

Фармакоэкономический анализ применения монтелукаста (Синглона®) в условиях здравоохранения Республики Беларусь

Кожанова И.Н.¹, Романова И.С.¹, Гавриленко Л.Н.¹,
Чмырёва А.А.², Сачек М.М.²

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск

²РНПЦ медицинских технологий, информатизации,
управления и экономики здравоохранения, Минск

Kozhanova I.N.¹, Romanova I.S.¹, Gavrilenko L.N.¹, Chmyreva A.A.², Sachek M.M.²

¹Belarusian State Medical University, Minsk

²Republican Scientific Practical Center of Medical Technologies, Informatization,
Management and Economics in Health Care, Minsk, Belarus

Pharmacoeconomic analysis of the application of montelukast (Singlon®) in the conditions of health of the Republic of Belarus

Резюме. Невзирая на эффективность существующих методов лечения бронхиальной астмы, альтернативные варианты терапии имеют особую актуальность в связи со стремительным ростом распространенности заболевания в мире и усугублением финансового бремени, ложащегося на общества разных стран. Принимая во внимание значимость бронхиальной астмы в структуре заболеваемости, экономическое бремя этого заболевания в системе здравоохранения, а также отсутствие отечественных проспективных исследований соответствующего качества, проведена экономическая оценка заболевания у детей на основе модели анализа решений. В соответствии с полученными данными у детей 2–6 лет с бронхиальной астмой легкой степени тяжести приоритетной тактикой лечения является использование перорального монтелукаста. У детей старше 6 лет, которые способны овладеть техникой ингаляции, приоритетным лекарственным средством является ингаляционный глюкокортикостероид.

Ключевые слова: бронхиальная астма, фармакоэкономика, анализ затраты-эффективность, дерево решений.

Summary. Despite the effectiveness of existing treatments for asthma, alternative therapies have a particular relevance in view of the rapid increase in the prevalence of the disease in the world and the worsening of the financial burden on societies in different countries. Taking into account the importance of asthma in the structure of morbidity, economic burden of this disease in the health care system, and the lack of national prospective studies of appropriate quality, we have carried out the economic evaluation of this condition in children based on the model of decision analysis. In accordance with the findings in 2–6-year-old children with mild asthma a priority therapeutic approach is the use of oral montelukast. In children older than 6 years who are able to learn the technique of inhalation, the priority drug is inhaled glucocorticosteroid.

Keywords: bronchial asthma, pharmacoeconomic, cost-effectiveness analysis, decision tree.

Монтелукаст — представитель групп лекарственных средств пред-
группы антагонистов лей-
котриеновых рецепторов
(АЛР) — одной из немногих новых
групп лекарственных средств пред-
ложенных в 1990-х гг. для лечения
бронхиальной астмы (БА). АЛР ока-
зывают противовоспалительное и

бронхолитическое действие на дыхательные пути путем избирательного блокирования взаимодействия лейкотриена D₄ с цистеиновыми лейкотриеновыми рецепторами 1-го типа [24]. Особая привлекательность АЛР заключается в возможности перорального применения один раз в сутки. По сравнению с другими пероральными средствами для лечения БА (глюкокортикостероидами, теофиллином длительного высвобождения, бета₂-агонистами) АЛР имеют самый удачный профиль безопасности, сочетающий широкое терапевтическое окно с низкой токсичностью при применении в рекомендованных дозах.

В настоящее время в мире насчитывается от 100 до 300 млн больных БА [17, 27]. Общие расходы превышают суммарные затраты на ВИЧ/СПИД и туберкулез. Ежегодные расходы системы здравоохранения, связанные с БА, достигают в США 6 млрд долл., в Великобритании – 1,8 млрд долл., в Австралии – 640 млн долл. [27]. Распространенность детской астмы растет во всем мире, а эпидемио-логические исследования показывают, что почти треть больных детей переносят 5 и более эпизодов свистящего дыхания (рассматриваются как эквиваленты приступа у взрослых) в год. Расходы на детскую астму значительны и составляют примерно 1000 долл.

на одного пациента в год в США, от 85 до 884 долл. в год в зависимости от тяжести БА в Австралии [23]. По данным официальной статистики, в Республике Беларусь БА страдают около 0,57% населения (на 2010 г.). Независимое исследование 2004 г. показало, что на диспансерном учете состояли больные БА преимущественно среднетяжелого течения [2]. Таким образом, из анализа и статистики выпадает значительная часть пациентов с легкой степенью БА. Экономическое бремя БА в Республике Беларусь в настоящее время не поддается оценке. Официальные источники не предлагают какой-либо доступной информации по этому поводу, а независимые экономические исследования отсутствуют. Также немногочисленны клинические исследования лечения БА в Беларуси. При библиографическом поиске нами обнаружено только одно клиническое исследование, в котором использовался монтелукаст (2002–2005 гг.) [1, 8–11]. Препаратами сравнения в исследовании были монтелукаст и кромогликат натрия, а анализируемые конечные точки (в опубликованных источниках) – функция внешнего дыхания, спектр сенсibilизации, иммунологические показатели [1, 8–11]. Исследователи не ставили перед собой задачу зафиксировать или оценить какие-либо экономические или фармакоэкономи-

ческие показатели. В опубликованных источниках отсутствуют данные о таких клинически и экономически значимых точках, как число дней без симптомов заболевания, число дней с использованием препаратов скорой помощи, число обострений и приступов, а также информация об используемых больными ресурсах здравоохранения (услуги скорой помощи, число амбулаторных визитов, число госпитализаций). Эти показатели, с нашей точки зрения, являются ключевыми при оценке монтелукаста, обладающего, помимо бронхолитического, основным противовоспалительным действием, влияющим на долгосрочный прогноз и патогенетические механизмы заболевания [1, 19, 21].

Цель исследования – фармако-экономический анализ применения Синглона® (монтелукаста) у детей, больных БА, в Республике Беларусь.

Материалы и методы

Исследование проведено в соответствии с инструкцией по применению «Порядок проведения клинико-экономических исследований» (регистрационный № 075-0708, 2008 г.) и Межгосударственным стандартом «Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления» ГОСТ 7.32-2001. Фармакоэкономический анализ выполнен с применением метода «затраты-эффективность» и моделирования с использованием возмож-

ностей Excel 2010. В основу модели положены четыре из 643 отобранных при систематическом библиографическом поиске исследования [16, 22, 25, 26]. Публикации, отобранные при первоначальном поиске, анализировались независимо двумя авторами, проводился анализ по названиям и резюме для исключения статей, однозначно не относящихся к предмету обзора. Оставшиеся публикации изучались полностью для отбора необходимых исследований. Включение исследований в анализ было согласовано со всеми авторами. Компания-производитель Синглона® (Гедеон Рихтер ООО, Польша) предоставила информацию о клинической эффективности и исследованиях биоэквивалентности. На основе отобранных исследований была построена модель течения БА для гипотетической когорты из 100 больных принимающих каждый вид терапии (рис. 1). При построении модели учитывались основные показатели, влияющие на экономическое бремя заболевания: число и длительность обострений БА, число дней с использованием препаратов скорой помощи, число дней с использованием лекарственных средств скорой помощи, число вдохов препаратов скорой помощи в сутки. В качестве приоритетного бета₂-агониста короткого действия для оказания скорой помощи в модели использован

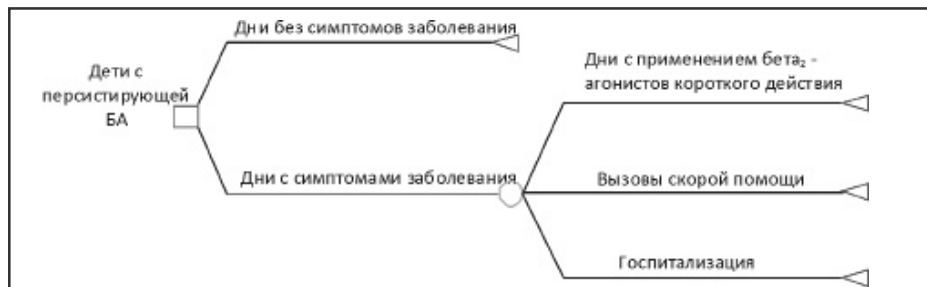


Рис. 1. Модель течения БА



Рис. 2. Модификация модели течения персистирующей БА легкой степени тяжести у детей 2–6 лет для проведения фармакоэкономического анализа применения монтелукаста

сальбутамол («Асталин®», Cipla Ltd; «Вентолин®», GlaxoSmithKline; «Саламол Эко®», Norton Healthcare Ltd; «Сальбутамол Эко легкое дыхание®», IVAX Pharmaceuticals s.r.o.; «Сальбутамол», GlaxoSmithKline; «Сальбутамол», INTEL GENERICS NORD UAB; «Сальбутамол», Jewim Pharmaceutical). При проведении анализа чувствительности исследовано влияние на коэффициент «затраты-эффективность» применения в качестве препарата скорой помощи раствора для ингаля-

ций Беродуала® (0,5 мг фенотерола + 0,25 мг ипратропия бромида)/1мл (Boehringer Ingelheim International GmbH) в группе детей 2–6 лет, так как в этом возрасте актуально применение небулайзера.

С целью адаптации к условиям здравоохранения Республики Беларусь и унификации альтернативных вариантов терапии при построении модели был сделан ряд допущений. Так как в стране отсутствуют общедоступные опубликованные данные о частоте

и реальной практике ведения обострений БА у детей, предложен формализованный подход к оценке стоимости обострения – все обострения БА в модели подлежат стационарному лечению. Длительность госпитализации составляет 11,4 дня в соответствии с данными о среднем числе дней занятости койки терапевтического профиля в Республике Беларусь [12]. При проведении анализа чувствительности исследовано влияние на коэффициент «затраты-эффективность» увеличения срока госпитализации до 14,7 дней и увеличение стоимости госпитализации при необходимости госпитализации больного в отделение интенсивной терапии и реанимации на 1 и 2 суток [5]. Данные о структуре обращения в органы здравоохранения экстраполированы из сходных по условиям оказания помощи больным российскими исследований путем определения соотношения числа госпитализаций к числу вызовов скорой помощи [25, 27]. Вероятность развития побочных эффектов во всех группах во всех клинических исследованиях была сопоставима, поэтому в анализе ее не учитывалась.

Для детализации анализа в детской популяции были выделены две целевые группы: 2–6 лет (рис. 2) [22, 26] и 6–14 лет (рис. 3) [16, 25]. Выбор форм заболевания для построения моделей (БА легкой и легкой/средней степени тяжести) обусловлен результатами анализа существующих

рекомендаций применения монтелукаста у больных БА [17, 18].

В основном анализе «затраты-эффективность» у детей 2–6 лет ингаляционный глюкокортикостероид (ИГКС) представлен суспензией будесонида для применения через небулайзер [26] – суспензия «Пульмикорт®» для ингаляций дозированная 0,25 мг/мл в контейнерах по 2 мл в конверте в упаковке № 20 (AstraZeneca), монтелукаст – препаратом «Синглон®», таблетки жевательные 4 мг (Gedeon Richter). Учитывая имеющиеся данные о терапевтической эквивалентности сопоставимых доз ИГКС при использовании соответствующих средств доставки [17, 18], при проведении анализа чувствительности исследовано влияние на коэффициент «затраты-эффективность» применения других ИГКС, рекомендованных для применения у детей этого возраста в эквивалентных дозах (флутиказона, беклометазона) с использованием доступных на фармацевтическом рынке Республики Беларусь форм выпуска (аэрозоль для ингаляций дозированный, ДАИ) [18].

В основном анализе «затраты-эффективность» у детей 6–14 лет ИГКС представлен доступным на фармацевтическом рынке Республики Беларусь флутиказоном – Фликсотид® ДАИ 125 мкг/доза (GlaxoSmithKline), монтелукаст – Синглоном®, таблетки жевательные 5 мг (Gedeon Richter). При проведе-



Рис. 3. Модификация модели течения персистирующей БА легкой и средней степени тяжести у детей 6 – 14 лет для проведения фармакоэкономического анализа применения монтелукаста

Таблица 1. Показатели эффективности течения БА для гипотетической когорты 100 больных в течение одного года для каждого вида терапии у детей 2–6 и 6–14 лет

Тактика лечения	Число дней без обострений, приступов, использования бета ₂ -агонистов короткого действия	Число дней с применением бета ₂ -агонистов короткого действия	Число дней с обострением	Число вызовов скорой помощи	Общее число вдохов бета ₂ -агониста короткого действия
У детей 2–6 лет с БА легкой степени тяжести					
Без базисной терапии	5820	28 628	2052	97	49 240
Монтелукаст 4 мг или 5 мг в сутки в зависимости от возраста детей	13 593	21 180	1727	20	21 681
Суспензия будесонида 0,5 г/сут	14 140	20 958	1402	16	20 958
У детей 6–14 лет с БА легкой и средней степени тяжести					
Монтелукаст 5 мг/сут	18 358	16 854	1288	20	11 798
Флутиказон, ДАИ 125 мкг/доза 2 раза в сутки	22 813	12 935	752	16	9055

нии анализа чувствительности исследовано влияние на коэффициент «затраты-эффективность» применения беклометазона и будесонида в дозах, соответствующих международным рекомендациям [4, 17].

Прямые расходы оценивались исходя из данных Регистра платных медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Беларусь, прейскуранта на платные медицинские услуги, оказываемые Городской станцией скорой медицинской помощи, экспресс-информации и анализа рынка информационной службы «Фармасервис» (март – апрель 2012 г.). Для оценки не прямых расходов использовался метод учета недополученного ВВП (источник информации – Национальный статистический комитет Республики Беларусь) из-за отсутствия на работе одного из родителей больного ребенка в период обострения заболевания (79 323 бел. руб. в день) [1, 14]. Все финансовые расчеты проведены по состоянию на апрель – май 2012 г. при курсах валют: 1 доллар США – 8011 бел. руб., 1 евро – 10 590 бел. руб., 1 российский рубль – 272,50 бел. руб. [6].

По всем анализируемым параметрам проведен расчет средних величин. При расчете коэффициента «затраты-эффективность» в качестве критерия эффективности использован показатель «число дней без симптомов заболевания» как отражающий успешность использования той или иной схемы базисной терапии. Рассчитан инкрементальный показатель, отражающий дополнительные затраты, которые необходимы для достижения еди-

ницы добавочной эффективности (дополнительный день без приступов, обострений, использования бета₂-агонистов короткого действия). Временной горизонт исследования составил один год. Дисконтирование затрат не проводилось.

Результаты и обсуждение

С использованием модели течения БА рассчитаны основные показатели эффективности и оценены затраты для гипотетической когорты 100 больных в течение одного года для каждого вида терапии у детей 2–6 и 6–14 лет (табл. 1, 2).

После оценки эффективности и затратности по каждой из ветвей альтернатив рассчитан коэффициент «затраты-эффективность» для соотношения числа дней без приступов, обострений, использования бета₂-агонистов короткого действия и общих затрат у детей 2–6 лет при трех вариантах тактики лечения (отсутствие базисной терапии, применение монтелукаста в дозе 4 мг или 5 мг в зависимости от возраста детей, применение суспензии будесонида) и двух вариантах тактики лечения (применение монтелукаста в дозе 5 мг один раз в сутки, применение флутиказона – ДАИ 125 мкг/доза 2 раза в сутки) у детей 6–14 лет (табл. 3).

В соответствии с полученными данными у детей 2–6 лет с БА легкой степени тяжести приоритетной тактикой лечения (по сравнению с

использованием суспензии будесонида при помощи небулайзера или отсутствием базисной терапии) является использование перорального монтелукаста ($CER_{\text{монтелукаст}}$ – 33 266 бел. руб. на один день без приступов, обострений, использования бета₂-агонистов короткого действия по сравнению с $CER_{\text{будесонид}}$ – 45 083 бел. руб.). Инкрементальный показатель приращения затрат в этом случае составит 338 450 бел. руб. У детей старше 6 лет, которые способны овладеть техникой ингаляции, приоритетным лекарственным средством является

ИГКС ($CER_{\text{флутиказон}}$ – 11 810 бел. руб. на один день без приступов, обострений, использования бета₂-агонистов короткого действия по сравнению с $CER_{\text{монтелукаст}}$ – 21 509 бел. руб.).

Существуют клинические ситуации, когда несмотря на терапевтические преимущества ИГКС лечащие врачи выбирают монтелукаст: невозможность правильно выполнить технику ингаляции (маленькие дети и пожилые люди); у пациента имеются сопутствующие заболевания, при которых оправдано применение монтелукаста (аллергический ринит);

Таблица 2. Прямые и косвенные затраты на ведение БА для гипотетической когорты 100 больных в течение одного года для каждого вида терапии (бел. руб.) у детей 2–6 и 6–14 лет

Тактика лечения	Стоимость применением бета ₂ -агонистов короткого действия	Стоимость лечения обострений БА	Стоимость вызовов скорой помощи	Потери ВВП из-за отсутствия родителя на работе	Общие затраты
<i>У детей 2–6 лет с БА легкой степени тяжести</i>					
Без базисной терапии	4 748 426	123 838 200	36 027 125	162 771 386	327 385 137
Монтелукаст (Синглон®) 4 мг или 5 мг в сутки в зависимости от возраста детей	2 103 776	104 230 485	7 367 672	136 999 250	245 737 496
Суспензия будесонида 0,5 г/сут	2 021 035	84 622 770	5 981 674	111 227 114	203 852 593
<i>У детей 6–14 лет с БА легкой и средней степени тяжести</i>					
Монтелукаст 5 мг/сут	1 137 696	77 742 870	7 367 672	102 184 259	188 432 497
Флутиказон, ДАИ 125 мкг/доза 2 раза в сутки	873 168	45 407 340	5 981 674	59 682 842	111 945 024

Таблица 3. Анализ эффективности затрат при применении различных видов терапии БА у детей 2–6 и 6–14 лет

Тактика лечения	CER (без учета стоимости лекарственных средств)	CER (с учетом стоимости лекарственных средств)
<i>У детей 2–6 лет с БА легкой степени тяжести</i>		
Без базисной терапии	56 252	56 252
Монтелукаст (Синглон®) 4 мг или 5 мг в сутки в зависимости от возраста детей	18 079	33 266
Суспензия будесонида 0,5 г/сут	14 417	45 083
<i>У детей 6–14 лет с БА легкой и средней степени тяжести</i>		
Монтелукаст (Синглон®) 5 мг/сут	10 264	21 509
Флутиказон, ДАИ 125 мкг/доза 2 раза в сутки	4907	11 810

Примечание: CER – коэффициент «затраты-эффективность».

Таблица 4. Анализ чувствительности модели применения лекарственных средств при ведении БА у детей 2–6 лет

Тактика лечения	В случае увеличения длительности госпитализации		В случае утяжеления обострения		При изменении лекарственного средства для оказания скорой помощи	
	CER (без учета стоимости лекарственных средств)	CER (с учетом стоимости лекарственных средств)	CER (без учета стоимости лекарственных средств)	CER (с учетом стоимости лекарственных средств)	CER (без учета стоимости лекарственных средств)	CER (с учетом стоимости лекарственных средств)
Без базисной терапии	70 490	70 490	59 748	59 748	268 095	268 095
Монтелукаст (Синглон®) 4 мг или 5 мг в сутки в зависимости от возраста детей	23 212	38 400	19 339	34 526	58 266	73 453
Суспензия будесонида 0,5 г/сут	18 423	49 089	15 428	46 094	51 528	82 194

Таблица 5. Анализ чувствительности модели применения лекарственных средств при ведении БА у детей 6–14 лет

Тактика лечения	В случае увеличения длительности госпитализации		В случае утяжеления обострения		С учетом только прямых затрат (без учета потери ВВП)		При замене базисного препарата флутиказона на беклометазон	
	CER (без учета стоимости лекарственных средств)	CER (с учетом стоимости лекарственных средств)	CER (без учета стоимости лекарственных средств)	CER (с учетом стоимости лекарственных средств)	CER (без учета стоимости лекарственных средств)	CER (с учетом стоимости лекарственных средств)	CER (без учета стоимости лекарственных средств)	CER (с учетом стоимости лекарственных средств)
Монте-лукаст (Синглон®) 5 мг в сутки	13 100	24 345	11 957	23 202	4698	15 943	10 264	21 509
Флутиказон, ДАИ 125 мкг/доза 2 раза в сутки	6240	13 143	5703	12 606	2291	9194	4907	6010

больной или его родители (законные представители, опекуны) категорически против «гормональных» препаратов; у пациента имеются противопоказания для назначения ИГКС.

При проведении анализа чувствительности было установлено, что несмотря на изменение параметров предложенной модели на входе тенденции, полученные при ее анализе на выходе, сохраняются (табл. 4, 5).

Выводы. В соответствии с результатами клинических исследований и рекомендациями международных документов (GINA 2011) монте-лукаст рекомендован к применению при БА легкой и средней степени тяжести как альтернатива ИГКС или в качестве дополнительной терапии. Клиническая эффективность монтелукаста доказана в исследованиях при БА физического усилия, аспириновой БА, БА в сочетании с

аллергическим ринитом. Монтелукаст показан при состояниях, когда отсутствует возможность применения ИГКС (стероидофобия, невозможность или неумение использовать ингалятор).

Фармакоэкономический анализ применения монтелукаста (Синглон®) в педиатрии показал, что у детей 2–6 лет с БА легкой степени тяжести приоритетной тактикой лечения (по сравнению с использованием суспензии будесонида при помощи небулайзера или отсутствием базисной терапии) является использование перорального монтелукаста (Синглон®). У детей старше 6 лет, которые способны овладеть техникой ингаляции, приоритетным лекарственным средством является ИГКС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Валовой внутренний продукт [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://belstat.gov.by/homep/ru/indicators/gross.php>. – Дата доступа: 19.04.2012.
2. Давидовская Е.И. Бронхиальная астма сегодня – проблемы и решения [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.belmapo.by/page/5/355>. – Дата доступа: 27.03.2012.
3. Клименко В.А. // Астма та алергія. – 2011. – № 4. – С. 50–57.
4. Клинические протоколы диагностики и лечения бронхиальной астмы. Утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь 23.02.2006, № 122.
5. Кобякова О.С. // Бюл. сибир. медицины. – 2011. – № 1. – С. 174–178.
6. Национальный банк Республики Беларусь. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.nbrb.by>.
7. Ростова А.В. // Аллергология. – 2006. – № 8. – С. 41–44.
8. Скепьян Е.Н. Бронхиальная гиперреактивность на фоне физической нагрузки и ее коррекция у детей с бронхиальной астмой: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 2009. – 23 с.
9. Скепьян Е.Н. // Иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2005. – № 1. – С. 110–116.
10. Скепьян Е.Н. // Мед. панорама. – 2002. – № 3. – С. 28–30.
11. Скепьян Е.Н. // Здравоохранение. – 2002. – № 9. – С. 38–41.
12. Среднее число дней занятости койки, среднее число дней пребывания больного на койке, оборот койки и больничная летальность [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://minzdrav.by/med/docs/stat/Tabl11_2_2009-2008.doc. – Дата доступа: 03.05.2012.
13. Федеральная целевая программа «Бронхиальная астма» (2011–2015 годы) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.pulmonology.ru/publications/files/FCP-bronhialqnaq_astma.doc. – Дата доступа: 7.04.2012.
14. Ягудина Р.И. // Фармакоэкономика. – 2001. – № 3.
15. Drazen M. // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P. 197–206.
16. Garcia M.L. // Pediatrics. – 2005. – Vol. 116, N 2. – P. 360–369.
17. GINA. Revised 2011 [Electronic resource]. – 124 p. – Mode of access: www.ginasthma.org.
18. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. Revised 2008. – 28 p. – Mode of access: www.ginasthma.org.
19. Hay D.W. // Chest. – 1997. – Vol. 111 (Suppl. 2). – P. 35S–45S.
20. ISAAC, The International Study of Asthma and Allergies in Childhood [Electronic resource]. – Mode of access: <http://isaac.auckland.ac.nz/index.html>. – Date of access: 9.04.2012.
21. Drug class review: Controller Medications for Asthma. Final update 1 report [Electronic resource] / D.E. Jonas [et al.]. – Portland: Oregon Health & Science University, 2011. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/cmasthma11>.
22. Knorr B. // Pediatrics. – 2001. – Vol. 108. – P. e48.
23. Lenney W. // Pediatr. pulmonol. – 1997. – Suppl. 15. – P. 13–16.
24. Lipworth B.J. // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 57–62.
25. Sorkness C.A. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 119, N 1. – P. 64–72.
26. Szeftler S.J. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 120, N 5. – P. 1043–1050.
27. World Health Organization. WHO factsheet 206: bronchial asthma [Electronic resource]. – Mode of access: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs206/en. – Date of access: 27.03.2012.