

EDN: <https://elibrary.ru/zhfmxw>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-6-399-407>

УДК 616-08-039.32.1

© Коллектив авторов, 2024

Румянцева О.И.¹, Костенко Н.А.², Землякова С.С.¹

Оценка фармакоэкономической эффективности тройной терапии хронической обструктивной болезни лёгких у работников крупной транспортной компании

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», пр-т Будённого, 31, Москва, 105275;²ОАО «РЖД-Медицина», ул. Малая Грузинская, 52Ас1, Москва, 123557

Введение. По литературным данным обострение хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) является ключевым фактором, который приводит к усилению выраженности симптомов болезни, ухудшению функции лёгких, снижению переносимости физической нагрузки и в итоге способствуют росту летальности. Предотвращение обострений ХОБЛ имеет социальную и экономическую значимость и должно являться первостепенной задачей при лечении данного заболевания. Известно, что использование фиксированных комбинаций способствует улучшению приверженности пациентов терапии приблизительно в 2 раза, что, в свою очередь, приводит к повышению эффективности лечения. **Цель исследования** — оценка фармакоэкономической эффективности тройной терапии хронической обструктивной болезни лёгких на примере фиксированной тройной комбинации будесонид+гликопиррония бромид+формотерол (БУД/ГЛИ/ФОРМ).

Материалы и методы. В исследование были включены 698 359 работников крупной транспортной компании, 2154 из которых имели уточнённый диагноз ХОБЛ и 193 случая ХОБЛ были зарегистрированы впервые. Клинико-экономический анализ проведён с учётом действующих рекомендаций Федерального государственного бюджетного учреждения «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, опубликованных в декабре 2016 г. Использованы такие методы, как оценка затрат, анализ влияния на бюджет, анализ «затраты–эффективность». Для проведения фармако-экономического анализа были использованы данные клинических исследований, в которых сравнивалась эффективность трёх типов терапии больных со среднетяжёлой и тяжёлой ХОБЛ в амбулаторных условиях. Стоимость препаратов сравнения взята с официального сайта государственного реестра предельно отпускных цен. Затраты работодателя проанализированы в соответствии с Рекомендациями для руководителей лечебно-профилактических учреждений и лечащих врачей, специалистов-врачей исполнительных органов Фонда социального страхования Российской Федерации «Ориентировочные сроки временной нетрудоспособности при наиболее распространённых заболеваниях и травмах» (в соответствии с МКБ-10) (утв. Минздравом РФ и Фондом социального страхования РФ от 21 августа 2000 г. № 2510/9362-34, 02-08/10-1977П). Коэффициент «затраты–эффективность» (англ. *cost-effectiveness ratio*, CER) определяли по формуле: $CER = DC / Ef$, где DC (англ. *direct costs*) — прямые затраты на медицинскую технологию (стоимость курса лечения, руб.); Ef — показатель эффективности проводимой терапии, который выражается в процентном количестве больных, успешно завершивших курс, и позволяет оценить объём затрат на обеспечение достижения стабильной ремиссии 1 пациента.

Результаты. Полученные результаты чётко указывают на значимое уменьшение финансовых потерь предприятия за невыход сотрудника в связи с временной утратой трудоспособности (ВУТ) на фоне применения тройной комбинации БУД/ГЛИ/ФОРМ по сравнению с альтернативными схемами. Экономическая выгода составила более 124 млн рублей по сравнению с назначением двойной терапии ДДАХ/ДДБА (длительно действующие антихолинергические препараты / длительнодействующие β_2 -агонисты) и более 61 млн рублей по сравнению с назначением двойной терапии ИГКС/ДДБА (ингаляционные глюкокортикостероиды / длительнодействующие β_2 -агонисты). Оценка косвенных затрат в случае потенциальных потерь трудоспособности и производительности в результате обострения ХОБЛ с точки зрения макроэкономики региона продемонстрировала снижение потерь ВВП в случае обострения и смерти среди пациентов, получающих БУД/ГЛИ/ФОРМ.

Заключение. Терапия препаратом БУД/ГЛИ/ФОРМ в сравнительном исследовании является доминантной, характеризуясь превосходящей клинической эффективностью и снижением общих затрат, связанных с уменьшением частоты среднетяжёлых и тяжёлых обострений ХОБЛ.

Этика. Настоящее исследование выполнено в соответствии с правилами надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации, не требовало заключения этического комитета.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких; двойная ингаляционная терапия; тройная ингаляционная терапия; БУД/ГЛИ/ФОРМ; обострение хронической обструктивной болезни лёгких

Для цитирования: Румянцева О.И., Костенко Н.А., Землякова С.С. Оценка фармакоэкономической эффективности тройной терапии хронической обструктивной болезни лёгких у работников крупной транспортной компании. *Мед. труда и пром. экол.* 2024; 64(6): 399–407. <https://elibrary.ru/zhfmxw> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-6-399-407>

Для корреспонденции: Румянцева Ольга Игоревна, e-mail: clintrial@bk.ru

Участие авторов:

Румянцева О.И. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование;

Костенко Н.А. — сбор и обработка материала, редактирование;

Землякова С.С. — сбор и обработка материала, редактирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

Дата поступления: 07.05.2024 / Дата принятия к печати: 25.06.2024 / Дата публикации: 31.07.2024

Olga I. Rumyantseva¹, Natalia A. Kostenko², Svetlana S. Zemlyakova¹**Evaluation of the pharmacoeconomical effectiveness of triple therapy of chronic obstructive pulmonary disease in employees at the large transport company**¹Izmerov Research Institute of Occupational Health, 31, Budyonnogo Ave., Moscow, 105275;²"RZD-Medicine" Health Network of JSC Russian Railways, 52Ac1, Malaya Gruzinskaya St., Moscow, 123557

Introduction. According to the literature, exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a key factor that leads to an increase in the severity of the symptoms of the disease, deterioration of lung function, decreased exercise tolerance and, as a result, contribute to an increase in mortality. The prevention of exacerbations of COPD has social and economic significance and should be a primary task in the treatment of this disease. It is known that the use of fixed combinations improves patients' adherence to therapy by about 2 times, which, in turn, leads to an increase in the effectiveness of treatment.

The study aims to evaluate the pharmacoeconomical effectiveness of triple therapy for chronic obstructive pulmonary disease using the example of a fixed triple combination of budesonide+glycopyrronium bromide+formoterol (BUD/GLI/FORM).

Materials and methods. 698,359 employees of a large transportation company participated in the study, 2,154 of whom had an updated diagnosis of COPD, and 193 cases of COPD were registered for the first time. The authors conducted a clinical and economic analysis taking into account the current recommendations of the Federal State Budgetary Institution "Center for Expertise and Quality Control of Medical Care" of the Ministry of Health, Russian Federation, published in December 2016. The authors have used methods such as cost estimation, budget impact analysis, and cost-effectiveness analysis. To conduct a pharmacoeconomical analysis, the researchers used data from clinical studies comparing the effectiveness of three types of therapy in patients with moderate and severe COPD on an outpatient basis. The cost of comparison drugs is taken from the official website of the state register of maximum selling prices. The researchers analyzed the costs of the employer in accordance with the Recommendations for heads of medical institutions and attending physicians, specialist doctors of the executive bodies of the Social Insurance Fund of the Russian Federation "Approximate terms of temporary disability in the most common diseases and injuries" (in accordance with ICD-10) (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation and the Social Insurance Fund of the Russian Federation dated August 21 2000 No. 2510/9362-34, 02-08/10-1977P). The authors determined the cost-effectiveness ratio (CER) using the formula: $CER = DC / Ef$, where DC (direct costs) is the direct cost of medical technology (cost of treatment, rubles); Ef is an indicator of the effectiveness of therapy, which is expressed in the percentage of patients who successfully completed the course, which allows us to evaluate the amount of cost to ensure stable remission in 1 patient.

Results. The results clearly indicate a significant reduction in financial losses of the enterprise for the absence of an employee due to temporary disability (TD) against the background of using a triple combination of BUD/GLI/FORM compared with alternative schemes. The economic effect amounted to more than 124 million rubles compared with the appointment of dual therapy DAX/DBA and more than 61 million rubles compared with the appointment of dual therapy IGCS/DDBA. The assessment of indirect costs in case of potential loss of working capacity and labor productivity as a result of exacerbation of COPD from the point of view of the macroeconomics of the region demonstrated a decrease in gross domestic product (GDP) losses in case of exacerbation and death among patients receiving BUD/GLI/FORM.

Conclusion. BUD/GLI/FORM therapy in a comparative study is dominant, characterized by excellent clinical efficacy and reduced overall costs associated with a decrease in the frequency of moderate and severe exacerbations of COPD.

Ethics. This study was performed in accordance with the rules of good clinical practice and the Helsinki Declaration, and did not require the conclusion of the Ethics Committee.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; double inhalation therapy; triple inhalation therapy; BUD/GLI/FORM; exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

For citation: Rumyantseva O.I., Kostenko N.A., Zemlyakova S.S. Evaluation of the pharmacoeconomical effectiveness of triple therapy of chronic obstructive pulmonary disease in employees at the large transport company. *Med. truda i prom. ekol.* 2024; 64(6): 399–407. <https://elibrary.ru/zhfmnxw> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-6-399-407> (in Russian)

For correspondence: Olga I. Rumyantseva, e-mail: clintrial@bk.ru

Contribution:

Rumyantseva O.I. — concept and design of the study, writing, editing;

Kostenko N.A. — collection and processing of material, editing;

Zemlyakova S.S. — collection and processing of material, editing.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Funding. The study had no funding.

Received: 07.05.2024 / Accepted: 25.06.2024 / Published: 31.07.2024

Введение. В настоящее время болезни органов дыхания представляют глобальную медико-социальную и экономическую проблему во всех странах, причём наиболее значимой группой заболеваний является хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), что обусловлено распространённостью, а также прогрессирующим и инвалидизирующим течением заболевания [1]. Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) характеризуется высоким уровнем заболеваемости и смертности и ассоциирована со значительным социальным и экономическим ущербом для системы здравоохранения и общества, занимая 3-е место в мире среди причин смертности, уступая лишь ишемической болезни сердца и инсульту [2].

По данным статистических материалов Министерства Здравоохранения Российской Федерации, число зарегистрированных больных с ХОБЛ среди взрослого населения Российской Федерации в 2019 г. составило 828 096 человек в абсолютных числах (другая хроническая обструктивная лёгочная, бронхоэктатическая болезнь) [3]. Хроническая обструктивная болезнь лёгких — это частично обратимое ограничение воздушного потока, вызванное воспалительным ответом на вдыхаемые токсины, чаще всего сигаретный дым. Около 50–80% пациентов ХОБЛ умирают от респираторных причин: либо во время обострений, либо от опухолей лёгких (от 0,5 до 27%), либо от других респираторных проблем [4]. В течение ближайших десятилетий предполагается рост болезненности и бре-

мени ХОБА в мире вследствие продолжающегося воздействия факторов риска и постарения населения [5].

Наиболее затратными в плане лечения заболеваний дыхательных путей в системе здравоохранения развитых стран считаются именно обострения ХОБА. По расчётам экспертов, в странах Европейского Союза затраты на лечение ХОБА достигают 56% общих прямых затрат на лечение заболеваний органов дыхания, а терапия обострений ХОБА — 35–40% прямых затрат на ХОБА [6, 7].

При этом обострение ХОБА является ключевым фактором, который приводит к усилению выраженности симптомов болезни, ухудшению функции лёгких, снижению переносимости физической нагрузки и в итоге способствуют росту летальности. Тяжёлые обострения, приводящие к госпитализации, являются критически важными и имеющими серьёзные клинические последствия для пациентов. К таким последствиям относятся ускоренное снижение функции лёгких, ухудшение связанного со здоровьем качества жизни, усугубление коморбидных заболеваний и значительное увеличение риска летального исхода. В качестве ключевого фактора, обуславливающего затраты на здравоохранение, уменьшение частоты тяжёлых обострений также важно для снижения значительного социально-экономического бремени ХОБА [8, 9].

Таким образом, предотвращение обострений ХОБА имеет социальную и экономическую значимость и должно являться первостепенной задачей при лечении данного заболевания. С позиции специалистов Российского респираторного общества (РРО) подход к лечению должен носить фенотип-специфический принцип с определением фенотипа заболевания [10]. Оценка распространённости разных фенотипов у пациентов с ХОБА проведена в неинтервенционном многоцентровом поперечном исследовании *SUPPORT*, в ходе которого когорта пациентов с ХОБА была стратифицирована по фенотипу, степени тяжести соответствующего фенотипа и доле назначения комбинации длительно действующих антихолинергиков / длительнодействующих β_2 -агонистов и ингаляционных глюкокортикостероидов (ДДАХ/ДДБА/ИГКС) в фенотипе (**табл. 1**). Полученные результаты продемонстрировали доминирование фенотипа с частыми обострениями (51%) у российских больных в соответствии с критериями *Guía Española de la EPOC (GesEPOC)* над фенотипом без частых обострений, на долю которого приходится 36% популяции больных ХОБА. Кроме того, было установлено, что терапевтическая тактика у пациентов всех фенотипов зачастую не соответствует национальным и международным рекомендациям [11].

Алгоритм РРО в качестве инициальной терапии при выраженных симптомах (≥ 10 баллов по оценочному тесту по ХОБА — *COPD Assessment Test (CAT)*), ≥ 2 баллов — по модифицированной шкале одышки — *Modified Medical Research Council (mMRC)*) предполагает назначение двойного бронхолитического препарата. При повторных обострениях на монокомпонентном препарате длительно действия возможно назначение комбинации ИГКС / ДДБА, а при сохранении симптомов ХОБА — тройной терапии ИГКС / ДДБА / ДДАХ. [11].

С появлением на российском рынке фиксированных комбинаций ДДБА / ДДАХ у врачей имеются две опции для формирования свободной тройной комбинации — назначение монопрепарата ДДАХ к фиксированной комбинации ИГКС / ДДБА или монопрепарата ИГКС к фиксированной комбинации ДДБА / ДДАХ либо назначение

фиксированных комбинаций ИГКС / ДДБА / ДДАХ [12].

До появления на рынке фиксированных трёхкомпонентных комбинаций тройная терапия могла осуществляться только при использовании пациентом нескольких ингаляторов один или несколько раз в день. Такой способ применения обуславливает низкую приверженность пациентов к терапии. Приверженность к лечению и соблюдению схемы применения ингаляционных ЛП для лечения ХОБА в условиях реальной практики довольно низка, варьирует в широких пределах и зависит от стадии заболевания [13, 14]. В систематическом обзоре по результатам анализа 12 исследований были сделаны выводы о том, что низкая приверженность к лечению у пациентов с ХОБА приводит к увеличению числа госпитализаций, смертности по причине ХОБА, снижению качества жизни и потери производительности, что влияет на экономическое бремя заболевания [15].

По данным ряда исследований использование фиксированных комбинаций способствует улучшению приверженности пациентов терапии приблизительно в 2 раза, что, в свою очередь, приводит к повышению эффективности лечения [16–18].

Таким образом, можно сделать вывод, что комплаенс пациента зависит и от характеристик назначенной схемы лечения.

В Российской Федерации зарегистрировано три фиксированных тройных комбинации для лечения пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой степенью ХОБА. Последняя комбинация была зарегистрирована в 2022 г. — комбинация будесонид+гликопиррония бромид+формотерол (БУД/ГЛИ/ФОРМ). Отсутствие опубликованных результатов экономических исследований применения данной комбинации явилось причиной выполнения данного фармакоэкономического анализа.

Цель исследования — сравнительная оценка эффективности лечения обострений ХОБА в группах с использованием фиксированной двойной комбинацией ИГКС / ДДБА или с фиксированной двойной комбинацией ДДБА / ДДАХ в сравнении с применением фиксированной тройной комбинации ИГКС/ДДАХ/ДДБА. Для достижения поставленной цели последовательно решались следующие задачи:

1. информационный поиск проведённых клинических исследований лекарственных средств (ЛС), используемых для лечения данной нозологии;

2. расчёт стоимости терапии ХОБА с использованием комбинации БУД/ГЛИ/ФОРМ, фиксированных двойных комбинаций — БУД/ФОРМ; ИНД/ГЛИ, анализ «затраты–эффективность» с использованием в качестве критерия эффективности показателей уровня снижения частоты обострений и смертности, «влияния на бюджет», а также затрат для сравниваемых ЛС.

Материалы и методы. В исследование были включены 698 359 работников крупной транспортной компании, 2154 из которых имели уточнённый диагноз ХОБА и 193 случая ХОБА были зарегистрированы впервые. Согласно анализу медицинских карт прикрепленного контингента амбулаторного учреждения ведомственного подчинения диагноз ХОБА имели 1013 человек, среднетяжёлое же течение ХОБА определялось у 967 работников. Анализ результатов медико-социального мониторинга свидетельствует о том, что труд работников представленной транспортной компании сопровождался комплексным воздействием вредных и опасных производственных

Таблица 1 / Table 1

Сравнительный анализ РКИ по оценке эффективности и безопасности фиксированной тройной комбинации ИГКС/ДДБА/ДДАХ

Comparative analysis of RCT for evaluating the effectiveness and safety of a fixed triple combination of LABA/LAMA/ICS

Показатели	Сравниваемые исследования по результатам информационного поиска		
	KRONOS [21]	ETHOS [19, 20]	Efficacy and Safety of Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol Fumarate versus Other Triple Combinations in COPD: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis [22]
Дизайн исследования	рандомизированное двойное слепое, в параллельных группах	рандомизированное, двойное слепое многоцентровое с международным участием	сетевой мета-анализ
Комбинации для сравнения ИГКС/ДДБА/ДДАХ	БУД/ГЛИ/ФОР ДАИ 320/14,4/9,6 мкг × 2 раза в сутки	БУД/ГЛИ/ФОР ДАИ 320/14,4/9,6 мкг × 2 раза в сутки 160/14,4/9,6 мкг × 2 раза в сутки	БУД/ГЛИ/ФОР ДАИ ВИА/УМЕК/ФЛУ свободные трёхкомпонентные комбинации
ДДАХ/ДДБА	ГЛИ/ФОРМ ДАИ 14,4/9,6 мкг × 2 раза в сутки	ГЛИ/ФОРМ ДАИ 14,4/9,6 мкг × 2 раза в сутки	
ИГКС/ДДБА	БУД/ФОРМ ДАИ 320/9,6 мкг × 2 раза в сутки	БУД/ФОРМ ДАИ 320/9,6 мкг × 2 раза в сутки	
Количество	1896	8588	37 741 (19 РКИ)
Популяция включённых пациентов	Среднетяжёлая или тяжёлая ХОБЛ без обязательного анамнеза обострений за последний год	Среднетяжёлая или тяжёлая ХОБЛ с анамнезом среднетяжёлых или тяжёлых обострений за последний год	Среднетяжёлая или тяжёлая ХОБЛ с частыми обострениями (≥ 1 обострения в год)
Пост-БД ОФВ1, %	≥25 до <80	25–65	<50%
Общие критерии включения	1. Возраст: 40–80 лет 2. Установленный диагноз ХОБЛ и отношение пост-БД ОФВ1/ФЖЕЛ <0,70 3. Настоящие или бывшие курильщики (≥10 пачко-лет) 4. ХОБЛ с выраженными симптомами (САТ≥10) 5. Предшествующая терапия к моменту включения ≥2 ингаляционных препаратов для поддерживающей терапии ХОБЛ в течение ≥6 недель до скрининга		
Первичная конечная точка	Изменение утреннего минимального ОФВ1 до бронхолитации за 24 недели	Годовая частота умеренных или тяжёлых обострений ХОБЛ	• Частота среднетяжёлых или тяжёлых обострений ХОБЛ (отношение частот)
Вторичные конечные точки	• Частота тяжёлых/среднетяжёлых обострений ХОБЛ	• Время до развития первого умеренного или тяжёлого обострения ХОБЛ (доля пациентов с развившимися обострениями) • Время до летального исхода (доля пациентов, умерших по всем причинам) • Итоговая оценка по шкале TDI в течение 24 недель • Общая оценка EXACT в течение 52 недель	• Изменение ОФВ1 на 52 неделе (средняя разница в мл) • Качество жизни пациентов по опроснику SGRQ (средняя разница в баллах) • TDI опросник (средняя разница в баллах) • Изменение использования препаратов неотложной помощи (отношение шансов)
Результаты исследования с указанием количественных данных: Обострения ХОБЛ, % Умеренное/тяжёлое Тяжёлое	–52* –64**	–24* –16**	1,00 (95% ДИ 0,90; 1,10)* 1,03 (95% ДИ 0,84; 1,49)*

Изменения ОФВ1, мл	22*	55*	-7,6 (95% ДИ — 53,1; 28,6);
Изменение по шкале SGRQ, баллы	-1.2***	-1.6*	
опросник TDI на 52 нед.			
ГЛИ/ФОРМ ДАИ		0,40 (95% ДИ — 0,24, 0,55)*	0,00 (95% ДИ — 0,93; 0,93)*
БУД/ФОРМ ДАИ		0,31 (95% ДИ — 0,15, 0,46)*	0,01 (95% ДИ — 0,19; 0,34)*

Примечания: * — статистически значимо; ** — статистически незначимо; *** — значимо при нескорректированном p ; а — против ИКС/ДДБА/ДДАХ. Обозначения: БДП — беclamетазона дипропионат, БУД — будесонид, ВИЛ — вилантерол, ГБ — гликопиррония бромид, ГЛИ — гликопирроний, ДАИ — дозированный аэрозольный ингалятор, ДПИ — дозированный порошковый ингалятор, ИНД — индакатерол, ПБ — пребронходилатационный, УМЕК — умеклидиний, ФОР — формотерола фумарат, ФФ — флутиказона фуруат, EXACT — EXAcerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool (шкала оценки обострений ХОБЛ), SGRQ — St. George's Respiratory Questionnaire (опросник для больных с респираторными заболеваниями клиники святого Георгия), TDI — Transition Dyspnea Index (динамический индекс одышки), CAT — COPD Assessment Test (оценочный тест по ХОБЛ), ОФВ1 — объём форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Note: * — statistically significant; ** — statistically insignificant; *** — significant with unadjusted p ; а — against ИКС/ДДБА/ДДАХ. Designations: БДП — beclomethasone dipropionate, БУД — budesonide, ВИЛ — vilanterol, ГБ — glycopyrronium bromide, ГЛИ — glycopyrronium, ДАИ — dosed aerosol inhaler, ДПИ — dosed powder inhaler, ИНД — indacaterol, ПБ — prebronchodilation, УМЕК — umecclidinium, ФОР — formoterol fumarate, ФФ — fluticasone furoate, EXACT — EXAcerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool (COPD Exacerbation Assessment Scale), SGRQ — St. George's Respiratory Questionnaire (questionnaire for patients with respiratory diseases at St. George's Clinic), TDI — Transition Dyspnea Index (dynamic dyspnea index), CAT — COPD Assessment Test (COPD assessment test), ОФВ1 — forced expiratory volume in 1 second.

факторов различной природы и интенсивности. Среди более чем 2300 профессий транспортной отрасли около 30% относятся к категории неблагоприятных, то есть связанных с отрицательным воздействием двух и более производственных факторов [11]. Сочетанному влиянию вредных факторов производственной среды подвергались работники подвижного состава (работники локомотивных бригад), объектов службы движения (составители поездов, манёвровые диспетчеры), путевого (монтеры пути, машинисты путевых машин), вагонного (работники промывочно-пропарочных станций) хозяйств, а также специальности, связанные с эксплуатацией, обслуживанием, управлением и поддержкой железнодорожной инфраструктуры (монтеры путей, электромонтеры контактной сети и тяговой подстанции, слесари, наладчики и пр.)

На 1-м этапе исследования проводился информационный поиск результатов клинических исследований по эффективности сравниваемых альтернатив. В **таблице 1** представлены данные рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), целью которых являлась сравнительная оценка эффективности ИГКС/ДДБА/ДДАХ против ИГКС/ДДБА и ИГКС/ДДБА/ДДАХ против ДДБА/ДДАХ у пациентов с ХОБЛ. В рамках РКИ производилась оценка влияния на функцию лёгких, частоту обострений, частоту нежелательных явлений и смертность. Два больших одногодичных рандомизированных контролируемых исследования (IMPACT и ETHOS) представили достоверные доказательства снижения смертности при ХОБЛ в результате лечения фиксированными тройными комбинациями флутиказона фуруат+умеклидиния бромид+вилантерол и будесонид+гликопирроний бромид+формотерол по сравнению с фиксированными двойными комбинациями умеклидиния бромид+вилантерол на 28% и в сравнении с гликопирронием бромидом+формотерол на 49% соответственно [19, 20].

При анализе результатов РКИ было установлено, что тройная терапия с применением будесонида два раза в день (в дозе 160 мкг или 320 мкг), гликопиррония и формотерола привела к более низкой частоте обострений ХОБЛ средней или тяжёлой степени, чем применение гликопиррония в комбинации с формотеролом или комбинация будесонид-формотерол.

Сетевой мета-анализ продемонстрировал сопоставимую эффективность и безопасность фикси-

рованной тройной комбинации БУД/ГЛИ/ФОРМ 320 мкг / 18 мкг / 9,6 мкг с другими свободными или фиксированными комбинациями ИГКС/ДДБА/ДДАХ в уменьшении частоты среднетяжёлых и тяжёлых обострений, качества жизни пациентов и улучшению функции легких (ОФВ1) у пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением ХОБЛ.

Вторым этапом в рамках исследования была проведена фармакоэкономическая оценка применения лекарственной комбинации БУД/ГЛИ/ФОРМ, используемого в качестве терапии ХОБЛ в сравнении с рутинной терапией данного заболевания (**рис. 1**). Режим дозирования и временной горизонт, составивший 365 дней, были определены на основании данных КИ и инструкций по медицинскому применению (**табл. 2**). Стоимость одного комбинированного ингалятора БУД/ГЛИ/ФОРМ с дозировкой 160 мкг+7,2 мкг+5 мкг/доза составила 4700 руб., стоимость других ЛП, участвующих в исследовании, была рассчитана на основании медианы зарегистрированных предельных цен [23].

Из приведённых выше данных следует, что стоимость годового курса терапии комбинациями ДДБА/ДДАХ и ИГКС/ДДБА ниже стоимости фиксированной комбинации БУД/ГЛИ/ФОРМ терапии фиксированной комбинацией БУД/ГЛИ/ФОРМ (**табл. 2**). Однако в обеих группах (ДДБА/ДДАХ и ИГКС/ДДБА) по результатам анализа медицинских карт пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях показан рост среднетяжёлых/тяжёлых обострений 299 случая против 232 и 1653 случая против 1457 соответственно, что в свою очередь неизбежно привело к потерям, связанным с временной утратой трудоспособности (ВУТ) работников.

При проведении фармакоэкономического анализа сравниваемых терапий (БУД/ГЛИ/ФОРМ, БУД/ФОРМ, ИНД/ГЛИ) оценивались затраты на монотерапию, на больничный лист для работодателя, за невыход/замещение сотрудника, за невыход/замещение сотрудника.

В ходе исследования было проанализировано влияние тройной терапии БУД/ГЛИ/ФОРМ, двойной терапии ДДАХ/ДДБА и двойной терапии ИГКС/ДДБА на число летальных исходов среди работников транспортной компании. Полученные результаты свидетельствуют о наименьшем числе смертей среди лиц, получающих тройную

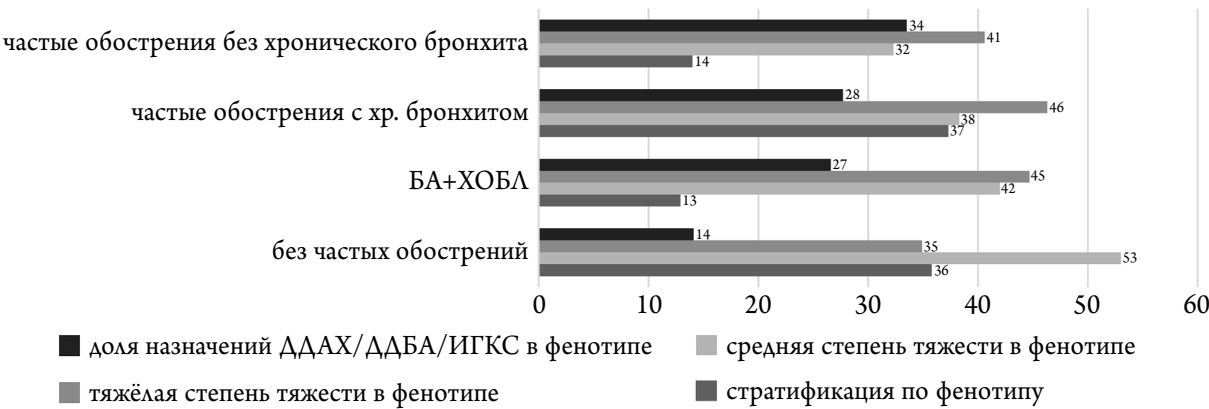


Рис. 1. Ключевые параметры долевой структуры пациентов (фенотип, степень тяжести, доля назначений ДДАХ/ДДБА/ИГКС)
Fig. 1. Key parameters of the patient's share structure (phenotype, severity, proportion of LABA/LAMA/ICS prescriptions)

Расчёт годовой стоимости лекарственной терапии ХОБЛ
Calculation of the annual cost of COPD drug therapy

Таблица 2 / Table 2

Международное непатентованное наименование	Затраты на одного пациента в сут-ки, руб.	Затраты на одного пациента в год, руб.
БУД/ГЛИ/ФОРМ	157	57 183
ИНД/ГЛИ	135	49 160
БУД/ФОРМ	59	21 593

комбинированную терапию БУД/ГЛИ/ФОРМ: 47 и 34 против 25 соответственно (рис. 2).

Следующим этапом исследования стало выполнение анализа «влияния на бюджет» для оценки экономического эффекта на бюджет работодателя при выборе фармакотерапии. Для этого были рассчитаны затраты годовой стоимости лекарственной терапии, затраты на больничный лист для работодателя, затраты на больничный лист для Социального фонда России, затраты на невыход/замещение сотрудников в связи с временной утратой трудоспособности с учётом количества дней ВУТ при среднетяжёлом/тяжёлом обострении ХОБЛ (табл. 3).

Проанализированные совокупные затраты чётко указывают на значимое уменьшение финансовых потерь предприятия за невыход сотрудника в связи с ВУТ на фоне применения тройной комбинации БУД/ГЛИ/ФОРМ по сравнению с альтернативными схемами. Экономиче-

ская выгода составила более 124 млн рублей по сравнению с назначением двойной терапии ДДАХ/ДДБА и более 61 млн рублей по сравнению с назначением двойной терапии ИГКС/ДДБА.

Также проводилась оценка косвенных затрат в случае потенциальных потерь трудоспособности и производительности в результате обострения ХОБЛ с точки зрения макроэкономики региона.

Расчёты продемонстрировали существенное снижение потерь ВВП в случае обострения и смерти среди пациентов, получающих тройную бронходилатационную терапию БУД/ГЛИ/ФОРМ (табл. 5).

Моделируя затраты работодателя в зависимости от выбранной стратегии лечения, чётко демонстрируется экономическая целесообразность базисной терапии комбинированным ингалятором БУД/ГЛИ/ФОРМ, даже несмотря на большие затраты на закупку препарата. Эко-

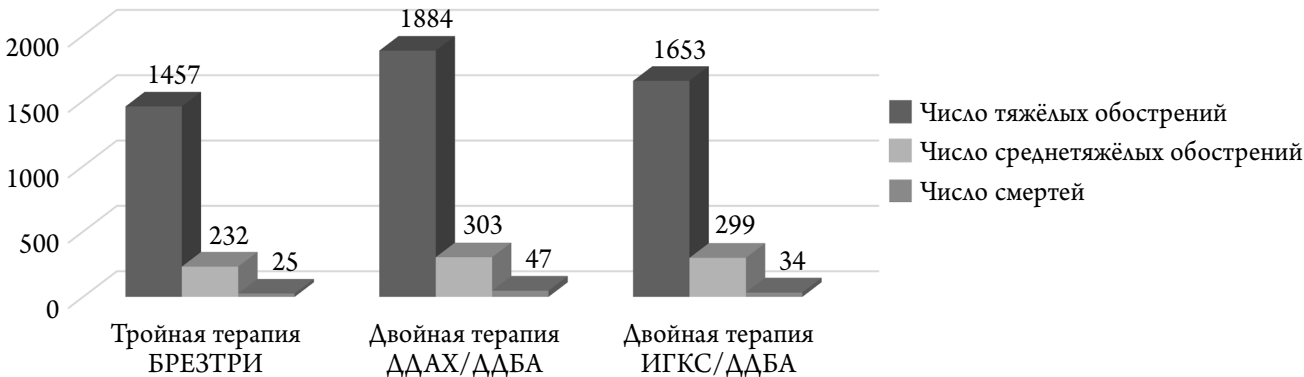


Рис. 2. Анализ влияния лекарственной терапии на число обострений и смертей с учётом данных клинического исследования ETHOS [17]
Fig. 2. Analysis of the effect of drug therapy on the number of exacerbations and deaths based on ETHOS data [17]

Таблица 3 / Table 3

Виды затрат предприятия день в связи с ВУТ сотрудника с ХОБА**Types of expenses of the enterprise per day in connection with the TD of an employee with COPD**

Показатели	Параметры
Кол-во дней ВУТ при тяжёлом обострении ХОБА*	20
Кол-во дней ВУТ при умеренном обострении ХОБА*	10
Средняя з/п в день на предприятии	2500 руб.
Число дней ВУТ, оплачиваемого работодателем	3
Стоимость одного дня больничного листа для работодателя	2500 руб.
Стоимость одного дня больничного листа для Социального фонда России	2500 руб.
Финансовые потери предприятия за невыход сотрудника за один день	3000 руб.

Примечание: * — Рекомендации для руководителей лечебно-профилактических учреждений и лечащих врачей, специалистов-врачей исполнительных органов Фонда социального страхования Российской Федерации «Ориентировочные сроки временной нетрудоспособности при наиболее распространённых заболеваниях и травмах» (в соответствии с МКБ-10) (утв. Минздравом РФ и Фондом социального страхования РФ от 21 августа 2000 г. № 2510/9362-34, 02-08/10-1977П) [24].

Note: * — Recommendations for heads of medical institutions and attending physicians, specialist doctors of the executive bodies of the Social Insurance Fund of the Russian Federation "Approximate terms of temporary disability in the most common diseases and injuries" (in accordance with ICD-10) (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation and the Social Insurance Fund of the Russian Federation dated August 21, 2000 № 2510/9362-34, 02-08/10-1977P) [24].

Таблица 4 / Table 4

Прямые затраты. Годовые затраты работодателя на больничный лист и замещение сотрудника в связи с обострениями ХОБА**Direct costs. The employer's annual costs for sick leave and replacement of an employee in connection with exacerbations of COPD**

Показатели	Тройная комбинация БУД/ГЛИ/ФОРМ	Двойная комбинация ДДАХ/ДДБА	Двойная комбинация ИГКС/ДДБА
Затраты на больничный лист для работодателя, руб.	12 668 721	16 407 037	14 634 814
Затраты на невыход/замещение сотрудников, руб.	94 379 255	122 152 909	108 121 495
Финансовые потери предприятия за невыход сотрудника, ИТОГ руб.	107 047 976	138 559 946	122 756 309
Разница затрат по сравнению с БУД/ГЛИ/ФОРМ, руб.	не применимо	31 511 970	15 708 333

Таблица 5 / Table 5

Косвенные затраты. Потенциальные потери трудоспособности и производительности в результате ХОБА**Indirect costs. Potential disability and productivity losses as a result of COPD**

Показатели	Тройная комбинация БУД/ГЛИ/ФОРМ	Двойная комбинация ДДАХ/ДДБА	Двойная комбинация ИГКС/ДДБА
Потеря ВВП в случае обострения, руб.	135 117 031	174 878 879	154 790 958
Потеря ВВП в случае смерти, руб.	19 809 004	37 160 300	26 412 997
ИТОГО, руб.	154 926 035	212 039 179	181 203 956
Разница затрат по сравнению с БУД/ГЛИ/ФОРМ, руб.	не применимо	57 113 144	26 277 921

Примечание: *4295 Р — потеря ВВП за один день по данным официальной государственной статистики: Валовый региональный продукт по субъектам Российской Федерации за 2020 г. в г. Москве. Обновлено: 09.03.2022 [25].

Note: *4,295 Р — loss of GDP in one day according to official state statistics: Gross regional product by subjects of the Russian Federation for 2020 in Moscow. Updated: 03.09.2022 [25].

номия средств при этом составила более 74 млн рублей, в то время как терапия двойными бронходилатационными препаратами при меньших затратах на закупку привело к большим потерям средств работодателя (*табл. 6*). Показатели CER (*cost-effectiveness ratio*) через 12 месяцев для стратегий двойных комбинаций ДДАХ/ДДБА и ИГКС/ДДБА составили 439 970 825 руб. и 343 215 194 руб.

соответственно против 365 931 939 руб. на тройной комбинации. Параметр CER для препарата БУД/ГЛИ/ФОРМ ниже, что свидетельствует о том, что на 1% эффективности затраты на его применение будут на 19,8% ниже, чем при применении двойной комбинации ДДАХ/ДДБА и на 3,3% ниже, чем при использовании ИГКС/ДДБА.

Сумма всех затрат работодателя в зависимости от выбранной стратегии лечения
The sum of all the costs of the employer, depending on the chosen treatment strategy

Показатели	Тройная комбинация БУД/ГЛИ/ФОРМ	Двойная комбинация ДДАХ/ДДБА	Двойная комбинация ИГКС/ДДБА
Затраты на закупку препаратов, руб.	103 957 928	89 370 839	39 255 929
Затраты на больничный лист для работодателя, руб.	12 668 721	16 407 037	14 634 814
Финансовые потери предприятия за невыход сотрудника, руб.	94 379 255	122 152 909	108 121 495
Потеря ВВП в случае обострения, руб.	135 117 031	174 878 879	154 790 958
Потеря ВВП в случае смерти, руб.	19 809 004	37 160 300	26 412 997
Сумма всех затрат, руб.	365 931 939	439 970 825	343 215 194
Разница затрат по сравнению с БУД/ГЛИ/ФОРМ, руб.	не применимо	74 038 887	22 715 745

Заключение. Фармакоэкономический анализ применения комбинированного лекарственного препарата БУД/ГЛИ/ФОРМ в качестве базисной терапии среднетяжёлого течения ХОБЛ у работников крупной транспортной компании в моделируемой клинической практике продемонстрировал преимущества по сравнению с использованием фиксированных комбинаций Гликопиррония/индакатерол и Будесонид/формотерол, что подтверждено снижением прямых затрат (затраты на больничный лист для работодателя,

финансовые потери предприятия за невыход сотрудника) на 20%, косвенных потерь (потеря ВВП в случае обострения и смерти) на 37% и 15% соответственно.

Таким образом, базисная терапия ХОБЛ фиксированной тройной комбинацией БУД/ГЛИ/ФОРМ в сравнительном исследовании является доминирующей альтернативой по показателю «затраты-эффективность» с учётом превосходящей фармакоэкономической, клинической эффективности, а также минимальных финансовых потерь.

Список литературы (пп. 4, 6–8, 11–21 см. References)

1. Гамбарян М.Г., Калинина А.М., Шальнова С.А. и др. Эпидемиологические особенности хронических респираторных заболеваний в разных климатогеографических регионах России. *Пульмонология*. 2014; (3): 55–61. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-3-55-61> <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/386>
2. Драпкина О.М., Концевая А.В., Муканеева Д.К., Смирнова М.И., Анциферова А.А., Лукьянов М.М., Мырзаматова А.О., Моховиков Г.И., Худяков М.Б., Авдеев С.Н. Прогноз социально-экономического бремени хронической обструктивной болезни лёгких в Российской Федерации в 2022 году. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 507–516. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2020-1-1-28-32>
3. Заболеваемость всего населения России в 2019 году. Статистические материалы, Часть II. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Москва; 2020. Клинические рекомендации «Хроническая обструктивная болезнь лёгких» 2021 г. Российское респираторное общество (РРО). 18.10.2021 <https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603>
5. Крысанов И.С. Анализ стоимости хронической обструктивной болезни лёгких в Российской Федерации. *Качественная клиническая практика*. 2014; (2): 51–56. <https://clck.ru/3BwFNo>
9. Российское респираторное общество. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь лёгких. 2021. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603_2
10. Карецкая Т.Д., Пфаф В.Ф., Чернов О.Э. Профессиональная заболеваемость на железнодорожном транспорте. *Медицина труда и промышленная экология*. 2015; 1(1): 1–5. <https://elibrary.ru/rshrsrg>
22. Государственный реестр предельных отпускных цен. <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>
23. Рекомендации для руководителей лечебно-профилактических учреждений и лечащих врачей, специалистов-врачей исполнительных органов Фонда социального страхования Российской Федерации «Ориентировочные сроки временной нетрудоспособности при наиболее распространённых заболеваниях и травмах» (в соответствии с МКБ-10) (утв. Минздравом РФ и Фондом социального страхования РФ от 21 августа 2000 г. № 2510/9362-34, 02-08/10-1977П).

References

1. Gambaryan M.G., Kalinina A.M., Shalnova S.A. and others. Epidemiological features of chronic respiratory diseases in different climatogeographic regions of Russia. *Pul'monologiya*. 2014; (3): 55–61. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-3-55-61> <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/386>
2. Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Mukaneeva D.K., Smirnova M.I., Antsiferova A.A., Lukyanov M.M., Myrzammatov A.O., Mokhovikov G.I., Khudyakov M.B., Avdeev S.N. Forecast of the socio-economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the Russian Federation in 2022. *Pul'monologiya*. 2022; 32(4): 507–516. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2020-1-1-28-32>
3. The incidence of the entire population of Russia in 2019. Statistical materials, Part II. Federal State Budgetary Institution "Central Research Institute of Organization and Informatization of Healthcare" of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow. 2020/Clinical recommendations "Chronic Obstructive Pulmonary Disease" 2021 Russian Respiratory Society (RRO).
4. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS. Med*. 2006; 3(11): 442. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17132052/>
5. Krysanov I.S. Cost analysis of chronic obstructive pulmonary disease in the Russian Federation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2014; (2): 51–56. <https://clck.ru/3BwFNo>

6. Andersson F, Borg S, Jansson S.A. et al. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir. Med.* 2002; 96(6): 700–708. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12243316/>
7. Miravittles M., Murio C., Guerrero T., Gisbert R. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest.* 2002; 121(5): 1449–1455. <https://doi.org/10.1378/chest.121.5.1449>
8. Halpin D.M., Miravittles M., Metzendorf N., Celli B. Impact and prevention of severe exacerbations of COPD: a review of the evidence. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon Dis.* 2017; 12: 2891–2908. <https://doi.org/10.2147/COPD.S139470>
9. Russian Respiratory Society. Clinical recommendations. Chronic obstructive pulmonary disease. 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603_2
10. Koretskaya T.D., Pfaff V.F., Chernov O.E. Occupational morbidity in railway transport. *Med. truda i prom. ekol.* 2015; 1(1): 1–5. <https://elibrary.ru/rshrsg>
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. 2018 Report. <https://clck.ru/3BwF7M>
12. López-Campos J.L., Quintana Gallego E., Carrasco Hernández L. Status of and strategies for improving adherence to COPD treatment. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019; 14: 1503–1515. <https://doi.org/10.2147/COPD.S170848>
13. Humenberger M., Horner A., Labek A. et al. Adherence to inhaled therapy and its impact on chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *BMC Pulm. Med.* 2018; 18: 163. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0724-3>
14. van Boven J.F., Chavannes N.H., van der Molen T. et al. Clinical and economic impact of non-adherence in COPD: a systematic review. *Respir. Med.* 2014; 108: 103–113. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.08.044>
15. Stempel D.A., Stoloff S.W., Carranza Rosenzweig J.R. et al. Adherence to asthma controller medication regimens. *Respir. Med.* 2005; 99(10): 1263–1267. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.03.002>
16. Chrischilles E., Gilden D., Kubisiak J. et al. Delivery of ipratropium and albuterol combination therapy for chronic obstructive pulmonary disease: effectiveness of a two-in-one inhaler versus separate inhalers. *Am. J. Manag. Care.* 2002; 8(10): 902–911.
17. Yu A.P., Guerin A., de Leon D.P. et al. Clinical and economic outcomes of multiple versus single long-acting inhalers in COPD. *Respir. Med.* 2011; 105(12): 1861–1871. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.07.001>
18. Martinez F., Rabe K., Ferguson G., et al. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 203(5): 553–564. <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2618OC>
19. Lipson D.A., Criner G., Criner G. et al. Reduction in the risk of all-cause mortality with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol compared to umeclidinium/vilanterol in IMPACT including previously missing or censored vital status data. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199: A7344 <https://doi.org/10.1164/rccm.201911-2207OC>
20. Gary T. Ferguson, Klaus F Rabe, Fernando J. Martinez et al. Article and appendix online content. *Lancet Respir Med.* 2018; 6: 747–758. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30327-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30327-8)
21. Bourdin A., Molinari N., Ferguson G.T. et al. Efficacy and Safety of Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol Fumarate versus Other Triple Combinations in COPD: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Adv. Ther.* 2021; 38: 3089–3112. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01703-z>
22. The State register of marginal selling prices. <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>
23. Recommendations for heads of medical institutions and attending physicians, specialist doctors of the executive bodies of the Social Insurance Fund of the Russian Federation "Approximate terms of temporary disability in the most common diseases and injuries" (in accordance with ICD-10) (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation and the Social Insurance Fund of the Russian Federation dated August 21, 2000.

Информация об авторах:

Румянцева Ольга Игоревна

ст. науч. сотр. лаб. физических факторов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова», канд. мед. наук.

E-mail: clintrials@irioh.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0744-6625>

Костенко Наталья Алексеевна

начальник отдела планирования и организации медицинской помощи ОАО «РЖД».

E-mail: nkcrzd@ckb.rzd.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6290-6586>

Землякова Светлана Сергеевна

зав. научно-организационным отделом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова», канд. мед. наук.

E-mail: zemlyakova@irioh.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7084-6472>

Information about the authors:

Olga I. Rumyantseva

Senior Researcher, Laboratory of Physical Factors Izmerov Research Institute of Occupational Health.

E-mail: clintrials@irioh.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0744-6625>

Natalia A. Kostenko

Head of the Department of Planning and Organization of Medical Care of JSCO «RZD».

E-mail: nkcrzd@ckb.rzd.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6290-6586>

Svetlana S. Zemlyakova

Head of scientific organization department, Izmerov Research Institute of Occupational Health, Cand. of Sci. (Med.).

E-mail: zemlyakova@irioh.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7084-6472>