

# **ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ К В-ЛИМФОЦИТАМ (РИТУКСИМАБ)**

Л.Н. Геллер<sup>1</sup>, В.С. Осипов<sup>1</sup>, А.Н. Калягин<sup>1,2</sup>, О.В. Антипова<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра управления и экономики фармации, зав. — д.ф.н., проф. Л.Н. Геллер, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. — д.м.н., проф. Ю.А. Горяев; <sup>2</sup>МУЗ «Клиническая больница №1 г. Иркутска», гл. врач — Л.А. Павлюк)

**Резюме.** С целью оценки фармакоэкономической эффективности применения инновационных методов терапии ревматоидного артрита изучено применение моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) и традиционных базисных противовоспалительных препаратов. Установлено, что показатель стоимости болезни (СОИ) в группе больных, получавших ритуксимаб (n=23) составил 18301485,26, а в группе больных получавших традиционную терапию (n=150) — 1676644,6 руб. В то же время на фоне использования ритуксимаба отмечено существенное более высокое качество жизни, снижение значения индексов DAS28, BAII и HAQ и СОЭ. Результаты проведенного исследования позволили разработать организационно-методический подход, доказывающий целесообразность использования в фармакотерапии ревматоидного артрита препарата ритуксимаб.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, ритуксимаб, фармакоэкономический анализ.

## **PHARMACOECONOMICAL ESTIMATE OF MEDICAL THERAPY OF RHEUMATOID ARTHRITIS WITH USE OF MONOCLONAL ANTIBODIES TO B-LYMPHOCYTES (RITYCSIMAB)**

L.N. Geller<sup>1</sup>, V.S. Osipov<sup>1</sup>, A.N. Kalyagin<sup>1,2</sup>, O.V. Antipova<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University, <sup>2</sup>Irkutsk Municipal Clinical Hospital N1)

**Summary.** With the purpose to estimate pharmacoeconomic efficacy of use of innovative methods of the therapy of rheumatoid arthritis the use of monoclonal antibodies to  $\beta$ -lymphocytes (rituximab) and traditional basic antiinflammatory preparations has been studied. It has been established that index of cost of disease in the group of patients taking rituximab (n=23) amounted to 18301485,26, but in the group, taking traditional therapy (n=150) — 1676644,6 rubls. At the same time it was established that on the background of taking rituximab more higher level of life quality, decrease of significance of indexes DAS28, BAII, HAQ and ESR were noted. The results of investigation conducted allowed to develop organizational methodical approach, proving expedience of use of preparation rituximab in pharmacotherapy of rheumatoid arthritis.

**Key words:** rheumatoid arthritis, rituximab, pharmacoeconomical analysis.

Ревматоидный артрит относится к наиболее распространенным и наиболее тяжелым из воспалительных заболеваний суставов. К кардинальным признакам ревматоидного артрита относится неуклонно прогрессирующее эрозивное поражение суставов, приводящее к инвалидности и снижению качества и продолжительности жизни. Учитывая тот факт, что на данном этапе ревматоидный артрит несёт очень тяжелые социальные последствия, ведётся поиск путей замедления прогрессирования патологических процессов в организме и улучшение качества жизни таких пациентов. К сожалению, классическая терапия в большинстве случаев не оказывает должного эффекта. Поэтому поиск более эффективных, инновационных методов лечения стоит очень остро. Одним из перспективных направлений является разработка и внедрение в клиническую практику лекарственных средств (ЛС) группы биологических агентов. Полученные с помощью биотехнологии такие ЛС обладают способностью избирательно действовать на отдельные звенья патологического процесса ревматоидного артрита. Одним из подобных ЛС является химерное анти CD20 моноклональное антитело, получившее название ритуксимаб (МабТера).

Цель нашего исследования заключалась в том, чтобы на примере моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб), изучить возможность использования и провести фармакоэкономическую оценку инновационных методов лекарственной терапии ревматоидного артрита.

### **Материалы и методы**

Методами исследования послужили: анализ первичной медицинской документации (историй болезни), фармакоэкономический анализ, статистическая обработка полученных результатов, параметрическими и непараметрическими методами.

На первом этапе исследования нами был произведен анализ существующей тактики фармакотерапии ревматоидного артрита. Для решения поставленной

задачи нами был проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт пациентов, проходивших лечение в Иркутском городском ревматологическом центре МУЗ «Клинической больницы №1 г. Иркутска» с 2006 по 2008 гг. В ходе исследования методом случайной выборки было обработано 150 историй болезней пациентов с диагнозами: ревматоидный артрит. Эти пациенты составили группу А, в которую вошли 138 (92%) женщин и 12 (8%) мужчин, средний возраст составил 57,48 года.

В ходе изучения была выявлена номенклатура ЛС, применяемых для лечения ревматоидного артрита, установлена ценовая составляющая фармакотерапии с использованием АВС-анализ.

### **Результаты и обсуждение**

Региональная номенклатура ЛС, применяемых для лечения ревматоидного артрита, включает 19 наименований. Из них 6 имеют общее генерическое название. При этом под общим генерическим именем значится два торговых наименования. Как показали полученные результаты, наиболее часто назначаемыми ЛС в этой схеме лечения являются дипроспан (120 назначений), а так же диклофенак в различных формах (181 назначение) и метотрексат (109 назначений). Анализ ценовой доступности показал, что наиболее дорогим ЛС применяемым для лечения является арав (4431,26 руб.), а наиболее дешевым — фолиевая кислота (35,08 руб.). В результате наибольшая стоимость курса фармакотерапии наблюдается при использовании аравы (2363-34 руб.), а наименьшая — азатиоприна (7-26 руб.). В целом комплексная фармакотерапия достигает наибольшей величин при использовании дипроспан (29661,6 руб.), а наименьшая — азатиоприн (72-62 руб.). Полученные результаты подтверждены данными проведенного АВС-анализа. В группу А вошли такие дорогостоящие ЛС как дипроспан, на долю которого приходится 28%, диклофенак на долю которого приходится 15,67% и арав на долю которой приходится 13,42%.

Повышение качества жизни больных ревматоидным артритом требует инновационных подходов. В этой связи нами осуществлён анализ инновационной фармакотерапии ревматоидного артрита с применением ритуксимаба. В ходе исследования нами было обработано 23 индивидуальные регистрационные карты пациентов, получавших ритуксимаб. Эти пациенты составили группу Б, в которую вошли 21 женщин (91,3%) и двое мужчин (8,7%), средний возраст пациентов составил 49,96 года. Товарная номенклатура ЛС, применяемых для лечения больных группы Б включает 12 наименований. Из них 6 имеют общее генерическое название. При этом под общим генерическим именем значатся 2 торговых наименования. Наиболее назначаемым ЛС в данной схеме лечения является мабтера (60 назначений), а так же метотрексат (18 назначений) и диклофенак (15 назначений). Проведение АВС-анализа подтвердило, что в данной схеме лечения подавляющий процент прямых затрат на осуществление фармакотерапии связано с ЛС ритуксимаб (99,3%). Данное обстоятельство обусловлено высокой стоимостью инновационного ЛС. Остальные ЛС, входящие в схему лечения, являются менее дорогостоящими. Среди них на первом месте по затратам стоит ЛС арав (0,33% от общих затрат), затем мелоксикам и мовалис у которых соответственно доля затрат составляет 0,07% и 0,06%.

После анализа отдельных схем терапии ревматоидного артрита в целом, нами был произведён их сравнительный фармакоэкономический анализ.

Расчёт экономического эффекта при лечении ритуксимабом производился по формуле:

$$E_f = \frac{T_f}{T_a}, \text{ (ф.1), или } E_f \% = 100\% - \frac{1}{E_f} \times 100\%, \text{ (ф.2)}$$

где:

$E_f$  — показатель экономического эффекта

$T_a$  — тариф.

Тариф рассчитывался по формуле (1):

$$T = \frac{COI_1 + COI_2 + \dots + COI_n}{N}, \text{ (ф.3)}$$

где:

$COI$  — показатели стоимости болезни у 1, 2 ... n пациента,

$N$  — число пациентов, принятых в расчёт

$COI$  рассчитывается по формуле:

$$COI = DC + IC + S_{к.д.}, \text{ (ф.4)}$$

где:

$COI$  — показатель стоимости болезни

$DC$  — прямые затраты, связанные с покрытием расходов на ЛС

$IC$  — косвенные затраты, связанные с введением ЛС больному

$S_{к.д.}$  — затраты, связанные с проживанием больного в клинике

$COI$  для пациентов в группе А составил 1676644,6, тариф 11177,6.

$COI$  для пациентов в группе Б составил 18301485,26, тариф 795716,75

$E_f$  составил 0,014

Значение экономического эффекта составило: —7018,85%

Казалось бы, что экономическая эффективность инновационной тактики низкая. Вместе с тем отдалённые результаты лечения свидетельствуют о повышении качества жизни этих пациентов. Об этом красноречиво свидетельствует такой показатель как  $HAQ$ . Этот показатель характеризует улучшение функциональных способностей пациентов, а следовательно и увеличение их социального статуса. Представляет собой опросник состояния здоровья, в котором представлено 20 показателей, отражающих необходимые ежедневные манипуляции.

Для обоснования целесообразности назначения ритуксимаба на следующем этапе исследования было проведено сравнение клинической эффективности схем лечения с использованием и без использования ритуксимаба.

Одним из показателей, характеризующих активность ревматоидного артрита, является скорость оседания эритроцитов ( $СОЭ$ ). Динамику этого показателя удалось отследить в обоих исследуемых группах пациентов.

Так, средняя  $СОЭ$  в первой группе пациентов (схема лечения без использования ритуксимаба) в начале лечения составила 36,17 мм/ч, в конце лечения — 26,6 мм/ч. Средняя продолжительность лечения 16,43 суток.

Среднее значение  $СОЭ$  у пациентов 2-ой группы (схема лечения с использованием ритуксимаба) до лечения составило 41,52 мм/ч. После 14 дней лечения этот показатель составил 32,78 мм/ч, а после 16 недель лечения — 21,74 мм/ч.

Далее нами рассчитана модель величины эффекта терапии по  $СОЭ$ . Расчёт производился по формуле [2]:

$$BЭ = \frac{M_1 - M_0}{\delta_0}, \text{ (ф.5)}$$

где:

$M_1$  и  $M_0$  — разность средних показателей КЖ до и после лечения;

$\delta_0$  — стандартное отклонение до лечения.

Интерпретация результатов полученных по этой формуле:

- Менее 0,2 баллов — нет эффекта,
- от 0,2 до 0,5 баллов — минимальный эффект,
- от 0,5 до 0,8 баллов — умеренный эффект
- выше 0,8 баллов — выраженный эффект

В группе А показатель эффективности терапии по  $СОЭ$  составил 0,57, что соответствует умеренному эффекту, ближе к минимальному.

В группе Б после 14 дней лечения — 0,76, после 16 недель лечения — 1,73. При этом наблюдается выраженный терапевтический эффект.

Следует учитывать, однако, что по данному показателю ( $СОЭ$ ), невозможно оценить улучшение самочувствия пациентов страдающих ревматоидным артритом. Объективными показателями по которым можно оценить улучшение самочувствия пациентов являются индексы ВАШ (визуальная аналоговая шкала), индекс активности DAS28, функциональный показатель ( $HAQ$ ).

При оценки параметров, характеризующих качество жизни пациентов группы Б, были использованы данные экспертной оценки (14 врачей).

После проведения анализа установлено значительно снижение значения индексов DAS28, ВАШ и  $HAQ$  на фоне применения ритуксимаба.

Снижение индекса DAS28 составило 47,77% (значение до введения составило  $5,974 \pm 1,33$ , после введения —  $3,12 \pm 0,7896$ ), при  $p=0,05$

Снижение индекса ВАШ при использовании терапии с использованием ритуксимаба составило 57,15% (среднее значение до введения составило  $59,35 \pm 10,47772$ , после —  $25,43 \pm 12,51481$  (24 неделя лечения)), при  $p=0,05$ .

Снижение индекса  $HAQ$  при использовании терапии с использованием ритуксимаба составило 43,45% (среднее значение до введения составило  $16,04 \pm 4,80$ , после —  $9,09 \pm 3,92$  (24 неделя лечения)), при  $p=0,05$

Наиболее объективно качество жизни у пациентов с ревматоидным артритом отражает индекс  $HAQ$ . Таким образом, как свидетельствуют результаты проведённых нами расчётов на фоне применения ритуксимаба наблюдалось значительное снижение индекса  $HAQ$ , а, следовательно, и улучшение качества жизни.

На заключительном этапе исследования для обоснования более широкого применения ритуксимаба в клинической практике ревматоидного артрита нами был проведён расчёт фармакоэкономического показателя — «затраты-эффективность».

Расчетная формула метода:

$$CEA = \frac{Cost}{Eff}, (ф.6)$$

где:

CEA — соотношение затраты — эффективность (показывает затраты, приходящие на единицу эффективности);

Cost — суммарные затраты на лечение;

Eff — эффективность лечения (в выбранных единицах).

В качестве показателя эффективности терапии был выбран средний показатель индекса НАQ. Этот показатель характеризует улучшение функциональных способностей пациентов, а, следовательно, и увеличение их социального функционирования.

Ввиду того, что получить данные НАQ у пациентов первой группы не представлялось возможным, эти данные были взяты из анализа других исследований, связанных с классической терапией ревматоидного артрита [5].

Среднее значение НАQ до лечения составило  $16,04 \pm 4,8$  ( $p=0,05$ ), а среднее значение НАQ на 16 неделе лечения составило  $8,87 \pm 3,7$  ( $p=0,05$ ). При этом среднее значение НАQ на 24 неделе лечения составило  $9,09 \pm 3,92$  ( $p=0,05$ ), падение значения индекса НАQ на 24 неделе

составило  $6,9565 \pm 4,3$  ( $56,49\%$ ) ( $p=0,05$ ).

В качестве критерия эффективности был взят процент падения значения НАQ от исходного уровня.

CEA пациентов получивших терапию ритуксимабом составил — 14086,85 руб.:

CEA пациентов на получивших терапию ритуксимабом составил 13972 руб.:

Как следует из проведенных нами расчетов, CEA у пациентов получивших и не получивших терапию ритуксимабом примерно равно. Однако следует принять во внимание значительное улучшение качества жизни у пациентов получивших терапию ритуксимабом, что свидетельствует о целесообразности более широкого использования данного ЛС в фармакотерапии ревматоидного артрита.

Проведенный фармакоэкономический анализ позволил ценовую составляющую прямых затрат на проведение курсового лечения, которая варьирует от 29661,6 до 72,6 рубля.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволили разработать организационно-методический подход, доказывающий целесообразность использования в фармакотерапии инновационного ЛС — ритуксимаб на основании использования современных методов оценки качества жизни пациентов: индексов DAS28, НАQ, SF-36.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Антипова О.В., Злобина Т.И., Меньшикова Л.В., Калягин А.Н., Трескова М.С. Опыт применения ритуксимаба в лечении ревматоидного артрита по данным Иркутского городского ревматологического центра // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2008. — Т. 78. №3. — С. 106-108.
2. Дремова Н.Б. Проведение фармакоэкономических исследований. — Курск, 2004. — 330 с.
3. Кобзарь Л.В., Алещенко Е.Г. Организационно-информационные подходы к проведению фармакоэкономических исследований // Экономический вестник фармации. — 2001. — №4. — С. 87-89.

4. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2003. — 300 с.

5. Солоденкова К.С. Фармакодинамика препаратов антицитокинового действия «артрофен» и «анаферон» при их комбинированном применении у больных ревматоидным артритом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Волгоград, 2007. — 24 с.

**Информация об авторах:** 664046, Иркутск, а/я 62, тел. (3952) 703722, e-mail: akalagin@mail.ru

Геллер Лев Николаевич — заведующий кафедрой, профессор, д.ф.н.,

Осипов Владимир Сергеевич — интерн,

Калягин Алексей Николаевич — доцент, к.м.н.,

Антипова Ольга Валентиновна — врач-ревматолог.

© МУНХБАТ С., ЦЭРЭНЛХАГВА Р., ДУНГЭРДОРЖ Д. — 2010

## ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ ПО МЕТОДУ «СТОИМОСТЬ-ЭФФЕКТИВНОСТЬ»

С. Мунхбат, Р. Цэрэнлхагва, Д. Дунгэрдорж

(Монгольский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. Ц. Лхагвасурэн, Фармацевтический институт, директор — к.ф.н., проф. С. Цэцэгмаа, кафедра управления и экономики фармации и технологии лекарств, зав. — д.ф.н., проф. Д. Дунгэрдорж)

**Резюме.** Артериальная гипертония часто встречается среди населения Монголии и является одной из основных причин развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности от них. Фармакоэкономические исследования лечения артериальной гипертонии проводились по методу «Стоимость-эффективность», рекомендованному ВОЗ (разработанному Tan.Torres Edejer, R. Baltussen, T. Adam, R. Hutubessy, A. Acharya. D.B. Evans, C.J.L. Murray и др.). Показано, что комбинированное лечение (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента + диуретики + β-адреноблокаторы) являлось самым эффективным по показателю «Стоимость — эффективность».

**Ключевые слова:** Артериальная гипертония, индекс «Стоимость — эффективность», систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление.

## COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF THE ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

S. Munkhbat, R. Tserenlkhagva, D. Dungerdorzh

(Mongolian state Medical University, Pharmaceutical Institute)

**Summary.** The arterial hypertension often meets among the population of Mongolia and is one of principal causes of development of cardiovascular complications and death rates from them. The pharmacoeconomical analysis of treatment for arterioli hypertensive disease is done by method of «Cost-Effectiveness» according to, WHO (developed by Tan.