

# Сравнительный фармакоэкономический анализ применения рофлумиласта в составе комплексной терапии при хронической обструктивной болезни легких

**И.С. Крысанов, А.В. Маргиева, Н.С. Андреева,  
В.В. Омеляновский, М.В. Авксентьева**

## Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к наиболее распространенным заболеваниям. В 2005 г. от ХОБЛ умерло более 3 млн. человек, что составило 5% всех случаев смерти в мире за этот период [1]. Финансовые затраты, связанные с ХОБЛ, только в Евросоюзе составляют более 10 млрд. евро в год.

Общая заболеваемость ХОБЛ в 2009 г. в России составила 573 случая на 100 тыс. населения, что соответствует более 83 тыс. человек с впервые диагностированной ХОБЛ [2].

Как указано в руководстве GOLD (1998), эпидемиологические данные о заболеваемости, смертности и распространенности ХОБЛ часто недооцениваются, а в связи с этим занижается и значение самого заболевания. Это обусловлено тем, что обычно болезнь не диагностируется до развития клинически выраженных и относительно тяжелых стадий.

Значительный вклад в заболеваемость и смертность больных ХОБЛ вносят обострения – эпизоды дестабилизации в течении заболевания и утяжеления его клинических проявлений. Каждое обострение приводит к ускорению прогрессирования болезни, включая ухудшение легочной функции, и повышает риск смерти [3–5]. У пациентов с частыми обострениями отмечается значительно более низкое качество жизни, чем у больных, у которых обострения от-

сутствуют или развиваются не так часто. Летальность в первые 12 мес после госпитализации по поводу обострения ХОБЛ выше, чем летальность в те же сроки после госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда [6].

Рекомендации по борьбе с ХОБЛ (GOLD) подчеркивают, что успешные стратегии ведения больных ХОБЛ должны включать мероприятия по оценке и мониторингу заболевания, коррекции факторов риска, а также разработку плана лечения, состоящего из ведения стабильной ХОБЛ, предотвращения и купирования обострений [7]. Центральное место в симптоматической терапии ХОБЛ принадлежит бронхолитикам. Роль ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) остается противоречивой, что связано с неоднозначными результатами соответствующих клинических исследований. Современные подходы к терапии ХОБЛ предусматривают добавление ИГКС к бронхолитическим препаратам при лечении пациентов с тяжелой ХОБЛ, характеризующейся частыми обострениями [7].

В настоящее время ХОБЛ относится к заболеваниям, эффективность лечения которых не удовлетворяет ни пациентов, ни врачей. В частности, пока не доказана способность ни одного лекарственного препарата модифицировать течение заболевания. Большинство противовоспалительных препаратов, используемых при лечении ХОБЛ, были разработаны для лечения бронхиальной астмы. В то же время воспалительный процесс при ХОБЛ в значительной степени отличается от такового при бронхиальной астме, чем, вероятно, и объясняется недостаточная противовоспалительная эффективность фармакотерапии ХОБЛ. Таким образом, потребность в новых препаратах для лечения и стабилизации течения ХОБЛ остается актуальной проблемой.

С 2011 г. на российском рынке появился новый пероральный препарат – ингибитор фосфодиэстеразы-4 рофлумиласт. По данным рандомизированного плацебоконтролируемого клинического исследования, препарат оказал-

НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

**Иван Сергеевич Крысанов** – канд. фармацевт. наук, зав. лабораторией клинико-экономического анализа.

**Алана Викторовна Маргиева** – аспирант.

**Наталья Сергеевна Андреева** – канд. биол. наук, сотр. лаборатории доказательной медицины.

**Виталий Владимирович Омеляновский** – профессор, директор НИИ.

**Мария Владимировна Авксентьева** – докт. мед. наук, зам. директора НИИ.

ся эффективным в лечении тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ и снижал число среднетяжелых и тяжелых обострений [8].

**Целью** настоящего исследования являлось проведение клинико-экономического анализа применения рофлумапта (Даксас) в комбинации с длительнодействующими  $\beta_2$ -агонистами (ДДБА) и сравнение эффективности этой комбинации с монотерапией ДДБА у больных тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ.

**Гипотеза исследования** основывалась на предположении об уменьшении затрат на оказание медицинской помощи при применении комбинации ДДБА и рофлумапта по сравнению с монотерапией ДДБА за счет снижения частоты развития среднетяжелых и тяжелых\* обострений.

Для достижения основной цели исследования были решены следующие задачи:

1) проведен анализ исследований эффективности и безопасности применения комбинации рофлумапта и ДДБА по сравнению с монотерапией ДДБА у больных тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ;

2) оценен объем медицинской помощи, оказываемой больным ХОБЛ при развитии обострений;

3) построена фармакоэкономическая модель для расчета стоимости терапии рофлумаптом и ДДБА по сравнению со стоимостью монотерапии ДДБА у больных тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ;

4) проведен фармакоэкономический анализ применения рофлумапта и ДДБА по сравнению с монотерапией ДДБА у больных тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ.

### Материал и методы

Для подтверждения выдвинутых положений рабочей гипотезы, разработки дизайна и структуры фармакоэкономической модели был проведен сравнительный анализ доказательств клинической эффективности и безопасности фармакотерапии ХОБЛ с использованием рофлумапта и ДДБА.

### Анализ доказательств эффективности и безопасности применения рофлумапта и ДДБА у больных ХОБЛ

Был осуществлен поиск рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых изучалась эффективность и безопасность комбинации рофлумапта и ДДБА по сравнению с монотерапией ДДБА у больных тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ. В качестве основного критерия терапевтической эффективности препаратов была выбрана частота обострений ХОБЛ, а в качестве критерия их безопасности – частота возникновения побочных эффектов.

Для поиска исследований использовали комбинации следующих терминов: roflumilast (Daxas, Daliresp),

“Adrenergic beta-2 Receptor Agonists” (MeSH) и “Pulmonary Disease, Chronic Obstructive” (MeSH).

Поиск проводили в библиографической базе данных Медлайн (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) и базе данных Кокрановской библиотеки (<http://www.thecochranelibrary.com>) (дата последнего обращения к базам данных – 2 апреля 2012 г.). Дополнительно были просмотрены библиографические списки найденных публикаций, удовлетворяющих критериям отбора.

Для отбора клинических исследований были использованы следующие критерии:

1) дизайн РКИ;

2) оценка эффективности и безопасности лечения больных с тяжелой и крайне тяжелой стадией ХОБЛ;

3) использование частоты обострений ХОБЛ для оценки эффективности терапии;

4) использование частоты побочных эффектов для оценки безопасности терапии.

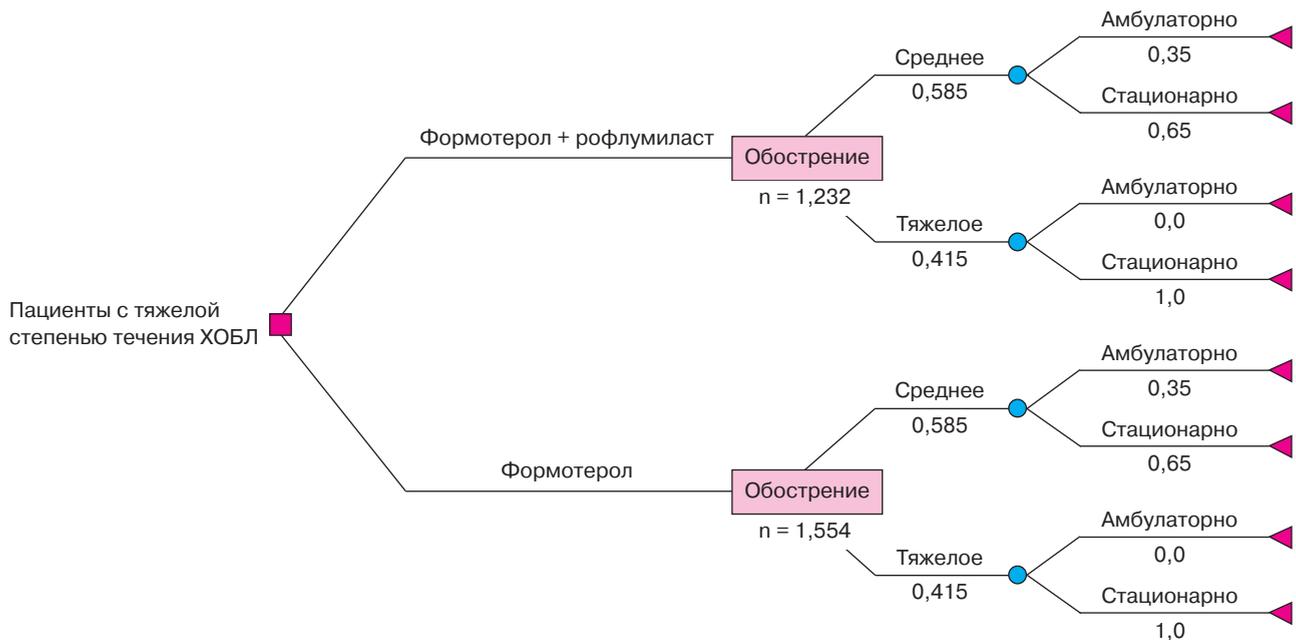
Методологическое качество РКИ определяли на основании оценки риска систематических ошибок по критериям руководства для систематических обзоров Кокрановского сотрудничества [9]. Рассматривали следующие возможные источники систематических ошибок: метод рандомизации; сокрытие результатов распределения; “ослепление” пациентов и медперсонала в процессе лечения; “ослепление” врачей при оценке эффекта вмешательства; выбывание пациентов из исследования; выборочное представление результатов в публикации. РКИ с низким риском всех рассмотренных ошибок было присвоено высокое методологическое качество, с неопределенным риском одной и более ошибок – среднее методологическое качество, с высоким риском одной и более ошибок – низкое методологическое качество.

При оценке достоверности результатов анализа в подгруппе были рассмотрены следующие факторы (руководство для систематических обзоров Кокрановского сотрудничества [10]): размер подгруппы, рандомизация пациентов внутри подгруппы, был ли анализ в подгруппе заранее запланированным или проведенным post hoc, являются ли полученные в подгруппе результаты клинически правдоподобными и подтверждаются ли иными дополнительными данными.

### Оценка типичной практики ведения пациентов с обострениями ХОБЛ

Для определения реальных объемов медицинской помощи, оказываемой пациентам с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ в фазе обострения, была разработана карта для опроса экспертов. В карту были включены вопросы о распределении пациентов по частоте среднетяжелых и тяжелых обострений, условиях и объемах оказания медицинской помощи этим пациентам в зависимости от тяжести обострения (амбулаторные или стационарные условия, число посещений врача при амбулаторном лечении и длительность пребывания в стационаре).

\* Согласно критериям, принятым в клинических исследованиях рофлумапта, обострение считали среднетяжелым, если пациенту требовалось лечение глюкокортикостероидами (пероральными или парентеральными), и тяжелым, если пациенту требовалась госпитализация или обострение привело к летальному исходу.



Структура модели для расчета затрат на лечение ХОБЛ формотеролом в сочетании с рофлумиластом или в монотерапии с учетом вероятности развития обострений. n – среднее число обострений на 1 больного в год.

Экспертный опрос проводился среди специалистов пульмонологов НИИ пульмонологии Минздравсоцразвития России, ГКБ № 57, ГКБ № 23, ГКБ № 13 г. Москвы и Центрального НИИ туберкулеза РАМН.

### Построение фармакоэкономической модели

Для проведения сравнительного фармакоэкономического исследования была построена математическая модель, позволяющая рассчитать различия в затратах для двух альтернативных технологий с учетом частоты развития обострений средней и тяжелой степени в группах пациентов, получавших комбинацию рофлумиласта и ДДБА или монотерапию ДДБА. Вероятность обострений в модели определена по данным исследования, в котором были выявлены статистически значимые различия по числу среднетяжелых и тяжелых обострений, развивающихся у 1 пациента в год, при применении рофлумиласта в комбинации с ДДБА по сравнению с плацебо в комбинации с ДДБА [8].

Модель построена с помощью метода “дерево решений”. Для построения модели использовали программу TreeAge Pro 2009. Период наблюдения в модели составил 1 год. Структура модели представлена на рисунке.

Для расчета затрат, учитывая мнение экспертов, из группы селективных агонистов ДДБА был выбран препарат формотерол (Атимос), наиболее часто используемый в качестве монотерапии у анализируемого сегмента больных ХОБЛ в России.

Для создания модели число обострений, развивающихся в течение года при различных видах терапии, было взято из публикации E.D. Bateman et al. и составляло 1,232 обострения на одного больного при использовании комбинированной терапии и 1,554 обострения при монотерапии ДДБА

[8]. Вероятности распределения между средними и тяжелыми обострениями и условиями оказания медицинской помощи были получены из опроса экспертов.

В модели рассчитывали прямые медицинские затраты (с позиции системы здравоохранения РФ) на лекарственное лечение (рофлумиласт и формотерол) в течение года и ведение пациентов со среднетяжелым и тяжелым обострением. Значения основных показателей, используемых в модели, и источники информации представлены в табл. 1.

Модель предполагает назначение комбинации формотерола в дозе 24 мкг 2 раза в сутки ингаляционно и рофлумиласта в дозе 500 мкг 1 раз в сутки перорально либо монотерапии формотеролом в аналогичной дозировке в течение года. Анализируемые режимы дозирования, кратность приема и дозы рофлумиласта, а также информация о вероятностных параметрах, заложенных в модель, таких как общие частоты возникновения обострений (средних и тяжелых в совокупности) при различных видах терапии, были взяты из публикации E.D. Bateman et al. [8]. Вероятности распределения пациентов по частоте средних и тяжелых обострений и по видам оказываемой медицинской помощи были определены на основе опроса экспертов.

Средняя стоимость суточной дозы формотерола была рассчитана на основе данных о предельных отпускных ценах и предельных оптовых надбавках из перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) для г. Москвы на 27.01.2012 г. [11, 12]. Планируемая предельная отпускная цена производителя для рофлумиласта была сообщена компанией-производителем: 1482,89 руб. за упаковку (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30 таблеток в упаковке). Для анализа цены рофлумиласта, не входившего в перечень ЖНВЛП на период

**Таблица 1.** Исходные данные, использованные в модели

Показатель	Значение	Источник информации
Стоимость койко-дня в круглосуточном стационаре, руб.	4037,90	[13]
Коэффициент в зависимости от профиля отделения в субъекте РФ*	1,2355	[13]
Стоимость 1 посещения амбулаторно-поликлинического учреждения, руб.	580,69	[13]
Кратность посещений амбулаторно-поликлинического учреждения при развитии обострения	2	Допущение
Затраты на 1 вызов СМП, руб.	5041,70	[13]
Число вызовов СМП при развитии обострения	1	Допущение
Число обострений в год на 1 больного (рофлумиласт + формотерол), абс.	1,232	[8]
Число обострений в год на 1 больного (формотерол), абс.	1,554	[8]
Доля обострений средней тяжести, %	0,585	Опрос экспертов
Доля обострений средней тяжести, леченных в амбулаторных условиях, %	0,350	Опрос экспертов
Доля обострений средней тяжести, леченных в стационарных условиях, %	0,650	Опрос экспертов
Койко-дни, проведенные больными с обострением средней тяжести ХОБЛ в стационаре	14,0	Опрос экспертов
Доля тяжелых обострений, %	0,415	Опрос экспертов
Доля тяжелых обострений, леченных в амбулаторных условиях, %	0	Опрос экспертов
Доля тяжелых обострений, леченных в стационарных условиях, %	1,0	Опрос экспертов
Койко-дни, проведенные больным с тяжелым обострением ХОБЛ в стационаре	20,5	Опрос экспертов

\* Коэффициент отражает изменение стоимости 1 койко-дня госпитализации в зависимости от профиля коек (пульмонологические) и уровня оказания медицинской помощи (уровень субъекта РФ) относительно среднего норматива финансовых затрат. Обозначения: СМП – скорая медицинская помощь.

проведения исследования, было принято допущение, что размер торговых надбавок соответствует регламентированным наценкам для лекарственных препаратов, включенных в перечень ЖНВЛП, в г. Москве. Таким образом, затраты на среднюю суточную дозу рофлумиласта были рассчитаны исходя из заявленной отпускной цены производителя с учетом оптовых надбавок (+10%) и НДС (+10%).

Затраты на ведение больных тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ при развитии у них среднетяжелых и тяжелых обострений рассчитывались по нормативам финансирования

территориальной программы государственных гарантий оказания гражданам бесплатной медицинской помощи в г. Москве на 2012 г. [13].

### Фармакоэкономический анализ

На основании гипотезы исследования была выбрана методика клинко-экономического анализа “затраты–эффективность”. Такой анализ обычно применяется в тех случаях, когда необходимо выяснить, какая из сравниваемых методик лечения будет наиболее выгодной по затратам с учетом ее эффективности [14]. В данном анализе дисконтирование не проводилось, так как временной горизонт исследования не превышал 1 год [15].

По результатам исследования было определено, что применение рофлумиласта в комбинации с ДДБА является доминирующей альтернативой, или наиболее экономичной стратегией – более эффективной и менее затратной, чем монотерапия ДДБА, в связи с чем расчет соотношения “затраты–эффективность” не проводился.

### Анализ чувствительности модели к колебаниям исходных параметров

На заключительном этапе был проведен анализ чувствительности модели к вариабельности значений основных исходных параметров. Базовые расчеты проводились на основании ориентировочной цены рофлумиласта по данным производителя, которая не является фиксированной и может колебаться. В ходе анализа для определения значения каждого из показателей, при котором общие затраты в модели для сравниваемых видов терапии были равны, изменялась стоимость производителя за упаковку рофлумиласта (цена на формотерол при этом оставалась неизменной), стоимость койко-дня в стационаре, количество койко-дней в стационаре при среднем и тяжелом обострениях.

### Результаты и обсуждение Анализ исследований эффективности и безопасности применения рофлумиласта и ДДБА в терапии ХОБЛ

В результате поиска не было найдено ни одного исследования, основной целью которого являлось бы прямое сравнение эффективности комбинации рофлумиласта и ДДБА с монотерапией ДДБА в лечении больных тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ. Однако в двух исследованиях по изучению эффективности рофлумиласта в сравнении с плацебо (M2-124 и M2-125) у пациентов с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ было разрешено использование ДДБА [16]. Позднее на основании данных этих двух исследований был проведен анализ эффективности лечения в подгруппе пациентов, использовавших ДДБА (салметерол или формотерол) в период лечения рофлумиластом или плацебо [8]. Общая характеристика исследований M2-124 и M2-125 и оценка риска систематических ошибок в них приведены в табл. 2 и 3.

**Таблица 2.** Общая характеристика исследований M2-124 и M2-125

Основные характеристики	Описание
Тип исследований	Рандомизированные плацебоконтролируемые двойные слепые
Продолжительность исследований	52 нед
Выборка	1. Условия: многоцентровые 2. Число участников: M2-124: n = 1525; M2-125: n = 1571 3. Критерии включения: возраст >40 лет; курящие в прошлом или в настоящем со стажем курения не менее 20 пачек-лет; клинический диагноз ХОБЛ (в бронходилатационном тесте с сальбутамолом (400 мкг) ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ ≤0,7); постбронходилатационный ОФВ <sub>1</sub> ≤50% от должного; хронический кашель и отделение мокроты; по крайней мере одно обострение, требующее системного применения глюкокортикостероидов и/или госпитализации, за предыдущий год 4. Критерии исключения: представлены в дополнительном файле в Интернете (Web appendix), использование теофиллина в предварительном периоде исследования
Вмешательство	1. Предварительный период: плацебо 4 нед 2. Экспериментальная группа: рофлумиласт 500 мкг 1 раз в день (M2-124: n = 766; M2-125: n = 773) 3. Контрольная группа: плацебо 1 раз в день (M2-124: n = 772; M2-125: n = 796) 4. Сопутствующая терапия: разрешалось продолжать лечение ДДБА (M2-124: 49 и 51% в группе рофлумиласта и плацебо соответственно; M2-125: 48 и 51% соответственно) или короткодействующими холинолитиками (M2-124: 31 и 32% в группе рофлумиласта и плацебо соответственно; M2-125: 38 и 41% соответственно), а также короткодействующими β <sub>2</sub> -агонистами при необходимости. Не разрешалось применение ИГКС и пролонгированных холинолитиков
Исходы	1. Первичные: изменение среднего значения добронходилатационного ОФВ <sub>1</sub> ; число обострений ХОБЛ 2. Вторичные: изменение среднего значения постбронходилатационного ОФВ <sub>1</sub> ; время до летального исхода по любой причине; изменение концентрации С-реактивного белка; транзиторный индекс одышки, вопросник по качеству жизни EQ-5D
Дополнительная информация	Исследования M2-124 и M2-125 имели идентичный дизайн, методы проведения и анализа и клиничко-демографические характеристики пациентов. Единственным различием между исследованиями была доля пациентов азиатского происхождения (выше в M2-125)
Обозначения: ОФВ <sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.	

**Таблица 3.** Оценка риска систематических ошибок в исследованиях M2-124 и M2-125

Характеристика методики/ошибка	Оценка риска	Основания для вынесения оценки
Метод рандомизации/систематическая ошибка (СО) распределения	Низкий	Использовали генератор рандомизированных псевдослучайных чисел, основные характеристики пациентов в двух группах хорошо сбалансированы
Соккрытие результатов рандомизации/СО распределения	Низкий	Централизованное распределение с использованием интерактивной звуковой системы
“Ослепление” участников и лечащего персонала/СО исполнения	Низкий	Заявлено, идентичные таблетки с кодом
“Ослепление” экспертов, оценивающих эффект/СО выявления	Низкий	Заявлено
Восполнение недостающих данных/СО выбывания	Неопределенный	M2-124: 34,5% больных выбыло из основной группы, 30,8% – из контрольной. M2-125: 34,2% больных выбыло из основной группы, 31,1% – из контрольной. В группе рофлумиласта в первые 12 нед выбыло значительно большее число пациентов, чем в контрольной группе. Выбывание пациентов в связи с побочными эффектами было больше в группе рофлумиласта (p = 0,001 для совокупности пациентов двух исследований). Анализ в соответствии с результатами рандомизации
Выборочное представление результатов/СО представления результатов	Низкий	Представлены результаты всех первичных и вторичных заявленных исходов

Исследования были хорошо спланированными, с низким риском систематических ошибок, связанных с методом рандомизации и соккрытием ее результатов, “ослеплением” участников, персонала и оценивающих экспертов, представлением результатов. Доли выбывших пациентов в основной и контрольной группах были значительными, но сопоставимыми (M2-124: 35 и 31% в группе рофлумиласта и плацебо соответственно; M2-125: 32 и 31% соответственно). Несмотря на то что и в том и в другом исследовании при оценке эффекта был использован анализ в соответствии с результатами рандомизации, значительная доля выбывших пациентов и неравномерность динамики вы-

**Таблица 4.** Частота возникновения средних и тяжелых обострений на 1 больного ХОБЛ в год в клинических исследованиях

Показатель	M2-124 и M2-125 [16]		Анализ в подгруппе [8]	
	рофлумиласт	плацебо	рофлумиласт + ДДБА	плацебо + ДДБА
Частота возникновения средних и тяжелых обострений на 1 пациента в год	1,142	1,374	1,232	1,554
ОР (95% ДИ)	0,831 (0,75–0,92) p = 0,0003		0,793 (0,69–0,91) p = 0,0003	

Примечание. Относительный риск (ОР) <1 указывает на преимущество рофлумиласта над плацебо.

бывания между группами могли послужить источником систематической ошибки выбывания. Таким образом, исследования M2-124 и M2-125 имеют неопределенный риск систематической ошибки выбывания и, следовательно, среднее методологическое качество.

В исследованиях M2-124 и M2-125 частота средних и тяжелых обострений ХОБЛ являлась основной конечной точкой, для которой была проведена предварительная оценка размера выборки с учетом 90% мощности и  $\alpha = 0,05$ . Обострение считали среднетяжелым, если пациенту требовалось лечение глюкокортикостероидами (пероральными или парентеральными), и тяжелым, если пациенту требовалась госпитализация или обострение привело к летальному исходу. При объединенном анализе результатов двух исследований (а также при отдельном анализе каждого из исследований) частота средних и тяжелых обострений на 1 пациента в год была статистически значимо более низкой при применении рофлумиласта по сравнению с плацебо (табл. 4; относительный риск (ОР) 0,831; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,75–0,92,  $p = 0,0003$ ). Учитывая то, что в предварительной фазе исследования отбирали пациентов с высоким уровнем приверженности терапии, для общей популяции пациентов полученные результаты могут быть применены с осторожностью.

На основании объединенных результатов исследований M2-124 и M2-125 был проведен заранее запланированный анализ результатов в подгруппе пациентов, получавших лечение ДДБА (салметерол или формотерол) [8]. С учетом большого размера подгруппы и проведения рандомизации внутри подгруппы результаты анализа в подгруппе обладают высокой достоверностью. Частота среднетяжелых и тяжелых обострений на 1 пациента в год была статистически значимо более низкой в группе пациентов, принимавших рофлумиласт в комбинации с ДДБА, чем в группе плацебо в комбинации с ДДБА (см. табл. 4; ОР 0,793; 95% ДИ 0,69–0,91;  $p = 0,0003$ ). Подгруппа пациентов, получавших терапию ДДБА, отличалась от первоначальной выборки пациентов в исследованиях M2-124 и M2-125 по использованию ИГКС до момента рандомизации (60% пациентов использовали ИГКС в подгруппе ДДБА и 42% – в первоначальной выборке).

У пациентов, принимавших ИГКС, была выявлена тенденция к более тяжелому течению болезни и большему числу обострений [17]. Частота обострений ХОБЛ в подгруппе ДДБА действительно была выше, чем в соответствующих группах исследований M2-124 и M2-125.

В первые 12 нед после рандомизации в исследованиях M2-124 и M2-125 в группе рофлумиласта вышло большее число пациентов, чем в контрольной группе. При этом в группе рофлумиласта по сравнению с контрольной группой было больше пациентов, выбывших из-за побочных эффектов ( $p = 0,001$  для совокупной выборки двух исследований). При анализе подгруппы число пациентов с побочными эффектами, обусловленными лечением, было выше в группе, принимавшей рофлумиласт [8]. Наиболее частыми побочными эффектами были потеря массы тела (рофлумиласт + ДДБА – 10,2%; плацебо + ДДБА – 3%), диарея (7,7 и 2,5% соответственно), тошнота (3,2 и 1,4% соответственно). При этом не было указаний на то, что применение рофлумиласта способствовало увеличению частоты побочных эффектов, ассоциированных с ДДБА, и наоборот.

Таким образом, в популяции пациентов с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ, получающих лечение ДДБА, добавление рофлумиласта приводит к статистически значимому снижению частоты средних и тяжелых обострений на 1 пациента в год. Доказательства большей эффективности рофлумиласта в комбинации с ДДБА по сравнению с монотерапией ДДБА основаны на анализе в подгруппе данных, полученных в двух РКИ среднего методологического качества.

Применение рофлумиласта в комбинации с ДДБА вызывает ряд незначительных побочных эффектов с той же частотой, что и терапия рофлумиластом без ДДБА, и не увеличивает частоту побочных эффектов, ассоциированных с ДДБА.

### Фармакоэкономический анализ

Затраты на суточную дозу формотерола и рофлумиласта представлены в табл. 5. Формотерол в дозе 24 мкг/сут обходится в 40,73 руб., рофлумиласт в дозе 500 мг/сут стоит 59,81 руб. в день. Затраты на лечение формотеролом (Атимос) и рофлумиластом (Даксас) в течение года составили 36 696,16 руб., на монотерапию формотеролом (Атимос) – 14 865,48 руб.

Расчет средневзвешенных затрат на оказание медицинской помощи больным тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ при развитии обострения с учетом частоты лечения в амбулаторных и стационарных условиях представлен в табл. 6.

В соответствии с полученными результатами стоимость лечения 1 среднетяжелого обострения ХОБЛ составляет 45 804,79 руб.; следует отметить, что, по мнению экспертов, при среднетяжелом обострении медицинская помощь оказывается как на амбулаторном, так и на стационарном этапе. Издержки, связанные с лечением тяжелого обострения в соответствующей группе пациентов, составляют 107 312,62 руб.

Таблица 5. Расчет средней стоимости годового курса рофлумиласта и формотерола

Лекарственное средство	Суточная доза	Форма выпуска	Предельная оптовая цена с НДС, руб.	Стоимость суточной дозы, руб.	Средняя стоимость суточной дозы, руб.	Средняя стоимость лечения в год, руб.
Рофлумиласт (Даксас)	500 мг	Таблетки 500 мг № 30	1794,30	59,81	–	21 830,68
Формотерол (Атимос)	24 мкг	Аэрозоль для ингаляций дозированный, 12 мкг/доза, 100 доз	1037,87	41,52	40,73	14 865,48
		Аэрозоль для ингаляций дозированный, 12 мкг/доза, 120 доз	1198,20	39,96		
Рофлумиласт (Даксас) + + формотерол (Атимос)						36 696,16

Результаты расчета затрат при использовании комбинированной терапии (рофлумиласт + формотерол) и монотерапии (формотерол) у пациентов с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ в течение года с различными вероятностями развития среднего и тяжелого обострения представлены в табл. 7. Дополнительные затраты на рофлумиласт компенсируются снижением затрат на лечение осложнений, в результате применение комбинированной терапии является более эффективным и экономичным вариантом лечения: при снижении числа обострений на 20,7% имеет место даже экономия расходов здравоохранения (1138 руб. в год на 1 больного).

Результаты анализа чувствительности модели к колебаниям основных исходных параметров приведены в табл. 8. Однофакторный многокомпонентный анализ показал, что модель чувствительна к изменениям всех ключевых параметров (цена производителя за упаковку рофлумиласта, стоимость койко-дня в стационаре, количество койко-дней в стационаре при среднем и тяжелом обострении). Комбинированная терапия перестает быть ресурсосберегающей (более экономичной) альтернативой при увеличении цены за упаковку рофлумиласта (+5,2% от исходной). Аналогично, снижение стоимости 1 койко-дня в стационаре или длительности стационарного лечения на 5,0–5,1% также приводит к уравниванию затрат на оба варианта терапии. Однако даже при отсутствии прямой экономической выгоды в подобных случаях применение рофлумиласта позволяет повысить эффективность лечения (снизить число обострений) за счет небольших дополнительных инвестиций.

Таким образом, в настоящем исследовании установлено, что применение рофлумиласта в комбинации с ДДБА является клинически и экономически целесообразной альтернативой монотерапии ДДБА.

Сходные данные были получены в ряде зарубежных фармакоэкономических исследований, в которых рофлумиласт сравнивался с плацебо, препаратами типичной практики (ДДБА, ИГКС) и тиотропия бромидом: во всех исследованиях была показана экономическая целесообразность применения рофлумиласта у пациентов с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ за счет снижения частоты обострений [18–20]. При этом не наблюдалось прямой экономии затрат, однако дополнительные затраты на год для под-

Таблица 6. Затраты на лечение 1 среднетяжелого и тяжелого обострения ХОБЛ

Виды медицинской помощи	Затраты на 1 обострение ХОБЛ, руб.	
	среднетяжелое	тяжелое
Амбулаторная	406,48	0
Пребывание в пульмонологическом отделении	45 398,31	102 270,92
Вызов СМП	0	5041,7
Итого	45 804,79	107 312,62

Таблица 7. Расчет затрат на лечение 1 пациента с тяжелым и крайне тяжелым обострением ХОБЛ с учетом вероятности развития обострений

Показатель	Рофлумиласт + + формотерол	Формо- терол	Δ
Количество обострений на 1 больного в год	1,232	1,554	–0,322
Затраты на терапию обострений с учетом годовой частоты их наступления, руб.	87 878,84	110 847,52	–22 968,68
Затраты на лекарственные препараты, руб.	36 696,16	14 865,48	21 830,68
Итого, руб.	124 575	125 713	–1138

Таблица 8. Однофакторный многокомпонентный анализ чувствительности результатов к колебаниям исходных параметров

Показатели	Влияющие факторы		
	исходное значение	интервал изменения, %	граница изменения, руб.
Цена производителя за упаковку рофлумиласта, руб.	1482,39	+5,2	1560,00
Стоимость койко-дня в стационаре, руб.	4037,9	–5,1	3831,00
Количество койко-дней в стационаре (обострение средней тяжести)	14	–5,0	13,29
Количество койко-дней в стационаре (тяжелое обострение)	20,5	–5,1	19,44

держания хорошего качества жизни были невелики, что и позволяло расценить применение рофлумиласта как затратно эффективную альтернативу.

### Выводы

1. В популяции больных тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ, получающих лечение ДДБА, применение рофлумиласта приводит к статистически значимому снижению частоты среднетяжелых и тяжелых обострений на 1 пациента в год. Доказательства эффективности рофлумиласта в комбинации с ДДБА по сравнению с монотерапией ДДБА основаны на анализе данных, полученных в двух РКИ среднего методологического качества.

2. При применении рофлумиласта в комбинации с ДДБА отмечается ряд незначительных побочных эффектов, возникающих с той же частотой, что и при терапии рофлумиластом в отсутствие ДДБА, и не увеличивается частота возникновения побочных эффектов, ассоциированных с ДДБА.

3. Общие затраты на ведение больных тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ в течение года при применении комбинированной терапии (рофлумиласт + формотерол) ниже, чем затраты при монотерапии формотеролом, за счет меньшего числа осложнений и, соответственно, меньших расходов, связанных с их лечением: разница составляет 1138 руб. в год на 1 человека, при этом число обострений на фоне комбинированной терапии на 20,7% ниже.

4. Однофакторный многокомпонентный анализ чувствительности показал, что при изменении ключевых параметров модели в диапазоне  $\pm 5,0$ – $5,2\%$  применение комбинированной терапии остается ресурсосберегающей (более экономичной) альтернативой.

### Список литературы

1. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) // <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/ru/>
2. Заболеваемость населения России в 2009 году: Стат. мат.: в 3 ч. М., 2010.
3. ХОБЛ – “прямая и явная угроза” // <http://www.vvi-klinika.ru/iz-istorii-bolezni/hobl-pryamaya-i-yavnaya-ugroza.html>
4. Soler-Cataluna J.J. et al. // Thorax. 2005. V. 60. P. 925.
5. Wedzicha J.A., Seemubgal T.A. // Lancet. 2007. V. 370. P. 786.
6. Halpin D. // J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2008. V. 5. № 3. P. 187.
7. Pauwels R.A. et al.; GOLD Scientific Committee // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. V. 163. № 5. P. 1256.
8. Bateman E.D. et al. // Eur. Respir. J. 2011. V. 38. № 3. P. 553.
9. The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Ch. 8: Assessing risk of bias in included studies // <http://www.cochrane-handbook.org/>
10. The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Ch. 9.6.6: Interpretation of subgroup analyses and meta-regressions // <http://www.cochrane-handbook.org/>
11. Постановление Правительства Москвы № 163-III от 24.02.2010 г. “Об установлении торговых надбавок к ценам на лекарственные средства”.
12. Расчет цен на лекарства из перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) // <http://www.minzdravsoc.ru/medicine/>
13. Постановление Правительства Москвы от 28 декабря 2011 г. № 661-ПП “О территориальной программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи в городе Москве на 2012 год”.
14. Клинико-экономический анализ / Под ред. П.А. Воробьева. М., 2008.
15. Drummond M., Jefferson T. // Br. Med. J. 1996. V. 313. P. 275.
16. Calverley P.M.A. et al. // Lancet. 2009. V. 374. № 9691. P. 685.
17. Hurst J.R. et al. // N. Engl. J. Med. 2010. V. 363. № 12. P. 1128.
18. Rutten-van Mölken M.P. et al. // Pharmacoeconomics. 2007. V. 25. № 8. P. 695.
19. Hertel N. et al. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2012. V. 7. P. 183.
20. Sun S.X. et al. // J. Med. Econ. 2011. V. 14. № 6. P. 805. ●

## КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА “АТМОСФЕРА”



### **Хроническая обструктивная болезнь легких / Под ред. Овчаренко С.И. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.)**

В монографии обобщен накопленный мировой и отечественный опыт по всему кругу проблем, связанных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Исчерпывающе представлены такие разделы, как эпидемиология, факторы риска, молекулярные основы развития заболевания, его системные эффекты, биологические маркеры, клинические проявления болезни, диагностика и дифференциальная диагностика, исследование респираторной функции и визуализация, эмфизема легких, легочная гипертензия, обострения, качество жизни, лечение, вакцинация, реабилитация и др. Впервые освещаются ранее не исследованные вопросы, касающиеся фенотипов заболевания, а также сопутствующих заболеваний, которые наиболее часто встречаются у больных ХОБЛ, в частности сочетание ХОБЛ с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом второго типа. Особого внимания заслуживают те разделы монографии, которые посвящены современным лечебным программам, изложенным с позиции медицины доказательств, а также предоперационной подготовке больных ХОБЛ, страдающих многочисленными сопутствующими заболеваниями. 568 с., ил.

*Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики, патофизиологов, клиницистов.*