

зовать свой личностный потенциал, ведущие потребности, у специалиста растет психоэмоциональное напряжение, что может явиться почвой для формирования социально-психологической дезадаптации, пограничных расстройств психики и поведения, психосоматических заболеваний, снижение качества жизни.

Исследование степени выраженности СЭВ среди медперсонала по Тульской области и указанным районам показало, что: 52,8% медицинских работников испытывают тревожное напряжение, связанное с внешними обстоятельствами профессиональной деятельности, что может служить почвой развития эмоциональных расстройств и депрессивных состояний; 45% медицинских работников имеют тенденцию к развитию психосоматических расстройств; 74,7% обследованных не владеют навыком экономичного проявления эмоций, что может неблагоприятно отразиться на следующих сферах: здоровье; внутрисемейные отношения; отношения, связанные с профессиональной деятельностью: медработник – пациент, коллега – коллега; оставленные без внимания индивидуальный тип реагирования (когнитивный, эмоциональный, поведенческий), стиль общения, особенности функционирования защитных механизмов не позволяет медработнику выработать адекватный собственной личности способ экономичного расходования эмоций, что приводит к снижению качества жизни медицинского работника, а также снижению эффективности оказания медицинской помощи. Полученные результаты по степени выраженности СЭВ среди медработников позволяют: выявить тенденции к развитию пограничных психических расстройств (невротические расстройства, депрессия, психосоматические расстройства и заболевания); проследить социально-психологические аспекты взаимодействия медработник – больной; наметить пути и средства достижения повышения социально-психологической адаптации медперсонала; руководителям органов управления и учреждений здравоохранения области принять во внимание социально-психологические аспекты для повышения эффективности принятия управленческих решений; медработникам осознать значимость психологического и социально-психологических факторов в формировании и поддержании позитивной системы отношений (к себе, пациенту, ближайшему окружению, результатам работы и др.)

Предложения: принять во внимание данные по степени выраженности СЭВ среди медработников Тульской области, полученные в ходе исследования; учитывая высокий уровень психоэмоционального напряжения среди медицинских работников, особенно занятых в реализации национального проекта, в здравоохранении необходимо разработать комплекс мероприятий по снижению воздействия внешних факторов и усилению адаптационных возможностей медработников; принять во внимание социально-психологические аспекты СЭВ для повышения эффективности управленческих решений.

УДК 612.017.1; 657.471; 657.474

СОЦИАЛЬНО-ОРИЕНТИРОВАННАЯ СИСТЕМА ВОЗМЕЩЕНИЯ ЗАТРАТ НА ПРЕПАРАТ ВНУТРИВЕННОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА В США (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

М.М. АЛСЫНБАЕВ, А.Г. ИСРАФИЛОВ, Г.Б. КУДАШЕВА,
В.А. ТРОФИМОВ*

Среди препаратов плазмы крови человека основными по клинической значимости считаются препараты внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ), альбумина и факторов свертывания, на которые приходится около 80% прибыли от продажи препаратов данного сегмента рынка [5]. Биотехнология позволила создать рекомбинантные препараты альбумина и факторов свертывания, однако и в XXI веке альтернативы препарату нормального поливалентного ВВИГ пока нет [16]. Это подтверждается сообщением фирмы Haemonetics в 2004 г. [11], утверждающей, во-первых, что препараты ВВИГ и даже альбумина не могут быть пока заменены рекомбинантными продуктами; во-вторых, что движущей силой увеличения заготовки плазмы стал уже не альбумин (25 лет тому назад) и фактор VIII (15 лет тому назад), а ВВИГ (Jan M. Bult. Economics of the plasma protein therapeutics industry. eSource. Industry p. 1–), по причине ежегодного роста на

6–% производства его препаратов. Однако объемы производства препарата ВВИГ сдерживаются из-за экономических причин: увеличение затрат в связи с невозможностью реализовать препарат альбумина – другого основного белка плазмы. Невозможность замены рекомбинантным продуктом обусловлена тем, что ВВИГ имеет поливалентную природу, содержит более 10 миллионов антител различной специфичности [10]. Такой сложный «коктейль» антител не смогут приготовить и в будущем. К тому же, до сих пор нет ответа на вопрос, что предпочитают себе вводить врачи – натуральные иммуноглобулины, альбумины, комплекс факторов свертывания крови или все-таки их рекомбинантные аналоги. Желательны результаты объективных независимых сравнительных исследований биологической эффективности и безопасности натуральных препаратов и их рекомбинантов.

В 2004 г. Р. Robert [20] отметил следующие детали развития мирового маркетинга: по сравнению с производством других препаратов плазмы производство препаратов ВВИГ развивается более интенсивно, а их потребление возросло по объему за последние 20 лет в 7,4 раза – с 7,4 т в 1984 г. до 50,0 т в 2002 г. и до 55,0 т в 2004 г.; выход ВВИГ с единицы плазмы снизился в связи с повышением требований безопасности; спрос на эти препараты растет, так как нет альтернативной терапии по большинству медицинских показаний; высокая стоимость остается барьером, ограничивающим объем продаж; существуют значительные различия по доступности препаратов ВВИГ для населения разных регионов мира, обусловленные различным обеспечением и стоимостью; снабжение ими все еще не адекватно потребностям во многих странах, региональное распределение не изменилось за последние 10 лет – на Европу и Северную Америку приходится около 72% общемирового потребления препаратов.

Производство препаратов ВВИГ стало не только движущей силой увеличения заготовки плазмы крови в мире, но и, по мнению R. Hagberg [12], также и движущей силой развития индустрии фракционирования плазмы из-за превышения спроса над возможностью получения из всей заготавливаемой плазмы. Им были выделены следующие факторы, влияющие на быстрый рост и совершенствование маркетинга ВВИГ в США: безопасность вирусинактированных продуктов; высокая толерантность; клиническая эффективность высоких (иммуномодулирующих) доз; комфортность или удобство применения (высокая концентрация и жидкие препараты); рост числа введений препаратов ВВИГ на дому; клинический опыт применения препаратов ВВИГ по новым показаниям; легкость возмещения затрат.

Крупнейшим производителем препаратов плазмы, прямым и косвенным заготовщиком плазмы в мире являются США, так как на их долю приходится более 50% собираемой плазмы [8]. Крупнейшим потребителем препарата ВВИГ также являются Канада, США и Германия, на которые соответственно приходилось в 2000 г – 0,0670, 0,0625, 0,0425 г препарата на душу населения. Поэтому законодателем мод по препаратам плазмы крови, в том числе и по покрытию расходов на них со стороны государства, безусловно, являются США и правительство США по этой проблеме придерживается социально-ориентированных позиций.

Существенное влияние на маркетинг препаратов ВВИГ в США оказало ключевое 105-е заседание (вторая сессия) конгресса США (Вашингтон, 1998), посвященное их дефициту: 87% врачей и 80% пациентов с первичными иммунодефицитами испытывали затруднения в получении препарата; 45% врачей и 56% пациентов сообщили о негативном влиянии на здоровье отсутствия достаточного его количества (рост частоты инфекций, пневмоний, бронхитов, побочных реакций при переключении на новый бренд); 68% врачей и пациентов заявили об отсрочке сроков введения; 71% – о необходимости переключения на другой бренд, 51% – о вынужденном переключении на менее предпочтительный препарат; 56% – об увеличении продолжительности интервалов между введениями; 39% – о снижении дозы. На пленарном заседании конгресса было предложено несколько путей для обеспечения всех нуждающихся в ВВИГ американцев, независимо от их национальности и места жительства: стимулирование инвесторов и отечественных производителей для ВВИГ, в том числе и промежуточных форм; увеличение соотношения импорт/экспорт плазмы и препаратов ВВИГ; привлечение европейских производителей/брендов на американский рынок; быстрое прохождение готовых серий препаратов и новых препаратов через Управление по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств (FDA) –

* Филиал «Иммунопрепарат» «НПО «Микроген» МЗ и СР РФ, г. Уфа

время оформления разрешения на выпуск готовых серий было сокращено с 2–3 недель до 3–5 дней; снижение допустимого пула плазмы с 400000 до 60000 индивидуальных донаций (ранее произошло удлинение цикла получения препарата до 6 месяцев); уточнение критериев вирусологической безопасности, обеспечивающих оптимальный баланс между риском и доступностью; закупка препаратов по контракту напрямую у производителей, минуя посредников (цена производителей примерно в два-пять раз ниже, чем у дистрибьютеров); закупка препаратов ВВИГ без обязательного увязывания с закупкой альбумина; создание FDA и всеми производителями объединенного резерва препарата для неотложных показаний (количественный резерв); увеличение числа дней запаса (временной резерв); перевод производственных мощностей на полную загрузку (мощность) и непрерывный цикл – 24-часовой рабочий день и 7-дневную рабочую неделю; ограничение в кризисных условиях широкого использования препаратов ВВИГ согласно экспертным руководствам по их клиническому применению. Основным фактором, вызвавшим на тот момент заметное снижение производства, послужил приоритет безопасности: внедрение GMP и ужесточение требований к вирусологической безопасности, карантинизация плазмы и, как следствие, усиление инспекций FDA. В 1998 г. 30% дефицита препарата было обусловлено внедрением GMP. Факторами, затрудняющими быстрое решение данной проблемы, можно считать длительный (~200 дней) и сложный комплексный цикл производственного процесса, необходимость значительного времени и финансовых средств для модернизации производства.

Экономическая составляющая маркетинга препаратов ВВИГ, включающая цену и систему возмещения затрат стала ведущей в определении прогнозируемого ежегодного роста продаж препаратов ВВИГ в США, так как возмещение средств, затраченных на закупку препарата у производителя и на его применение, существенно влияет на продвижение препарата на рынке. Пациент, врач, фармацевт, дистрибьютер (поставщик), производитель, главный врач поликлиники (офиса) или больницы (госпиталя), руководитель аптеки и страховщик – каждый из них хочет знать, сколько стоят препараты и кто несет затраты по их приобретению и применению: сам больной или больница и поликлиника, местная или федеральная власть. Возмещение затрат обусловлено ключевым положением: препарат ВВИГ является жизненно необходимым лекарственным средством, без которого имеется существенная угроза жизни и здоровью пациента. Следовательно, препарат обеспечивает не только сохранение или продление жизни, но и повышение её качества. Поэтому во многих странах мира препараты ВВИГ применяются бесплатно [9], и обеспечение ими рассматривается как часть цепи нормального бюджетного финансирования снабжения кровью (плазмой).

На цену и возмещение затраченных средств влияет также один принципиальный фармацевтический момент – признание или непризнание эквивалентности (тождественности) препаратов. R.A. Sacher (2006) сообщил [22], что до 1990-х годов все коммерческие доступные препараты ВВИГ считались эквивалентными. Однако сейчас ясно, что они отличаются по составу, безопасности, профилю толерантности и эффективности. Сначала они согласились с отсутствием фармацевтической эквивалентности (рН, осмолярность, стабилизаторы и др.), затем уже признали и отсутствие терапевтической эквивалентности или биоэквивалентности. Наиболее существенным показателем биоэквивалентности является фармакокинетическая эквивалентность.

Поэтому уже становится правилом в США индивидуальное назначение пациенту конкретного препарата ВВИГ [25] в соответствии с клинической историей его применения, так как некоторые пациенты реагируют по-разному на препараты, полученные по разным технологиям, и отличающиеся в связи с этим по составу, рН и пр., в частности, по содержанию иммуноглобулина А и сахарозы. Это вызвано тем, что в связи с отсутствием эквивалентности, FDA сегодня уже не признает для любого препарата ВВИГ дженерикового подхода, а требует для каждого коммерческого препарата проведения дорогостоящих клинических испытаний безопасности и эффективности. Для препарата Gamagard Liquid (Baxter, USA) проведены официальные клинические испы-

тания, хотя имелись результаты изучения клинической эффективности и безопасности предыдущей лиофилизированной формы – Gamagard SD. Поэтому препараты ВВИГ лицензируются по медицинским показаниям в соответствии с клиническими испытаниями, за исключением первичных иммунодефицитов, которые в США входят в показания для применения любого препарата внутривенного иммуноглобулина.

Таблица 1

Сравнение цены препаратов внутривенного иммуноглобулина различных производителей

Наименование препарата	Производитель	Стоимость (без НДС) за 1,0 г препарата по белку, руб. (* в США, ** в Европе)	Кратность превышения стоимости иммуноглобулина, раз	Ценовая группа
Иммунонин, 5% (лиофилизированный)	Иммунопрепарат (РФ)	550,0 (20,6 \$)	1,0	I
Иммуноглобулин человека нормальный для в/в, 5%	ИмБио (РФ)	670,0 (25,0 \$)	1,2	
Gamimune N, 5%	Bayer (USA)	*926,2 (34,6 \$)	*1,7	
Garimune/Redimune/Carimune NF/ Sandoglobulin®/ Panglobulin/ Panglobulin NF/ Sanglorpor, 3, 6, 9, 12% (лиофилизированный)	CSL Bioplasma/ZLB-Behring (USA)	*963,7-1070,8 (36-40 \$) **1198,8 (35,0 €)	*1,8-2,0; **2,2	II
Vigam Liquid, 5%	Bio Products Laboratory (Great Britain)	**997,5-1200 (20,0-24,0 £)	**1,8-2,2	
Vigam-S, 5% (лиофилизированный)	Bio Products Laboratory (Great Britain)	**997,5-1200 (20,0-24,0 £)	**1,8-2,2	
Gammar-P.I.V., 5% (лиофилизированный)	CSL Bioplasma/ZLB-Behring (USA)	*963,7 (36,0 \$)	*1,9	
Габриглобин IgG, 5% (лиофилизированный)	Ивановская ЦПК (РФ)	1040,0 (38,9 \$)	1,9	
Tegeline, 5% (лиофилизированный)	LFB (Laboratory of Fractionation and Biotechnology, France)	**1164,6 (34,0 €)	**2,1	
Габриглобин, 5%	Ивановская ЦПК (РФ)	1175,2 (43,9 \$)	2,5	
Gammagard S/D, 5%, 10% (лиофилизированный)	Baxter (USA)	*1285,0-1434,9 (48,0-53,6 \$) **1421,4-1534,4 (41,5-44,8 €)	*2,3-2,6 **2,6-2,8	
Gammonativ	OCTAPHARMA AB	1359,4 (370 SEK)		
Endobulin, 5% (лиофилизированный)	Baxter/Immuno (USA/Austria)	1400,0 (52,3 \$) **1298,1-1397,4 (37,9-40,8 €)	2,6 **2,4-2,5	
KIOVIG	BAXTER MEDICAL AB	1432,9 (390 SEK)		III
Flebogamma (Gri-fols)/XEPOL (PHARMA-LINK AB, Швеция)		**1670,0 (33,4 £)	**3,0	
Sandoglobulin Liquid, 12%	CSL Bioplasma/ZLB Bioplasma UK (Great Britain)	**1670,0 (33,4 £)	**3,0	
Octagam, 5%	Octapharma (USA/Austria)	1740,0 (65,0 \$) **1281,0-1404,3 (37,4-41 €; 26,7 £)	3,2 **2,3-2,6	
Humaglobin, 5% (лиофилизированный)	Human (Hungary)	1760,0 (65,8 \$)	3,2	
Intraglobin, 5%	Biotech Pharma (Germany)	2035,0 (76,0 \$)	3,7	IV
IG Vena N.I.V., 5%	Cedron S.A. (Italy)	2800,0 (104,6 \$)	5,1	
Gamimune N, 10% Gamunex, 10%	Talecris Biotherapeutics/Bayer (USA)	2872,0-3210,0 (107,3 \$)	5,2-5,8	
Intratec, 5%	Biotech (Germany)	**3271,2 (95,5 €)	**6,0	

Важным аспектом выбора и маркетинга препаратов ВВИГ является и цена препарата, которая в настоящее время может возрастать в связи с внедрением дополнительных методов очистки, инактивации и удаления вирусов. По данным, представленным в табл. 1, виден почти шестикратный разброс цен на препараты, что можно объяснить следующими причинами: наличием или отсутствием у производителя собственных структур заготовки плазмы; страной заготовки плазмы и производства препарата (одна страна или разные); используемой технологией высокой очистки, инактивации и удаления вирусов; количеством препаратов, получаемых из одной и той же плазмы; маркетинговой политикой. Считается, что в США цена препарата обычно выше, чем в

Европе, но ниже чем в Японии. Но, как видно из табл. 1, имеются исключения и для Европы. Немецкие препараты ВВИГ имеют более высокую цену, чем большинство американских препаратов. Сравнение средних цен (в рублях) жидких и лиофилизированных препаратов ВВИГ показало статистически значимо ($p=0,049$) более высокую цену жидких препаратов: $(1819,7 \pm 890,2)$ руб. ($M \pm SD$, $n=10$) и $(1150,5 \pm 336,5)$ руб. ($n=9$) соответственно, что также подтверждается и сообщением I. Ries [18].

Очень важным представляется возмещение затраченных средств на закупку препаратов ВВИГ и сервис в США согласно Федеральному Регистру США [21]. Наиболее полно условия возмещения затраченных средств описаны в вышеуказанном регистре и монографии [6]. Возмещение расходов на оплату препаратов ВВИГ и сервис в США происходит в основном по трем основным программам: Medicare – Медицинский уход, часть В (может распространяться и на часть Д); Medicaid – Медицинский сервис, HOPPS – Система проспективной оплаты медицинского ухода за амбулаторными больными госпиталей. Кроме них, оплату проводят и частные страховщики, которые, как правило, имеют лучшие финансовые возможности в соответствии с контрактами. При постоянном и длительном применении препаратов ВВИГ одного производителя, в случае кратковременных проблем с покрытием расходов, некоторые фирмы берут часть расходов на себя, в частности Baxter (USA) осуществляет поддержку по программе Gammassist по кодам ICD-9 по которым возмещаются расходы по программе GAMMASSIST фирмы Baxter (USA):

Коды ICD-9	Показания
204.10	B cell chronic lymphocytic leukemia (CLL)
279.00	Hypogammaglobulinemia, unspecified
279.03	Selective deficiency of IgG
279.04	Congenital hypogammaglobulinemia (XLA)
279.06	Common variable immune deficiency (CVID)
279.12	Wiskott-Aldrich syndrome
279.20	Severe combined immune deficiency (SCID)
287.30	Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)
446.10	Kawasaki disease

Medicare – правительственно-спонсорская программа, предназначенная для всех лиц, возраст которых 65 лет и больше, и для любых лиц, которые не могут сами оплатить лечение. Medicaid – национальная программа, финансируемая правительством и применяемая на местном уровне для лиц с низким уровнем дохода, используется в основном для детей и беременных. Правительство США в лице государственных страховщиков и все частные страховщики покрывают расходы по применению ВВИГ по всем утвержденным FDA показаниям для всех препаратов ВВИГ, независимо от того, какие конкретно показания утверждены для отдельного препарата. Например, если для каких-то препаратов ВВИГ FDA утверждены показания к применению при синдроме Кавасаки (иммуномодулирующие), а будет применен другой препарат с фактически не утвержденными для него FDA показаниями по данной нозологии, то страховщики все равно оплачивают расходы на его приобретение, и распространяют все утвержденные медицинские показания для некоторых препаратов ВВИГ и на все остальные выпускаемые. По многим показаниям, не утвержденным FDA, составляющим по данным Фонда иммунодефицитов США 50–70% от всех показаний к терапии препаратами ВВИГ аутоиммунных заболеваний и иммунных расстройств, при условии, что эти показания хорошо описаны в медицинской литературе (рекомендации профессиональных ассоциаций, консультативных групп; клинические данные) или по ним найден консенсус между специалистами, практикующими в академических медицинских центрах, в большинстве случаев государственные и частные страховщики, как правило, покрывают расходы, и на это не влияет выбор конкретного препарата. В других случаях имеются различия в оплате, но такая политика определяется заранее. Методология возмещения расходов на препараты ВВИГ рассчитывается как для биологического продукта, в отличие от расходов на препараты альбумина и факторов свертывания, относимых к категории «кровь и продукты крови». Различия в возмещении стоимости затрат могут достигать 50% между амбулаторными, стационарными больными госпиталей с одной стороны, и офисами врачей и применением препарата на дому, с другой стороны. Интересно, что возмещение средств в США в 2006 г., согласно правилам [20] Центра медицинского ухода и сервиса (Centers for Medicare and Medicaid Services), рассчитывалось, исходя из средней цены продаж препарата (ASP) плюс 6%, и составляло по коду J1566 для лиофилизированной

формы (препараты Carimune NF, Gammagard S/D, Gammar P.I.V., Panglobulin, Polygam S/D) 44,4 \$ за 1,0 г, для жидкой формы (Flebogamma, Gamunex, Octagam) по коду J 1567–56,7 \$ за 1,0 г.

Предполагается, что произойдет дифференциация кодов в зависимости от качественных характеристик препаратов ВВИГ – концентрации, состава, компонентов и метода инактивации вирусов, т.е. каждый бренд или препарат ВВИГ получит свой индивидуальный код HCPCS. В 2002–2004 гг. при возмещении расходов не учитывалась форма выпуска – лиофилизированная или жидкая, был единый код раз был единый подход к препаратам ВВИГ как дженерикам, признавалась их эквивалентность.

Средняя разница в стоимости препаратов ВВИГ в США, в зависимости от формы выпуска, составила в 2006 г. за 1,0 г препарата 12,3 \$ (во втором квартале 2005 г. – 17,3 \$), что выглядит внушительно при сравнении со средней стоимостью, например, лиофилизированного препарата – 41,9 \$, т.е. составляет от нее 29,3%. В США средняя цена лиофилизированной формы существенно ниже жидкой, почти на 30%, что позволяет лиофилизированным препаратам ВВИГ конкурировать с жидкими по весьма существенному показателю маркетинга – цене. Но, с другой стороны, построенная система возмещения затрат в США и более высокая цена жидкого препарата, по сравнению с лиофилизированным препаратом, повернули внимание производителей к жидкой форме. Не только удобством применения, а более высокими условиями возмещения жидких препаратов ВВИГ можно объяснить, почему практически все новые препараты ВВИГ, появившиеся на рынке США в 2004–2006 гг., являются жидкими – Gammagard Liquid/Kiovig (Baxter), Sandoglobulin Liquid (CSL Bioplasma/ZLB Behring AG), что предопределило установление в последнее время определенного паритета жидких и лиофилизированных препаратов на рынке по числу торговых марок.

Один из ведущих мировых производителей препаратов ВВИГ – CSL Group – в своем сообщении [15] спрогнозировал, что произойдет полная реструктуризация формы выпуска препаратов и выпуск лиофилизированных форм упадет с >80% в 2001 г. до ~20% в 2007 г., в связи с экспансией жидких форм. Это может произойти лишь в случае, если жидкая форма станет такой же стабильной, как и лиофилизированная, что проблематично, т.к. еще нет ни одного жидкого препарата, сравнимого по стабильности с лиофилизированным, т.е. необходимы серьезные длительные научные исследования как по подбору стабилизаторов и по условиям стабилизации – устойчивости к свету, транспортировке (тест на перемешивание), температуре.

Возвращаясь к системе возмещения затрат, хотелось бы отметить, что новые коды были введены в 2005 г. согласно общей процедуре кодирования системы здравоохранения США (HCPCS). При этом за общий сервис перед применением ВВИГ, помимо стоимости препарата и инфузионного сервиса, для каждого введения ВВИГ (по коду G 0332 HCPCS) предусмотрено возмещение 69,0 \$ для офисов врачей и 75,0 \$ для амбулаторных больных госпиталей (однократно на одного больного). Возмещение за общий сервис (на одного больного) выше для госпиталей на 16 \$, чем для офисов врачей. Оплата за 1,0 г препарата ВВИГ одинакова для всех офисов врачей, независимо от административной единицы США, но отличается за инфузионный сервис в соответствии с тарифными ставками отдельных штатов. По данным Фонда первичного иммунодефицита США, с 1 января 2005 г. офисы врачей при применении ВВИГ (профилактика, лечение, диагностика) могут выставить счет за первый час его введения на сумму в 76,9 \$ (код CPT–90765) и за каждый дополнительный час (до 8 ч) – 25,8 \$ (код CPT–90766). Для амбулаторных больных госпиталей (лечение, диагностика) предусмотрены иные коды: CPT–C8950 (внутривенная инфузия до 1 ч) и C8951 (каждый дополнительный час). С учетом среднего времени введения ВВИГ от 3 до 5 ч, и того, что некоторым пациентам препарат вводится более 8 ч, сумма счета может быть значительна, и доходить, даже не за сам препарат, а только за инфузионный сервис (крайний случай – 9 ч), на одного больного до 283,1 \$. Поэтому показатель максимально допустимой скорости введения препарата важен не только для оценки возможных побочных реакций, удобства или качества жизни для пациента, но и имеет экономическую основу, что заставляет производителей препарата обращать внимание на возможность повышения скорости введения препарата за счет роста его качественных характеристик. Повышение максимально допустимой скорости введения позво-

ляет снизить затраты на инфузионный сервис. Проведя суммирование трех показателей – возмещение за сам препарат, за общий сервис, за инфузионный сервис, можно получить данные по общей сумме возмещения затрат за одно введение на одного больного, например, для офисов врачей. В США построена многоуровневая система возмещения затрат на препарат ВВИГ.

Возмещение затрат на препарат может составить для первичных иммунодефицитных больных при использовании лиофилизированной формы (препараты Carimune NF, Gammagard S/D, Gammar P I.V., Panglobulin, Polygam S/D) и введении средней дозы 30 г – 1333,2 \$ (44,4 \$ за 1,0 г), а при использовании жидкой формы (Flebogamma, Gamunex, Octagam) – 1701,6 \$ (56,7 \$ за 1 г). Возмещение затрат за инфузионный сервис должно составить 283,1 \$, за общий сервис – 69,0 \$. Итоговое возмещение затрат офисам врачей за больного с первичным иммунодефицитом при условии только однократного введения в месяц среднестатистической дозы 30 г, может составить для лиофилизированной формы 1685,3 \$, для жидкой – 2053,7 \$ в месяц, а в год – 20223,5 \$ и 24644,3 \$. Здесь мы не приводим расчеты по возмещению затрат при 2-, 3- и 4-кратном введении препарата в месяц и максимальных дозах 1–2 г/кг, т.е. при средней массе тела человека 70 кг средняя доза может вместо 30 г доходить и до 70–140 г препарата ВВИГ, что может быть необходимо при определенных жизненных показаниях. Исходя из использования в 2004 г. только офисами врачей США препаратов ВВИГ в количестве 4 миллионов граммов, можно ориентировочно рассчитать возмещение затрат исключительно за сам препарат, без учета сервиса. Минимально по лиофилизированной форме ВВИГ это составит 177 млн. 760 тыс. долларов.

Возмещение затрат стационарным больным госпиталей включено в фиксированную оплату за лекарственное обеспечение в соответствии с диагнозом заболевания. Инфузия на дому, составившая в 2003 г. 40% всех трансфузий препаратов ВВИГ [4], покрывается только для пациентов с первичным иммунодефицитом (врачи и фармацевты выставляют счет DMERC, а агентства по здоровью на дому – Regional HH Intermed) и только для пациентов, а не для профессионального сервиса или провайдеров. Возмещение затрат амбулаторным больным госпиталей осуществляет HOPPS согласно классификации амбулаторной оплаты (Ambulatory Payment Classification), и определяется как «специфическое покрытие амбулаторных лекарств» (SCODs). Оно рассчитывается, исходя из средней цены продаж препарата (ASP) плюс 8%, т.е. выше на 2%, чем другим больным. В настоящее время возможен пересмотр ключевого показателя расчетов возмещения [14] со средней цены продаж на более высокий по стоимости, на «широко доступную маркетинговую цену» (WAMP), полученную из различных коммерческих источников, что должно увеличить общую стоимость возмещения. Возмещение затрат выше для амбулаторных больных госпиталей и по оплате за препарат, и за его сервис. Более полное возмещение затрат амбулаторным больным госпиталей, по сравнению с затратами офисов врачей, обосновано более высокими возможностями первых по оказанию медицинской помощи, в том числе по предотвращению возможных побочных реакций. Но в данном случае имеется угроза распространения внутрибольничных инфекций.

Исходя из средней дозы 30 г, вводимой больному с первичным иммунодефицитом в США, количества пациентов (~50000 человек), и что из них, по данным Фонда первичных иммунодефицитов, ~35000 (70%) получают лечение препаратами ВВИГ, среднегодовой стоимости лечения – 40000–86500 \$, видно, какие огромные суммы идут из федерального бюджета США на возмещение расходов на лечение и поддержание жизни больных с первичным иммунодефицитом. Они могут составить от 1 млрд. 400 млн. до 3 млрд. 27,5 млн. долларов. Здесь мы не учитываем больных с вторичными иммунодефицитами, в т.ч. онкологических больных и больных, которым вводится препарат по иммуномодулирующим показаниям. В 2004 г. Medicare оплатила >70000 дней инфузии по неутвержденным FDA показаниям для применения препаратов ВВИГ амбулаторным больным.

Конгресс США, понимая уникальность ситуации с препаратами ВВИГ и необходимость доступа пациента к любому препарату, независимо от его цены, ввел для данных препаратов особое привилегированное положение, освободив от конкурсных торгов и аукционов. Это вызвано необходимостью максимального доступа любого пациента к любому препарату ВВИГ, может быть,

единственному, подходящему ему по всем параметрам. Интересным является и подход американских врачей для исключения возможных побочных реакций при применении препаратов ВВИГ. Для этого назначаются до двух и более препаратов ВВИГ в разное время, и путем мониторинга за побочными реакциями выбирается наиболее безопасный (индивидуальный). В случае, если применение препарата ВВИГ из-за побочных реакций или плохих вен является невозможным, то предлагается альтернативный [7] новый препарат иммуноглобулина для подкожного введения Vivaglobin (ZLB Behring), имеющий свой код возмещения затрат, но требующий использования маленького портативного насоса. Однако биодоступность при подкожном введении составляет около 72% от биодоступности при внутривенном введении препарата иммуноглобулина и пик максимальной концентрации в крови приходится на середину третьих суток. Vivaglobin показан только для пациентов с первичным иммунодефицитом, которым не показан препарат ВВИГ и, по мнению Vogel. A., препарат для подкожного введения не смог ослабить проблему дефицита иммуноглобулина. По эффективности и скорости наступления эффекта альтернативы ВВИГ пока нет. В секции 14.5 Британского национального формуляра указано, что предпочтительнее внутривенный путь введения иммуноглобулина над подкожным и внутримышечным.

Немаловажным финансовым показателем в США (табл. 2) являются экономические последствия [23] возможных побочных реакций [24] после применения препаратов внутривенного иммуноглобулина. Это заставляет производителей уделять особое внимание повышению качественных характеристик препаратов ВВИГ, чтобы свести к минимуму возможные нежелательные реакции (гемотрансиссивные инфекции; почечные и тромбозы, сосудистые осложнения; повышение или снижение артериального давления; анафилаксия).

Таблица 2

Фармакоэкономика осложнений при применении препаратов ВВИГ

Вероятные побочные реакции	Средняя стоимость расходов на одного больного в США, \$
Глубокий тромбоз вен	7769
Легочная эмболия	9176
Инфаркт миокарда	9780
Почечные осложнения плюс диализ, трансплантация почки	44000 в год 90000 в первый год и 16000 каждый последующий
Лечение гепатита С	24295–26846
Трансплантация печени	243504 в первый год и 233488 каждый последующий

Таблица 3

Гарантированная длительность обеспечения препаратами внутривенного иммуноглобулина у дистрибьютеров – FFF Enterprises Inc. (USA)* в 2003 г. и Canadian Blood Services (Canada)** в 2004–2005 годах

Название	Запас препарата, с утки
*Gammar-P.I.V. (ZLB-Behring)	90
**Gamunex, IGIV, 10% (Bayer Corporation); Gammagard S/D, Ivey Gam (Baxter Bioscience)	84
*Carimune NF (ZLB-Behring), Gammagard S/D (Baxter Bioscience)	30
*Gamunex (Talecris Biotherapeutics), Octagam (Octapharma Pharmazeutika Produktionsges, m.b.H., Austria)	22-29
*Panglobulin NF (Behring)	10

В США и Канаде доступность конкретного препарата ВВИГ определяется не только его стоимостью и системой возмещения затрат, но и стабильностью доступа к препарату во времени, т.е. наличием запаса препарата на определенный срок у дистрибьютера (табл. 3), что позволяет при больших сроках запаса в определенной степени гарантировать и безопасность препарата, т.к. имеется гарантия введения выбранного препарата, без замены его другим. Важным показателем доступности являются и сроки поставки препарата ВВИГ, которые Holmberg считал комфортабельными при сроках 5–6 недель. Но Deutsche банк считает «желтый уровень» опасности дефицита препарата ВВИГ возникает уже при 2–5-недельных сроках поставки.

Нет смысла переходить на другой препарат при хорошей переносимости и эффективности уже используемого для лечения. Проблема заключается и в том, что для изготовления одной серии

иммуноглобулина требуется около 200 дней [18]. В 2004 г. исполнительный директор Центра трансфузионной медицины Н.А. Нуме (CBS, Canada) [13] заявил, что на доступность препаратов ВВИГ для больных влияет число производителей ВВИГ в стране и их доля в данном фармацевтическом сегменте рынка. Исходя из того, что в Канаде в 2004–2005 гг. их было больше одного, он сделал вывод о меньшем риске нарушения снабжения. Однако в Канаде на долю фирмы Bayer приходится 87%, а на долю фирмы Baxter – 13% всех производимых препаратов, что на практике обеспечивает монопольное владение рынком одной фирмой и, даже если было бы всего две фирмы, то все равно существует опасность в своевременном обеспечении доступного по цене препарата. Что касается США, то наличие на фармацевтическом рынке около 10 препаратов пяти фирм – Baxter, CSL Bioplasma/ZLB Behring AG, Talecris Biotherapeutics/Bayer, Grifos, Octapharma, – т.е. большого числа производителей, позволяет создать надежные условия для конкуренции и потребления. Особо подчеркивается [13], что врачи и медработники должны в одинаковой степени участвовать в стратегии использования обеих форм препарата ВВИГ – лиофилизированной и жидкой. Это разумное и взвешенное отношение к двум формам препарата. Сильная сторона жидкой формы – в удобстве использования, слабая – в меньшей стабильности, а сильная сторона лиофилизированной формы – в стабильности, в надежности и безопасности.

Данная публикация призвана обратить внимание законодательной и исполнительной региональной и федеральной власти Российской Федерации на проблему возмещения затрат по производству и применению одного из основных иммунобиологических препаратов, основного фактора гуморального иммунитета – иммуноглобулина человека нормального для внутривенного введения. Правительство Российской Федерации сделало первые шаги в данном направлении и распоряжением от 29 декабря 2005 г. № 2343-р иммуноглобулин человека нормальный включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств. Однако механизм реализации данного постановления по отношению к возмещению затрат на препарат внутривенного иммуноглобулина, соответствующий современным требованиям бережного отношения к здоровью населения и возможностям экономически сильного государства, можно сказать, пробуксовывает. Обеспеченность населения Российской Федерации препаратами нормального внутривенного иммуноглобулина, к сожалению, пока остается низкой и составляет ≤15% [1–3] от потребности, рассчитанной Всемирной организацией здравоохранения. Система реализации возмещения затрат на препарат ВВИГ, доступность жизненно важного препарата для больных в Российской Федерации пока не соответствуют в полной мере общепринятой международной практике, наиболее полно реализуемой в США. Возможности расширения производства препаратов ВВИГ для отечественных производителей огромны при внимании государства, в т.ч. и финансовом, т.е. при законодательном обоснованном бюджетном обеспечении затрат как на производство, так и на приобретение и применение препаратов ВВИГ.

Литература

1. Селиванов Е.А. и др. // Трансфузиол. – 2001. – № 2. – С. 5.
2. Селиванов Е.А. и др. // Трансфузиол. – 2002. – № 4. – С. 7.
3. Селиванов Е.А., Данилова Т.Н. Справка по анализу деятельности службы крови России в 2004 г. (<http://blood.ru/files/Spravka2004.pdf>).
4. A guide for nurses on immune globulin therapy / Ed. J.C. Goldsmith, D.A. Sedlak. – Bayer Health Care Biological Products Division, 2004. – P. 1–18.
5. Anderson N.L., Anderson N.G. // Mol. Cells Proteomics. – 2002. – Vol. 1, № 11. – P. 845–867.
6. Ballow M. et al. Reimbursement Issues in IGIV therapy. – Continuing Education Alliance, 2005.
7. Chapel H.M. et al. // J. Clin. Immunol. – 2000. – № 2. – P. 94.
8. Curling J. // BioPharm. – 2002, September. – P. 16–26.
9. Farrugia A., Poulis P. // Transfus Med. – 2001. – Vol. 11. – P. 63.
10. Good R.A., Lorenz E. // Cancer. – 1991. – № 68. – P. 1415.
11. Haemonetics Corporation Plasma Market Dynamics // Plasma market. – Vol. 23, № 2. – P. 1–4.
12. Hagberg R. IVIG the driving force in the plasma fractionation industry // Presentation at the Plasma Product Biotechnology Meeting. – 1999, March 27–30. – Daydream Island, Australia.
13. Hume H.A. Availability of IVIG products for 2004–2005 // Customer Letter / Canadian blood services. – 2004, August.
14. International blood plasma news. – 2006. – № 11. – P. 153.

15. IVIG demand in the US is growing / CSL Group (www.csl.com.au/Upload/pdf/Analyst%20Presentation%202002.pdf).
16. Lemieux R.C. et al. // Mol. Immunol. – 2005. – № 7. – P. 839.
17. New HCPCS codes released by CMS for plasma-derived and recombinant therapies // Reimbursement Alert On-Line. – 2005. – Vol. 13, № 6.
18. Public health 2000: immune globulin shortages – causes and cures / Committee on government reform and oversight house of representatives // One hundred fifth congress second session. – Washington, 1998. – P. 1–284.
19. Ries I. A major IVIG producer, alpha therapeutics, began dumping 18 months' of excess inventory on the market. – MedCall, 2003.
20. Robert P. Plasma Forum // Marketing Research Bureau. – 2004, June 10–12. – Arlington, Virginia.
21. Rules and regulations. Part II. Department of Health and Human Services Centers for Medicare & Medicaid Services // 42 CFR, Pt. 405. – 2005, November. – Vol. 70, № 223.
22. Sacher R.A. Safety and tolerability considerations with IGIV use // IGIV therapy: clinical and pharmaceutical considerations for 2006. – Symposium News Reporter. – 2006, February.
23. Schleis T., Siegel J. Formulary considerations for IGIV products – 2005, (<http://cmr.asm.org/cgi/content/full/13/4/602>).
24. Siegel J. // Int. Immunopharmacol. – 2006. – № 4. – P. 523.
25. Thompson C.A. // Am. J. Health. Syst. Pharm. – 2005. – Vol. 62. – P. 2329–2332.

THE SOCIAL-ORIENTED SYSTEM OF COMPENSATION OF INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN PREPARATIONS IN USA

M.M. ALSYNBAEV, A.G. ISRAFILOV, G.V. KUDASHEVA, V.A. TROFIMOV

Summary

The impossibility of compensation by recombinative preparations is due to the intravenous immunoglobulin have the polyvalent nature, contains more 10 millions of antibodies with specific natures. The question about the preference: the use of the natural immunoglobulins, an albumins, the complex factors of the coagulation or its recombinative analogues – is discussed.

Key words: immunoglobulin, recombinative preparations

УДК 519.22/25; 616

ОЦЕНКА ДИНАМИКИ МЕДИЦИНСКИХ СТАТИСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

В. Ф. БУЧЕЛЬ, Д. Ш. ВАЙСМАН, В. А. ХРОМУШИН, А. В. ЧЕРЕШНЕВ, Т. В. ЧЕСТНОВА*

Анализ медицинских статистических данных является важной задачей в системе управления здравоохранением. Для оценки управляющих подсистем наряду с многочисленными показателями в практике используются методики обобщенной оценки показателей, основанные на суммировании уровней отклонения фактических значений показателей от базовых (нормативных), в том числе с учетом их неоднозначности и оптимизирующего эффекта [1, 2]. Для руководителя важно выявить показатели, динамика которых выделяет их на фоне других. Имеем статистические данные по смертности населения в целом по области и ее муниципальных образований (табл. 1). Надо количественно оценить их динамику в сравнении с динамикой по области.

Предлагаемый алгоритм, с использованием разностей г-порядка, заключается в следующем:

1. Оценивается отклонение районных показателей от средних показателей по области, для чего:

1.1. Вычисляется отклонение A_i и B_i по каждому году i для каждого района (абсолютное значение разности) при условии $X_i > Y_i$ (где X_i – значение районного показателя, Y_i – областного), что при выполнении условия характеризует отклонение A_i как ухудшение рассматриваемого показателя, а при невыполнении – характеризует отклонение B_i как улучшение показателя (табл. 2).

1.2. Вычисляется сумма по годам для каждого района:

$$S_A = \sum_{i=1}^n A_i \quad S_B = \sum_{i=1}^n B_i$$

* Государственное учреждение «Компьютерный центр здравоохранения Тульской области». Тел. 8 0872 33 31 00 E-mail: vik@mednet.com