

SUMMARY

D.S. SULEIMENOVA, A.K. MYRKASYMOVA,
A.M. AYTAMAGAMBETOVA

Kazakh Academy of Nutrition, Almaty c., Kazakhstan

PRINCIPLES OF HEALTH CARE INFLUENCES THE
DESIGN OF FUNCTIONAL FOODS FOR THE PREVENTION
OF OSTEOPOROSIS IN VULNERABLE POPULATIONS

Introduction. With the increase in population and the proportion of older age groups acquire relevant medical and social problems associated with osteoporosis.

Purpose – To study the portability of fermented milk prod-

uct “Kairat” for the prevention and treatment of osteoporosis.

Materials and methods. The study included men and women aged 50-75 years with BMD $\leq -2,5$ SD.

Results and discussion. This step is at the stage of entering data and statistical processing.

Conclusion. The use of vitamin-enriched mineral premix functional food is one of the major mechanisms of effective reduction of the disease osteoporosis.

Key words: bone mineral density, osteopenia, osteoporosis, low-energy fractures, remodeling, dairy products, soy isoflavones. (Suleimenova)

УДК 618.146-006.52:615.372

Т.С. НУРГОЖИН¹, А.Е. ГУЛЯЕВ¹, Б.А. ЕРМЕКБАЕВА¹, Г.Т. АБУОВА², С.К. ЖАУТАШЕВА³

¹Центр наук о жизни АОО «Назарбаев Университет», г. Астана, Казахстан,

²Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент, Казахстан,

³Карагандинский государственный медицинский университет, г. Караганда, Казахстан

ПРИМЕНЕНИЕ ВАКЦИНЫ ЦЕРВАРИКС – ДОМИНАНТНАЯ
СТРАТЕГИЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является основной причиной рака шейки матки. Ежегодно в мире почти у пол-миллиона женщин развивается рак шейки матки и более 250 000 женщин от него умирают. Широкомасштабная вакцинация с обеспечением максимального охвата может сократить смертность от рака шейки во всем мире не менее чем на две трети.

Цель исследования – проведение фармакоэкономического анализа зарегистрированных вакцин против ВПЧ.

Материал и методы: вакцины против ВПЧ Церварикс® и Гардасил®.

Результаты исследования: фармакоэкономический анализ, ориентированный на условия системы здравоохранения Республики Казахстан, позволяет утверждать, что вакцинация и использованием вакцин против вирусов папилломы человека могут быть совершенно обоснованным мероприятием и принесут несомненную пользу в области общественного здоровья, предотвращая заболевания шейки матки, связанные с онкогенными штаммами ВПЧ, и тем самым уменьшая количество новых случаев предраковых поражений и рака шейки матки.

Двухвалентная вакцина против ВПЧ 16/18 с адьювантом AS04 Церварикс® является более рентабельной, чем четырехвалентная вакцина Гардасил® против ВПЧ 6/11/16/18, а её использование можно считать более целесообразным.

Ключевые слова: ВПЧ, рак шейки матки, фармакоэкономический анализ, Церварикс.

Начиная описание возможностей применения вакцин против вируса папилломы человека, считаем уместным напомнить общеизвестные сведения о собственно самом вирусе. Вирус папилломы человека (ВПЧ) представляет собой группу из более чем 100 генотипов. Название «папиллома» обусловлено тем, что некоторые виды этих вирусов могут вызывать образование бородавок или папиллом, являющихся доброкачественными новообразованиями. Однако, некоторые типы ВПЧ могут послужить причиной развития определенных типов рака. Их называют вирусами «высокого риска», онкогенными или канцерогенными ВПЧ. Главная опасность ВПЧ заключается в том, что данный вирус является этиологическим фактором для развития рака шейки матки (РШМ). Сегодня это уже неоспоримый факт, который впервые был доказан немецким учёным Гарольдом цур Хаузенем, получившим за это открытие Нобелевскую премию в 2008 году. Более 40 видов ВПЧ передаются от человека к человеку при половом контакте. В Соединенных Штатах Америки ежегодно регистрируется около 6 миллионов новых случаев инфицирования ВПЧ половым путем. Большинство инфекций ВПЧ протекают без каких-либо симптомов и проходят без какого-либо лечения в течение нескольких лет. Тем

не менее, в значительной части случаев ВПЧ-инфекции могут сохраняться в организме в течение многих лет, приводя к злокачественной трансформации некоторых типов клеток. Принято считать, что ВПЧ является основной причиной рака шейки матки. Например, в 2012 году более чем 12 000 женщинам в Соединённых Штатах, как ожидается, будет поставлен диагноз рак шейки матки и более чем 4000, как ожидается, умрут от него [1]. Ежегодно в мире почти у полмиллиона женщин развивается рак шейки матки и более 250 000 женщин от него умирают.

На сегодняшний день, и это общеизвестно, самым надёжным путём для устранения риска возникновения генитальных ВПЧ-инфекций является воздержание от любых половых контактов с другим лицом [3]. Понятно, что в реальности это маловероятный вариант для основной массы населения, и потому стратегия использования вакцины против ВПЧ считается вполне адекватной альтернативой.

В настоящее время и в Америке (FDA), и в Европе (ЕМЕА) одобрены две вакцины для предотвращения инфекции ВПЧ: Гардасил® и Церварикс®. Обе вакцины эффективны при профилактике заболеваний, вызываемых ВПЧ 16 и 18 типа, двух типов ВПЧ высокого онкогенного

риска, которые вызывают около 70% рака шейки матки. Гардасил[®], кроме того, предназначен для предотвращения развития доброкачественных заболеваний, вызываемых ВПЧ – 6 и 11 типов, которые вызывают 90% генитальных бородавок [4].

Вакцина Церварикс[®] производится GlaxoSmithKline (GSK). Она называется двухвалентной вакциной, поскольку содержит вирусоподобные частицы двух генотипов ВПЧ – 16 и 18, вызывающих 70% случаев рака шейки матки. Эта вакцина вводится тремя последовательными дозами в течение 6-месячного периода. Вакцина Церварикс[®] одобрена для использования у девочек и женщин в возрасте от 9 лет и старше для профилактики рака шейки матки, вызываемого ВПЧ типами 16 и 18.

Вакцина Гардасил[®] производится Merck&Co, Inc и является четырёхвалентной вакциной, поскольку она защищает от четырёх типов ВПЧ: 6, 11, 16 и 18. Гардасил[®] используется в виде серии из трёх внутримышечных инъекций в течение 6-месячного периода. Вакцина Гардасил одобрена для применения у женщин для профилактики рака шейки матки и некоторых вариантов рака вульвы и влагалища, вызываемого ВПЧ типа 16 и 18, а также для использования у мужчин и женщин для профилактики анального рака и предраковых анальных новообразований, вызываемых ВПЧ типами 16 и 18. Гардасил[®] также применяется для профилактики остроконечных кондилом, вызываемых ВПЧ типа 6 и 11. Вакцина одобрена для использования у мужчин и женщин в возрасте от 9 до 45 лет.

Результаты последних исследований показали, что обе вакцины могут обеспечить перекрестную защиту от дополнительных невакцинных типов ВПЧ, которые также могут вызывать рак шейки матки [15, 16, 17]. В то же время и Гардасил[®], и Церварикс[®] являются весьма эффективными в предотвращении инфекций, вызываемых теми типами ВПЧ, на которые они рассчитаны. В отношении ВПЧ 16/18 эффективность приближается к 100%. Имеются подтвержденные данные о продолжительности профилактического действия Церварикса[®] до 9,4 года и Гардасила[®] до 5 лет [5, 6, 7]. Широкомасштабная вакцинация с обеспечением максимального охвата может сократить смертность от рака шейки во всем мире не менее чем на две трети. Обе вакцины Гардасил[®] и Церварикс[®] были протестированы на десятках тысяч людей во многих странах. До сих пор никаких серьезных побочных эффектов, вызванных вакцинами, не отмечено. Наиболее распространенными проблемами являются кратковременная болезненность в месте укола и другие местные симптомы. В недавнем обзоре FDA и CDC отмечена лишь возможность более высокой доли обмороков (потеря сознания) и венозной тромбоэмболии при применении вакцины Гардасил[®] [10].

Сравнение вакцин против ВПЧ неизбежно при решении вопроса о включении этого типа вакцин в календарь прививок. Понятно, что каждое государство принимает решение об обязательности вакцинации индивидуально, основываясь на клинической целесообразности, готовности платить и фармакоэкономических расчётах. В настоящей работе сделана попытка проведения такого анализа для вакцин против ВПЧ.

Материал и методы

Объекты исследования: вакцины против ВПЧ Церварикс[®] и Гардасил[®].

Церварикс[®] – бивалентная ВПЧ 16/18 L1 VLP вакцина компании GlaxoSmithKline (Бельгия). При ее создании L1 протеин каждого ВПЧ типа экспрессировался посредством рекомбинантного бакуловирусного вектора. Вакцина состоит из очищенных вирусоподобных частиц L1 VLP 16-го и 18-го типов ВПЧ в дозе 20/20 мкг, к которым

добавлена адъювантная система нового поколения ASO4, которая вызывает более высокий и длительный иммунный ответ, превосходящий таковой при использовании только солей алюминия.

Гардасил[®] – квадριвалентная ВПЧ 6/11/16/18 L1 VLP вакцина, разработанная Merck&Co. Inc (США). Вирусоподобные частицы получены путем экспрессии вирусных капсидных белков L1 соответствующих типов ВПЧ в дрожжевых клетках *Saccharomyces cerevisiae*. Каждая доза вакцины (0,5 мл) содержит 20 мкг ВПЧ 6 L1 протеина, 40 мкг ВПЧ 11 L1 протеина, 40 мкг ВПЧ 16 L1 протеина, 20 мкг ВПЧ 18 L1 протеина, 40 мкг ВПЧ 11 L1 протеина, 40 мкг ВПЧ 16 L1 протеина, 20 мкг ВПЧ 18 L1 протеина, 225 мкг алюминиевого адъюванта и буферный раствор.

Иммуногенность, безопасность, переносимость и эффективность бивалентной и квадριвалентной вакцин были изучены в многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях.

К настоящему времени известно, что типы ВПЧ высокого онкогенного риска (16 и 18) обнаруживаются в 70% инвазивного рака шейки матки [11], это обстоятельство позволяет считать именно эти типы ВПЧ ответственными за 70% рака шейки матки. Обе вакцины – и двухвалентная, и четырехвалентная, показали одинаковую и почти 100% эффективность в отношении типов ВПЧ 16 и 18 [12, 13, 14].

Недавние исследования также выявили, что вакцины могут быть эффективны и против невакцинных типов ВПЧ [15, 16, 17]. Эти невакцинные типы ВПЧ, а именно 31, 33 и 45, считают ответственными за заметные доли рака шейки матки (4% для ВПЧ 31 и 33 и 6% для ВПЧ-45) [18], т.е. около 10%.

В основу расчётов по эффективности вакцин против ВПЧ типов 31, 33 и 45 легли данные T. Malagón и соавт., опубликованные в 2012 году в самом большом и последнем систематическом обзоре и метаанализе – Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis [19].

Стоимость использования вакцин против ВПЧ брали из базы данных МЗ РК за 2011 год.

Фармакоэкономический анализ проводился путём моделирования в соответствии с результатами выбранных клинических исследований оценивающих эффективность бивалентной и квадριвалентной вакцин.

Использовался метод фармакоэкономического анализа «затраты/эффективность» [20].

Основные показатели, использованные в расчётах, приведены в таблице 1.

Дисконтирование стоимостных показателей было произведено исходя из ставки дисконтирования 3%.

При проведении расчётов были сделаны следующие допущения:

- вакцинация обеспечивает пожизненный иммунитет;
- 90% охват вакцинацией;
- количество инвалидов было определено исходя из допущения, что все пациенты с РШМ в 3 и 4 стадиях заболевания являются нетрудоспособными, и основываясь на абсолютном показателе заболеваемости РШМ; длительность инвалидности составляет 1 год;
- доля работающего женского населения от всего женского населения работоспособного возраста в Республике Казахстан взята за 70%;
- доля работающего женского населения от всего женского населения пенсионного возраста в Республике Казахстан взята за 0% ввиду отсутствия данных;
- стоимость новопроизведённого полезного продукта за определённый промежуток времени в результате временной потери трудоспособности, инвалидности и смер-

Таблица 1 – Исходные данные и источники информации

Показатель	Значение показателя			Источник информации
Стоимость одной дозы вакцины Церварикс®	11 550 тенге			Прайслист «ТОО Фармаком» Клиника Вакцинации от 13.07.2012
Стоимость одной дозы вакцины Гардасил®	16 650 тенге			Прайслист «ТОО Фармаком» Клиника Вакцинации от 13.07.2012
Стоимость предвакцинального осмотра и введения вакцины	1500 тенге			Данные тарифов медицинских учреждений
Эффективность вакцины Церварикс® в отношении РШМ, обусловленного 16 и 18 типами ВПЧ	100%			21
Эффективность вакцины Гардасил® в отношении РШМ, обусловленного 16 и 18 типами ВПЧ	100%			12
Эффективность вакцины Церварикс® в отношении РШМ, обусловленного типами ВПЧ, не входящими в состав вакцины	Тип 31	Тип 33	Тип 45	19
	77,1%	82,3%	79,0%	
Эффективность вакцины Гардасил® в отношении РШМ, обусловленного типами ВПЧ, не входящими в состав вакцины	Среднее значение – 79,5%			19
	Тип 31	Тип 33	Тип 45	
Эффективность вакцины Гардасил® в отношении РШМ, обусловленного типами ВПЧ, не входящими в состав вакцины	46,2%	24,0%	7,8%	19
	Среднее значение – 26,0%			
Распределение типов ВПЧ при РШМ (16/18/31, 33, 5, 45)	64,6% / 9,4% / 19,3%			22, 23
Заболеваемость РШМ в Республике Казахстан	16,0 на 100 000 женского населения (среднее значение за 2008-2009 гг.)			24
Количество умерших на 100 вновь выявленных случаев РШМ	50,7 (среднее значение за 2008-2009 гг.)			24
Средний возраст умерших от РШМ, лет	54 (среднее значение за 2008-2009 гг.)			24
Средний возраст больных РШМ, лет	51 (среднее значение за 2008-2009 гг.)			24
Средний размер заработной платы по Республике Казахстан	71 595 тенге / 490\$			Агентство Республики Казахстан по статистике Доступно по ссылке www.stat.kz
Размер пенсии по инвалидности	21 238 тенге			Агентство Республики Казахстан по статистике Доступно по ссылке www.stat.kz
Размер пособия по временной нетрудоспособности	14 399 тенге			Агентство Республики Казахстан по статистике Доступно по ссылке www.stat.kz
Дополнительные затраты на инвалидов в месяц	20 000 тенге			Ориентировочно, допущение
Численность девочек 12 лет в Республике Казахстан	122 799 человек			Агентство Республики Казахстан по статистике Доступно по ссылке www.stat.kz
Начало пенсионного возраста в Республике Казахстан	58 лет			
Ожидаемая продолжительность жизни в Республике Казахстан	73 года			Агентство Республики Казахстан по статистике Доступно по ссылке www.stat.kz ; ВОЗ, доступно по ссылке http://apps.who.int/ghodata/?vid=710
Доля занятого женского населения от общей численности женского населения трудоспособного возраста	70%			Ориентировочно, допущение

ти соответствует размеру средней заработной платы за этот промежуток времени в Республике Казахстан.

Результаты и обсуждение

Для проведения анализа была выбрана когорта девочек 12 лет, живущих в Казахстане, 122 799 человек при ожидаемой продолжительности жизни 73 года.

Исходно, количество случаев РШМ, ожидаемых

в когорте на период дожития, было определено по формуле 1, основываясь на относительном показателе заболеваемости РШМ (16,0 на 100 000 женского населения в Республике Казахстан), численности когорты девочек 12 лет. В исследовании предполагали, что, несмотря на тенденцию к росту заболеваемости раком шейки матки в Республике Казахстан, ожидаемая забо-

леваемость в будущем в стране будет соответствовать значениям, наблюдающимся в настоящее время, – 16,0 на 100 000 женского населения (среднее значение за 2008-2011 гг.).

$$I_a = I_r \times N / 100000 \times LE, \quad (\text{Формула 1})$$

где: I_a – ожидаемое количество случаев РШМ в одной возрастной когорте в Республике Казахстан на период дожития;

I_r – относительный показатель заболеваемости РШМ в Республике Казахстан (на 100 000 женского населения);

N – число девочек одной возрастной когорты в Республике Казахстан;

LE – ожидаемая продолжительность жизни.

В результате расчётов по формуле 1 ожидаемое абсолютное число случаев РШМ на период дожития в когорте составило 1 434 случая заболевания.

Далее, исходя из литературных данных (метаанализ и систематический обзор -19), в качестве показателя эффективности вакцин в отношении ВПЧ-ассоциированных заболеваний, вызванных 16, 18, и других наиболее распространённых типов ВПЧ, был принят нижеприведённые цифры.

Эффективность вакцин в отношении РШМ рассчитывалась исходя из данных литературы по эффективности каждой вакцины в отношении определённых типов ВПЧ и показателей частоты встречаемости этих типов при РШМ (в России и Восточной Европе). Для расчётов использовали формулу 2.

$$E_{\text{lesion}} = \sum E_{\text{type}} \times P_{\text{type/lesion}}, \quad (\text{Формула 2})$$

где: E_{lesion} – эффективность вакцины в отношении РШМ; E_{type} – эффективность вакцины в отношении определённого типа ВПЧ;

$P_{\text{type/lesion}}$ – распространённость определенных типов ВПЧ при РШМ.

Эффективность Церварикс® = $100,0 \times 64,6 + 100,0 \times 9,4 + 79,5 \times 19,3 = 89,3\%$

Эффективность Гардасил® = $100,0 \times 64,6 + 100,0 \times 9,4 + 26,0 \times 19,3 = 79,0\%$

(перекрёстная эффективность Церварикса® в отношении невакцинированных типов ВПЧ – 79,5%® и 26,0% для Гардасила® бралась как среднее по типам 31,33,45).

Как видно, результатом расчётов по формуле 2 является вероятная эффективность в отношении РШМ сравнимых вакцин: эффективность Церварикса® может составлять **89,3%**, эффективность Гардасила® примерно **79,0%**.

Стоимость случая РШМ была определена с позиций общественного здравоохранения и включала прямые и непрямые затраты. Непрямые затраты, связанные с потерей трудоспособности, были учтены для пациентов с РШМ трудоспособного возраста, т.е. до 58 лет (формула 3). Стоимость случая РШМ для женщин пенсионного возраста была рассчитана с учётом только прямых медицинских затрат (формула 4).

$$C_i = C_{td} \times D_{td} + \sum T \times F, \quad (\text{Формула 3})$$

$$C_d = \sum T \times F, \quad (\text{Формула 4})$$

где: $C(i/d)$ – стоимость заболевания с учетом непрямых затрат (прямые и непрямые затраты) / с учетом только прямых затрат;

T – тариф на медицинскую технологию (стоимость отдельных лечебно-диагностических манипуляций, стоимость койко-дня);

F – частота использования медицинской технологии при конкретном ВПЧ-ассоциированном заболевании;

C_{td} – стоимость дня временной нетрудоспособности;

D_{td} – число дней временной нетрудоспособности.

Далее, исходя из доли заболевших РШМ в трудоспособном и пенсионном возрасте (60 и 40%, соответственно), а также доли работающего женского населения от всего женского населения работоспособного возраста 70%, по формуле 5, была определена средневзвешенная стоимость случая РШМ.

$$C_i = (C_i \times P_w + C_d \times P_n) \times C_d \times P_p, \quad (\text{Формула 5})$$

где: C – средневзвешенная стоимость заболевания;

$C_{(i/d)}$ – стоимость заболевания с учётом непрямых затрат (прямые и непрямые затраты) / с учётом только прямых затрат;

$P_{(a/p)}$ – доля случаев заболевания, возникших у женщин трудоспособного/пенсионного возраста;

$P_{(w/n)}$ – доля случаев заболевания, возникших у работающих / не работающих женщин трудоспособного возраста.

Среднюю взвешенную стоимость РШМ рассчитывали с учётом распределения РШМ по стадиям заболевания в Республике Казахстан: РШМ 1,2 – 79,0%, РШМ 3 – 17,3%, РШМ 4 – 3,7% (средние значения за 2008-2011 гг.). Таким образом, она составила 280 950 тенге.

К затратам, связанным с инвалидностью, относили пенсию по инвалидности (принимали равной 261000 в год), другие затраты на инвалидов (льготы, выплаты и другие прямые и косвенные издержки принимали равными 246600 тенге в год) и недопроизведенный полезный продукт (в исследовании соответствует размеру средней номинальной заработной платы в стране – 882 000 тенге на душу населения в год). В итоге, была получена средневзвешенная стоимость случая инвалидности с учетом доли заболевших РШМ в трудоспособном и пенсионном возрасте, которая составила 878 100 тенге в год.

Стоимость случая смерти от РШМ была рассчитана исходя из недопроизведенного полезного продукта (в исследовании соответствует размеру средней номинальной заработной платы – 5880 USD в год), числа потерянных трудоспособных лет жизни и доли работающего женского населения от всей численности женского населения трудоспособного возраста. Число потерянных трудоспособных лет жизни определено, основываясь на показателях среднего возраста умерших от РШМ (54 года) и возраста выхода на пенсию (58 лет). Таким образом, число потерянных лет жизни составило 4 года, а ущерб на один случай смерти от РШМ – 2 469 600 тенге ($882\ 000 \times 4 \times 70\% = 2\ 469\ 600$).

После получения исходных данных по эффективности вакцин и сопутствующих затратах был проведён расчёт количества предотвращённых случаев РШМ, инвалидности и смерти при использовании вакцин

Количество предотвращённых заболеваний в результате проведения вакцинации было определено путём перемножения количества случаев РШМ, ожидаемых по мере взросления когорты (показатель был рассчитан на первом этапе анализа), эффективности вакцины в отношении этих заболеваний и охвата программой вакцинопрофилактики (в исследовании составляет 90%) (формула 6).

$$N_{\text{prev}} = N \times E_{\text{lesion}} \times VC, \quad (\text{Формула 6})$$

где: N_{prev} – количество предотвращённых случаев РШМ;

N – ожидаемое количество случаев РШМ в рассматриваемой когорте;

E_{lesion} – эффективность вакцины в отношении РШМ;

VC – охват программой вакцинопрофилактики.

Установлено, что количество предотвращённых случаев РШМ при использовании вакцины Церварикс® на

Таблица 2 – Исходные данные для оценки стоимости одного случая РШМ (частота использования медицинской технологии «1» – обозначает, что все больные получают эту медицинскую технологию один раз; «2» – все больные два раза; дробный показатель 0,5, 0,3, 0,7 и т.д. – часть больных получает эту технологию)

Мероприятия	Тариф (USD)	Стадии РШМ		
		1-2	3	4
Расширенная кольпоскопия	7	2		
Прицельная цитология с измененного участка	14	2		
Прицельная биопсия с гистологическим исследованием биоптата	24	1	1	1
Раздельное диагностическое выскабливание слизистой оболочки шейки и тела матки с гистологическим исследованием соскобов	82	1		
Цервикоскопия	27	2		
УЗИ органов малого таза	17	1	1	1
УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства	17	2	2	2
Кровь на онкомаркеры	41	2	1	1
Гормональный статус	27	1	1	1
Консультация (онколог)	14	5	5	5
Экстирпация матки	340		1	1
Ампутация матки	544	1		
Химиотерапия*		150\$	250\$	250\$
Койко-день	24	15	21	21
Дневной стационар	7	2	20	30
День временной нетрудоспособности**	20	40	90	90

* Стоимость химиотерапии составляет: для РШМ1-2 – 150, РШМ3 – 250, РШМ3,4 – 250 USD (ориентировочно, допущение ввиду отсутствия точных данных).

** В стоимость дня временной нетрудоспособности входят: пособие по временной нетрудоспособности (15 000 тенге/месяц) и недопроизведенный полезный продукт (соответствует размеру средней заработной платы 882000 тенге/год). Допускали, что при РШМ пациентка находится на больничном листе 3 месяца, после чего она переходит в разряд инвалидов (затраты, связанные с инвалидами, оценивались отдельно).

период дожития составило **1 153**, а количество предотвращенных случаев РШМ при использовании вакцины Гардасил® на период дожития составило **1 020**.

Количество предотвращенных с помощью вакцинации случаев инвалидности было определено исходя из допущения о том, что РШМ 3 и 4 стадии приводит к инвалидности. Рассчитанное на первом этапе анализа ожидаемое количество РШМ, которое будет наблюдаться в рассматриваемой когорте по мере ее взросления, составляет 1 434 случая. С учётом того, что удельный вес РШМ 3 и 4 стадии составляет 21%, количество инвалидов будет насчитывать 301 человек.

В случае проведения вакцинации Цервариксом® с 90% охватом рассматриваемой когорты это количество могло бы сократиться на 241 человека и составить 60 пациентов.

В случае проведения вакцинации Гардаксиллом с 90% охватом рассматриваемой когорты это количество могло бы сократиться на 214 человек и составить 87 пациентов.

Также определялось вероятное количество предотвращенных случаев смерти и сохранённых лет жизни в результате вакцинации.

По данным статистики злокачественных новообразований число умерших на 100 вновь выявленных случаев РШМ в Республике Казахстан составляет 51 (среднее значение за 2008-2009 гг.). При неизменности данного показателя в будущем и исходя из ожидаемого количества случаев РШМ в рассматриваемой когорте – 1 434 случ., количество умерших от РШМ составит 727 человек.

Если учесть эффективность вакцины Церварикс® в отношении РШМ (89,3%), при охвате программой вакцинопрофилактики 90%, количество предотвращенных случаев смерти составит 584 человека.

Эффективность вакцины Гардасил® в отношении РШМ (79,0%), при охвате программой вакцинопрофилактики 90%, количество предотвращенных случаев смерти составит 516 человек.

Далее, основываясь на значении показателя средней ожидаемой продолжительности жизни (73 года) и показателя среднего возраста умерших от РШМ (54 года), было определено число сохранённых лет жизни, которое составило 19 лет (73-54=19).

Таким образом, можно считать, что общее число сохранённых лет жизни при использовании вакцины Церварикс® составило 11 096 человеко-лет (588 * 19 лет = 11 096), а в случае использования вакцины Гардасил® число сохранённых лет жизни может составить 9 804 человеко-лет (516 * 19 лет = 9 804).

Исходя из полученных на предыдущих этапах исследования данных, была определена выгода, связанная с предотвращением случаев РШМ, инвалидности и смерти (формула 8). Для оценки общего предотвращённого ущерба в одной возрастной когорте на период дожития стоимость РШМ и его исходов была дисконтирована с учетом ставки дисконтирования 3% в год (формула 7).

$$C_{\text{lesion (discounted)}} = C \times (1 + DR)^{-Y}, \quad (\text{Формула 7})$$

где: $C_{\text{lesion (discounted)}}$ – стоимость случая РШМ с учетом дисконтирования;

C – стоимость случая РШМ в настоящее время;

DR – ставка дисконтирования;

Y – число лет до развития РШМ (исходя из среднего возраста заболевших).

$$AC = \sum C_{\text{lesion}} \times N_{\text{prev}}, \quad (\text{Формула 8})$$

где: AC – общие предотвращенные затраты (выгода) при использовании вакцины;

$C_{\text{lesion (discounted)}}$ – стоимость случая РШМ, инвалидности, смерти;

N_{prev} – количество предотвращенных случаев РШМ, инвалидности, смерти.

Стоимость случая РШМ, инвалидности и смерти с учетом дисконтирования составила: РШМ – 88 650, инвалидность – 277 200, смерть – 713 550 тенге.

Таким образом, при вакцинации одной возрастной когорты девочек (122 799 человек) предотвращённый ущерб в результате использования вакцины Церварикс® в Республике Казахстан может составить приблизительно 585 млн. тенге.

Таблица 3 – Эффективность затрат на проведение вакцинации

Тип вакцины	Затраты на вакцинацию (VC), млн. тенге	Предотвращённый ущерб (AC), млн. тенге	Дополнительные затраты (AdC), млн. тенге	Сохранённые годы жизни (LYS), лет	Коэффициент «затраты / эффективность», млн. тенге на 1 сохранённый год жизни AdC LYS
Церварикс®	4 320	585,0	3 735	11 096	0,337
Гардасил®	5 955	517,5	5 437,5	9 804	0,555

При использовании вакцины Гардасил® этот же показатель может составить ориентировочно 517,5 млн. тенге.

Следующим этапом в работе был анализ затрат на проведение вакцинации.

Затраты на когортную вакцинацию девочек 12 лет были рассчитаны исходя из численности когорты (122 799 человек), охвата когорты программой вакцинации (90%) и стоимости вакцинации одного человека с использованием вакцины Церварикс® – 39 150 тенге (стоимость вакцинации включает: 3 дозы вакцины по 11 550 тенге каждая, осмотр педиатром и стоимость проведения вакцинации – 1500 тенге за консультацию и одно введение вакцины), с использованием вакцины Гардасил® – 54 000 тенге (стоимость вакцинации включает: 3 дозы вакцины по 16 500 тенге каждая, осмотр педиатром и стоимость проведения вакцинации – 1500 тенге за консультацию и одно введение вакцины).

Стоимость вакцинации с использованием Церварикс® = 122 799 человек * 90% * 39 150 тенге = 4 320 млн. тенге.

Стоимость вакцинации с использованием Гардасил® = 122 799 человек * 90% * 54 000 тенге = 5 955 млн. тенге.

Полученные данные по эффективности сравниваемых вакцин и объёму затрат, связанных с вакцинацией, позволили рассчитать основной фармакоэкономический показатель «затраты-эффективность».

Как можно видеть из представленных данных, за один год сохранённой жизни при использовании вакцины Церварикс® придётся платить около 337 тысяч тенге, а в случае использования вакцины Гардасил® величина оплаты должна возрасти до 555 тысяч тенге.

Рассматривая результаты фармакоэкономического исследования, следует иметь в виду, что Всемирная организация здравоохранения рекомендует в качестве критерия оценки экономической эффективности медицинских технологий использовать размер валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения. В случае, если показатель затрат на один сохранённый год жизни не превышает размера одного ВВП на душу населения, такое медицинское вмешательство является экономически рентабельным [25]. ВВП на душу населения в 2011 году примерно 11 300 долларов США [http://ru.government.kz/site/news/news_prem/2012/01/09].

Таким образом, с этих позиций вакцинация когорты девочек 12 лет в Республике Казахстан с использованием вакцин против ВПЧ и Церварикс®, и Гардасил® является экономически рентабельной. Но сравнение основного фармакоэкономического показателя «затраты/эффективность», полученного в настоящем исследовании для гипотетической ситуации использования альтернативных вариантов вакцин – Церварикса® или Гардасила®, позволяет выявить преимущество вакцины Церварикс® (разница достигает 40%).

Фармакоэкономические результаты, полученные в условиях настоящего исследования, коррелируют с известными литературными данными. Так, фармакоэкономическая модель, использованная итальянскими исследователями, предполагает, что в Италии двухвалентная вакцина могла бы предотвратить больше предраковых поражений и рака шейки матки, чем четырехвалентная вакцина, и более экономически целесообразна [26]. В

результате фармакоэкономического исследования на Тайване доминантной признана стратегия использования бивалентной вакцины по сравнению с квадριвалентной, при расчёте на всю популяцию девочек определена возможность экономии в 11,6 млн. новых тайваньских долларов при замене Гардасила® Цервариксом® [27].

Таким образом, фармакоэкономический анализ, ориентированный на условия системы здравоохранения Республики Казахстан, позволяет утверждать, что вакцинация с использованием вакцин против вируса папилломы человека является обоснованным мероприятием и принесёт несомненную пользу в области общественного здоровья, предотвращая заболевания шейки матки, связанные с онкогенными штаммами ВПЧ, и тем самым уменьшая количество новых случаев предраковых поражений и рака шейки матки.

Двухвалентная вакцина против ВПЧ 16/18 с адьювантом AS04 Церварикс® является более рентабельной, чем четырехвалентная вакцина Гардасил® против ВПЧ 6/11/16/18, а её использование можно считать более целесообразным.

Использование вакцины Церварикс® в условиях системы здравоохранения Республики Казахстан является доминантной стратегией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 American Cancer Society (2012). Cancer Facts and Figures 2012. Atlanta, GA: American Cancer Society. Retrieved December 27, 2012
- 2 D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *New England Journal of Medicine* 2007; 356(19):1944–1956. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecologic Oncology* 2010; 117(2 Suppl):S5–10
- 3 Division of STD Prevention (1999). Prevention of genital HPV infection and sequelae: report of an external consultants' meeting. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved December 27, 2011
- 4 Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *New England Journal of Medicine* 2002; 347(21):1645–1651
- 5 Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *New England Journal of Medicine* 2007; 356(19):1928–1943
- 7 The Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *New England Journal of Medicine* 2007; 356(19):1915–1927
- 8 Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009; 374(9686):301–314
- 9 Romanowski B. Long term protection against cervical infection with the human papillomavirus: review of currently available vaccines. *Human Vaccines* 2011; 7(2):161–169
- 10 Steinbrook R. The potential of human papillomavirus vaccines. *New England Journal of Medicine* 2006; 354(11):1109–1112

11 Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009; 302(7):750–757

12 de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al, on behalf of the Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1048–56

13 Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928–43

14 Brisson M, Van de Velde N, De Wals P, Boily MC. The potential cost-effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccines in Canada. *Vaccine* 2007; 25: 5399–408

15 Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al, for the HPV PATRICIA Study Group. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009; 374: 301–14

16 Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al, on behalf of the HPV Vaccine Study group. Sustained efficacy up to 4-5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247–55

17 Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16–26 years. *J Infect Dis* 2009; 199: 936–44

18 Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16–26 years. *J Infect Dis* 2009; 199: 926–35

19 de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al, on behalf of the Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1048–56

20 Malagón T, Drolet M, Boily MC, Franco EL, Jit M, Brisson J, Brisson M. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012 Aug 21. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70187-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70187-1)

21 Авксентьева М.В. О теоретических основах клинико-экономического анализа // Проблемы стандартизации в здравоохранении. - 2007. - №7. - С. 3-7

22 Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X, Skinner SR, Apter D, Naud P, Salmerón J, Chow SN, Kitchener H, Teixeira JC, Hedrick J, Limson G, Szarewski A, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Poppe WA, De Carvalho NS, Gernar MJ, Peters K, Mindel A, De Sutter P, Bosch FX, David MP, Descamps D, Struyf F, Dubin G; HPV PATRICIA Study Group. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jan; 13(1):89-99

23 WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Summary report on HPV and cervical cancer statistics in Russian Federation

24 Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей., утв. заместителем министра здравоохранения и социального развития РФ В.И. Стародубовым – М.: МЕДпресс-информ, 2008

25 Вестник РОНЦ им. Блохина РАМН, т. 20. – №3.

– прил.1, 2009; Том 21, №2 (80), прил. 1, 2010; Том 22, №3(85), прил. 1, 2011

26 World Health Organization. Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2001

27 Capri S, Gasparini R, Panatto D, Demarteau N. Cost-consequences evaluation between bivalent and quadrivalent HPV vaccines in Italy: the potential impact of different cross-protection profiles. *Gynecol Oncol*. 2011 Jun 1; 121(3):514-21

28 Demarteau N, Tang CH, Chen HC, Chen CJ, Van Krieking G. Cost-effectiveness analysis of the bivalent compared with the quadrivalent human papillomavirus vaccines in taiwan. *Value Health*. 2012 Jul; 15(5):622-31

ТҰЖЫРЫМ

Т.С. НҰРҒОЖИН¹, А.Е. ГҰЛҰЯЕВ¹, Б.А. ЕРМЕКБАЕВА¹, Г.Т. АБУОВА², С.К. ЖАУҒАШЕВА³

¹«Назарбаев Университеті» ААҚ Өмір туралы ғылым орталығы, Астана қ., Қазақстан

²Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтикалық академиясы, Шымкент қ., Қазақстан

³Қарағанды мемлекеттік медициналық университеті, Қарағанды қ., Қазақстан

ЦЕРВАРИКС® ВАКЦИНАСЫН ҚОЛДАНУ – ЖАТЫР МОЙЫНЫНЫҢ ІСІГІНІҢ АЛДЫН-АЛУДЫҢ ДОМИНАНТТЫҚ СТРАТЕГИЯСЫ

АПВ жатыр мойны ісігінің негізгі себебі болып табылады. Жыл сайын әлемдегі әйелдердің жарты миллионында жатыр мойны ісігі пайда болады және 250 000 астам әйел одан қаза болады. Қарқынды ауқымды қамтамасыз етуі бар кең масштабтық вакцина салу бүкіл әлем бойынша үштің екісін аса өлімді қысқарта алады.

Зерттеудің мақсаты: АПВ қарсы тіркелген вакцинаның фармакоэкономикалық сараптамасын жүргізу.

Материалдар мен әдістер: АПВ-ға қарсы Церварикс® және Гардасил® вакциналары.

Зерттеудің қорытындылары: Қазақстан Республикасының денсаулық сақтау жүйесінің жағдайларына бағдарланған фармакоэкономикалық сараптама адамның папилломасының вирусына қарсы вакциналарды пайдалану мен вакцина салу айтарлықтай негізі бар шара екендігін және АПВ онкогенді штаммаларына байланысты жатыр мойнының ауруының алдын ала отырып, қоғамдық денсаулық саласында зор пайда алып келеді, соның арқасында іскалдылық жаралар мен жатыр мойнының ісігінің жаңа жағдайларының санын азайтады деп айтуға мүмкіндік береді.

16/18 AS04 адьюванттың Церварикс® бар АПВ-ға қарсы эквиваленттік вакцина АПВ-ға қарсы төрт валенттік 6/11/16/18 Гардасил® вакцинасына қарағанда тиімді болып табылады, ал оны пайдалану мақсатқа сай келеді деп есептеуге болады.

Негізгі сөздер: АПВ, жатыр мойнының обыры, фармакоэкономикалық талдау, Церварикс.

SUMMARY

T.S. NURGOZHIN¹, A.E. GULYAEV¹, B.A. ERMEKBAEVA¹, G.T. ABUOVA², S.K. ZHAUGASHEVA³,

¹Center for Life Sciences, Nazarbayev University, Astana c., Kazakhstan

²South-Kazakhstan State Pharmaceutical Academy, Shymkent c., Kazakhstan

³Karaganda State Medical University, Karaganda c., Kazakhstan

APPLICATION OF CERVARIX® VACCINE IS A DOMINANT STRATEGY TO PREVENT CERVICAL CANCER

HPV is the primary cause of cervical cancer. Every year, in

the world, nearly half a million women develop cervical cancer, and over 250,000 women die from it. A large-scale vaccination with providing maximum coverage can reduce the death rate from cervical cancer worldwide by at least two-thirds.

The aim of the study was to conduct a pharmacoeconomic analysis of registered vaccines against HPV.

Materials and Methods: the HPV vaccines – Cervarix ® and Gardasil ®

Results of the study: the pharmacoeconomic analysis focused on the conditions of the health care system of the Republic of Kazakhstan, allows to state that the vaccination

using the vaccines against human papilloma viruses may be a perfectly appropriate activity and still beneficial to public health, preventing the diseases of uterine cervix associated with oncogenic HPV strains and thereby reducing the incidence of precancerous lesions and cervical cancer.

The bivalent vaccine against HPV 16/18 with AS04 adjuvant – Cervarix ® is more cost-effective than the quadrivalent vaccine against HPV 6/11/16/18- Gardasil ®, and its use may be considered more appropriate.

Key words: human papilloma virus (HPV), cervical cancer, pharmacoeconomical analysis, Cervarix.

CIS/CER/0004/13(1)

Данная статья опубликована при поддержке Представительства компании "ГлаксоСмитКляйн Экспорт ЛТД" в Казахстане.

За дополнительной информацией обращайтесь: 050059 г.Алматы, ул.Фурманова 273.

Тел. +7(727) 258-28-92, факс +7(727) 258-28-90

УДК 616.831-005.1-08:616.4

О.Е. КОВАЛЕНКО^{1,2}, Е.В. ЛИТВИН¹

¹Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины»

Государственного Управления делами, г. Киев

²Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ И ГИПОТИРЕОЗОМ

Рассматриваются вопросы особенностей биоэлектрической активности головного мозга у больных с гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией и сопутствующим гипотиреозом.

Ключевые слова: гипертоническая дисциркуляторная энцефалопатия, гипотиреоз, электроэнцефалография, раздражение дизэнцефальных структур.

За последние 10 лет темпы роста цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) увеличились вдвое. Наибольшую долю в структуре ЦВЗ занимает хроническое нарушение мозгового кровообращения – дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ), наиболее часто встречается у лиц трудоспособного возраста [1, 2].

Основными факторами риска цереброваскулярной патологии являются артериальная гипертензия, атеросклероз церебральных сосудов, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, поражения щитовидной железы [3].

В практической деятельности врача-невролога поликлиники нередко встречаются случаи, когда у больных с дисциркуляторной энцефалопатией наблюдается снижение функциональной активности щитовидной железы. В последнее десятилетие возник важный вопрос взаимосвязи тиреоидной и цереброваскулярной патологии.

Гипотиреоз – это состояние, которое связано с недостаточностью тиреоидных гормонов в органах и тканях, что приводит к нарушению со стороны органов и систем, в том числе и центральной нервной системы. Количество случаев гипотиреоза в популяции по данным литературы от 3 до 8%, причем в последние годы отмечается рост патологии у лиц молодого и среднего возраста [4, 5, 6, 7].

В большинстве работ, посвященных изучению особенностей электрогенеза головного мозга при церебровас-

кулярной патологии, исследовалась роль артериальной гипертензии и церебрального атеросклероза в их возникновении. Вклад сопутствующей патологии, а именно поражение щитовидной железы с нарушением ее функции в виде гипотиреоза, изучен недостаточно. Изучение этих особенностей позволило бы оптимизировать лечебно-реабилитационные программы для указанных групп пациентов, прежде всего в контексте своевременной коррекции и лечения коморбидной патологии.

Цель нашего исследования – изучение особенностей электрогенеза головного мозга у больных с гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией (ГДЭ) и сопутствующим гипотиреозом.

Материал и методы

Все больные с ГДЭ были разделены на две группы, статистически сопоставимые по основному заболеванию – гипертонической дисциркуляторной энцефалопатии, полу и возрасту. В первую группу (основную) вошли пациенты (60 человек), которые кроме ГДЭ имели сопутствующий гипотиреоз. Вторую группу (контрольную) составили 37 человек с ГДЭ без гипотиреоза. Среди обследованных пациентов основной группы 57 (95%) женщин, 3 (5%) мужчин. Среди пациентов контрольной группы 31 (83,8%) женщина, 6 (16,2%) мужчин. Возраст больных составлял от 40 до 66 лет (средний возраст 58,2±0,91 года).

Пациенты основной группы имели сопутствующую гипофункцию щитовидной железы вследствие аутоим-