

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет

<sup>3</sup> Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова

# Фармакоэкономическая экспертиза применения препарата Дюфастон® в акушерско-гинекологической практике при угрозе прерывания беременности. Часть 1

А.С. Колбин<sup>1, 2</sup>, И.А. Виллюм<sup>3</sup>, М.А. Проскурин<sup>2</sup>, Ю.Е. Балыкина<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Алексей Сергеевич Колбин, alex.kolbin1971@gmail.com

*Авторами проведено исследование с целью оценки клинико-экономической эффективности препаратов Дюфастон® и Утрожестан® при угрозе прерывания беременности среди женщин репродуктивного возраста с позиции государственной системы здравоохранения в условиях Российской Федерации. Фармакоэкономический анализ показал, что при оказании медицинской помощи в связи с угрозой прерывания беременности применение Дюфастона абсолютно экономически целесообразно с точки зрения соотношения финансовых затрат и эффективности. Кроме того, ожидаемая экономическая выгода вследствие потенциально сохраненной жизни новорожденного для государства была выше при применении Дюфастона по сравнению с использованием Утрожестана.*

**Ключевые слова:** угроза прерывания беременности, дидрогестерон, фармакоэкономика

## Актуальность

В 2007 г. была утверждена концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 г., важнейшей задачей которой является повышение доступности и качества оказания бесплатной медицинской помощи женщинам репродуктивного возраста [1]. При этом проблема невынашивания беременности признается одной из ключевых [2].

Распространенность угрожающего аборта составляет 16–25% случаев (от числа всех беременностей) [3, 4]. На суммарные репродуктивные потери за период 1991–2010 гг. пришлось 5 515 667 плодов (беременностей), что с учетом 28 866 559 родившихся за эти годы детей составило 19,1 на 100 живорожденных. В структуре общих репродуктивных потерь на 89,1% приходится пренатальные потери

до 28-й недели гестации, из них 65,3% самопроизвольные аборт. Важно отметить характерную для последних лет тенденцию к росту распространенности самопроизвольных абортов: с 4,21 на 1000 женщин фертильного возраста в 2001 г. до 4,63 в 2010 г. Такая ситуация обусловлена ухудшением репродуктивного здоровья современных женщин, чье рождение или период полового созревания пришлось на неблагоприятные 1990-е гг. [5].

Прогестерон – один из основных женских половых гормонов, регулирующий многие важные процессы в организме женщины, в особенности в репродуктивном возрасте [6]. Этот гормон необходим для имплантации эмбриона, поддержания беременности и развития ткани молочной железы. Прогестерон защищает аллогенный плод от реакции отторжения со стороны иммунной системы, подавляет сокращения миометрия, снижая его чувствительность к стимуляции окситоцином, и контролирует нормальное функционирование шейки матки [7–9]. Гормон необходим для выхода зрелого ооцита из овариального фолликула, он усили-



вают образование слизи во влагалище и подготавливает матку к имплантации, оказывает антагонистическое действие по отношению к митогенной активности эстрогена [10].

На сегодняшний день на территории Российской Федерации разрешены к применению по сходным показаниям следующие препараты прогестагенов: прогестерон в виде масляного раствора для инъекций, микронизированный прогестерон (Утрожестан, пероральное и интравагинальное введение), дидрогестерон (Дюфастон, пероральный прием), микронизированный прогестерон (Крайнон, интравагинальное применение). В этой связи возникает необходимость рационально оценить с точки зрения эффективности и экономической целесообразности стратегии лечения различной акушерско-гинекологической патологии у женщин репродуктивного возраста наиболее часто назначаемыми средствами гестагенного ряда.

### Цель исследования

Оценка клинико-экономической эффективности применения препарата Дюфастон при угрозе прерывания беременности среди женщин репродуктивного возраста с позиции государственной системы здравоохранения в условиях Российской Федерации.

### Материал и методы

Методология выполнения фармакоэкономического анализа основана на отраслевом стандарте «Клинико-экономические исследования. Общие положения» [11]. Использовалась следующая методологическая схема: обозначение цели исследования, выбор альтернатив, выбор методов анализа, определение затрат (издержек), определение критериев эффективности, выбор исходов, проведение анализа основного и альтернативного сценариев, проведение анализа чувствительности, формирование выводов и рекомендаций [12]. Применен анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis – CEA)

с расчетом показателя коэффициента эффективности затрат (cost-effectiveness ratio – CER), а также показателя коэффициента эффективности дополнительных издержек (incremental cost effectiveness ratio – ICER). Кроме того, рассчитывалась ожидаемая экономическая выгода для государства вследствие рождения детей в результате лечения материнской патологии до и во время беременности (бесплодия, угрозы и привычного невынашивания ребенка).

### Эффективность

Был проведен систематический анализ литературных данных по применению дидрогестерона и микронизированного прогестерона при угрозе прерывания беременности в первом триместре. В качестве критерия эффективности была взята действенность (efficacy), оцениваемая по результатам рандомизированных клинических исследований и метаанализов. В анализ не вошли клинические исследования, в которых данные лекарственные средства использовали в иных целях, нежели лечение указанной нозологической единицы. Для формирования основной выборки фармакоэкономического моделирования включали наиболее показательные исследования с точки зрения когорты пациентов с той или иной нозологией [13–16].

### Структура моделей

При построении модели анализа решений опирались на рекомендации Международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR, 2002) [17]. Режим дозирования был сформирован в соответствии с инструкцией по применению лекарственных средств и клиническими исследованиями, используемыми в структуре моделирования. Дюфастон назначался по 40 мг однократно, затем по 10 мг каждые восемь часов до исчезновения симптомов угрожающего выкидыша, Утрожестан – по 200–400 мг ежедневно в два приема [18].

Модель была построена таким образом, что в каждой из ветвей «дерева решений» были проанализированы затраты и эффективность в группе из 100 пациентов. Затем для каждой из групп рассчитана стоимость лечения одного пациента. Эффективность лечения угрозы прерывания беременности в первом триместре беременности оценивали у беременных женщин с угрожающим абортom в первом триместре с жизнеспособным плодом, которое проявлялось умеренным кровотечением до 20-й недели беременности.

Оцениваемый курс терапии угрозы самопроизвольного выкидыша включал применение Дюфастона или Утрожестана и стационарное лечение с длительностью госпитализации 14 дней [19]. Терапию считали эффективной в случае остановки кровотечения и сохранения беременности в период применения одного из лекарственных средств в течение курса терапии и неэффективной при наступлении самопроизвольного прерывания беременности.

Эффективность применения лекарственных средств оценивалась на конец периода моделирования (через 14 дней). При неэффективности терапии женщины оказывали специализированную медицинскую помощь в рамках приказа от 07.11.2012 № 590н «Об утверждении специализированной медицинской помощи при самопроизвольном прерывании беременности» [20].

В случае эффективности проведенного курса терапии дополнительно оценивали ожидаемую экономическую выгоду для государства вследствие потенциально сохраненной жизни новорожденного. Схематическое представление модели «дерева решений» для лечения угрозы прерывания беременности в первом триместре приведено на рисунке 1.

### Затраты

Расчет стоимости оцениваемой модели включал следующие затраты: стоимость курса лечения Дюфастоном или Утрожестаном,

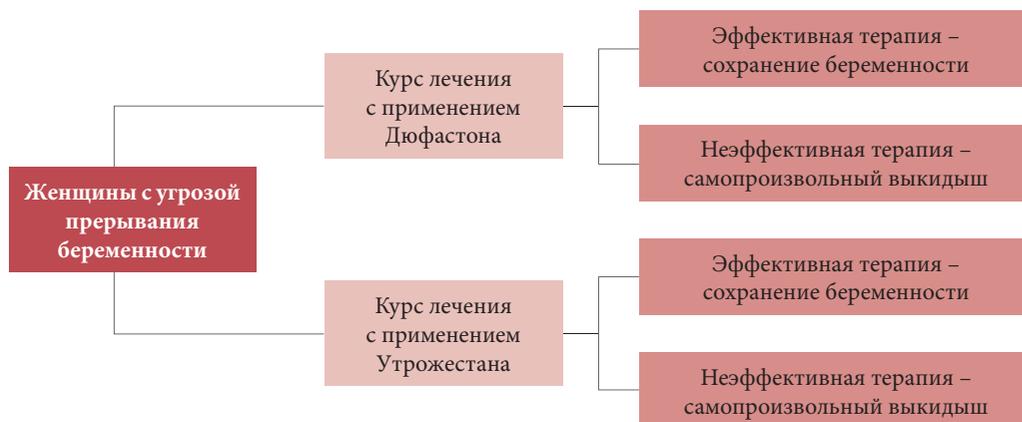


Рис. 1. Модель анализа решений для оценки фармакоэкономической эффективности лечения угрозы прерывания беременности в первом триместре с использованием стратегий применения Дюфастона или Утрожестана

затраты на стационарное лечение, стоимость неэффективной терапии – оказание специализированной медицинской помощи при самопроизвольном прерывании беременности. Цены на лекарственные средства рассчитаны с учетом предельной торговой надбавки 12% и НДС 10%.

### Источники данных для математического моделирования

Оценочная модель определяла стоимость болезни, вероятность развития тех или иных событий каждой из стратегий терапии. В таблице 1 суммированы показатели эффективности стратегий применения Дюфастона и Утрожестана. В основе расчетов стоимости данные из нормативов финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи (постановление Правительства Российской Федерации от 22 октября 2012 г. № 1074 [21]) и Генерального тарифного соглашения на 2013 г., действующего

Таблица 1. Показатели эффективности терапии Дюфастоном и Утрожестаном в различных группах пациентов [13–15]

Стратегия терапии	Угроза прерывания беременности	
	Эффективное лечение, %	Неэффективное лечение, %
Дюфастон	87	13
Утрожестан	84	16

Таблица 2. Стоимость курсового лечения Дюфастоном и Утрожестаном

Препарат	Количество дней приема	Курсовая доза, мг	Форма выпуска	Цена за упаковку (таблетку/капсулу), руб.	Курсовая стоимость, руб.
Дюфастон	14	450	Таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг, 20 шт.	472,6 (23,63)	1063,35
Утрожестан	14	5600	Капсулы 100 мг, 30 шт.	385,31 (12,85)	768,6

Таблица 3. Итоговые затраты на оказание медицинской помощи при самопроизвольном прерывании беременности

Структура затрат	Стоимость, руб.
Стационарное лечение в течение трех дней по клиничко-статистической группе «Аборт, попытка аборта»	2072,52
Сопутствующая медикаментозная терапия	8146,67
Диагностическое выскабливание матки	707,30
Сопроводительное анестезиологическое пособие	1805,64
Итого	12 732,13

в соответствии с Правилами обязательного медицинского страхования [19]. Дополнительно учитывался прайс-лист на услуги, предоставляемые Городской Покровской больницей (Санкт-Петербург) [22]. Курсовые дозы и общая стоимость лечения оцениваемыми лекарственными средствами представлены в таблице 2.

Стоимость госпитализации, предусмотренная в Генеральном тарифном соглашении по такой клиничко-статистической группе, как «Кровотечение в ранние сроки беременности», на 14 дней равнялась 24 418,52 руб. Общая стоимость лечения одного пациента при данной акушерско-гинекологической патологии Дюфастоном составила 25 481,87 руб., Утрожестаном – 25 187,12 руб. Стоимость неэффективной терапии (оказание специализированной медицинской помощи при самопроизвольном прерывании беременности) была рассчитана в соответствии со стандартом медицинской помощи женщине с привычным невынашиванием беременности [23] и включала затраты на стационарное лечение, диагностическое выскабливание и сопроводительное анестезиологическое пособие, а также сопутствующую медикаментозную терапию. Итоговая стоимость лечения самопроизвольного прерывания беременности приведена в таблице 3.

Дополнительно была рассчитана ожидаемая экономическая выгода для государства вследствие потенциально сохраненной жизни новорожденного исходя из того, что экономический эквивалент жизни среднестатистического человека – 3 466 890 руб., а новорожденного – 7 777 394 руб. [24].

### Результаты

Стоимость лечения была оценена для каждой стратегии лечения пациента целевой группы (длительность моделирования 14 дней). По результатам моделирования терапию считали эффективной в случае остановки кровотечения и сохранения беременности в пе-



риод применения одного из лекарственных средств. Суммарные затраты представлены на рисунке 2. При проведении курса терапии наименее затратной признана стратегия использования Дюфастона – 27 137 руб. При этом почти 90% данной суммы пришлось на стационарное лечение. Затраты на стратегию применения Утрожестана были на 0,32% выше и составили 27 224 руб.

Были оценены общие затраты каждой из стратегий за двухнедельный период моделирования (рис. 3). При равных затратах на стационарное лечение стоимость самого лекарственного средства была выше у Дюфастона: 1063 руб. против 769 руб. у Утрожестана. При этом следует отметить, что по итогам моделирования затраты на оказание специализированной медицинской помощи при самопроизвольном прерывании беременности при использовании Дюфастона были меньше: 1655 руб. против 2037 руб. у Утрожестана.

Как следует из данных, представленных на рисунке 4, с точки зрения соотношения затрат и эффективности стратегия применения Дюфастона показала большую эффективность (прирост 3% по сравнению с Утрожестаном) при меньшей стоимости. Коэффициент CER, характеризующий общую эффективность затрат на терапию одного пациента, для Дюфастона и Утрожестана составил 31 192 руб. и 32 410 руб. соответственно.

Таким образом, при оказании медицинской помощи в связи с угрозой прерывания беременности применение Дюфастона является абсолютно экономически целесообразным с точки зрения соотношения финансовых затрат и эффективности (ICER отрицательный).

В случае эффективности проведенного курса терапии дополнительно оценивалась ожидаемая экономическая выгода для государства вследствие потенциально сохраненной жизни новорожденного. Были рассчитаны затраты при лечении 100 пациентов из групп оцениваемых стратегий.

С учетом экономического эквивалента стоимости жизни новорожденного, равного 7 777 394 руб., экономическая выгода государства при использовании Дюфастона составила 674 085 091 руб., Утрожестана – 650 782 384 руб. Таким образом, экономическая выгода стратегии использования Дюфастона для государства была на 23 302 707 руб. выше.

### Анализ чувствительности

С целью проверки результатов анализа в условиях изменения входных параметров был проведен вероятностный анализ чувствительности путем многократного одновременного изменения таких показателей, как эффективность и стоимость лекарственных средств. В результате применение Дюфастона оставалось более дешевой стратегией лечения по сравнению с использованием Утрожестана при схожей эффективности. Таким образом, анализ чувствительности подтверждает выводы основного сценария.

### Обсуждение полученных данных

Охрана здоровья женщин является одним из основных резервов повышения рождаемости и механизмом улучшения демографической ситуации в стране, будучи альтернативой вспомогательным репродуктивным технологиям и запрещению искусственного аборта [5].

Прогестерон, синтезированный в 1934 г., доказал свою эффективность при угрозе прерывания

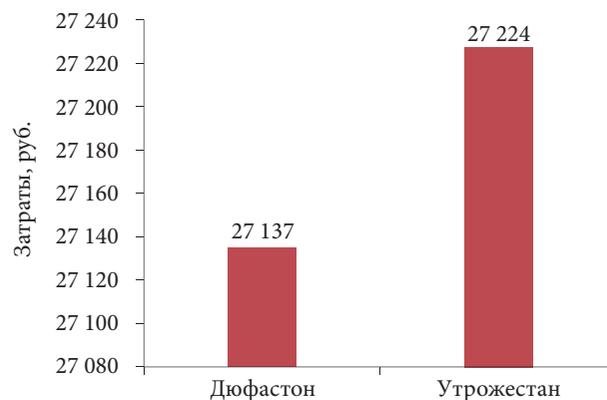


Рис. 2. Затраты на курс терапии в расчете на одного пациента при оказании медицинской помощи в связи с угрозой прерывания беременности

беременности. Препараты прогестерона в настоящее время применяют по различным гинекологическим показаниям: бесплодие, угроза прерывания беременности/привычный выкидыш, аменорея, дисфункциональное маточное кровотечение, дисменорея, предменструальный синдром, эндометриоз и гиперплазия эндометрия [25].

Согласно современным рекомендациям выбор того или иного лекарственного средства (медицинской технологии) должен быть основан на результатах оценки медицинской технологии [26]. В этой связи была проведена фармакоэкономическая экспертиза применения препарата Дюфастон в акушерско-гинекологической практике с позиции государственной системы здравоохранения Российской Федерации. Был со-

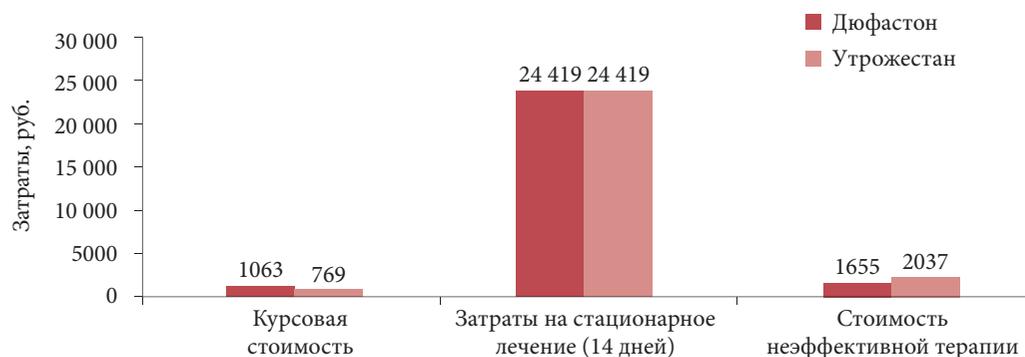


Рис. 3. Общие затраты стратегий сравнения в расчете на одного пациента за курс лечения

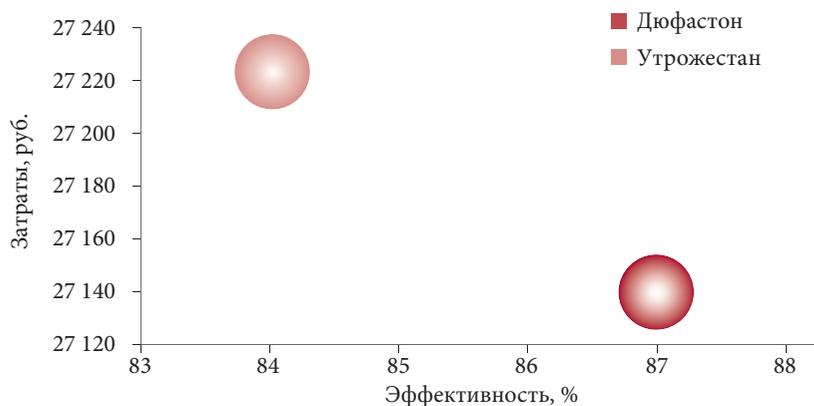


Рис. 4. Соотношение затрат и эффективности (если терапия признана эффективной в соответствии с указанными критериями)

ставлен перечень прямых затрат и определены критерии эффективности, для чего систематически проанализированы литературные данные по применению гидрогестерона и микронизированного прогестерона при угрожающем выкидыше. В результате была разработана модель фармакоэкономического анализа, которая включала стоимость болезни, вероятность развития тех или иных событий в каждой из стратегий терапии анализируемых нозологий. Были рассчитаны основной сценарий и анализ чувствительности. Анализ модели (длительность моделирования 14 дней) показал, что наименее затратной являлась стратегия использования Дюфастона. Учитывая более высокие показатели эффективности, стратегия применения Дюфастона является абсолютно экономически целесообразной по соотношению финансовых затрат и эффективности. Оценивалась также ожидаемая экономическая выгода для государства вследствие потенци-

ально сохраненной жизни новорожденного, которая была выше при стратегии использования Дюфастона. Анализ чувствительности показал, что при одновременном многократном изменении таких параметров, как эффективность и стоимость лекарственных средств, применение Дюфастона оставалось более дешевой стратегией лечения в сравнении с использованием Утрожестана при схожей эффективности.

### Выводы

При оказании медицинской помощи в связи с угрозой прерывания беременности выбор стратегии применения Дюфастона абсолютно экономически целесообразен с точки зрения соотношения стоимости и эффективности. При этом ожидаемая экономическая выгода вследствие потенциально сохраненной жизни новорожденного для государства была выше при применении Дюфастона по сравнению с Утрожестаном.

### Планы и перспективы

Разработаны и проведены фармакоэкономические экспертизы следующих моделей: бесплодие, обусловленное лютеиновой недостаточностью, привычное невынашивание беременности, предменструальный синдром, дисфункциональное маточное кровотечение. Определены стоимость болезни, эффективность и вероятность развития тех или иных событий при различных стратегиях терапии анализируемых нозологий. Для каждой модели выполнены расчет основного сценария и анализ чувствительности. В ближайшем будущем результаты данных расчетов будут представлены для экспертного обсуждения.

### Ограничения исследования

Проведенный фармакоэкономический анализ имеет следующие особенности, относящиеся к параметрам ограничения исследования. Во-первых, данные по эффективности, используемые для показателей эффективности, получены в условиях рандомизированных клинических исследований, которые отличаются от условий реальной практики и предусмотренных моделированием условий. Во-вторых, используемые в моделировании данные получены из исследований, проводимых в разное время и в разных условиях. В расчете прямых затрат на оказание помощи по той или иной нозологии учитывались стандарты терапии, зарегистрированные в Российской Федерации, при этом описание популяции пациентов и показатели эффективности были взяты из зарубежных исследований.

### Литература

1. Филиппов О.С., Гусева Е.В. Оценка эффективности организационной модели акушерской помощи в Российской Федерации // Акушерство, гинекология и репродукция. 2010. Т. 4. № 2. С. 16–20.
2. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: методические пособия и клинические протоколы. М.: МЕДпрессинформ, 2011.
3. Dadkhah F., Kashanian M., Eliasi G. A comparison between the pregnancy outcome in women both with or without threatened abortion // Early Hum. Dev. 2010. Vol. 86. № 3. P. 193–196.
4. Saraswat L., Bhattacharya S., Maheshwari A. et al. Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: a systematic review // BJOG. 2010. Vol. 117. № 3. P. 245–257.
5. Стародубов В.И., Суханова Л.П., Сыченков Ю.Г. Репродуктивные потери как медико-социальная проблема демографического развития России // Электронный

акушерство



- научный журнал «Социальные аспекты здоровья граждан». URL: [www.vestnik.mednet.ru/content/view/367/30/lang.ru/](http://www.vestnik.mednet.ru/content/view/367/30/lang.ru/).
6. Schindler A.E., Campagnoli C., Druckmann R. et al. Classification and pharmacology of progestins // *Maturitas*. 2008. Vol. 61. № 1–2. P. 171–180.
  7. Wardell S.E., Edwards D.P. Mechanisms controlling agonist and antagonist potential of selective progesterone receptor modulators (SPRMs) // *Semin. Reprod. Med.* 2005. Vol. 23. № 1. P. 9–21.
  8. Schindler A.E. Endocrinology of pregnancy: consequences for the diagnosis and treatment of pregnancy disorders // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005. Vol. 97. № 5. P. 386–388.
  9. Schindler A.E. Immunology and progestins in pregnancy // *Gynecol. Endocrinol.* 1999. Vol. 13. Suppl. 4. P. 47–50.
  10. Schindler A.E. Progestins and the endometrium // *Zentralbl. Gynakol.* 1997. Vol. 119. Suppl. 2. P. 59–63.
  11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 27.05.2002 № 163 «Об утверждении отраслевого стандарта "Клинико-экономические исследования. Общие положения"» // [www.businesspravo.ru/Docum/DocumShow\\_DocumID\\_30720.html](http://www.businesspravo.ru/Docum/DocumShow_DocumID_30720.html).
  12. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств / под ред. Ю.Б. Белоусова. М.: Общество клинических исследователей, 2000.
  13. Dadkhah F., Kashanian M., Eliasi G. A comparison between the pregnancy outcome in women both with or without threatened abortion // *Early Hum. Dev.* 2010. Vol. 86. № 3. P. 193–196.
  14. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage // *Gynecol. Endocrinol.* 2012. Vol. 28. № 12. P. 983–990.
  15. Marinov B., Petkova S., Dukovski A. et al. Utrogestan and high risk pregnancy // *Akush. Ginekol. (Sofia)*. 2004. Vol. 43. № 5. P. 22–24.
  16. Karag'ozova Zh., Chernev T., Atanasova D. et al. Hormonal treatment of recurrent spontaneous abortions // *Akush. Ginekol. (Sofia)*. 2007. Vol. 46. № 3. P. 3–7.
  17. Weinstein M.C., O'Brien B., Hornberger J. et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices – Modeling Studies // *Value Health*. 2003. Vol. 6. № 1. P. 9–17.
  18. Государственный реестр лекарственных средств // [www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru).
  19. Информационный портал ОМС Санкт-Петербурга. Генеральное тарифное соглашение // [www.spboms.ru/kiop/main?page\\_id=338](http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338).
  20. Приказ Минздрава России от 07.11.2012 № 590н «Об утверждении специализированной медицинской помощи при самопроизвольном прерывании беременности» // [www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_146638](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_146638).
  21. Постановление Правительства Российской Федерации от 22 октября 2012 г. № 1074 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов» // [www.rg.ru/2012/10/26/zdoroviedok.html](http://www.rg.ru/2012/10/26/zdoroviedok.html).
  22. Цены на медицинские услуги СПб ГУЗ «Городская Покровская больница», 2013 // [www.pokrov.spb.ru/stoimostq-uslug.html](http://www.pokrov.spb.ru/stoimostq-uslug.html).
  23. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 07.04.2006 № 256 «Об утверждении стандарта медицинской помощи женщине с привычным невынашиванием беременности» // [www.base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=EXP;n=376144](http://www.base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=EXP;n=376144).
  24. Сметник В.П., Комарова Ю.А. Предменструальный синдром // *Акушерство и гинекология*. 1988. № 3. С. 35–38.
  25. Whitehead M.I., Hillard T.C., Crook D. The role and use of progestogens // *Obstet. Gynecol.* 1990. Vol. 75. № 4. Suppl. P. 59–76.
  26. Основные понятия в оценке медицинских технологий: методическое пособие / под общ. ред. А.С. Колбина, С.К. Зырянова, Ю.Б. Белоусова. М.: ОКИ, 2013.

акушерство

### Pharmacoeconomic Expertise of Using Duphaston® in Obstetrics and Gynecology under Threatened Miscarriage. Part 1

A.S. Kolbin<sup>1,2</sup>, I.A. Vilyum<sup>3</sup>, M.A. Proskurin<sup>2</sup>, Yu.Ye. Balykina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

<sup>2</sup> Saint Petersburg State University

<sup>3</sup> Pirogov National Medical Surgical Center

Contact person: Aleksey Sergeevich Kolbin, [alex.kolbin1971@gmail.com](mailto:alex.kolbin1971@gmail.com)

*The authors have conducted a study to assess clinical and cost efficacy of Duphaston® and Utrogestan® under threatened miscarriage in women of reproductive age based on state healthcare view approved in Russian Federation. Pharmacoeconomical analysis revealed that by providing medical care in case of threatened miscarriage administration of Duphaston was clearly economically reasonable in terms of cost-effectiveness. Moreover, expected benefit for a society due to potentially saved life of a newborn after using Duphaston was superior to treatment with Utrogestan.*

**Key words:** *threatened miscarriage, dydrogesterone, pharmacoeconomics*