной работоспособности) [19, 20]. Модель оценивает НЛР на основании 8 базовых характеристик: нелеченое клиническое состояние, неправильный выбор лекарств, субтерапевтическая доза, отказ от приема лекарств, передозировка, развитие НЛР, лекарственные взаимодействия и употребление лекарственных препаратов без соответствующих показаний. Дальнейшее моделирование подразумевает анализ вероятностей и затрат, связанных со следующими терапевтическими результатами: 1) нет необходимости в дополнительном лечении, 2) дополнительное лечение, 3) посещение врача (направление к врачу-специалисту), 4) посещение отделения неотложной помощи – пребывание в больнице менее 24 часов, 5) госпитализация или госпитализация – пребывание в больнице более 24 часов, 6) длительное лечение или предварительная госпитализация – минимальное пребывание в 30 дней в больнице или госпитализация в отделении интенсивной терапии и 7) смерть.

Далее, при анализе события, «дерево решений» может быть представлено несколькими ветвями. В первой ветви «оптимального результата» DRM разделены на три оси взаимоисключающих последовательных негативных событий: 1) неудача лечения (Treatment Failure; TF), 2) новая медицинская проблема (New Medical Problem; NMP) и 3) сочетание новых медицинских проблем и неудачи лечения (NMP/TF). Новая медицинская проблема (NMP) представляет собой эффекты, превосходящие желаемые при фармакотерапии (или нежелательные эффекты фармакотерапии), включая НЛР, зависимость и передозировку. Неудача лечения (TF), включает недостаточные терапевтические эффекты, возникающие из-за неправильного выбора лечения или выбора доз, межлекарственного взаимодействия, взаимодействия лекарственного препарата с пищей, некорректности назначения ЛС, ошибок в приеме лекарств, ненужного использования лекарств и недостаточного соблюдения схемы применения лекарственного средства. Вторая часть «дерева решений» оценивает предполагаемую долю DRM, а третья часть состоит из клинических отрицательных результатов, полученных в результате предыдущих DRM (NMP, TF и NMP/TF) [19, 20].

Ветви дерева взаимоисключающие, следовательно, оценка должна представлять наихудший возможный результат для пациента. Например, пациент, который госпитализирован из-за DRM, вероятно, уже был консультирован на предмет корректировки схемы в лечении в предыдущие консультации со стороны медицинского сотрудника, тем не менее, этот пациент должен быть распределен среди тех, кто был «госпитализирован» и не должен учитываться в других ответвлениях («дополнительное лечение» или «направление к специалисту»).

Метод был усовершенствован посредством привлечения клинических экспертов с применением методики Дельфи, состоящей из двух этапов. На первом этапе модель может быть представлена клиническим экспертам, каждый из которых оценивает вероятности развития описанных выше результатов в соответствии с собственным практическим и клиническим опытом. На втором этапе клинические эксперты знакомятся с прогнозами всех остальных участников. Если прогноз какого-то конкретного медицинского эксперта отличается, он поясняет свою позицию для достижения консенсуса [21].

В качестве примера можно привести оценку стоимости НЛР, проведенную в одном из стационаров в соответствии с описанной выше методологией de Freitas с соавт. [20]. В качестве экспертов были привлечены 48 врачей-специалистов, из которых 44 были клиническими фармакологами. Результаты оценки стоимости НЛР при развитии различных сценариев, рассчитанные авторами, предоставлены в табл. 2.

Следует отметить, что данное исследование является репрезентативным для 36% населения Бразилии [21]. С помощью группы клинических экспертов было установлено, что более половины (59%) пациентов имели DRM при использовании хотя бы одного лекарства после посещения медицинской организации/приёма у сертифицированного врача-специалиста. Исследования также демонстрируют, что при амбулаторном визите пациента, в результате выписывают рецепт как минимум на один ЛС. Эта оценка совместима с другими бразильскими и мировыми данными, которые указывают, что от 50% до 86% консультаций приводят к назначению лекарственных средств [22]. На основании модели «дерева решений» и экспертной оценки, средние стоимости различных НЛР при прогнозировании были следующими: NMP, TF и соотношение NMP/TF составили 216 USD, 240 USD и 282 USD, соответственно. Результаты показывают, что среди тех пациентов, которым оказана амбулаторная помощь и которые получали хотя бы одно лекарство, 19,5%, 26,8% и 13% имели соответственно NMP, TF и NMP/TF. Эти данные сопоставимы с другими исследованиями, в которых использовался тот же метод (NMP, 10,3%, 28,7%; TF, 16,0%, 23,4%; и NMP/TF, 6,5%, 14,0%). Стоимость медицинского обслуживания пациента, у которого развилась НЛР составляла 155 USD. Среднегодовые затраты здравоохранения Бразилии на обслуживание НЛР колеблются в диапазоне от 9,1 миллиардов USD до 27,2 миллиардов USD (диапазон указан при лучшем и худшем сценариях соответственно). Из этих затрат 3 миллиарда USD будут потрачены на первичную госпитализацию, 10,8 миллиардов USD – на продление госпитализации, которая будет являться основным осложнением НЛР. Дополнительные консультации специалистов, а также нахождение пациентов в ОПИТ будут стоить 2 миллиарда USD и 900 миллионов USD соответственно [19–21].

Объяснение причин вышеупомянутых проблем заключается в неудачах, связанных с мониторингом лечения, трудностями, связанными с терапевтической приверженностью или приемом лекарств, а также вопросы, связанные с выбором или назначением лекарств. По оценкам экспертов, от 53% до 60% новых медицинских проблем (NMP) и неудач лечения (TF) можно было бы избежать, если бы пациенты, находящиеся на амбулаторном лечении, получали услуги по оказанию фармацевтической помощи.

Существующие литературные данные подтверждают, что НЛР являются актуальной проблемой современной фармакоэкономики. К сожалению, существующие системы фармаконадзора не могут решить ряд проблем, а именно – низкую активность исследователей в отношении выявления НЛР, регистрации и передачи сведений о НЛР, низкую осведомленность населения о потенциальном риске развития НЛР, низкое качество отправляемый спонтанных сообщений и пр.

Одним из приоритетных направлений системы российского здравоохранения последних нескольких лет является контроль эффективности, безопасности и качества лекарственных препаратов, применяющихся на различных этапах клинико-диагностического процесса. Опыт бразильской системы оценки фармакобезопасности демонстрирует, что внедрение системы консультирования фармакологом/клиническим фармакологом перед назначением лекарственного средства в конкретной клинической ситуации является экономически эффективными. Несоответствующие рецепты и отсутствие контроля за пациентами являются наиболее распространенными причинами развития НЛР. Новые заболевания и ухудшение существующих состояний, требующие госпитализации, связанные с приемом лекарств, зачастую можно было бы избежать.

Большинство НЛР объясняются нарушениями в коммуникации (между пациентами, лицами, осуществляющих уход, и медицинскими работниками), неудовлетворительным соблюдением режима лечения и отсутствием знаний о ЛС, об их дозировках, режимах приема и потенциальных межлекарственных взаимодействиях. Ведущей задачей для медицинских работников, является всестороннее консультирование пациентов в отношении назначаемого ЛС.

Достаточные знания специалистов здравоохранения в области фармакобезопасности позволят им снизить частоту серьезных непредвиденных проявлений лекарственных реакций, а также предотвращать связанные с применением ЛС состояния.

Всесторонний анализ информации, связанной с вопросами фармакобезопасности может стать эффективным экономическим инструментом для оптимизации расходов в системе здравоохранения. При оценке экономических затрат можно использовать различные методологии моделирования либо их комбинации, однако при прогнозировании важно учитывать не только прямые и косвенные затраты, но также и исходы НЛР, которые в свою очередь, могут серьезно повлиять на дальнейшее качество жизни. Методики учета экономической оценки НЛР практически не используются в российской практике, за исключением классификации заболеваний по КСГ/КПГ для расчёта оплаты медицинской помощи из средств обязательного медицинского страхования. В целом, количество исследований по данному вопросу ограничено и требует активной разработки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применяемые в РФ модели анализа экономической стоимости и дальнейшего прогнозирования затрат, в отличие от бразильского подхода, не учитывают временной фактор, соответственно, при планировании анализа потенциальных затрат на НЛР требуется дополнение методов такими инструментами как QALY, YLL, YLD и пр.

Внедрение в российскую рутинную медицинскую практику методик оценки экономического бремени НЛР позволит снизить прямые и непрямые затраты, связанные с осложнениями фармакотерапии. Как показал обзор бразильской практики, анализ экономической целесообразности назначения того или иного лекарственного средства также должен подвергаться критическому анализу, а окончательное же решение должно приниматься коллегиально с привлечением врача-клинического фармаколога. Такой подход позволит не только спрогнозировать затраты на медицинские вмешательства, но и учесть потенциальные издержки на модификацию фармакотерапии по причине развития потенциальных НЛР.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Данная работа не имела финансирования от сторонних организаций.

ВКЛАД АВТОРОВ

Сыраева Г.И. – проведение литературного поиска, написание исходного текста статьи, резюме;
Колбин А.С. – формирование цели и задач исследования, редакция текста;
Матвеев А.В. – редакция статьи, подготовка англоязычного текста, подготовка иллюстраций;
Панежина В.С. – проведение литературного поиска, подготовка раздела «Материалы и методы»;

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Варпаева И.А., Лапшина С.А. Современные тенденции дифференцированного ценообразования в аптечной сети // Финансовая аналитика: проблемы и решения. – 2014. – № 40. – С. 22–34.
2. Енгальчева Г.Н., Сюбаев Р.Д., Горячев Д.В. Исследования фармакологической безопасности лекарственных средств: экспертная оценка полученных результатов // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2017. – Т. 7. – № 2. – С. 92–96. DOI: 10.30895/1991-2919-2017-7-2-92-97.
3. Гомон Ю.М., Колбин С.А., Мазуренко С.О., Иванов И.Г. Принципы проведения клинико-экономического анализа антимикробных препаратов // Качественная клиническая практика. – 2019. – № 2. – С. 35–44. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10071.
4. Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза [Электронный ресурс]. URL: http://www.eurasiancommission.org/ru/act/techreg/deptexreg/oo/Documents/Надлежащая_практика_фармаконадзора_ред_20141106_на_сайт.pdf (дата обращения: 11.09.2020)
5. Глаголев С.В., Горелов К.В., Чижова Д.А. Российский фармаконадзор в условиях нового регулирования – итоги двух лет и перспективы // Ремедиум. Журнал о рынке лекарств и медицинской техники. – 2019. – № 3. – С. 8–14. DOI:10.21518/1561-5936-2019-3-8-14.
6. Ассоциация организаций по клиническим исследованиям [Электронный ресурс]. URL: http://acto-russia.org/files/АСТО_open_letter.pdf (дата обращения: 1.01.2020).
7. Шубникова Е.В., Дармостукова М.А., Букатина Т.М., Каперко Д.А., Вельц Н.Ю., Казаков А.С., Снегирева И.И., Журавлева Е.О., Кутехова Г.В. О зарегистрированных в постмаркетинговый период нежелательных реакциях лекарственных средств // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2019. – Т. 7. – №1. – С. 15–22. DOI: 10.30895/2312-7821-2019-7-1-15-22.
8. Хосева Е.Н., Морозова Т.Е. Проблемные аспекты развития системы фармаконадзора в Российской Федерации на современном этапе (обзор) // Качественная клиническая практика. – 2013. – №3. – С. 40–45.
9. Колбин А.С. [и др.]. Фармаконадзор / А.С. Колбин, С.К. Зырянов, Д.Ю. Белоусов, Л.И. Логиновская, О.А. Карпенко, А.В. Матвеев [и др.]. Москва: ОКИ: Буки-Веди. – 2019. – 248 с.
10. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. Электронные сервисы. Автоматизированная система «Фармаконадзор» [Электронный ресурс]. URL: http://www.roszdravnadzor.ru/services/npr_ais (дата обращения: 11.09.2020)
11. Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А., Коряева Е.И. Применение системы проблем, связанных с лекарственными препаратами (Drug-Related Problems), на примере группы нестероидных противовоспалительных средств // Фармация и фармакология. – 2019. – Т. 7. – №4. – С. 215–223. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-4-215-223.
12. The Brazilian Health Surveillance Agency (ANVISA) [Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/WA_1.pdf (дата обращения: 11.09.2020)
13. Briggs A., Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation // Pharmacoeconomics. – 1998. – Vol. 13. – No.4. – P. 397–409. DOI: 10.2165/00019053-199813040-00003.
14. Куликов А.Ю., Нгуен Т.Т., Тихомирова А.В. Методология моделирования в фармакоэкономике // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2011. – №4. – С. 8–15.
15. Eichenberger P.M., Lampert M.L., Kahmann I.V., van Mil J.W., Hersberger K.E. Classification of drug-related problems with new prescriptions using a modified PCNE classification system // Pharm World Sci. – 2010. – Vol. 32. – No.3. – P. 362–72. DOI: 10.1007/s11096-010-9377-x.
16. Зименковский А.Б., Рывак Т.Б., Ханьк Л.Н. Концепция DRP как часть философии рациональной фармакотерапии, интегрированной с системой фармацевтической опеки // Клиническая фармация, фармакотерапия и медицинская стандартизация. – 2011. – № 1–2. – С. 23–31.
17. The global burden of disease study 2019. The Lancet Special Issue [Электронный ресурс]. URL: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/issue/vol396no10258/PIIS0140-6736\(20\)X0042-0](https://www.thelancet.com/journals/lancet/issue/vol396no10258/PIIS0140-6736(20)X0042-0) (дата обращения: 11.09.2020)
18. Гомон Ю.М., Колбин А.С., Бурбелло А.Т. Фармакоэкономические аспекты нежелательных побочных реакций лекарственных средств // Клиническая фармакология и терапия. – 2011. – № 1. – С. 81–85.
19. de Freitas G.R. M, Neyeloff J.L., Balbinotto Neto G., Heineck I. Drug-Related Morbidity in Brazil: A Cost-of-Illness Model // Value Health Reg Issues. – 2018. – No.17. – P. 150–157. DOI: 10.1016/j.vhri.2018.07.002.
20. Paula Pereda A.C.D.B., Guidetti B. Economic Burden of Diabetes mellitus in Brazil // Working Papers, Department of Economics of University of São Paulo (FEA-USP). – 2019. – P. 32–37.
21. Rocha K.S.S., Cerqueira Santos S., Boaventura T.C., de Araújo D.C.S.A., Silvestre S.S., de Lyra Júnior D.P. Development and content validation of an instrument to support pharmaceutical counselling for dispensing of prescribed medicines // J Eval Clin Pract. – 2020. – No.26. – P. 134–141. DOI:10.1111/jep.13102.
22. Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Комкова Н.А. Назначение лекарственных средств не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label). Возможные причины, виды и последствия. Правовое регулирование в Российской Федерации // РФК. – 2017. – Т. 13. – №5. – С. 667–673. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-667-674.

АВТОРЫ

Сыраева Гульнара Ислямовна – клинический фармаколог, руководитель отдела контроля и обеспечения качества клинических исследований в ООО «НИЦ Эко-безопасность», аспирант кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-6635-9786. E-mail: syraevagulnara@gmail.com

Колбин Алексей Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика

И.П. Павлова» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1919-2909. E-mail: alex.kolbin@mail.ru

Матвеев Александр Васильевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; доцент кафедры клинической фармакологии терапии «РМАПО». ORCID ID: 0000-0002-6636-3950. E-mail: avmcsmu@gmail.com

Панезина Вера Сергеевна – врач-терапевт, врач функциональной диагностики в ООО «НИЦ Эко-безопасность». ORCID ID: 0000-0002-5602-5536. E-mail: panezhina.doc@gmail.ru