

Фармакоэкономическое исследование лекарственных средств для диагностики туберкулезной инфекции

Ягудина Р.И., Зинчук И.Ю.

Лаборатория фармакоэкономических исследований НИИ фармации
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития России, Москва

Резюме: проведен фармакоэкономический анализ применения кожных тестов (Аллергена туберкулезного рекомбинантного (ЛС Диаскинтест®) и Аллергена туберкулезного очищенного в стандартном разведении для внутрикожного применения (2ТЕ ППД-Л)) в диагностике туберкулезной инфекции у детей и подростков методом «затраты-эффективность». Значение коэффициента «затраты-эффективность» для диагностики с применением препарата Диаскинтест® имело наименьшее значение в сравнении с 2ТЕ ППД-Л и комбинированной схемой диагностики и составило 122.687 руб. против 3.646.833 руб. и 551.150 руб. соответственно. Таким образом, с точки зрения фармакоэкономического анализа, преимуществом обладает ЛС Диаскинтест®, так как данная диагностика требует наименьших затрат на достижение единицы эффективности.

Ключевые слова: туберкулезная инфекция, фармакоэкономика, кожный тест.

Введение

В последние годы во всем мире регистрируется неуклонный рост заболеваемости туберкулезом. По данным ВОЗ, в 2011 г. туберкулез был зафиксирован у 8,7 млн. человек (13% случаев приходится на ВИЧ-инфицированных), что привело к летальному исходом у 1,4 млн. человек. Около 0,5 млн случаев заболевания туберкулезом приходится на детей в возрасте до 15 лет. В России инфицированность микобактериями туберкулеза к 17 годам составляет около 85% и более 240.237 человек больны туберкулезом в активной форме [2,8]. Основными мерами борьбы с туберкулезом во всем мире являются ранняя диагностика, эффективное лечение и вакцинопрофилактика. Существует несколько разных способов диагностики туберкулезной инфекции, из которых в России базовым является туберкулиновый кожный тест (проба Манту). Тест прост в постановке и оценке результатов, не требует специальных медицинских навыков, оборудования и значительных материальных затрат. Однако проба Манту характеризуется низкой специфичностью, так как дает большое количество ложноположительных реакций. Положительная реакция на пробу Манту наблюдается у пациентов, инфицированных *M. tuberculosis*, сенсibilизированных нетуберкулезными микобактериями, и у вакцинированных БЦЖ групп населения. Ложноположительные реакции приводят к необходимости проведения дополнительных исследований для подтверждения диагноза с расходом бюджетных средств, а также не позволяют достоверно оценить распро-

страненность туберкулеза в РФ. Тем не менее, в России с помощью данного теста ежегодно обследуется 20 млн. человек [3].

Диаскинтест® – рекомбинантный аллерген, предназначенный для постановки внутрикожного диагностического теста, представляет собой комбинацию двух белков (ESAT6/CFP10), специфичных для вирулентных штаммов *M. tuberculosis* и *M. bovis*, и отсутствующих у вакцинного штамма *M. bovis* BCG и большинства нетуберкулезных микобактерий. Благодаря этому тест обладает высокой чувствительностью и специфичностью (позволяет четко дифференцировать иммунные реакции, обусловленные инфицированием *M. tuberculosis* или поствакцинным иммунитетом (БЦЖ)), а также практически не дает неспецифических аллергических реакций [5].

Таким образом, с целью повышения качества диагностики туберкулезной инфекции (ТИ) и сокращения расходов на дополнительные диагностические процедуры представляется необходимым определить наиболее рациональную, с точки зрения фармакоэкономического анализа, медицинскую технологию в диагностике ТИ (сравнение двух альтернатив – Аллергена туберкулезного рекомбинантного (ЛС Диаскинтест®) и Аллергена туберкулезного очищенного в стандартном разведении для внутрикожного применения (2ТЕ ППД-Л)). Для достижения данной цели исследования необходимо решить следующие задачи: изучить информационный материал о современных методах диагностики туберкулезной инфекции; определить показатели клинической эффективности диагностики туберкулезной инфекции и виды затрат, применение которых в сравнительном фармакоэкономическом исследовании наиболее целесообразно; оценить сумму затрат на диагностику и лечение туберкулезной инфекции; провести фармакоэкономический анализ «затраты-эффективность» применения препаратов аллергена туберкулезного в диагностике туберкулезной инфекции.

Материалы и методы

Первым этапом фармакоэкономического исследования стал анализ эффективности. В ходе проведенного информационного поиска выявлены публикации, отображающие эффективность диагностики ТИ у детей и подростков с применением ЛС Диаскинтест® и 2ТЕ ППД-Л. Источником данных об эффективности диагностики ТИ с применением пробы Манту (с 2ТЕ ППД-Л) послужил доклад Л.В. Слоговой «Диагностические возможности Диаскинтеста® у детей и взрослых при туберкулезе и нетуберкулезных заболеваниях», представленный на третьем ежегодном Все-

русском конгрессе по инфекционным болезням [4]. В ходе доклада сообщается о результатах диагностики ТИ у 1.121.675 детей и подростков в городе Москве в 2008 г. По данным Л.В. Слогоцкой, в ходе диагностики ТИ было выявлено 703.699 положительных результатов пробы Манту, из них дополнительное обследование в противотуберкулезном диспансере (ПТД) было проведено у 98.230 пациентов. В результате проведенного дополнительного обследования была сформирована группа риска, включавшая 11.519 человек, из которых только у 64 детей был выявлен активный туберкулез.

В ходе информационного поиска также были обнаружены опубликованные данные сводного отчета о внедрении в клиническую практику общей лечебной сети ЛС Диаскинтест® с целью скринингового обследования детей и подростков на туберкулез в Самарской области 2010-2011 гг. [1]. По данным Л.А. Барышниковой, из 2.644 пациентов, принявших участие в скрининге туберкулезной инфекции в Самарской области, положительные реакции на пробу с ЛС Диаскинтест® отмечены у 45 пациентов, сомнительные – у 90 пациентов, из них активная туберкулезная инфекция выявлена у 8 больных.

На основании представленных выше данных была определена эффективность диагностики ТИ с использованием ЛС Диаскинтест® и 2ТЕ ППД-Л, при этом в качестве критериев эффективности применялись доли пациентов, которым был выявлен туберкулез в активной фазе (0,31% и 0,006%), доля пациентов с положительными (1,62% и 0,31%) и сомнительными (3,8% и 0,72%) реакциями на пробу с ЛС Диаскинтест® и 2ТЕ ППД-Л, соответственно. В ходе анализа эффективности был смоделирован сценарий, при котором применяются оба изучаемых ЛС – 2ТЕ ППД-Л при первичной диагностике ТИ, а ЛС Диаскинтест® – только при дополнительном обследовании пациентов с сомнительной и положительной реакцией на пробу Манту (комбинированная схема).

Следующим этапом данного фармакоэкономического исследования был анализ прямых затрат на диагностику и лечение ТИ. К прямым затратам были отнесены: затраты на первичную диагностику туберкулезной инфекции (постановка и чтение пробы с 2ТЕ ППД-Л или ЛС Диаскинтест®); стоимость дополнительных обследований (прием фтизиатра, флюорография, общий анализ крови, общий анализ мочи, повторная проба с 2ТЕ ППД-Л или ЛС Диаскинтест®); стоимость лечения пациентов с активным туберкулезом; стоимость постановки на учет в ПТД по «VI» группе диспансерного наблюдения (при положительном результате реакции на пробу); стоимость постановки на учет в ПТД по «0» группе диспансерного наблюдения (при сомнительном результате реакции на пробу).

Анализ затрат на диагностику ТИ включал оценку стоимости первичной диагностики туберкулезной инфекции – постановку и чтение пробы Манту с ЛС 2ТЕ ППД-Л или ЛС Диаскинтест®. Стоимость постановки и чтения пробы определили на основании прейскуранта цен клинического центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова на платные медицинские услуги на 2012 г. и цен на ЛС, представленных на сайте <http://zakupki.gov.ru/> на 01.09.2012 г.

В ходе данного фармакоэкономического исследования также был проведен расчет стоимости диагностики туберкулезной инфекции при возникновении положительных и сомнительных реакций на пробу с 2ТЕ ППД-Л или ЛС Диаскинтест®. В процессе фармакоэкономического моделирования предположили, что доли пациентов, имеющих сомнительную и положительную пробу с 2ТЕ ППД-Л и ЛС Диаскинтест®, будут одинаковы для популяций пациентов, вошедших в исследование Л.А. Барышниковой [1] и Л.В. Слогоцкой [4].

Анализ стоимости лечения больных активным туберкулезом проводили в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи больным туберкулезом легких, утвержденным приказом МЗ №33 от 2 февраля 1998 г. Анализ стоимости диагностических

и лечебных процедур проводили на основании Прейскуранта цен клинического центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова на платные медицинские услуги на 2011 г. [7], стоимость ЛС была определена на основании Государственного реестра предельных отпускных цен [6]. Структура затрат включала диагностические и лечебные процедуры, прием врача, стоимость химиотерапии активного туберкулеза легких с применением ЛС Изониазид, Протионамид, Рифампицин и Этамбутол. Стоимость лечения одного больного активным туберкулезом оценивали как произведение стоимости стандарта оказания медицинской помощи на долю пациентов, которым был поставлен диагноз туберкулез в активной фазе.

Для решения задачи по выявлению наиболее предпочтительной, с точки зрения фармакоэкономического анализа, схемы диагностики ТИ был проведен анализ «затраты-эффективность», позволяющий определить насколько затраты на то или иное вмешательство соответствуют его эффективности и выбрать наиболее предпочтительную альтернативу, при которой соотношение затрат/эффективность (CER) будет минимальным.

Для оценки достоверности полученных результатов был проведен анализ чувствительности, демонстрирующий, в какой степени будут меняться результаты исследования при изменении исходных параметров. В качестве изменяемого параметра была принята стоимость ЛС Диаскинтест® и 2ТЕ ППД-Л. В ходе анализа чувствительности определили, как повлияет изменение стоимости препаратов Диаскинтест® и 2ТЕ ППД-Л на значения коэффициентов «затраты-эффективность».

Результаты анализа эффективности и затрат

В результате анализа эффективности было установлено, что частота возникновения положительных и сомнительных реакций для пробы с ЛС 2ТЕ ППД-Л и ЛС Диаскинтест® составила 62,74 и 5,69% соответственно. При этом, среди пациентов, получавших ЛС Диаскинтест®, 3,8% пациентов продемонстрировали сомнительную реакцию на пробу, а 1,62% – положительную (активный туберкулезный процесс не был подтвержден). Соответственно, среди пациентов, обследованных при помощи пробы ЛС 2ТЕ ППД-Л и вошедших в группу риска, сомнительную и положительную пробу будут иметь 0,72 и 0,31% пациентов. В ходе моделирования сценария диагностики ТИ, при котором 2ТЕ ППД-Л применяется при первичной диагностике ТИ, а ЛС Диаскинтест® – только при дополнительном обследовании пациентов с сомнительной и положительной реакцией на пробу Манту, установлено, что туберкулез в активной фазе будет поставлен 0,04% обследованным пациентам, доли пациентов с положительной и сомнительной реакцией на пробу составят 0,18 и 0,53% соответственно.

В соответствии с действующим стандартом оказания медицинской помощи больным ТИ, пациенты, у которых не был выявлен активный туберкулезный процесс, но на этапе первичной диагностики продемонстрировали сомнительную или положительную реакцию на пробу с 2ТЕ ППД-Л или ЛС Диаскинтест®, берутся под наблюдение в ПТД. В ходе данного фармакоэкономического исследования учитывали, что все пациенты с сомнительной реакцией будут включены в «0» группу диспансерного наблюдения и будут получать трехмесячный курс превентивной химиотерапии ЛС Изониазид, а также каждые 6 месяцев будут проходить курс дополнительных обследований. Пациенты с положительной реакцией на пробу с 2ТЕ ППД-Л или ЛС Диаскинтест® будут включены в «VI» группу диспансерного наблюдения и пройдут 6-месячный курс превентивной химиотерапии комбинацией ЛС Изониазид и Пиразинамид, и также каждые 6 месяцев будут проходить курс дополнительных обследований.

В результате проведенного анализа затрат установили, что стоимость первичной диагностики ТИ одного пациента составит 148 руб. для ЛС Диаскинтест® и 104,7 руб. для 2ТЕ ППД-Л. По дан-

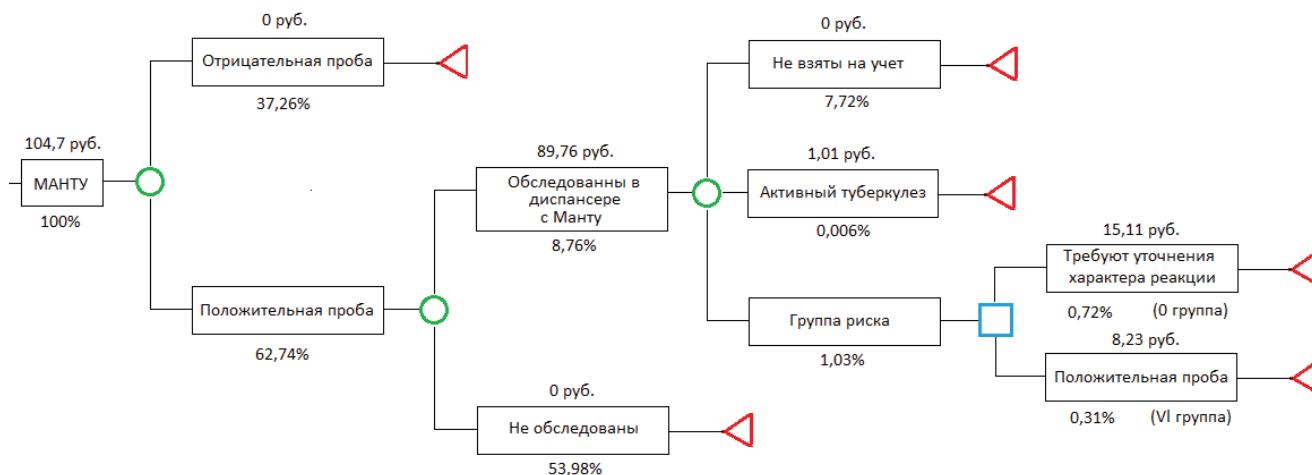


Рисунок 1. Древо решений диагностики туберкулезной инфекции с пробой Манту.

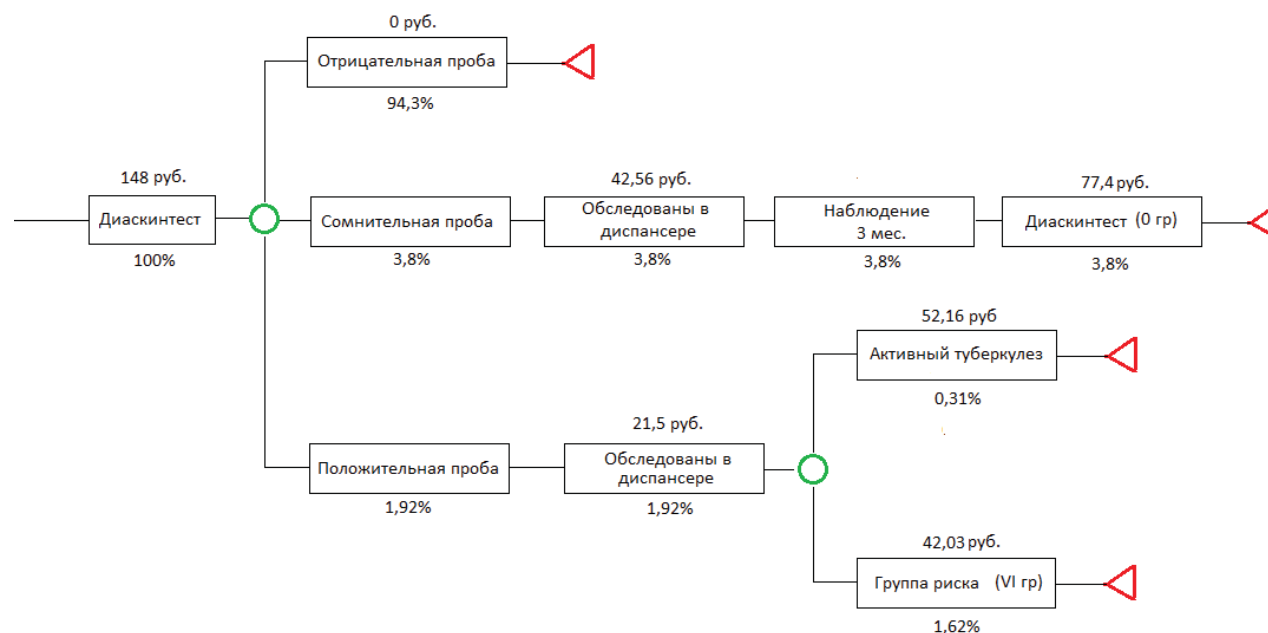


Рисунок 2. Древо решений диагностики туберкулезной инфекции с ЛС Диаскинтест.

ным Л.В. Слоговой [4], 53,98% пациентов, которым первоначально поставлена проба Манту с ЛС 2ТЕ ППД-Л, не были подвергнуты дополнительному обследованию и выбыли из наблюдения, в связи с чем было принято решение исключить данную группу пациентов (53,98%) из дальнейшего анализа затрат. А доля пациентов, поступивших для дополнительных обследований, была принята за 8,76%. Таким образом, сумма затрат на дополнительную диагностику ТИ при возникновении положительных и сомнительных реакций на пробу составила 60,77 руб. для ЛС Диаскинтест®, 89,76 руб. – для 2 ТЕ ППД-Л и 93,56 руб. – для комбинированной схемы диагностики.

На основании данных оценки эффективности, сумма затрат на наблюдение одного пациента в ПТД в случае сомнительной реакции на пробу с 2ТЕ ППД-Л составила 15,11 руб., с ЛС Диаскинтест® – 77,4 руб. и 10,8 руб. при комбинированной схеме диагностики. В то же время сумма затрат на наблюдение одного пациента, продемонстрировавшего положительную реакцию на пробу с 2ТЕ ППД-Л, составит 8,23 руб., с ЛС Диаскинтест® – 42,03 и 4,67 руб. при комбинированной схеме диагностики.

Стоимость лечения одного больного активным туберкуле-

зом составила 1,01 руб. при диагностике с применением ЛС 2ТЕ ППД-Л, 52,16 руб., при применении ЛС Диаскинтест® и 6,73 руб. при комбинированной схеме диагностики.

В конечном итоге нами была определена сумма прямых затрат на диагностику и лечение туберкулезной инфекции, которая составила 219 руб. для схемы, включающей ЛС 2ТЕ ППД-Л, 380 руб. – для схемы, включающей ЛС Диаскинтест®, и 221 руб. – при комбинированной схеме диагностики. Как видно из полученных данных, наименьшей суммой затрат на диагностику и лечение ТИ обладает схема, включающая 2ТЕ ППД-Л. Диагностика ТИ с применением ЛС Диаскинтест® демонстрирует наибольшую сумму затрат, так как обладает наибольшей стоимостью первичной диагностики и все пациенты, вошедшие в исследование и имеющие сомнительную или положительную реакцию на пробу с ЛС Диаскинтест®, прошли дополнительную диагностику, в то время как только 8,76% пациентов, первоначально обследованных с применением пробы с ЛС 2ТЕ ППД-Л, обратились к фтизиатру для дальнейшего обследования. Структура затрат, в зависимости от схемы диагностики ТИ, представлена на рисунках 1-3.

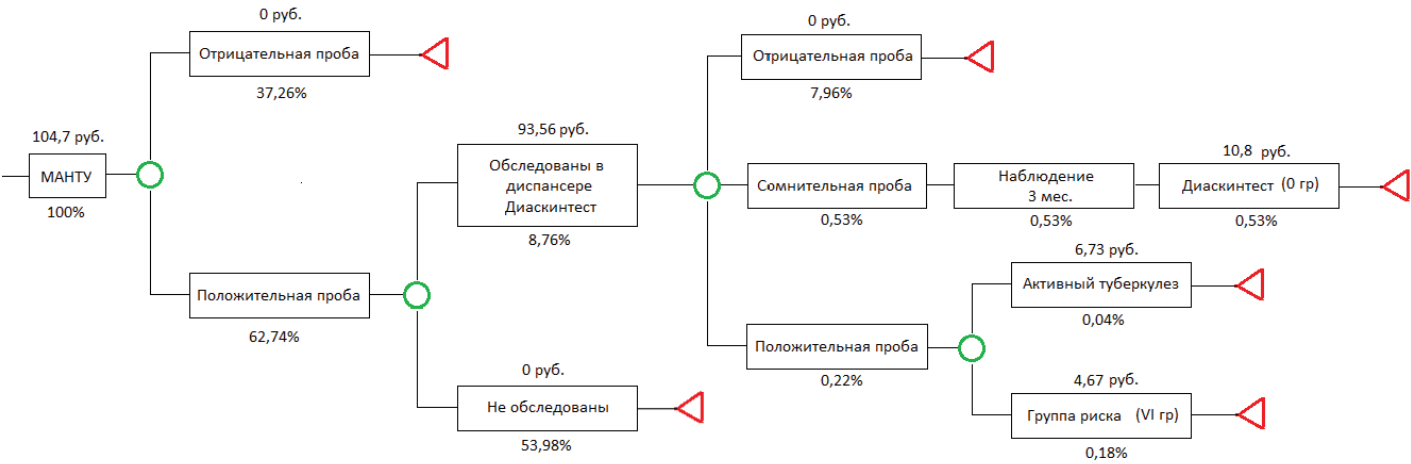


Рисунок 3. Древо решений диагностики туберкулезной инфекции с пробой Манту и ЛС Диаскинтест при уточняющей пробе.

Параметр	Диаскинтест	2ТЕ ППД-Л	2ТЕ ППД-Л + Диаскинтест
Сумма прямых затрат	380,36 руб.	218,81 руб.	220,46 руб.
Эффективность диагностики	0,31%	0,006%	0,04%
CER	122696,8 руб.	3646833 руб.	551150 руб.

Таблица 1. Результаты анализа «затраты-эффективность».

Результаты анализа «затраты-эффективность»

Анализ «затраты-эффективность» позволил определить, насколько затраты на то или иное вмешательство соответствуют его эффективности и выбрать наиболее предпочтительную альтернативу, при которой соотношение затраты/эффективность (CER) будет минимальным (см. табл. 1).

Далее произвели сравнение полученных коэффициентов «затраты-эффективность» (см. рис. 4).

Из представленной выше гистограммы видно, что при использовании в качестве параметра эффективности доли пациентов с активным туберкулезным процессом значение CER для препарата Диаскинтест® будет ниже, а значит, данная терапия потребует меньших затрат на диагностику одного пациента с активным туберкулезом.

Результаты анализа чувствительности

Результаты анализа чувствительности продемонстрировали адекватность построенной модели и стабильность полученных в результате фармакоэкономического анализа данных – при изменении факторов стоимости в диапазоне ±50% диагностика с помощью препарата Диаскинтест® сохраняет своё преимущество с позиции показателя «затраты-эффективность».

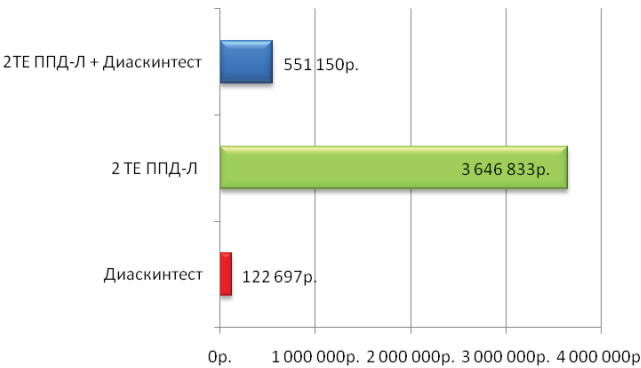


Рисунок 4. Коэффициент «затраты-эффективность».

Выводы

В ходе фармакоэкономического моделирования «древо решений», на основании доклада Л.В. Слогоцкой [4] о диагностике туберкулезной инфекции у детей и подростков в городе Москве, а также отчета о применении ЛС Диаскинтест® для скрининга детей и подростков в Самарской области, представленного Л.А. Барышниковой [1], была определена эффективность диагностики туберкулезной инфекции препаратами 2ТЕ ППД-Л, Диаскинтест® и смоделирована ситуация, когда 2ТЕ ППД-Л используется для первичной диагностики туберкулезной инфекции, а ЛС Диаскинтест® – при дополнительном обследовании (комбинированная схема). Эффективность диагностики туберкулезной инфекции была определена как доля пациентов с активным туберкулезным процессом, составившая 0,31% для ЛС Диаскинтест®, 0,006% для 2ТЕ ППД-Л и 0,04% – для комбинированной схемы диагностики.

В ходе фармакоэкономического анализа был проведен расчет прямых затрат на диагностику и лечение туберкулезной инфекции, который включал анализ стоимости первичной диагностики туберкулезной инфекции (постановка и чтение пробы с ЛС 2ТЕ ППД-Л или ЛС Диаскинтест®), анализ стоимости дополнительных обследований при положительных и сомнительных реакциях на пробу Манту (прием фтизиатра, флюорография, общий анализ крови и мочи, повторная проба), анализ стоимости наблюдения в противотуберкулезном диспансере пациентов, которые в связи с положительными и сомнительными реакциями на пробу были поставлены на учет в противотуберкулезный диспансер, а также стоимость лечения больных активным туберкулезом. В конечном итоге сумма прямых затрат на диагностику и лечение туберкулезной инфекции составили 380,36 руб., 218,18 руб. и 220,46 руб. для одного больного с учетом ЛС Диаскинтест®, ЛС 2ТЕ ППД-Л и комбинированной схемы диагностики соответственно.

На следующих этапах фармакоэкономического исследования проведен анализ «затраты-эффективность» и анализ «чувствительности», которые показали преимущество применения препарата Диаскинтест®, с фармакоэкономической точки зрения. Значения коэффициента «затраты-эффективность» для препарата

Диаскинтест® были ниже, чем для препарата 2ТЕ ППД-Л и комбинированной схемы диагностики, а значит, на данную терапию требуется наименьшие затраты для достижения единицы эффективности.

Литература:

1. Аксёнова В.А., Барышникова Л.А., Долженко Е.Н., Кудлай Д.А. Актуальные вопросы массового обследования детского населения на туберкулез в современных условиях. Доктор.ру. 2012; 8 (76): 27-29.
2. Туберкулез в Российской Федерации 2011 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. М. 2012.
3. Сведения об инфекционной и паразитарной заболеваемости в Российской Федерации за январь-август 2006 г. Здоровье населения и среда обитания. 2006; 9: 44-45.
4. Слогоцкая Л.В., Литвинов В.И., Кочетков Я.А., Филиппов А.В.,

Сельцовский П.П. Диагностические возможности Диаскинтеста у детей и взрослых при туберкулезе и нетуберкулезных заболеваниях. Материалы III Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. 2011; 343 с.

5. Медников Б.Л. Экономические аспекты применения кожной пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® (аллерген туберкулезный рекомбинантный 0,2 мкг в 0,1 мл раствор для внутрикожного введения) для идентификации туберкулезной инфекции у детей и подростков (в печати).

6. <http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx> – Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важных лекарственных препаратов.

7. <http://mma.ru/clinicalcenter/medserv> – Прейскурант цен клинического центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова на платные медицинские услуги на 2011 год.

8. Global tuberculosis report 2012. WHO (www.who.int/tb/data).

PHARMACOECONOMIC STUDY OF SKIN TESTS IN THE DIAGNOSTICS OF TUBERCULOSIS INFECTION

Yagudina R.I., Zinchuk I.Yu.

Laboratory of pharmacoeconomic researches, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow

Abstract: to provide pharmacoeconomic evaluation of diagnostics of tuberculosis infection (TI) with Allergen tuberculosis recombinant (CFP10-ESAT6) and Allergen tuberculosis purified liquid in the standard dilution for intradermal use (PPD RT 23 SSI). The «cost-effectiveness» analysis was provided. In the study direct costs were considered. Finally, total direct costs for the diagnostics one patient with active tuberculosis were 122.687 RUR, 3.646.833 RUR and 551.150 RUR, for the estimated diagnostic schemes, respectively. The pharmacoeconomic study results have shown, that a CFP10-ESAT6 is dominant technology from «cost-effectiveness» analysis perspective.

Key words: tuberculosis infection, pharmacoeconomics, skin test.



ТЕСТ, КОТОРОМУ ДОВЕРЯЮТ

Новая ступень в диагностике
туберкулезной инфекции

www.diaskintest.ru



На правах рекламы

Высокочувствителен

Положительная реакция наблюдается у 98–100% больных активным туберкулезом и у лиц с высоким риском его развития ($p < 0,05$)*.

Высокоспецифичен

Специфичность теста составляет 90–100% ($p < 0,05$)*.

Препарат не вызывает реакции, связанной с БЦЖ-вакцинацией.

*Статья «Клинические исследования нового кожного теста ДИАСКИНТЕСТ® для диагностики туберкулеза». Коллектив авторов. Проблемы туберкулеза. 2009, №2, с. 1–8.