

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ НУКЛЕОЗИДНОГО АНАЛОГА ЭНТЕКАВИРА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ*

© 2011 г. П.А. Воробьев¹, В.П. Чуланов², И.В. Телегина¹,
О.В. Борисенко¹

¹ Межрегиональная общественная организация
«Общество фармакоэкономических исследований»,
115446 Москва, Коломенский проезд, 4; тел.: 8(499)782-3109

² Научно-консультативный клиничко-диагностический центр,
ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии, 111123 Москва,
ул. Новогиреевская, 3а; тел.: 8(495)788-0002

Поступила в редакцию 17.10.11

По мнению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), вирусные гепатиты представляют серьезную проблему для общественного здравоохранения во всем мире, и в связи с этим в 2010 г. ВОЗ была принята резолюция о вирусных гепатитах как о глобальной проблеме [5]. В данной работе проведен анализ ситуации с хроническим вирусным гепатитом В в Российской Федерации и приводится оценка целесообразности использования нуклеозидного аналога энтекавира, основанная на фармакоэкономическом моделировании. Социальная значимость заболевания и серьезное бремя, оказываемое хроническим гепатитом на всю систему здравоохранения определили выбор в качестве объекта для исследования именно проблему, связанную с хроническим вирусным гепатитом В (хВГВ). Кроме того, представлял интерес и анализ ситуации, связанный с активной иммунопрофилактикой населения, начавшейся в 2001 г. и направленной против вирусного гепатита В [8]. Выбор энтекавира в качестве модели для фармакоэкономического анализа определялся тем, что в настоящее время этот препарат входит во все Международные рекомендации по лечению вирусного гепатита В, обладает доказанной эффективностью по снижению вирусной нагрузки и с 2010 г. внесен в список «Жизненно важных и необходимых лекарственных продуктов» (ЖНВЛП) в РФ [2, 10, 13]. В данной работе рассматриваются результаты фармакоэкономического моделирования и анализа «затраты–выгода» лечения хронического вирусного гепатита В на примере российской популяции пациентов.

Социальная и экономическая значимость гепатита В. В мире насчитывается около двух миллиардов человек, инфицированных вирусом гепатита В, и около 350 млн из них имеют хроническую форму заболевания. Ежегодно вследствие развития осложнений умирают 500–700 тыс. человек. Число больных другими вирусными гепатитами несколько меньше. Так, гепатитом С в мире инфицировано примерно 130–170 млн человек, и из них ежегодно умирают около 350 тысяч. Гепатитом А ежегодно заболевает во всем мире 1,4 млн человек, в России заболеваемость этой формой гепатита А постоянно снижается и в 2010 г. составила 6,3 чел. на 100 тыс. населения [8].

В Российской Федерации число лиц, инфицированных ВГВ, составляет 2,8 млн человек, тогда как число больных хроническим ВГВ колеблется от 250 до 560 тыс. человек [3, 4]. Эконо-

мический анализ, проведенный в 2001 г. показал, что гепатит В приводит к наиболее значительным экономическим потерям (2,3 млрд руб.). Общие потери, связанные с вирусными гепатитами в России, составляют более 5 млрд рублей [9].

Влияние вакцинации на структуру популяций населения Российской Федерации. Активная иммунопрофилактика ВГВ проводится в Российской Федерации с 2001 года, в соответствии с приказом МЗ РФ № 229 от 27.06.2001. Очевидным успехом иммунопрофилактики против гепатита В за период с 2001 по 2010 год, стало снижение носительства в 3,7 раза (с 95,7 до 25,6 на 100 тыс. населения) и одновременное уменьшение количества случаев острой формы заболевания в 2010 г. (2,2 случая на 100 тыс. населения). Одновременно со снижением заболеваемости острыми гепатитами произошло увеличение заболеваемости гепатитами хроническими. По

* Статья публикуется при поддержке компанией BMS.

данным 2010 г. хроническая форма гепатита В встречается в Российской Федерации в 6 раз чаще, чем острый гепатит В (соответственно 13,3 и 2,2 на 100 тыс. населения)[8].

Охват прививками против гепатита В взрослого населения в возрасте от 15 до 89 лет на начало 2011 года по данным Федеральной статистики составил 59,8%. Исследования по напряженности поствакцинального иммунитета в шести субъектах Российской Федерации выявили протективный уровень антител у 66,2–98,3% населения, в зависимости от возрастной группы. В некоторых регионах (Приморский край и Иркутская область) эффективность вакцинации была ниже, вследствие использования вакцины, изготовленной на основе серотипа, который не является доминирующим в России [8]. Иммуноный ответ был ниже у ослабленных пациентов, в том числе относящихся к группам риска: так, у лиц, находящихся на гемодиализе, уровень антител, достаточный для серопротекции, выявился у 67% обследованных, т.е. у 33% пациентов из этой группы вакцинация была недостаточно эффективна [7].

В настоящее время сложились следующие группы населения:

- вакцинированные здоровые люди с достаточным уровнем серопротекции (59,8% населения);
- популяция здоровых людей, но без необходимого уровня защиты от гепатита В (не вакцинированные (40,2% населения) или с недостаточным уровнем иммунного ответа (от 66,8 до 98,2% от общего количества вакцинированных);
- инфицированные, в том числе с проявлениями острой (2,2 на 100 тыс. населения) или хронической формы (13,3 на 100 тыс. населения) заболевания.

Таким образом, в Российской Федерации вакцинированы 59,8% и остаются не вакцинированными 40,2% населения, или 56 млн человек. При этом, у части вакцинированных (от 1,7 до 33,8% в различных группах населения) вакцинация была недостаточно эффективна, что несколько увеличивает число российских граждан, остающихся подверженными риску заражения вирусным гепатитом В.

При любой оценке сложившейся ситуации очевидно, что значительная часть населения страны (не менее 40% или 56 млн) нуждается в дополнительных, помимо вакцинации, мерах по защите от вирусного гепатита В, в первую очередь, его хронической формы, и лечению этого заболевания.

Социальное и экономическое бремя заболевания хронического ВГВ связано, в первую очередь, с хронической формой заболевания, как в связи с ее преобладанием в популяции, так и в связи с ее осложнениями, требующими дорогостоящего лечения (цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома и т.п.). Кроме того, возможно инфицирование представителей второй группы (не

вакцинированных или с недостаточным уровнем иммунопротекции), что делает необходимым поиск препаратов не только обеспечивающих лечение уже заболевших, но и снижающих вероятность инфицирования новых пациентов.

Возможное влияние снижения вирусной нагрузки на распространение вирусного гепатита В и выбор препарата для лечения. Для ряда заболеваний, в особенности для ВИЧ, показано, что снижение вирусной нагрузки существенно снижает возможность заражения от больного. Данное утверждение справедливо как для передачи заболевания половым путем [12], так и при беременности, вследствие возможности передачи инфекции от матери к ребенку [15]. С учетом того, что вирусный гепатит В в 35,3% случаев распространяется именно половым путем, доказанное снижение вирусной нагрузки может оказать дополнительный положительный эффект на снижение распространения заболевания и вероятность появления новых пациентов. Поскольку вероятность инфицирования от носителя ВГВ в 50–100 раз выше, чем от ВИЧ-инфицированного [5], вклад этого фактора может оказаться весьма существенным, хотя в настоящее время недостаточно данных для его количественной оценки.

Лечение хронического гепатита В. В настоящее время на территории Российской Федерации одним из наиболее эффективных препаратов с доказанной клинической эффективностью по снижению вирусной нагрузки, является энтекавир, относящийся к группе нуклеозидных аналогов. Многолетний опыт применения энтекавира в клинической практике показал его высокую противовирусную активность при благоприятном профиле безопасности. Продолжительное лечение энтекавиром приводит к снижению вирусной нагрузки, нормализации биохимических показателей и улучшению гистологии печени у подавляющего числа пациентов. Кроме того, длительная терапия лечения вирусного гепатита В может давать дополнительные преимущества, приводящие к обратному развитию фиброза и существенному снижению риска развития рака печени [1, 14].

Анализ «затраты–выгода» при лечении хронического гепатита В энтекавиром. Симуляционное исследование проведено на основе данных о популяции больных хроническим гепатитом В, представленных Центральным научно-исследовательским институтом эпидемиологии Роспотребнадзора (ЦНИИЭ). В модели прогнозировали состояние здоровья 1908 пациентов, вошедших в исследование на различных стадиях заболевания и не получавших ранее терапии аналогами нуклеозидов. Модель учитывала, что половина этих пациентов получала энтекавир в дозе 0,5 мг в сутки в соответствии с рекомендациями

по применению препарата, в то время как другая половина пациентов лечения не получала. Марковское моделирование позволило рассчитать и сравнить затраты на терапию основного заболевания и его последствий у пациентов, получавших и не получавших терапию энтекавиром.

Модель была разработана компанией «Mopitog» на основании данных, предоставленных Межрегиональной общественной организацией «Общество фармакоэкономических исследований» (МООФИ). МООФИ также обеспечила заполнение модели российскими данными по стоимости заболеваний (тарифы на ОМС для Москвы на оказание медицинской помощи за 2010 г. с портала <http://www.pharmindex.ru> на 20.07.2010), рассчитанные по методике МООФИ [6], для чего вычисляли курсовую дозу каждого препарата, затраты на курс лечения, прямые медицинские затраты на лечение в зависимости от стадии и осложнений хВГВ, в соответствии с действующими стандартами медицинской помощи или данными экспертов в случае отсутствия соответствующего стандарта. Продолжительность одного марковского цикла составила 1 год, продолжительность лечения – 5 лет, что позволяла имеющаяся доказательная база и целесообразность представления материалов в органы здравоохранения Российской Федерации. Временной горизонт модели составил 30 лет, что обуславливалось необходимостью достоверной оценки затрат, увеличивающихся по мере прогрессирования заболевания. Модель рассчитывала вероятность перехода на последующие стадии заболевания (фиброз F1/F0 по шкале METAVIR, фиброз F2/F3/F4, осложненный фиброз/цирроз, декомпенсированный цирроз,

гепатоцеллюлярная карцинома, трансплантация печени и состояние после трансплантации печени) и затраты, связанные с этими состояниями [11].

Прогрессирование и осложнения хронического вирусного гепатита В при лечении энтекавиром и отсутствии лечения на основании марковского моделирования. Моделирование показало, что с течением времени значительно увеличивается число пациентов, находящихся на более поздних стадиях заболевания, при этом у пациентов, получавших энтекавир, прогрессирование шло медленнее, а значит – большее их число оставалось на более ранних стадиях заболевания (табл. 1). Так, при наблюдении через 9 лет (5 лет терапии и 4 года наблюдения) и 30 лет (5 лет терапии и 25 лет наблюдения) на стадии F1/F0 по шкале METAVIR оставались только пациенты, получавшие энтекавир (378 и 375 человек соответственно). На стадии F2/F3/F4 через 9 лет наблюдения оставалось примерно равное число пациентов, проходивших и не проходивших лечение (335 и 346 человек соответственно), в то время как через 30 лет наблюдения различие между группами было более выражено (163 и 62 человека соответственно), т.е. на этой стадии через 9 лет оставалось в 2,6 раз больше пациентов, получавших энтекавир, чем оставшихся без лечения. На более поздних стадиях заболевания, соотношение изменялось, большее количество пациентов находилось в группе, не получавших терапии. Через 9 лет по причинам, связанным с хроническим гепатитом В (т.е. от осложнений этого заболевания), погибли 207 пациентов при отсутствии терапии и 90 пациентов, получавших

Таблица 1. Распределение пациентов с хроническим вирусным гепатитом В, получавших и не получавших энтекавир, по стадиям заболевания через 9 и 30 лет после начала лечения (или его отсутствия)

Стадия заболевания	5 лет терапии и 4 года наблюдения (всего 9 лет)		5 лет терапии и 25 лет наблюдения (всего 30 лет)	
	энтекавир	отсутствие терапии	энтекавир	отсутствие терапии
Фиброз F1/F0	378	0	305	0
Фиброз F2/F3/F4	335	346	163	62
Осложненный фиброз/компенсированный цирроз	93	288	75	110
Декомпенсированный цирроз	6	34	6	19
Гепатоцеллюлярная карцинома	7	21	6	7
Трансплантация печени	2	7	2	3
Состояния после трансплантации	14	28	41	94
Смерть по причине, связанной с хроническим гепатитом В	90	207	339	676

лечение (т.е. смертность в этих группах различалась в 3 раза). Через 30 лет после начала терапии погибло 676 пациентов, не получавших лечение, в то время как в группе получавших энтекавир умерших было в два раза меньше (339 человек).

Таким образом, симуляционное исследование с использованием марковской модели показало, что применение энтекавира позволяет замедлить прогрессирование заболевания у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В и значительно снижает их число на более поздних стадиях заболевания в исследованной когорте.

Экономический анализ целесообразности терапии хронического гепатита В энтекавиром. Затраты, которых можно избежать, при лечении вирусного гепатита В (потери, связанные с отсутствием лечения), были связаны, в основном, с прогрессированием заболевания у пациентов, не получавших терапии и их более частым переходом на последующие стадии заболевания. При этом развивались такие осложнения, требующие дорогостоящего лечения, как гепатоцеллюлярная карцинома, декомпенсированный цирроз, трансплантация печени и состояние после трансплантации (табл. 1). При сравнении с пациентами, получавшими лечение энтекавиром, средние предотвращенные затраты на 1 пациента в течение 1 дня (ПЗ), связанные с отсутствием эффективного лечения, составили 194,1 руб. за 9 лет наблюдения (т.е. в среднем 70 848 руб. на пациента в год) и 917,4 руб. за 30 лет наблюдения (т.е. 334 851 руб. на пациента в год). Средняя стоимость лечения одного дня терапии энтекавиром составила 266,7 рублей, средние затраты на этот препарат за 9 лет (5 лет терапии и 4 года наблюдения) составили 148,2 рубля, средняя затрата за 30 лет (5 лет терапии и 25 лет последующего наблюдения) – 44,4 рубля. Разница между потерями, которые можно избежать и стоимостью лечения при наблюдении в течение 9 лет составила в среднем 45,9 рублей на пациента в день и, при наблюдении в течение 30 лет, – 873,0 руб. в день. Таким образом, ежегодный экономический ущерб на одного пациента, который можно избежать составит при 5 годах терапии энтекавиром и 4 годах наблюдения –

16 753,5 руб., а при 5 годах терапии энтекавиром и 25 годах наблюдения – 318 645 руб. (табл. 2).

Успехи активной иммунизации населения Российской Федерации привели к значительному (более чем в 2 раза) снижению риска заболеваемости вирусным гепатитом В. Однако часть населения, не прошедшая вакцинацию, или имеющая недостаточный уровень иммунного ответа (в том числе относящаяся к группе риска, например, получающие гемодиализ), по-прежнему может быть инфицирована вирусом гепатита В.

Источником такой инфекции могут быть инфицированные этим вирусом и больные, как острой так и хронической формой этого заболевания. Вакцинация населения значительно снизила количество инфицированных и пациентов с острой формой заболевания, в то время как число больных с хроническим гепатитом В остается достаточно высоким (13,3 на 100 тыс. населения). Эти пациенты не только могут быть источником инфекции, но и непосредственно влияют на социальное и экономическое бремя заболевания.

Хронический вирусный гепатит В приводит к экономическим потерям, связанным с прогрессированием заболевания и такими осложнениями, как гепатоцеллюлярная карцинома, декомпенсированный цирроз печени, трансплантация печени и состояние после трансплантации. Симуляционные фармакоэкономические исследования с использованием модели Маркова показали, что терапия заболевания нуклеозидным аналогом энтекавиром позволяет значительно снизить затраты на это заболевание. Экономия, только на одном пациенте при периоде наблюдений 9 лет составляет, в среднем, 45,9 руб. в день (16 753,5 руб. в год), а при периоде наблюдения 30 лет этот показатель достигает величины 873,0 руб. в день (318 645 руб. в год).

При построении марковской модели использовались данные многочисленных клинических исследований по лечению пациентов с хроническим ВГВ энтекавиром, как препаратом с доказанной эффективностью по снижению вирус-

Таблица 2. Потери, связанные с отсутствием лечения хронического вирусного гепатита В, стоимость лечения и экономия средств при терапии энтекавиром (рублей/пациента/день)

Затраты и экономия	5 лет терапии и 4 года наблюдения (всего 9 лет), руб.	5 лет терапии и 25 лет наблюдения (всего 30 лет), руб.
Потери, связанные с отсутствием лечения	194,1	917,4
Средняя стоимость одного дня терапии энтекавиром	148,2	44,4
Экономия средств при лечении энтекавиром в день	45,9	873,0
Экономия средств при лечении энтекавиром в год	16 753,5	318 645

ной нагрузки [10, 13]. Данное свойство энтекавира может быть расценено как дополнительное преимущество, вследствие снижения риска за-

болевания при передаче вируса гепатита В половым путем и при беременности, при возможной передаче инфекции от матери к ребенку.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурахманов Д.Т. Противовирусная терапия и регресс фиброза печени при хроническом гепатите В (2010) *РЖГГК*, **1**, 14–20.
2. Бараклюд. Инструкция по применению.
3. Важнейшие эпидемиологические закономерности группы вирусных гепатитов в Российской Федерации. Справочник, Санкт-Петербург, 2009, с. 17–41.
4. Вирусные гепатиты в Российской Федерации 2009. Справочник, под ред. Онищенко Г.Г., Жебруна А.Б., СПб., НИИЭМ им. Пастера, 2009, 380 с.
5. ВОЗ. Гепатит В. Информационный бюллетень № 204, август 2008 г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/ru/index.html>
6. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Вялков А.И. и др. Клинико-экономический анализ, изд. 3-е, МТП Ньюдиамед, 2008, 778 с.
7. Зубкин М.Л. Результаты вакцинопрофилактики гепатита В и прогноз ее эффективности у больных, получающих лечение программным гемодиализом (2003) *Нефрология и диализ*, **4**, 369–378.
8. Решение коллегии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 3 июня 2011 года «О совершенствовании эпиднадзора и мерах профилактики вирусных гепатитов», протокол от 06.03.2011, <http://www.rospotrebnadzor.ru/documents/print514>
9. Шаханина И.Л. и др. (2001) *Вирусные гепатиты*, **6**.
10. Dienstag J.L., Wei L.J., Xu D., et al. Cross-study analyses of the relative efficacies of oral antiviral therapies for chronic hepatitis B infection in nucleoside-naïve patients (2007) *Clin. Drug Investig.*, **27**, 35–49.
11. Entecavir (Baraclude) for the Treatment of Chronic Hepatitis B – Single Technology Appraisal, Submission to the National Institute for Health and Clinical Excellence; № 153.
12. Hull M.W., Montaner J. Antiretroviral therapy: a key component of a comprehensive HIV prevention strategy (2011) *Curr. HIV/AIDS Rep.*, **8**, 85–93.
13. Hynica L.M., Yunker N., Patel P.H. A review of oral antiretroviral therapy for the treatment of chronic hepatitis B (2010) *Ann. Pharmacother.*, **44**, 1271–1286.
14. Matthews. Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B virus infection (2006) *Clin. Ther.*, **28**, 184–203.
15. Townsend C.L., Cortina-Borja M., Peckham C.S. et al. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000–2006 (2008) *AIDS*, **11**, 973–81.

ВЕСТИ ОТОВСЮДУ • ВЕСТИ ОТОВСЮДУ • ВЕСТИ ОТОВСЮДУ • ВЕСТИ ОТОВСЮДУ • ВЕСТИ

Заболеемость ВИЧ в Набережных Челнах выросла на 64%

За девять месяцев 2011 года в Набережных Челнах выявлен 151 ВИЧ-инфицированный, тогда как за аналогичный период прошлого года было зарегистрировано 92 случая. Рост заболеваемости составляет 64%. Более чем в два раза отмечается рост ВИЧ-инфицированных среди потребителей инъекционных наркотиков – с 23% в прошлом году до 49,7% в этом.

Как сообщил «Челнинским известиям» главный врач городского СПИД-центра Галимзян Зарипов, одна из причин роста числа ВИЧ-инфицированных – широкое распространение так называемых «солей для ванн». Наркоманы колются не индивидуальными дозами, а из одного шприца по несколько человек. Также растет половой путь передачи ВИЧ. По мнению Г. Зарипова, самым действенным методом противостояния распространению СПИДа является профилактика через СМИ.

chelny-izvest.ru

ФСКН настаивает на введении уголовной ответственности за «систематическое употребление наркотиков»

Федеральная служба по контролю за оборотом наркотиков (ФСКН) предлагает ввести уголовную ответственность за «систематическое употребление наркотиков», о чем заявил глава следственного департамента ФСКН Сергей Яковлев.

«Дискуссия о криминализации употребления наркотиков ведется давно, и в настоящее время вновь широко обсуждается вопрос о целесообразности введения уголовной ответственности за употребление наркотиков», – напо-

нил он на совещании в МГТУ имени Баумана, посвященном профилактике наркомании.

Еще в апреле президент Дмитрий Медведев завел дискуссию на эту тему. Медведев тогда предложил ввести уголовную ответственность за употребление наркотиков. Представитель ФСКН сейчас предложил сузить круг людей, которых можно привлекать к ответственности, и наказывать только тех, кто употребляет наркотики регулярно. «ФСКН готовит ряд предложений о внесении изменений в законодательство», – цитирует Яковлева «Интерфакс».

Речь, по его словам, идет об установлении уголовной ответственности «за систематическое употребление наркотиков, а также по возможности применения в качестве основного или альтернативного наказания для лиц, совершивших преступления небольшой тяжести, связанные с наркотиками, обязанности прохождения процедуры избавления от наркотической зависимости или лечения».

Президент Медведев весной тоже говорил о том, что ужесточение наказания должно сопровождаться послаблениями, а именно введением альтернативы уголовному преследованию в виде лечения. Минюст также предлагает ввести уголовную ответственность за употребление наркотиков. Министр Александр Коновалов в апреле объяснял, что в третьем пакете законопроектов о борьбе с наркоманией, который находится на рассмотрении Госдумы, есть предложения по назначению прохождения курса лечения в качестве альтернативы, которые предложил оформить в виде законопроекта Медведев. Министр говорил о том, как увязать эту либеральную новацию с криминализацией наказания за употребление наркотиков.

После бурного обсуждения этой темы весной, власти в лице представителя ФСКН впервые вернулись к разговору о том, что за употребление наркотиков может быть введена уголовная ответственность.

gazeta.ru