

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- Pharmacol Rev 2004;56:387–437.
21. Warner T.D., Mitchel J.A. Cyclooxygenase: new isoforms, new inhibitors and new lessons from clinic. *FASEB J* 2004;18:790–804.
22. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М.: М-Сити, 1996;345 с.
23. Барскова В.Г. Значение для клинической практики свойств нимесулида, не связанных с подавлением циклооксигеназы-2. *Cons Med* 2009;9:96–100.
24. Каратеев А.Е. Нимесулид: вопросы безопасности и возможность длительного применения. *Фарматека* 2009;4:17–25.
25. Bennett A. Nimesulide a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases. In: *Therapeutic Roles of Selective COX-2 Inhibitors*. J.R. Vein, R.M. Botting (eds). London: William Harvey Press: 524–40.
26. Ferreira S.H. The role of interleukins and nitric oxid in the mediation of inflammatory pain and its control by peripheral analgesics. *Drugs* 1993;46(Suppl 1):1–9.
27. Pelletier J.P., Mineau F., Fernandes J.C. et al. Two NSAIDs, nimesulide and naproxen, can reduce the synthesis of urokinase and IL-6 while increasing PAI-1, in human OA synovial fibroblasts. *Clin Exp Rheum* 1997;15:393–98.
28. Barracchini A., Franceschini N., Amicosante G. et al. Can non-steroidal anti-inflammatory drugs act as metalloproteinase modulators? An in-vitro study of inhibition of collagenase activity. *J Pharm Pharmacol* 1998;50:1417–23.
29. Насонов Е.Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные. *РМЖ* 2001;15:6–8.
30. Pochobrasky M., Mele G., Beretta A. et al. Post-marketing survey of nimesulide in the short-term treatment of osteoarthritis. *Drug Exp Clin Res* 1991;17:197–204.
31. Locker P., Pawlowski C., Friedrich I. et al. Double-blind, randomised, multi-centre clinical study evaluating the efficacy and tolerability of nimesulide in comparison with etodalac in patients suffering from osteoarthritis of the knee. *Eur J Rheum Inflamm* 1994;14(2):29–38.
32. Насонова В.А., Каратеев А.Е. Применение нимесулида в ревматологии. *Трудн пациент* 2010;6–7.
33. Huskisson E., Macciocchi A., Rahlfs V., et al. Nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: an active controlled equivalence study. *Curr Ther Res* 1999;60:253–65.
34. Krieger W., Korff K., Ehrlich J. et al. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. *Int J Clin Pract* 2001;55(8):510–4.

Сравнительный фармакоэкономический анализ применения препарата Бонвива® (ибандронат) с целью профилактики переломов при постменопаузальном остеопорозе

Е.А. Пядушкина¹, К.В. Герасимова², С.В. Горяйнов¹, В.В. Омеляновский¹,
М.В. Авксентьева¹, И.С. Крысанов¹

¹НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ²Факультет управления и экономики здравоохранения ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва

Цель исследования — фармакоэкономический анализ применения пероральной (таблетка 150 мг 1 раз в месяц) и инъекционной (раствор для внутривенного болюсного введения 3 мг в 3 мл 1 раз в 3 мес) форм ибандроната у пациенток с постменопаузальным остеопорозом (ОП).

Материал и методы. С использованием метода «минимизации затрат» рассчитаны различия в затратах на применение пероральных форм ибандроната, алендроната и стронция ранелата в течение 1 года у пациенток с постменопаузальным ОП. С позиции стационара проанализировано влияние на бюджет применения бисфосфонатов (ибандроната и золедроновой кислоты) для внутривенного введения у пациенток с ОП. В модели-калькуляторе на базе программного обеспечения Microsoft Excel рассчитано, как меняются расходы медицинской организации при различных долях препаратов (ибандронат и золедроновая кислота) в структуре закупок. Учитывались затраты на терапию бисфосфонатами (ибандронат и золедроновая кислота), сопутствующую терапию (препараты кальция и витамина D), расходные материалы и терапию нежелательных явлений (НЯ) вследствие применения бисфосфонатов с учетом частоты развития НЯ.

Результаты исследования. Среди пероральных препаратов ибандронат является более экономически выгодным по сравнению с алендронатом и стронция ранелатом: разница в затратах на лечение составила 7090,02 и 7334,31 руб. на 1 пациента в год соответственно в пользу ибандроната. Назначение только ибандроната для внутривенного введения в стационарных условиях по сравнению с реальной практикой назначений, определенной на основе данных ЦМИ «Фармэксперт» о закупках в госпитальном сегменте (30% ибандроната и 70% золедроновой кислоты) значительно уменьшает расходы стационара, при этом экономия составит 185 416,06 руб. в год (при выполнении инъекций 20 пациентам). При 100% использовании ибандроната можно дополнительно обеспечить инъекциями бисфосфонатов 39 пациентов в условиях стационара без дополнительных затрат.

Ключевые слова: остеопороз, ибандронат, бисфосфонаты, стронция ранелат, анализ минимизации затрат, анализ влияния на бюджет.

Контакты: Виталий Владимирович Омеляновский vinaka@yandex.ru

Comparative pharmacoeconomic analysis of the use of ibandronate (Bonviva®) to prevent fractures in postmenopausal osteoporosisE.A. Pyadushkina¹, K.V. Gerasimova², S.V. Goryainov¹, V.V. Omelyanovsky¹, M.V. Avksentyeva¹, I.S. Krysanov¹¹Research Institute of Clinical and Economic Evaluation and Pharmacoeconomics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; ²Faculty of Public Health Management and Economy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow**Objective:** to make a pharmacoeconomic analysis of the use of oral (a 150-mg tablet once a month) and injectable (a solution for intravenous bolus injection of 3 mg in 3 ml once every 3 months) ibandronate in patients with postmenopausal osteoporosis (OP).**Material and methods.** The cost minimization method was used to calculate differences in the cost of using oral ibandronate, alendronate, and strontium ranelate in patients with postmenopausal OP for a year. The budgetary impact of administration of intravenous bisphosphonates (ibandronate and zoledronic acid) was analyzed in patients with OP in a hospital context. A model calculator based on the Microsoft Excel software was applied to estimate how the expenditures of a health care facility were changing when different shares of drugs (ibandronate and zoledronic acid) were used in purchase patterns. The cost of therapy with bisphosphonates (ibandronate and zoledronic acid), concomitant therapy (calcium and vitamin D), expendable materials, and therapy for adverse reactions (ARs) due to the use of bisphosphonates was considered in terms of the incidence of these ARs.**Results.** Among the oral drugs, ibandronate is more economically sound than alendronate: the difference in annual treatment costs was 7090.02 and 7334.31 rubles per patient, respectively, in favor of ibandronate. The inpatient use of only intravenous ibandronate versus the real administration practice determined on the basis of the data of the Farmekspert Marketing Researches Center on purchases in the hospital segment (30% for ibandronate and 70% for zoledronic acid) considerably reduces the expenditures of a hospital, the saving will be 185416.06 rubles per year (if injections will be made in 20 patients). With 100% use of ibandronate, one can additionally provide 39 inpatients with bisphosphonate injections without additional expenditures.**Key words:** osteoporosis, ibandronate, bisphosphonates, strontium ranelate, analysis of cost minimization, analysis of budgetary impact.**Contact:** Vitaly Vladimirovich Omelyanovsky vinaka@yandex.ru

Остеопороз (ОП) – прогрессирующее системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы кости и нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящее к увеличению хрупкости кости и риску переломов [1]. Наиболее частыми и характерными клиническими проявлениями ОП являются возникающие после минимальной травмы переломы позвоночника, дистального отдела лучевой и проксимального отдела бедренной кости [2].

ОП и связанные с ним переломы представляют серьезную проблему для общественного здравоохранения, так как являются причинами инвалидности, ухудшения качества жизни, смертности [3]. Самые тяжелые медико-социальные последствия обусловлены переломами проксимального отдела бедренной кости. Прогнозируется, что к 2025 г. распространенность инвалидности во всем мире только в результате переломов костей тазобедренного сустава составит около 2,6 млн случаев, а число случаев смерти после перелома бедра – около 700 тыс. в год [4]. Ежегодно в Российской Федерации у людей старше 50 лет диагностируются 105,9 случая переломов проксимального отдела бедренной кости на 100 тыс. населения (78,8 – у мужчин, 122,5 – у женщин), после которых 20% больных погибают в течение полугода, у половины выживших значительно снижается качество жизни, а треть нуждается в длительном постороннем уходе [5].

В последние годы спектр медикаментов для лечения ОП значительно расширился благодаря появлению новых высокоэффективных препаратов [6]. Бисфосфонаты и стронция ранелат¹ применяются на сегодняшний день чаще других антиостеопоротических препаратов и рассматриваются в качестве первой линии терапии ОП, поскольку в проведенных рандомизированных клинических испытаниях (РКИ) препараты этой группы в большей степени, чем

другие, предотвращали новые и повторные переломы [7, 8]. В России зарегистрированы препараты алендронат (фосамакс), ибандронат (бонвива), золедроновая кислота (акласта), ризедронат (ризендрол), стронция ранелат (бивалос), которые рекомендуется использовать у женщин с постменопаузальным ОП в первой линии терапии [9].

Азотсодержащие бисфосфонаты (алендронат, ибандронат, золедроновая кислота, ризедронат) и стронция ранелат повышают минеральную плотность костной ткани в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра, а также снижают риск переломов позвонков и периферических переломов, не нарушая структуру костной ткани. Данные лекарственные средства отличаются преимущественно антирезорбтивным потенциалом, что отражается на частоте их назначения и, соответственно, на приверженности пациентов терапии. Так, алендронат назначают 1 раз в неделю в дозе 70 мг, ибандронат – 1 раз в месяц в дозе 150 мг, стронция ранелат – 1 раз в сутки в дозе 2 г. Наиболее высоким антирезорбтивным потенциалом обладают инъекционные формы бисфосфонатов: золедроновая кислота (5 мг 1 раз в год) и ибандронат (3 мг 1 раз в 3 мес) [8, 10, 11]. Однако при наличии альтернативных вариантов терапии ясных алгоритмов выбора препарата первой линии для профилактики переломов в конкретных ситуациях нет, и этот вопрос остается на усмотрение врача.

В России проводились фармакоэкономические исследования различных средств для лечения ОП и профилактики переломов, например: алендроната, кальцитонина лосося и комбинации витамина D₃ с кальцием [12]; сырной пасты, обогащенной кальцием и витамином D₃ [13], синтетического кальцитонина лосося [14].

Однако клинико-экономических исследований, в которых бы сравнивали инъекционные и пероральные формы бисфосфонатов и стронция ранелата в терапии постменопаузального ОП в условиях российского здравоохранения не было, что обуславливает актуальность данного анализа.

¹Кроме США, где стронция ранелат не зарегистрирован для применения при постменопаузальном ОП.

Цель исследования — проведение фармакоэкономического анализа применения препарата Бонвива® у пациенток с постменопаузальным ОП.

Материал и методы. Клинико-экономический анализ включал в себя два этапа:

1) анализ минимизации затрат на применение пероральных форм бисфосфонатов и стронция ранелата для профилактики позвоночных переломов при ОП у женщин в постменопаузальном периоде;

2) анализ влияния на бюджет стационара применения инъекционных форм бисфосфонатов: ибандроната и золедроновой кислоты у пациенток с постменопаузальным ОП.

1-й этап

На первом этапе были последовательно выполнены следующие задачи:

- проанализированы результаты клинических исследований эффективности и безопасности пероральных препаратов ибандроната, алендроната и стронция ранелата для профилактики переломов при постменопаузальном ОП;
- проведено не прямое сравнение клинической эффективности пероральных препаратов ибандроната, алендроната и стронция ранелата с одним общим контролем (плацебо);
- проанализирована «минимизация затрат» на лечение пероральными формами бисфосфонатов и стронция ранелата для профилактики переломов при ОП у женщин в постменопаузальном периоде.

Гипотеза: в условиях сопоставимой эффективности препаратов затраты на лечение постменопаузального ОП в течение 1 года при применении ибандроната ниже, чем при использовании алендроната и стронция ранелата.

Выбор алендроната и стронция ранелата для сравнения с ибандронатом объясняется тем, что из пероральных препаратов, одобренных к применению у женщин с постменопаузальным ОП, только они включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП).

Выбор метода минимизации затрат для фармакоэкономического анализа был обусловлен тем, что при решении первых двух задач настоящего исследования было показано отсутствие статистически значимых различий в эффективности изучаемых препаратов.

Методика отбора доказательств эффективности ибандроната, алендроната и стронция ранелата для профилактики переломов при постменопаузальном остеопорозе

Изучение данных литературы на подготовительном этапе исследования показало, что на сегодня нет опубликованных прямых сравнительных РКИ указанных препаратов, в которых бы сравнивалась их способность снижать риск позвоночных переломов. По этой причине для оценки сравнительной эффективности препаратов был применен метод непрямого сравнения [15]. Он заключается в использовании результатов отдельных РКИ, в которых интересующие препараты сравнивались с одним общим контролем (плацебо). Непосредственно для непрямого сравнения использовался метод, предложенный Н.С. Vucher и соавт. [16]. Сеть доказательств для непрямого сравнения была сформирована по результатам поиска опубликованных результатов РКИ перечисленных препаратов.

Поиск публикаций РКИ осуществлялся в базе данных Medline при помощи ключевых слов, операторов булевой

логики² и параметра поиска [PT³], отбиравшего только публикации с заданным типом: (ibandronate OR alendronate OR strontium ranelate) AND osteoporosis AND (randomized controlled trial [PT] OR controlled clinical trial [PT]). Основными критериями отбора исследований являлись:

- наличие у исследования заявленного дизайна РКИ;
- участие в исследовании только пациенток с постменопаузальным ОП;
- наличие экспериментальной группы, получавшей алендронат/ибандронат/стронция ранелат в указанных дозах, и контрольной группы, получавшей плацебо или не получавшей лечения вовсе.

Среди соответствующих перечисленным критериям публикаций были отобраны исследования, выполненные в принципиально схожих популяциях пациенток, что необходимо для соблюдения допущения транзитивности⁴, определяющего достоверность непрямого сравнения.

В качестве показателя эффективности и, соответственно, сравнения препаратов использовали риск морфометрических позвоночных переломов, представленный в виде отношения рисков (ОР) и доверительного интервала (ДИ). Выбор этого показателя связан с меньшей вероятностью случайной ошибки и большей достоверностью, поскольку он являлся основным критерием эффективности в РКИ препаратов, для которого рассчитывалась необходимая статистическая мощность и планировался дизайн исследований в целом.

Непрямое сравнение препаратов по риску нежелательных явлений не проводилось, так как в этом случае не соблюдалось бы необходимое допущение транзитивности, касающееся типа общего контроля, поскольку формы выпуска и режимы приема препаратов различаются, следовательно, различаются формы выпуска и режимы приема плацебо в РКИ. В случае ряда нежелательных явлений возможен плацебо-эффект, вероятность которого может зависеть от формы и способа приема плацебо.

Методика проведения анализа «минимизации затрат» при применении пероральных форм бисфосфонатов и стронция ранелата

Согласно данным клинических исследований, препараты, изучаемые в данной работе, имеют сопоставимую эффективность. Соответственно, для сравнения ибандроната, алендроната и стронция ранелата был применен метод минимизации затрат.

Рассчитывали затраты на применение ибандроната (Бонвива®), алендроната и стронция ранелата (фосамакс и бивалос) в течение 1 года в дозах: ибандронат 150 мг 1 раз в месяц, алендронат 70 мг 1 раз в неделю и стронция ранелат 2 г ежедневно.

Затраты на применение ибандроната рассчитывали на основе ориентировочной цены производителя, в случае включения препарата в перечень ЖНВЛП (алендронат и стронция ранелат — соответственно фосамакс и бивалос) — на основе предельных отпускных цен производителей (информация о

²Операторы булевой логики — в данном случае это союзы AND/OR, используемые для выбора, обработки и анализа данных.

³PT (Publication Type) — типы публикаций, среди которых проводится поиск.

⁴Транзитивность — одно из свойств логического отношения величин. Отношение $a * b$ называется транзитивным, если из $a * b$ и $b * c$ вытекает, что $a * c$. Более подробно см. [15].

предельных отпускных ценах производителей на ЖНВЛП в субъектах РФ, регион Москва, по состоянию на 27.01.2012 г.).

На заключительном этапе был проведен анализ чувствительности модели к изменению цены ибандроната с целью определения стоимости упаковки, при которой препарат будет оставаться экономически доминирующей альтернативой.

2-й этап

На *втором этапе* были последовательно выполнены следующие задачи:

- проведен анализ реальной практики назначений инъекционных форм бисфосфонатов (ибандроната и золедроната) пациенткам с ОП в стационарных условиях;
- разработан калькулятор на базе программы Microsoft Excel, позволяющий рассчитать затраты на терапию бисфосфонатами для внутривенного введения в условиях стационара для пациенток с ОП в течение года;
- проанализировано влияние на бюджет стационара применения инъекционных форм бисфосфонатов (ибандроната и золедроната) на примере гипотетической когорты пациенток, имеющих показания к данному виду терапии в процессе госпитализации.

Гипотеза: при увеличении доли ибандроната в структуре закупок расходы стационара на терапию инъекционными формами бисфосфонатов в процессе госпитализации значительно уменьшатся по сравнению с реальной практикой, при этом произойдет перераспределение расходов на лечение бисфосфонатами со стационарного сектора на амбулаторный.

Выбор золедроновой кислоты в качестве препарата сравнения обусловлен тем, что это единственный альтернативный ибандронату бисфосфонат в инъекционной форме, включенный в перечень ЖНВЛП.

Анализ влияния на бюджет был использован в связи с отсутствием убедительных доказательств преимуществ одного препарата перед другим, что не позволяет построить валидную модель для проведения анализа «затраты – эффективность».

Мы проводили сравнение затрат на 1 введение между препаратами с режимом дозирования 1 раз в год и 1 раз в 3 мес. Ограничения данного подхода обсуждаются в соответствующем разделе статьи.

Построение модели-калькулятора и методика проведения анализа влияния на бюджет медицинской организации применения инъекционных форм бисфосфонатов

Анализ реальной практики назначений инъекционных форм бисфосфонатов в стационарных условиях с целью получения данных о существующих подходах к терапии постменопаузального ОП и частоте применения того или иного препарата проводили путем исследования оптового фармацевтического рынка закупок инъекционных форм бисфосфонатов в госпитальном сегменте. Применение инъекционных форм бисфосфонатов в стационаре ограничено рядом объективных факторов, в рекомендациях и клинических руководствах показания не формализованы и могут быть различными. В связи с этим анализ влияния на бюджет проводился для гипотетической группы из 20 пациенток, имеющих показания к данному виду терапии во время пребывания в стационаре.

Учитывали затраты:

- на бисфосфонаты для внутривенного введения (ибандронат и золедронат);

- сопутствующую терапию (препараты кальция и витамина D);
- расходные материалы для введения препаратов;
- терапию нежелательных явлений вследствие применения бисфосфонатов (гриппоподобный синдром) с учетом частоты развития этих явлений.

Доля каждого бисфосфоната в структуре закупок стационара была определена на основе базы данных «Фармэксперт». В 2011 г. закупки инъекционных форм бисфосфонатов в госпитальном сегменте включали 1709 упаковок золедроновой кислоты (акласта) и 716 упаковок ибандроната (Бонвива®). В модели было рассчитано соответствующее распределение пациенток, получающих тот или иной бисфосфонат: 30% – ибандронат и 70% – золедроновую кислоту. Поскольку в анализе рассматривалась гипотетическая группа из 20 пациенток, дальнейшие расчеты проводили исходя из того, что в сложившейся практике в течение 1 года ибандронат был назначен 6, а золедронат – 14 пациенткам.

Терапия постменопаузального ОП, особенно применение бисфосфонатов, предусматривает длительное назначение адекватных доз препаратов кальция и витамина D [10, 11]. На сегодняшний день на фармацевтическом рынке имеется широкий выбор препаратов кальция и витамина D, как и комбинированных препаратов с подходящим режимом дозирования. Поскольку данных о потреблении в стационарах различных препаратов кальция и витамина D пациентами с ОП нет, а расходы на них невелики, для удобства в расчетах было принято допущение, что в течение госпитализации большой получает комбинированный препарат, содержащий кальция карбонат и колекальциферол, после чего по данному международному непатентованному наименованию в базе данных оптового фармацевтического рынка «Фарманалитик» [17] были проанализированы цены на все представленные торговые наименования с соответствующими формами выпуска. Рекомендованные суточные дозы составили 1000 мг кальция карбоната и 800 МЕ витамина D [10, 18]. Аналогичным образом были рассчитаны затраты на расходные материалы: инфузионную систему для переливания растворов, необходимую для введения золедроновой кислоты. Средняя продолжительность госпитализации для расчета затрат на препараты кальция и витамина D, принимаемые ежедневно в процессе стационарного лечения, составила 14 дней, что соответствует средней длительности лечения больных старше трудоспособного возраста, согласно данным отчетной формы №14 государственной статистической отчетности в 2010 г.

По сведениям литературы, основным нежелательным явлением при внутривенном введении сравниваемых бисфосфонатов, требующим коррекции, является гриппоподобный синдром. Частота данного нежелательного явления в модели определена на основании клинических исследований и составила: для ибандроната – 4,9% [19], для золедроновой кислоты – 7,8% [20]. Препаратами выбора для купирования гриппоподобного синдрома, согласно инструкции по применению золедроновой кислоты (акласта) [10], являются парацетамол и ибупрофен, в реальной практике чаще используется парацетамол в дозе 500 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней.

Источники данных о затратах на препараты:

- для препаратов, включенных в перечень ЖНВЛП (золедроновая кислота, колекальциферол, парацетамол):

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

зарегистрированная цена + предельная оптовая надбавка по Москве [21–23] + НДС;

- для ибандроната как для препарата, претендующего на включение в перечень ЖНВЛП, ориентировочная расчетная цена производителя + предельная оптовая надбавка по Москве (Постановление Правительства Москвы № 163) [23] + НДС;

- для препаратов, не включенных в перечень ЖНВЛП (комбинированные препараты, содержащие кальция карбонат и колекальциферол), и расходных материалов: данные о средних оптовых ценах по состоянию на 15.06.2012 г. из базы «Фарманалитик» [17].

Согласно инструкции по медицинскому применению аклады, пациентам с недавними переломами проксимального отдела бедренной кости необходимо дополнительное однократное назначение высоких (50 000–125 000 МЕ) доз витамина D [10]. Но в связи с отсутствием объективных данных о доле таких больных и невысокой стоимостью однократного введения витамина D этими цифрами можно пренебречь, поскольку они не окажут существенно-го влияния на результаты.

Результаты исследования

Анализ доказательств эффективности ибандроната, алендроната и стронция ранелата для профилактики позвоночных переломов при постменопаузальном остеопорозе

Для проведения непрямого сравнения были отобраны три РКИ: BONE [24], в котором изучали клиническую эффективность ибандроната, FIT [25], в котором оценивали клиническую эффективность алендроната, и SOTI [26], посвященного определению клинической эффективности стронция ранелата. Общая схема непрямого сравнения, сформированная по результатам поиска, приведена на рис. 1.

Отсутствие значительных различий в дизайне исследований и характеристиках включенных пациенток позволяло проводить не прямое сравнение. Во всех исследованиях заявлено двойное ослепление и плацебо-контроль. Все три исследования выполнены в схожих популяциях пациенток с постменопаузальным ОП. Длительность наблюдения составляла 3 года. Во всех исследованиях, помимо основных препаратов, дополнительно назначали кальций и витамин D. Учитывая, что препараты имеют различные формы выпуска и дозирования, соответствующие формы выпуска и дозирования для плацебо в исследованиях также различаются.

Во всех исследованиях эффективность препаратов оценивалась по снижению риска позвоночных переломов на основе морфометрических критериев диагностики: в исследованиях BONE и FIT – уменьшение высоты тела позвонка на 20% и более (или 4 мм в абсолютных значениях) от исходной, в РКИ SOTI – уменьшение высоты тела позвонка на 15% (или

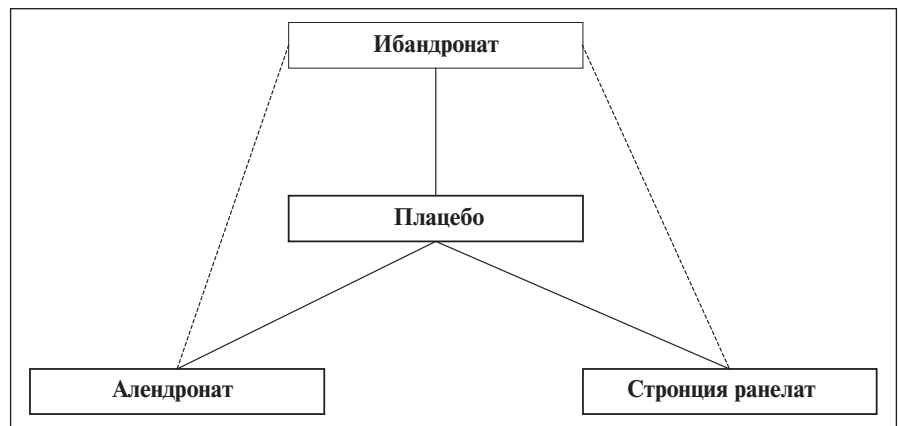


Рис. 1. Сформированная по результатам поиска схема непрямого сравнения. Сплошная линия – наличие прямых сравнительных исследований, прерывистая – не прямое сравнение

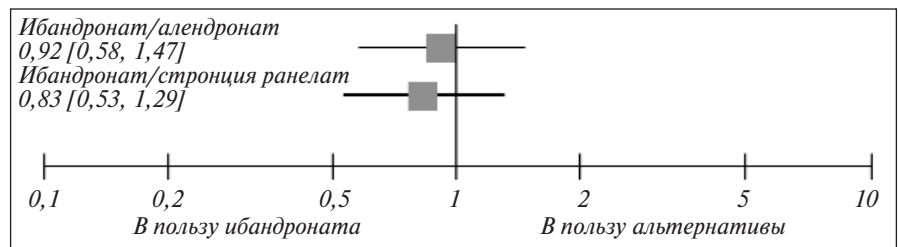


Рис. 2. Результаты непрямого сравнения ибандроната с алендронатом и стронция ранелатом (ОР позвоночных переломов)

3 мм) от исходной. РКИ показали, что все три препарата эффективны для снижения риска позвоночных переломов.

В РКИ BONE применение ибандроната по сравнению с плацебо сопровождалось статистически значимым снижением риска позвоночных переломов через 3 года на 51%: 4,7 и 9,6% соответственно, $p=0,0001$ (ОР 0,49; 95% ДИ 0,34, 0,74).

Сходным образом в РКИ FIT через 3 года лечения в группе алендроната по сравнению с плацебо был отмечен более низкий риск (на 47%) позвоночных переломов: 8,0 и 15% соответственно, $p<0,001$ (ОР 0,53; 95% ДИ 0,41, 0,68).

В РКИ SOTI лечение стронция ранелатом по сравнению с плацебо также сопровождалось уменьшением риска позвоночных переломов на 41% через 3 года: 20,9 и 32,8% соответственно, $p<0,001$ (ОР 0,59; 95% ДИ 0,48, 0,73).

При не прямом сравнении нами не было получено статистически значимых различий по риску позвоночных переломов через 3 года лечения ни между ибандронатом и алендронатом, ни между ибандронатом и стронция ранелатом (ОР 0,92; 95% ДИ 0,58, 1,47 и ОР 0,83; 95% ДИ 0,53, 1,29) соответственно (рис. 2).

Результаты анализа «минимизации затрат» при применении пероральных форм бисфосфонатов

Анализ минимизации затрат при использовании трех различных пероральных препаратов для профилактики переломов показал, что применение ибандроната значительно дешевле, чем алендроната и стронция ранелата (табл. 1). Разница в затратах (в пользу ибандроната) составила 7334,31 руб. на 1 пациента в год по сравнению со стронция ранелатом и 7090,02 руб. на 1 пациента в год по сравнению с алендронатом.

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Таблица 1. Расчет стоимости применения ибандроната, алендроната и стронция ранелата в течение 1 года

Препарат	Форма выпуска	Режим дозирования	Количество упаковок в год	Стоимость упаковки (с НДС и надбавкой 10%), руб.	Годовые затраты, руб.
Ибандроновая кислота (бонвива)	1 таблетка, 150 мг	Внутрь, 150 мг (1 таблетка), 1 раз в месяц	12	1315,31	15 783,76
Стронция ранелат (бивалос)	Порошок для приготовления суспензии, 2 г, 28 саше	Внутрь 2 г (1 саше), 1 раз в сутки	13	1778,31	23 118,07
Алендроновая кислота (фосамакс)	4 таблетки по 70 мг	Внутрь 70 мг (1 таблетка), 1 раз в неделю	13	1759,52	22 873,78

Таблица 2. Затраты (в руб.) на однократное введение инъекционных форм бисфосфонатов

Затраты	Ибандроновая кислота (бонвива)	Золедроновая кислота (акласта)	Разница
Бисфосфонаты	4537,01	17 775,20	-13 238,19
Сопутствующие препараты	167,70	167,70	0
Расходные материалы	0	5,78	-5,78
Терапия нежелательных явлений	0,06	0,09	-0,03
Итого	4704,77	17 958,30	-13 244,00

Анализ чувствительности продемонстрировал, что при цене упаковки менее 1906,14 руб. (с учетом оптовой надбавки по Москве 10% и НДС 10%), или +44,91% от исходного уровня, при ожидаемой равной эффективности ибандронат останется более экономичной альтернативой по сравнению с алендронатом и стронция ранелатом при сохранении прочих параметров модели неизменными.

Результаты анализа влияния на бюджет медицинской организации применения инъекционных форм бисфосфонатов

Расчитанные ожидаемые затраты на 1 введение бисфосфонатов 1 пациенту в период госпитализации представлены в табл. 2. Исходя из данных о закупках бисфосфонатов в госпитальном сегменте, на долю ибандроната и золедроновой кислоты приходится 30 и 70% бюджета стационара на обеспечение пациентов инъекциями бисфосфонатов соответственно. Анализ влияния на бюджет медицинской организации (табл. 3) в реальной практике показал, что общие затраты отделения на терапию бисфосфонатами 20 пациенток в течение года составили 279 511,40 руб. (из которых 27 222,06 руб. – лечение 6 пациенток ибандронатом и 248 852,80 руб. – лечение 14 пациенток золедроновой кислотой). Основную долю составляют расходы на сами бисфосфонаты.

При назначении только ибандроната в стационарных условиях всем 20 пациенткам расходы значительно уменьшатся и составят 94 095,34 руб., а экономия – 185 416,06 руб. в год. Если стационар по-прежнему будет тратить 279 511,40 руб. в год на терапию бисфосфонатами, при 100% использовании ибандроната можно будет дополнительно обеспе-

чить инъекциями бисфосфонатов 39 пациенток в условиях стационара без дополнительных затрат.

Учитывая, что многие параметры расчетов в настоящей модели характеризуются значительной неопределенностью, нами была разработана флеш-модель, которая позволяет рассчитать стоимость терапии бисфосфонатами для внутривенного введения в условиях стационара для пациенток с ОП в течение 1 года при использовании локальных данных (число пациенток, нуждающихся в назначении инъекционных бисфосфонатов, цены на препараты и расходные материалы; рис. 3).

Обсуждение. На первом этапе исследования было выяснено, что пероральные формы бисфосфонатов (ибандроната и алендроната) и стронция ранелат обладают сопоставимой клинической эффективностью: не прямое сравнение не выявило статистически значимых различий между ними в снижении риска позвоночных переломов. Доказать в непрямом сравнении их равную безопасность не представлялось возможным, но все эти препараты обладают хорошей переносимостью, и вероятность серьезных клинически значимых осложнений, потенциально угрожающих жизни или требующих лечения (следовательно, дополнительных затрат), у них достаточно низкая. Результаты непрямого сравнения должны трактоваться с осторожностью, но в отсутствие прямых сравнительных исследований они являются лучшим из возможных источников информации. Таким образом, решение о выборе из этих препаратов одного, наиболее целесообразного с экономической точки зрения вполне обоснованно базируется на минимизации затрат, т. е. сравнении расходов. Ибандронат (Бонвива®) оказался самым дешевым, при этом его экономическое преимущество сохраняется при колебании цены на него в значительных пределах – 45% от исходного уровня.

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Таблица 3. Результаты анализа влияния (в руб.) на бюджет медицинской организации применения инъекционных форм бисфосфонатов в течение 1 года в гипотетической группе из 20 пациенток

Затраты	ибандроновая кислота (бонвива) – 30% пациенток (n=6)	Реальная практика золедроновая кислота (акласта) – 70% пациентов (n=14)	итого	Влияние на бюджет стационара при изменении доли ибандроната: назначение ибандроната 100% пациенток (n=20)	Разница
Бисфосфонаты	27 222,07	248 852,84	276 074,91	90 740,25	-185 334,66
Сопутствующие препараты	1006,19	2347,79	3353,98	3353,98	0
Расходные материалы	0	80,92	80,92	0	-80,92
Терапия нежелательных явлений	0,35	1,29	1,64	1,16	-0,48
Общие	28 228,60	251 282,80	279 511,40	94 095,39	185 416,06

При оценке расходов стационара на однократное введение бисфосфоната пациентке в период госпитализации показано, что увеличение доли ибандроната в структуре закупок инъекционных бисфосфонатов позволяет экономить бюджетные средства. Очевидно, что при назначении ибандроната 1 раз в 3 мес, а золедроновой кислоты – 1 раз в год различия в расходах объясняются гораздо более низкой стоимостью инъекции самого препарата. При трактовке результатов необходимо учитывать, что пациенткам, получившим в стационаре Бонвиву®, в дальнейшем потребуется еще 3 инъекции этого препарата за год, и эти расходы также предстоит понести системе здравоохранения, но уже на амбулаторном этапе. Данный подход к расчетам был сочтен возможным, так как позволяет снизить расходы бюджета стационарного звена на применение препаратов, которые могут вводиться амбулаторно. Использование в стационаре бисфосфоната, однократное введение которого требует меньших расходов, пусть и с большей частотой введения, вызывает смещение структуры затрат в сторону амбулаторно-поликлинического звена, что способствует оптимизации расходов бюджета стационара, позволяет увеличить закупки препаратов для экстренных нужд и соответствует тенденции перераспределения средств бюджета на амбулаторный сектор в системе здравоохранения Российской Федерации.

Оценить влияние на затраты таких дополнительных преимуществ перорального ибандроната, как режим дозирования, в процессе анализа не представлялось возможным. По сравнению с алендронатом, назначаемым 1 раз в неделю, ибандронат, назначаемый 1 раз в месяц, обладает дополнительным преимуществом в виде большего предпочтения его пациентками, что подтверждают результаты опубликованных РКИ. Вопрос предпочтения пациенток изучался в двух идентичных многоцентровых перекрестных РКИ VALTO и

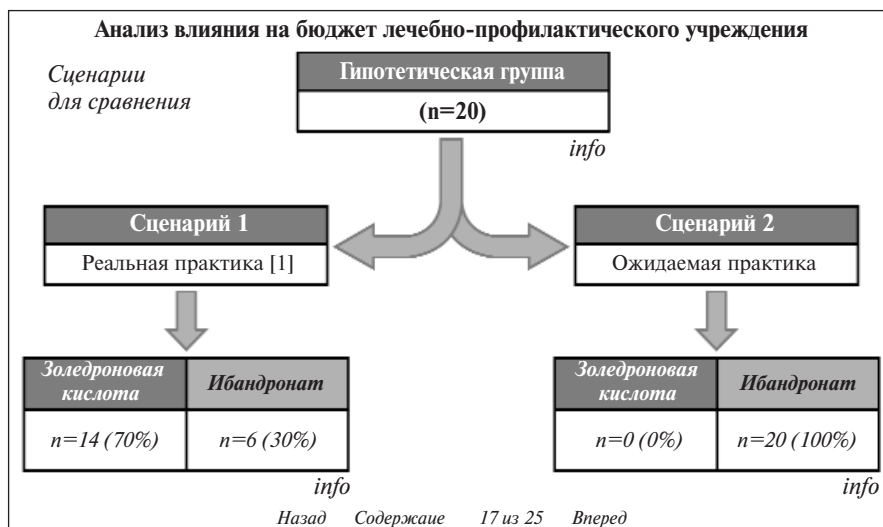


Рис. 3. Флеш-модель для анализа влияния на бюджет: этап введения в модель числа пациенток (n), нуждающихся в назначении инъекционных бисфосфонатов

VALTO II [27, 28]. Каждый из периодов до и после перекреста в исследованиях длился 3 мес. Результаты исследования VALTO показали, что гораздо большее количество женщин предпочитают принимать ибандронат 1 раз в месяц, нежели алендронат 1 раз в неделю: 66,1% против 26,5% соответственно, $p < 0,0001$ (7,4% пациенток не высказали какого-либо предпочтения). Схожие результаты были получены в исследовании VALTO II: 70,6 и 29,4% соответственно, $p < 0,0001$. В обоих исследованиях значительно большее количество женщин указали, что ибандронат является более удобным для приема при их образе жизни: 74,6% против 25,4% ($p < 0,0001$) и 76,6% против 23,4% ($p < 0,0001$) соответственно.

На данный момент нет опубликованных результатов РКИ, в которых бы оценивалось предпочтение пациентками ибандроната или стронция ранелата. Однако, принимая во внимание то, что частота приема является основным фактором, определяющим удобство и приверженность лечению, и то, что режим дозирования стронция ранелата является намного более частым, чем режим дози-

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

рования алендроната, есть основания полагать, что также большее количество пациенток предпочтут ибандронат стронция рanelата.

Выводы. 1. Проведенное не прямое сравнение показало, что между ибандронатом (Бонвива®), алендронатом и стронция рanelатом, применяемыми перорально в комбинации с препаратами кальция и витамина D в соответствии с инструкциями, нет значимых различий по степени снижения риска позвоночных переломов у женщин с постменопаузальным ОП и остеопоротическими переломами в анамнезе.

2. Затраты на применение ибандроната (Бонвива®) для профилактики позвоночных переломов при постменопаузальном ОП, рассчитанные на основе предельных отпуск-

ных цен производителей, ниже чем алендроната и стронция рanelата, что в сочетании с равной эффективностью позволяет считать использование ибандроната более целесообразным, чем алендроната и стронция рanelата.

3. Закупка ибандроната для внутривенного введения для стационара экономически более выгодна по сравнению с реальной практикой закупок (70% — золедроновая кислота и 30% — ибандронат). Экономия при условии назначения инъекционных форм бисфосфонатов 20 пациенткам в год составляет 185 416,06 руб. При сохранении неизменным бюджета стационара на применение инъекционных бисфосфонатов 100% использование ибандроната (Бонвива®) позволит дополнительно пролечить 39 пациенток.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Оценка риска переломов и ее применение для скрининга постменопаузального остеопороза. Доклад Рабочей группы ВОЗ. Женева: ВОЗ, 1994; 184 с.
2. Насонов Е.Л. Остеопороз: стандарты диагностики и лечения. *Cons med* 2001;3(9):416–21.
3. Gullberg B., Johnell O., Kanis J.A. World-wide projections for hip fracture. *Osteopor Int* 1997;7:407–13.
4. Kanis J.A., Oden A., Johnell O. et al. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteopor Int* 2001;12(5):417–27.
5. Беневоленская Л.И. Остеопороз — актуальная проблема медицины. Остеопор и остеопат 1998;1:4–7.
6. Шахт Е., Дукас Л., Риччи Ф. Комбинированное лечение остеопороза: аналоги бисфосфонатов и аналоги гормона витамина D. *РМЖ* 2009;3:195–204.
7. Шишкова В.Н. Профилактика и терапия остеопороза. *Мед вестн* 2011;7(548).
8. Верткин А.Л., Арутюнов С.Д., Шаров М.Н. и др. Остеопороз в общей медицинской практике. Метод реком. М., 2008;46 с.
9. Остеопороз. Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 272 с.
10. Инструкция по медицинскому применению препарата Акласта от 30.06.2010 (<http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg.aspx?idReg=5537&t=grlsView>).
11. Инструкция по медицинскому применению препарата Бонвива от 03.06.2009 (<http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg.aspx?idReg=7768&t=grlsView>).
12. Михайлова Д.О. Сравнительный фармакоэкономический анализ различных видов медикаментозного лечения остеопороза у женщин старших возрастных групп (Марковское моделирова-
- ние). Дисс. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2007; 151 с.
13. Белова К.Ю. Оценка эффективности различных видов профилактики постменопаузального остеопороза. Дисс. ... канд. мед. наук. Ярославль, 2005; 146 с.
14. Зубова О.М. Клинико-фармакологическая оценка эффективности лечения постменопаузального остеопороза с болевым синдромом. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005; 107 с.
15. Горяйнов С.В., Реброва О.Ю. Непрямые сравнения в оценке медицинских технологий. Медицинские технологии. Оценка и выбор 2011;3(5):9–12.
16. Bucher H.C., Guyatt H.G., Griffith L.E. et al. The Results of Direct and Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Epid* 1997;50(6):683–91.
17. Данные базы «Оптовый фармрынок» компании ФармАналитик (<http://fbr.info/>).
18. Boonen S., Vanderschueren D., Haentjens P. et al. Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis — a clinical update. *J Int Med* 2006;259(6):539–52.
19. Eisman J.A., Civitelli R., Adami S. et al. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheum* 2008;35:488–97.
20. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R. et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809–22.
21. Приказ Минздравсоцразвития России №961н/527-а от 3 ноября 2010 г. «Об утверждении методики установления производителями лекарственных препаратов предельных отпускных цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жиз-
- ненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов» (<http://www.minzdrav-soc.ru/docs/mzsr/regulation/8>).
22. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (по состоянию на 15.03.2012). Регион Москва (<http://www.minzdravsoc.ru/medicine/>).
23. Постановление Правительства Москвы от 24 февраля 2010 г. № 163-ПП (ред. от 22.09.2011) «Об установлении предельных размеров торговых надбавок к ценам на лекарственные препараты».
24. Chesnut III C.H., Skag A., Christiansen C. et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Min Res* 2004;19(8):1241–9.
25. Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B. et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348(9041):1535–41.
26. Meunier P.J., Roux C., Ortolani S. et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteopor Int* 2009;20(10):1663–73.
27. Emkey R., Koltun W., Beusterien K. et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). *Cur Med Res Opin* 2005;21(12):1895–903.
28. Hadji P., Benhamou C.L., Devas V. et al. Women with postmenopausal osteoporosis prefer once-monthly oral ibandronate to weekly oral alendronate: results of Balto II. *Osteopor Int* 2006;17(Suppl 1):S69.