

УДК 616.72-002-009.7-085

А. КОСТЮК, А. АЛЬМАДИЕВА, А. АКАНОВ

Казахстанское Агентство по оценке технологий здравоохранения

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГИЛАН G-F 20 ПРИ ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЯМИ И ОГРАНИЧЕНИЕМ ПОДВИЖНОСТИ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ



Костюк А.В.

Исследование было проведено при спонсорстве компании Санофи. Редакторская поддержка оказана представителем компании Крокус Медикал БВ (Нидерланды) при финансовой поддержке компании Санофи.

Остеоартроз (ОА) является основной нозологической формой дегенеративных заболеваний суставов, которой страдает более 70% пациентов в возрасте 65 лет, приводя к снижению качества жизни пациентов, вплоть до инвалидизации. Внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты (ГК) является эффективным методом терапии ОА. Гилан G-F 20 в сочетании с лечебными мероприятиями при ОА позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов в долгосрочной перспективе.

Целью данного исследования было оценить эффективность и рентабельность препарата Гилан G-F 20 в качестве замены существующих методов лечения боли при ОА коленного сустава, включая существующие в практике препараты для вискоасплементации, и/или в качестве дополнения к традиционной терапии.

В задачи исследования входило: оценить клиническую эффективность вискоасплементации, побочные эффекты, возникающие при ее применении, в том числе у пациентов с ОА коленного сустава, а также последствия затрат и экономическую эффективность этого препарата в Казахстане.

Материал и методы. Поиск данных по клинической эффективности проводился в крупнейших электронных базах данных (в т.ч. Medline, EMBASE, Google Academia, Web of Knowledge и др.); селекция публикаций осуществлялась по критериям: результаты исследования опубликованы на английском, казахском или русском языках с 1994 г. по декабрь 2014 г. В ходе исследования было обнаружено 2214 библиографических источников. На первом этапе для полного обзора было отсортировано 415 статей. На заключительном этапе на основе взаимного согласия рецензентов для проведения клинической и экономической оценки были отобраны 62 библиографических источника, на основании данных которых и была составлена целостная картина о клинической эффективности Гилан G-F 20 (Synvisc-One®). Экономическая целесообразность применения Гилан G-F 20 при ОА коленного сустава была оценена с помощью моделирования с построением «дерева решений» и использованием метода «экономическая эффективность», при котором сравнивалась стоимость альтернативных методов лечения и их эффективность. Модель Маркова использовалась для оценки отдаленных результатов терапии Гилан G-F 20.

Результаты и обсуждение. Внутрисуставное введение препаратов ГК является эффективным методом лечения ОА, прежде всего для более крупных суставов, обеспечивая долгосрочный симптом-модифицирующий эффект. Есть причина полагать, что длительность эффекта зависит от молекулярной массы препарата ГК. Существуют данные различных исследований, доказывающие, что Гилан G-F 20 (Synvisc-One®) облегчает боль и эффективен при синдроме длительной хронической боли в суставах, повышая двигательную активность, имеет более выраженную долгосрочную клиническую эффективность по сравнению с действием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), внутрисуставного введения кортикостероидных (ГКС) препаратов, внутрисуставного введения различных препаратов ГК, сохраняет хрящевую структуру коленного сустава, отодвигает сроки эндопротезирования, является эффективным и безопасным при повторном использовании в лечении ОА, обеспечивая постепенный симптом-модифицирующий и хондропротекторный эффект. Стратегия лечения ОА коленного сустава 2-3 стадии с применением Гилан G-F 20 (Synvisc-One®) является наиболее экономически эффективной. По сравнению со стратегией использования НПВП, внутрисуставного введения ГКС и других препаратов ГК, использование Гилан G-F 20 позволяет значительно сэкономить бюджетные средства – 10,5-26,1 млн. тенге (в зависимости от стратегии сравнения на каждые 1000 пациентов), в то время как сэкономленные деньги можно использовать для закупки Гилан G-F 20 для дополнительного количества пациентов (~57 дополнительно пролеченных в среднем на 1000 пациентов). Применение Гилан G-F 20 (Synvisc-One®) для коррекции основных симптомов ОА коленного сустава четвертой стадии является экономически целесообразным, в том числе

Контакты: Костюк Александр Владимирович, генеральный директор Казахстанского Агентства по оценке технологий здравоохранения, руководитель экспертной группы по оценке технологий здравоохранения Объединенной комиссии по качеству МЗСР РК, президент Казахстанского отделения ISPOR. Тел.: +7 (7172) 253027, Моб. тел.: +7-701-5221772, e-mail: alexander.v.kostyuk@gmail.com

Contacts: Alexander Vladimirovich Kostyuk, MD, PhD, CEO at Kazakh Agency for Health Technology Assessment, Chairman of the HTA Expert Groupat Joint Committee for Quality Healthcare Services MoH&SDPresident at Kazakhstan ISPOR Chapter Astana c., Kazakhstan. Ph: +7 (7172) 253027. Mob. Ph.: +7-701-5221772, e-mail: alexander.v.kostyuk@gmail.com

и в долгосрочной перспективе. Широкое применение данной стратегии позволяет сэкономить значительные бюджетные средства – до 177,6 млн. тенге (на 1000 пациентов), а сэкономленные средства позволят провести лечение дополнительному количеству пациентов (~352 дополнительно пролеченных в среднем на 1000 пациентов).

Выводы. Проведенная исследовательская работа является важной и необходимой для освещения вопросов безопасности, эффективности и экономических последствий использования различных препаратов, в том числе Гилан G-F 20 для вискоасплементации. Доказана экономическая эффективность Гилан G-F 20 (Synvisc-One®) с возможностью применения в системе здравоохранения Казахстана, что позволит в ближайшем будущем решить серьезную социально-экономическую проблему лечения ОА.

Ключевые слова: Гилан G-F 20 (Synvisc-One®), остеоартроз, гиалуроновая кислота, клиническая эффективность, экономическая эффективность, вискоасплементация.

Остеоартроз (ОА) является основной нозологической формой дегенеративных заболеваний суставов. Сообщается, что более 70% пациентов в возрасте 65 лет страдают ОА. Чаще всего заболевание выявляется при рентгенодиагностике [1]. ОА вовлекает в патологический процесс, в первую очередь, нагрузочные (коленные и тазобедренные) суставы и этим значительно ухудшает качество жизни больных и приводит к инвалидизации прежде всего лиц пожилого возраста. Он представляет серьезную социально-экономическую проблему, являясь одной из основных причин стойкой потери трудоспособности. По данным Европейской противоревматической лиги EULAR (2003), риск нетрудоспособности вследствие ОА коленных суставов равен риску, связанному с заболеваниями сердца, и находится на 4-м месте среди основных причин нетрудоспособности у женщин и на 8-м – у мужчин [2]. Отдаленный прогноз ОА у конкретных больных трудно предсказать, включая течение отдельных клинических симптомов, прогрессирование рентгенологических (структурных) изменений и нарушение качества жизни.

ОА рассматривается как многофакторное заболевание, в развитии которого принимают участие различные факторы (механические, гормональные, генетические). Вклад этих факторов в развитие, отдельные проявления и исход этого заболевания у конкретных больных чрезвычайно вариабелен. Хорошо известно, что в развитии гонартроза, коксартроза и артроза мелких суставов кистей рук участвуют различные факторы риска. Это дало возможность некоторым авторам рассматривать ОА как гетерогенную группу заболеваний суставов различной этиологии, но со сходными биологическими, морфологическими и клиническими признаками и общим исходом [3]. В основе ОА лежит нарушение равновесия между анаболическими и катаболическими процессами в тканях сустава и прежде всего в гиалиновом хряще, основном и первичном плацдарме патологических изменений. Заболевание характеризуется хроническим медленно прогрессирующим течением и приводит к уменьшению объема гиалинового хряща, вплоть до полной его потери.

Одним из основных факторов риска ОА является возраст: в 50 лет этому заболеванию подвержены около 50% населения, 60 лет – 80%, 70 лет – около 90%, при этом более 25% пациентов не могут справляться с основными ежедневными двигательными функциями, у остальных ограничены адаптивные возможности в рамках функциональных обязанностей, особенно вне дома [4].

ОА является наиболее частой причиной хронической

боли и нарушения функции суставов [5], поэтому задача проведения максимально эффективной и безопасной обезболивающей терапии при ОА весьма актуальна. Лечение ОА комплексное и включает использование нефармакологических, лекарственных, а также хирургически-ортопедических методов. В последние годы важное значение придается социальной поддержке и образованию больных ОА, что позволяет улучшить качество жизни таких пациентов за счет эффективного подавления боли, правильного применения подручных средств [6]. Среди фармакологических методов лечения основное место занимают симптоматические препараты немедленного действия, а также структурно-модифицирующие препараты. Симптом-модифицирующим эффектом при ОА обладают анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГКС) для около- и внутрисуставного введения, а также препараты гиалуроновой кислоты (ГК).

Неселективные в отношении циклооксигеназы (ЦОГ) НПВП следует применять при ОА с осторожностью ввиду их отрицательного воздействия на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), интерстиций почек, печень, особенно у пожилых пациентов [7]. При длительном применении неселективные НПВП усугубляют тяжесть ОА, поэтому их используют в низких дозах и короткими курсами. Все неселективные НПВП снижают синтез гликозаминогликанов, необходимых для регенерации хряща. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (нимесулид, мелоксикам, целекоксиб, эторикоксиб) лучше переносятся пожилыми пациентами с ОА вследствие снижения частоты побочных явлений со стороны ЖКТ, почек, печени [8]. Однако пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями их следует назначать в сочетании с низкими дозами аспирина, что в известной мере нивелирует их безопасность. Таким образом, при лечении ОА рекомендуется использовать медленнодействующие симптом-модифицирующие препараты (хондропротекторы), которые позволяют снизить потребность в НПВП.

Внутрисуставное введение ГК – эффективный метод терапии ОА, прежде всего крупных суставов, дающий длительный симптом-модифицирующий эффект. Продолжительность эффекта зависит от молекулярной массы производного ГК. Существуют теоретические предпосылки и данные клинических исследований (включая результаты магнитно-резонансной томографии), подтверждающие наличие структурно-модифицирующих свойств у Гилан G-F 20. При проведении медико-экономического анализа у 506 боль-

ных, получавших либо стандартную терапию гонартроза, либо инъекции Гилан G-F 20 [9], было отмечено достоверное увеличение эффекта без повышения стоимости лечения. Она была оценена по индексам Лекена (Lequesne) и WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index) ($p < 0,0001$) с 1-го по 9-й месяц наблюдения. Таким образом, включение Гилан G-F 20 (Synvisc®) в комплекс лечебных мероприятий при ОА позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов на длительный период.

Вискозаплементация оказывает терапевтический эффект при лечении ОА, основанный на физиологическом значении ГК в синовиальном суставе [10]. Её терапевтическое действие связано с восстановлением эластичности синовиальной жидкости при введении ГК, тем самым помогая уменьшить боль, улучшить подвижность и восстановить естественную защитную функцию ГК в суставе. Краткосрочная эффективность вискозаплементации основана на эффекте облегчения боли за счет улучшения вязко-эластичных свойств синовиальной жидкости в пораженном суставе. Долгосрочные эффекты – это восстановление подвижности суставов с облегчением боли, что приводит к нормализации транссиновиальной проводимости и, следовательно, к поддержанию метаболического и реологического гомеостаза в суставе.

Препараты ГК входят в состав синовиальной жидкости и экстрацеллюлярного матрикса в других областях. Он в значительной степени влияет на эластичность суставного хряща [11] и поддержание вискоэластичности и лубрикативных свойств синовиальной жидкости [12], выполняет роль фильтра для продуктов деградации хряща, защищает болевые рецепторы на синовиальной мембране. Концентрация ГК и протяженность его цепей (молекулярная масса – ММ) уменьшаются у больных гонартрозом [13]. Это легло в основу гипотезы, в соответствии с которой уменьшение вязкости синовиальной жидкости может быть причиной боли при ОА. Это послужило предпосылкой для создания инъекционной формы ГК для замещения синовиальной жидкости [14].

Гилан G-F 20 представляет собой вязкоупругий имплантат синовиальной жидкости на основе ГК. Это препарат, биологически сходный с гиалуронатом, компонентом синовиальной жидкости, ответственного за вязко-упругость в суставе. Консервативное лечение, направленное на снижение боли и дискомфорта, способствующее повышению подвижности сустава, состоит в восстановлении вязкости синовиальной жидкости. Этот особый терапевтический эффект достигается с помощью Гилан G-F 20.

Гилан G-F 20 уже долгое время применяется во многих зарубежных странах. Это высокомолекулярный препарат ГК, состоящий из 2 полимеров гилана. При его производстве используется метод двойного перекрестного связывания (cross-linking), что приводит к образованию смеси из полимеров гилана: гилан А (80%) – растворимый (ММ ≥ 6000 кДа) и гилан В (20%) – нерастворимый гель [15]. Эти две формы различны, и они также отличаются от немодифицированного препарата ГК. Перекрестное связывание увеличивает время нахождения препарата в суставе.

Препарат показан только для внутрисуставного введения квалифицированным специалистом при лечении боли, связанной с ограничением подвижности коленного сустава у пациентов с остеоартритом. Препарат оказывает влияние

только на сустав, в который производится инъекция, и не оказывает общего системного воздействия на организм пациента. Форма выпуска препарата – один стеклянный шприц со стерильной жидкостью объемом 6 мл, помещенный в контурную ячеиковую упаковку и запечатанный в картонную коробку.

На сегодняшний день оценка медицинских затрат на такую важную социально-экономическую проблему, как ОА, имеет критически важное значение для лиц, определяющих политику и поставки лекарственных препаратов в системе здравоохранения. Проведение такой оценки необходимо, чтобы рационально распределять ограниченные ресурсы здравоохранения в то время, когда существует большая озабоченность по поводу сдерживания цен, качества и доступности высокоэффективной помощи. Кроме того, недостаточно данных о методах лечения и связанных с ними затрат ОА коленного сустава. Таким образом, проведенная исследовательская работа является важной и необходимой для освещения вопросов безопасности, эффективности и экономических последствий использования различных препаратов для вискозаплементации в системе здравоохранения Казахстана.

Целью данного исследования было оценить эффективность и рентабельность Гилан G-F 20 в качестве замены существующих методов лечения боли при ОА коленного сустава, включая существующие в практике препараты для вискозаплементации, и/или в качестве дополнения к традиционной терапии.

В задачи исследования входило: оценить клиническую эффективность вискозаплементации, побочные эффекты, возникающие при их применении, в том числе у пациентов с ОА коленного сустава, а также последствия затрат и экономическую эффективность данного вида продукции в Казахстане.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Поиск данных по клинической эффективности осуществлялся в результате разработки чувствительного метода поиска информации в 8 электронных базах данных (в том числе хорошо известных: Medline, EMBASE, Google Academia, Web of Knowledge и в Кокрановском центральном регистре (the Cochrane Central Register) с 1994 г. по декабрь 2014 г. Мы добавили строгие критерии включения – все публикации должны быть на английском, казахском или русском языках. Были также включены сайты следующих организаций: Министерство здравоохранения Республики Казахстан; Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA); Международное общество по изучению остеоартроза (The Osteoarthritis Research Society International, OARSI); Национальный институт здоровья и клинического совершенствования (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE). В ходе исследования проводился поиск статей, содержащих данные о пациентах без сопутствующих заболеваний или осложняющих состояние заболеваний. В исследование были включены взрослые пациенты с болями и контрактурами при ОА различной локализации, впервые либо повторно принимавших препараты ГК. Два независимых ревьюера провели отбор и

извлечение данных из внешних источников в специально разработанные отчетные формы. Основные переменные включали, но не ограничивались ими – характеристика пациентов, метод рандомизации, тип контрольного вмешательства, критерии оценки эффективности и безопасности, а также длительность наблюдения. Уровень качества зависел от величины достоверности относительно значимости эффекта и был основан на исследовании дизайна, степени методологических ограничений, согласованности результатов и применимости (т.е. прямоты) в клинической практике Республики Казахстан. Извлечение данных и оценка качества методологии проводились одним из рецензентов и проверялась вторым. Разница во мнениях была решена путем обсуждения на каждом этапе. Отобранные исследования подходили под критерии включения, если соответствовали формам: рандомизированное клиническое исследование (РКИ), мета-анализ, систематический обзор, клиническое руководство и экономический обзор.

Поиск данных об экономической эффективности. Экономическая целесообразность применения Гилан G-F 20 при ОА коленного сустава была оценена с помощью моделирования с построением дерева решений и использованием метода «затраты-эффективность» (cost-effectiveness analysis, СЕА), с помощью которого сравнивают стоимость альтернативных методов лечения и их эффективность. Полученные результаты были оценены по показателю «порог готовности к оплате» («willingness-to-pay-threshold», порог эффективности затрат), рассчитанный как трехкратный внутренний валовой продукт (ВВП) на душу населения [16]. В качестве прямых затрат были приняты во внимание следующие: стоимость лечения с использованием НПВП; стоимость лечения с использованием внутрисуставных ГКС; стоимость лечения с использованием внутрисуставных препаратов ГК; затраты на госпитализацию для дальнейшего лечения в случае неэффективности терапии на амбулаторном этапе; стоимость операции – тотального эндопротезирования коленного сустава; стоимость сопутствующего восстановительного лечения; стоимость сопутствующей медикаментозной терапии. В качестве критерия эффективности использована «действенность» (efficacy) из рандомизированных клинических исследований (РКИ) и мета-анализов по изменениям визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) и динамике индекса WOMAC [17, 18]. В качестве критериев включения для оценки эффективности применения препаратов ГК при остеоартрите коленного сустава были применены один из препаратов: Synvisc® (Гилан G-F 20), Genzyme Biosurgery, США, компания группы Санофи, Франция; Ostenil® (гиалуронат натрия), TRB Chemedica, Германия – Швейцария; Adant® (гиалуронат натрия), Meiji Seika Pharma, Co., Ltd, Япония; Hyalgan Fidia® (гиалуроно-вая кислота), Fidia Pharmaceutici SpA, Италия. В качестве сравнения стратегий лечения были выбраны НПВП и ГКС для внутрисуставных инъекций, а также использование тотального эндопротезирования коленных суставов. В экономическую оценку включен только ОА коленного сустава, т.к. все оцениваемые препараты и средства зарегистрированы для применения только при данной патологии. *Критерии исключения:* в оценку не вошли клинические исследования, в которых указанные препараты ГК использовались при

лечении ОА других локализаций (кроме коленных суставов). В ходе исследования были рассмотрены следующие условия и характеристики: сохранение болевого синдрома и функциональной недостаточности после курса лечения (неэффективная терапия); продолжительность эффекта лечения (период без необходимости использования одного из способов терапии ОА); периодичность использования повторных курсов лечения (количество в год).

«Модель анализа принятия решений», разработанная на основе рекомендаций Международного общества фармакоэкономических исследований и оценки результатов (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. ISPOR, 2002) [19] Колбиным А.С. и соавт., в 2014 году [20], была использована для проведения клинико-экономической оценки.

С целью оценки отдаленных исходов использована модель Маркова. Для определения демографической структуры когорты и соотношения между стратегиями оказания медицинской помощи были использованы исследования: Adams M.E. et al., 1995, Kotz R., Kolarz G., 1999; Román J.A. et al., 2000, Caborn D. et al., 2004, Krockner D. et al., 2006, Waddell D.D., Bricker C., 2007, Skwara S., 2009 [21-27].

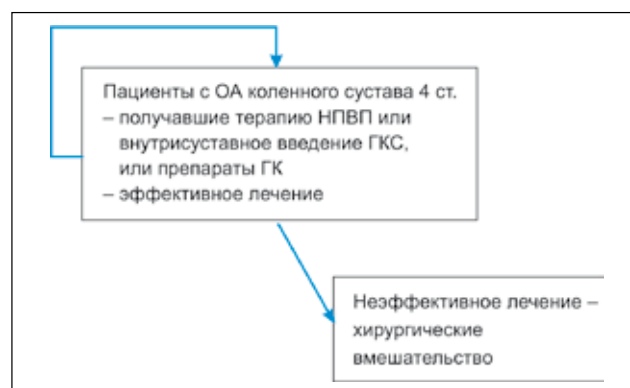


Рисунок 1 – Схематическое изображение переходных последовательностей в цикле Маркова с использованием НПВС или ГКС или препараты ГК при ОА коленного сустава

Модель анализа «принятия решений» была построена таким образом, что в каждой её ветви были проанализированы затраты и эффективность для 100 пациентов с последующим расчётом стоимости лечения на одного пациента группы. Оценивали три стратегии лечения ОА коленного сустава: 1. Стратегия с использованием НПВС; 2. Стратегия внутрисуставной инъекции ГКС (триамцинолона ацетат); 3. Стратегия внутрисуставной инъекции препаратов ГК.

В соответствии с действующими клиническим протоколом «Остеоартроз» каждому пациенту показаны комплекс диагностических процедур и восстановительное лечение, а также определенная медикаментозная терапия. На основании клинического протокола и данных литературы смоделированы объем и порядок оказания медицинской помощи с целью формирования структуры затрат [28, 29, 30]. Статистическая гетерогенность была изучена посредством чувствительного анализа и анализа подгрупп, основанных на качестве исследований, различиях в дозировках и препаратах и изолированных исследованиях.

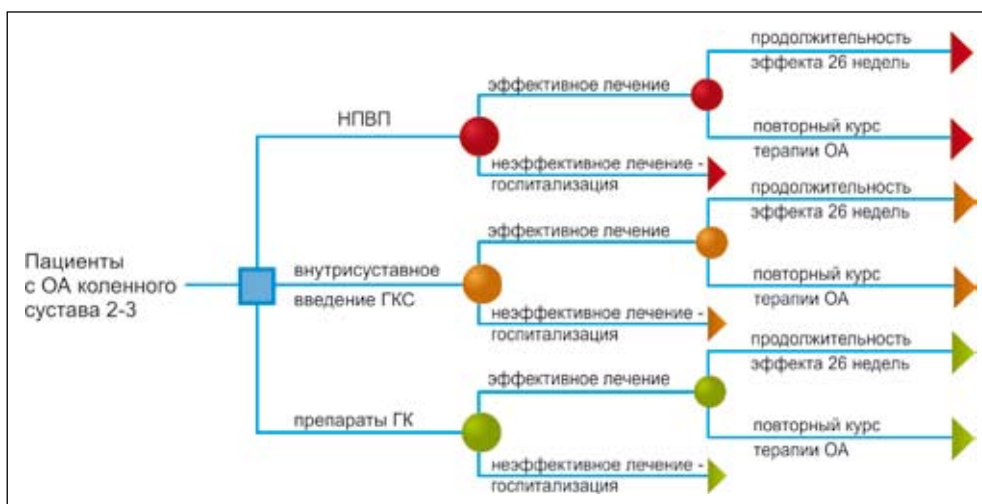


Рисунок 2 – Модель анализа решений для оценки фармакоэкономической эффективности препаратов и средств для лечения ОА коленного сустава 2-3 ст.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования было выявлено 2214 библиографических источников, подходящих под критерии включения в исследование. На первом этапе для полного обзора было отсортировано 415 статей. На заключительном этапе на основе взаимного согласия рецензентов для проведения клинической и экономической оценки были отобраны 62 библиографических источника.

Клинические доказательства эффективности технологии при ОА коленного сустава

Гилан G-F 20 по сравнению с плацебо. Литературные данные показывают, что Гилан G-F 20 является эффективным и безопасным в облегчении боли и повышении мобильности у пациентов с хроническим идиопатическим ОА коленного сустава. Есть 3 рандомизированных плацебо-контролируемых исследования, показывающие эффективность 3 внутрисуставных инъекций Гилан G-F 20 по сравнению с плацебо продолжительностью 8 [31], 12 [32] и 26 [33] недель. Только один проходящий локальный побочный эффект, который не требует лечения, был отмечен исследователями Scale с соавт. Системные реакции, такие как зуд и судороги в ногах, были зарегистрированы Wobig и соавт. у трех пациентов, получавших лечение Гилан G-F 20. Однако ни один из них не потребовал лечения и не привел к прекращению исследования. Другое РКИ, осуществленное Chevalier с соавт. [34], показывает, что внутрисуставная инъекция другой формы Гилан G-F 20 с объемом шприца 6 мл (Synvisc One®) является безопасной и эффективной в течение 26 недель. Эффективность и безопасность одной инъекции 6 мл Гилан G-F 20 были сообщены также в исследовании Coproziger с соавт. [35], которые провели проспективное рандомизированное исследование сравнения различных терапевтических схем введения Гилан G-F 20. Это исследование показывает, что одна инъекция 6 мл Гилан G-F 20 может быть такой же эффективной и также хорошо переноситься, как 3 инъекции по 2 мл с интервалом в одну неделю. В двух РКИ эффективность и безопасность трех продуктов Гилан G-F 20, Artzal [36] или Orthovisc [37] сравнивались с плацебо. В первом из них инъекции внутрь сустава приводи-

ли к значительному улучшению по всем наблюдаемым исходам после 26 недель во всех группах. При прямом сравнении с плацебо в течение 52 недель никакой из применяемых препаратов ГК не показал значимо больший клинический эффект по сравнению с плацебо. Тем не менее, когда данные для двух групп, получающих препараты ГК, объединяли, лечение с применением препаратов ГК способствовало значительно большей продолжительности эффекта по сравнению с

плацебо ($p=0,047$). Никакой разницы между группами, получавшими разные препараты ГК, не зарегистрировано. В исследовании Kotevoglu с соавт. [37] при 6-месячном наблюдении результаты были значительно лучше, чем исходные, для обеих групп ГК и оставались такими и к концу 6 месяцев наблюдения. Во всех группах отмечалось улучшение после первой инъекции, и это улучшение достигало статистической значимости после третьей инъекции препаратов ГК и продолжалось до конца 3 месяца. В группе плацебо, напротив, отмечалось ухудшение, однако эта разница не была статистически достоверной.

Гилан G-F 20 по сравнению с другими препаратами ГК. Различия в эффективности, связанные с молекулярной массой (ММ) и другими характеристиками препаратов, находятся на стадии обсуждения. Несколько РКИ оценивали эффективность Synvisc по сравнению с препаратами ГК с низкой молекулярной массой. Juni с соавт. [38] оценил сравнительную эффективность и безопасность трех вискозапленентов – Гилан G-F 20, среднемолекулярный препарат ГК птичьего происхождения (Orthovisc® – гиалуронат натрия) и среднемолекулярный препарат ГК бактериального происхождения (Ostenil® – натрий гиалуронат). 660 пациентов были рандомизированы для применения цикла 3-х внутрисуставных инъекций этих 3 препаратов. Они пришли к выводу, что никаких доказательств разницы в эффективности между Гилан G-F 20 и других препаратов ГК не было найдено.

Были отмечены связанные с лечением 2 эпизода серьезных побочных эффектов и 1 случай септического артрита после инъекции ГК птичьего происхождения, а также 2 случая анафилактического шока после инъекции Гилан G-F 20. Karatosun с соавт. [39] сравнивали долгосрочные эффекты между режимом трех внутрисуставных инъекций Synvisc® (Гилан G-F 20) и Orthovisc® (гиалуронат) у пациентов с тяжелой формой ОА коленного сустава. В этом исследовании оба препарата ГК вызвали уменьшение боли и улучшение функционирования в течение 52 недель, без статистически значимых различий друг с другом. Напротив, Raman с соавт. [40] продемонстрировали значительное превосходство Гилан G-F 20 над Hyalgan®. Гилан G-F 20

действовал более быстро и у него был более длительный эффект. О статистически значимых различиях в связанных с лечением побочных эффектах не сообщалось. В другом исследовании сравнивались эффекты трех внутрисуставных инъекций ГК с высокой и низкой ММ у больных с ОА коленного сустава. Wobig с соавт. [41] констатировали существенно лучшие результаты по всем основным измеряемым показателям в группе, получавшей Гилан, по сравнению с теми, кто получил низкомолекулярную ГК. Atamaz с соавт. [42] сравнили эффективность методов физиотерапии, таких как инфракрасная коротковолновая диатермическая импульсная и интерференционная терапия (ИКДИИТ), против Orthovisc® и Гилан G-F 20. Результаты данного исследования поддерживают ИКДИИТ как полезное, безопасное и хорошо переносимое лечение, так же как вискозаплементацию, но ИКДИИТ включает в себя некоторые недостатки: это затраченное время, необходимость обращения в реабилитационный центр в течение последующих 15 дней. Кроме того, по сравнению с ГК, Гилан G-F 20 кажется более подходящим средством с высоким молекулярным весом для некоторых симптомов, таких как боль. Данные, полученные от этих испытаний, являются противоречивыми. Заключение, представленное мета-анализом Кокрейна, выступает за более высокую эффективность в отношении облегчения боли и функционирования Гилан G-F 20 в сравнении с системным и внутрисуставным введением кортикостероидов [43, 44, 45].

Гилан G-F 20 *при сравнении с традиционной терапией*. Raynault с соавт. [46] провели проспективное, рандомизированное, 12-месячное прагматичное исследование состояния результатов у 255 пациентов, рандомизированных либо только с соответствующим уходом (СУ) или СУ + вискозаплементация с Гилан G-F 20 (СУ + Г). Группа СУ + Г превосходит группу СУ по всем первичным и вторичным измерениям результатов. Эти различия были статистически значимыми и превысили 20% различий между группами, установленных исследователями в качестве минимальных клинически важных различий. Так как ОА – это хроническое состояние, эффективность его повторного лечения является важным фактором. Несколько испытаний изучаемых пациентов, получающих до восьми курсов вискозаплементации, в целом, нашли сохраняющийся уровень эффективности при повторном лечении [28, 46]. Paker с соавт. [47] в 6-месячном РКИ наблюдали, оценивали и сравнивали эффективность чрескожной электрической стимуляции нервов (ЧЭСН) и внутрисуставного введения Гилан G-F 20 у 60 пациентов с симптомами ОА коленного сустава. ЧЭСН применялся в промежутке 3 недель в первой и во второй группе, а Гилан G-F 20 вводили один раз в течение 3 недель. Результаты этого исследования показали, что эти методы, используемые в комбинации друг с другом, могут облегчать симптомы у пациентов с ОА.

Гилан G-F 20 *по сравнению с НПВП*. Гилан G-F 20 сравнивали с непрерывным введением НПВП в двух рандомизированных контролируемых многоцентровых исследованиях. Adams с соавт. [22] сравнивают вискозаплементацию с Гилан G-F 20 с непрерывной терапией НПВП. Гилан G-F 20, по крайней мере, был столь же эффективен при лечении боли при движениях, как и 12-недельная терапия НПВП, но был значительно лучше, чем лечение НПВП после 26 недель

($P < 0,05$). Во втором проспективном рандомизированном исследовании, выполненном Dickson с соавт. [48], было сравнение медико-экономической выгоды, проводившееся более 9 месяцев у 506 пациентов, получавших Гилан G-F 20 или обычное лечение. Это исследование подтверждает, что вискозаплементация с Synvisc® (Гилан G-F 20) является более эффективной, чем обычная терапия, без каких-либо дополнительных затрат.

Гилан G-F 20 *по сравнению с кортикостероидами*. Результаты РКИ [23, 49], по сравнению с внутрисуставным назначением Гилан G-F 20 и кортикостероидов у 318 пациентов, привели к противоречивым результатам. Caborn с соавторами сообщили о 26-недельном слепом РКИ, которое сравнивало внутрисуставные инъекции Гилан G-F 20 3 раза в неделю с однократным внутрисуставным введением триамцинолона у 218 пациентов с ОА коленного сустава. Применение Гилан G-F 20 показало более продолжительный эффект, чем у триамцинолона. Оба препарата хорошо переносятся пациентами, у 10% пациентов в каждой группе отмечаются нежелательные явления, а также отказ от дальнейшего участия в исследовании. Эти данные подтверждают преимущественное использование Гилан G-F 20 над триамцинолоном для лечения хронической боли при ОА коленного сустава. Leopold с соавт. [49] провели РКИ по сопоставлению внутрисуставного введения Гилан G-F 20 3 раза в неделю с однократной внутрисуставной инъекцией бетаметазона; в результате исследования каких-либо различий между двумя группами в отношении интенсивности боли или функционирования суставов не было выявлено на протяжении 6 месяцев наблюдения. В целом, пациенты, получавшие Гилан G-F 20, испытывали более стабильное улучшение состояния с течением времени по сравнению с теми, кто получал внутрисуставные инъекции ГКС. Поначалу инъекции ГКС кажутся более эффективными, однако применение ГК лучше с точки зрения продолжительности облегчения болевого синдрома. Кроме того, обзор исследований, оценивающих использование инъекций ГКС, демонстрирует отсутствие консенсуса относительно их дозирования и динамики назначения. В этих обзорах мы также отметили, что путаница часто возникает относительно их дозирования при принятии прямой корреляции между их абсолютной дозировкой и относительной эффективностью кортикостероидов. Это отсутствие признанных принципов внутрисуставного введения кортикостероидов является важным, потому что отрицательные последствия, как системные, так и местные, могут возникнуть в результате инъекции этих препаратов, особенно при длительном использовании, использовании больших доз или при неправильном введении.

Клинические данные в отношении лечения ОА других суставов в сравнении с коленным. Теоретически вискозаплементация является подходом, который должен применяться ко всем синовиальным суставам. Начиная с 2006 г., Synvisc® (Гилан G-F 20) был также одобрен в странах Европы для ОА голеностопного и плечевого суставов. В случае прямых показаний используется для лечения дегенеративного артрита височно-нижнечелюстного и пястно-запястного сустава большого пальца, также увеличилось число недавних исследований, целью которых являлась оценка его эффективности при введении в другие суставы, в отличие от коленного и тазобедренного.

Результаты клинико-экономической оценки

использования Гилан G-F 20 при ОА коленного сустава

Выбранная модель определила стоимость заболевания, основанного на определении вероятности эффективного и неэффективного лечения. Поиск данных для модели Маркова включал оценку терапии больных с 4 стадией ОА коленного сустава, анализ опубликованных данных об использовании препаратов ГК в долгосрочной перспективе (рис. 1). В процессе отбора данных выяснилось, что соответствующие данные по показателям эффективности препаратов ГК есть только для одного средства из всех анализируемых – Гилан G-F 20 (рис. 2). Показатели эффективности для НПВС и внутрисуставных препаратов ГК представляют собой сводные показатели [21-26, 33, 50, 51, 52] (табл. 1, 2).

Гилан G-F 20 обладает значительно большей эффективностью, чем НПВП и внутрисуставные ГКС, и значительно задерживает необходимость полной замены коленного сустава. Как показывает анализ полученных данных (рис. 3), терапия ГК 2-3 стадии с использованием Гилан G-F 20 (Synvisc-One®) была наиболее эффективной как в случае рассмотрения эффекта лечения через 3 месяца (вероятность эффекта терапии 0,66), так и по истечении 6 месяцев (эффективность составляла 37% против, в частности, 17,4% у стратегии ГКС и 29,1% у стратегии Hyalgan®). При оценке эффективности лечения по истечении 6 месяцев наименьшей эффективностью обладали стратегии НПВП и ГКС (вероятность эффекта 0,17, что более чем на 60% ниже соответствующего показателя при использовании Hyalgan® и более чем в два раза ниже относительной эффективности стратегии использования Гилан G-F 20).

Затраты на диагностические мероприятия, осмотры специалистов и реабилитационные методы лечения составили 30 169,91 тенге, а затраты на лекарственные препараты, включая НПВП, согласно клиническому протоколу составляют, исходя из средневзвешенных цен на лекарства, 3 132,15 тенге. Для стратегии с НПВП необходимо добавить

Таблица 1 – Показатели эффективности различных видов терапии при ОА коленного сустава 2-3 стадий

Стратегия лечения	Эффективность, %	
	3 месяца	6 месяцев
НПВП	56	31
ГКС	47	37
Synvisc-One®	66	56
Adant®	53	44
Hyalgan Fidia®	56	52
Ostenil Plus®	51	37

Таблица 2 – Показатели эффективности терапии для модели Маркова при ОА коленного сустава 4 стадии

Стратегия лечения	НПВП	ГКС	Synvisc-One®
Эффективное лечение (в соответствии с критериями эффективности), %	15	15	81
Неэффективное лечение (необходимость оперативного лечения), %	85	85	19

стоимость профилактики НПВП-гастропатии – омепразол 0,02 один раз в день, в течение 15 дней (согласно длительности амбулаторного лечения по клиническому протоколу). Форма выпуска: капсула 20 мг, цена – 27,52 тенге. Стоимость курса – 412,80 тенге.

Итоговые затраты на стратегию с применением НПВП – 33 714,86 тенге. (30 169,91 тенге [стоимость диагностических и реабилитационных мероприятий] + 3 132,15 тенге [стоимость лекарственных препаратов] + 412,80 [профилактика НПВП-гастропатии]).

Для стратегии с применением внутрисуставных ГКС был выбран триамциалон, использованный в РКИ для сравнения с эффектами препаратов ГК [23, 30]. Лечение в соответствии с клиническим протоколом предусматривает однократное введение 40 мг препарата. Стоимость – 377,42 тенге (форма выпуска – суспензия для инъекций 40 мг 1 мл) + стоимость процедуры внутрисуставного введения – 776,60 тенге. Итоговые затраты на стратегию с применением ГКС для внутрисуставного введения должны составить не менее 31 323,93 тенге (30 169,91 тенге [стоимость диагностических и реабилитационных мероприятий] + 377,42 тенге [стоимость лекарственных препаратов] + 776,60 тенге [стоимость процедуры внутрисуставного введения]).

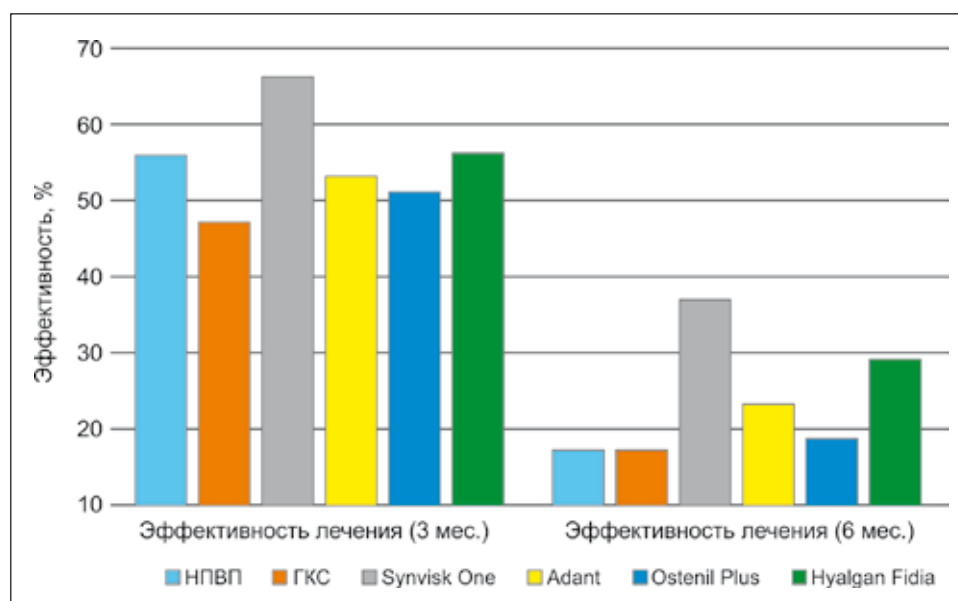


Рисунок 3 – Эффективность стратегий терапии (вероятностные характеристики) при ОА коленного сустава 2-3 стадий

В случае неэффективности терапии предлагалась необходимость в госпитализации пациента для продолжения терапии в условиях стационара.

За стоимость госпитализации взяты затраты, предусмотренные приказом МЗ РК от 8 января 2013 года №11 «Об утверждении для медицинских организаций, финансируемых из республиканского бюджета, тарифов на медицинские расходы, поправочных коэффициентов и коэффициентов затратоемкости (с изменениями и дополнениями по состоянию на 31.03.2015 г.) по клинико-затратной группе (КЗГ) 148 «Артрозы» – 71 777,78 тенге. Для стратегии с применением препаратов ГК сделаны расчёты стоимости, представленные на рисунке 4.

Таким образом, наименьшие прямые затраты ожидаются при применении Ostenil Plus® (гиалуронат натрия), далее Synvisc-One® (Гилян G-F 20) и Adant® (гиалуронат натрия), в то время как для Hyalgan Fidia® (гиалуронозная кислота) они наибольшие.

Ввиду отсутствия данных о переходе с одной стратегии на другую при отсутствии эффекта терапии для пациентов со 2-3 ст. стоимость повторного курса терапии основных симптомов ОА коленного сустава рассчитана как средняя среди всех стратегий. Прогнозные прямые средние затраты на повторное курсовое лечение ОА 2-3 ст.: 72 579,60 тенге [(33 714,86 тенге <НПВП> + 31 323,93 тенге <внутрисуставные ГКС> + 100 146,51 тенге <Synvisc-One®> + 97 757,91 тенге <Adant®> + 60 906,51 тенге <Ostenil Plus®> + 111 627,91 тенге <Hyalgan Fidia®>)/6]. Стоимость госпитализации для тотального эндопротезирования коленного сустава определялась согласно КЗГ 589 «Имплантирование протезного устройства с реабилитацией первого этапа» хирургических случаев лечения. Нами также учитывались затраты по предоперационному амбулаторному обслуживанию и реабилитации после эндопротезирования – 91 724,78 тенге. Итоговая стоимость протезирования составит не менее 506 827,15 тенге. Однако эти данные неполные, поскольку не учитывают стоимость возможных тяжёлых осложнений вследствие операции.

Оценивались следующие осложнения, которые могут развиваться после эндопротезирования [53, 54]:

- развитие глубокой инфекции сустава – частота 2%;
- перелом бедренной и большеберцовой костей проксимальнее и дистальнее компонентов эндопротезов – 0,5%;
- тугоподвижность после эндопротезирования коленного сустава – 6,3%;
- развитие внутрисосудистых тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) даже в условиях профилактики среди групп высокого риска ВТЭО: тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА – 0,55%), тромбоз глубоких вен (ТГВ – 0,62%).

Предполагаемым исходом развития глубокой инфекции и переломов после эндопротезирования сустава является необходимость ревизионного эндопротезирования [53, 55, 56]. Стоимость лечения по КЗГ высокоспециализированной медицинской помощи 5054 «Ревизия и замена сустава с реабилитацией первого и второго этапов» – 1 062 077,18 тенге. Таким образом, стоимость лечения глубокой инфекции эндопротезированного сустава включает затраты на ревизионное протезирование и реабилитационное лечение. Также учитывалась стоимость развития таких осложнений после эндопротезирования, как тугоподвижность сустава и развитие ВТЭО (ТЭЛА или ТГВ).

Модель для пациентов с ОА коленного сустава 2-3 ст. С точки зрения соотношения затрат и эффективности (рис. 4) стратегия с применением Synvisc-One® обладала наибольшей эффективностью по сравнению с другими оцениваемыми медицинскими технологиями, при этом она являлась также и более дешёвой альтернативой по сравнению со стратегиями использования Adant® (гиалуронат натрия) и Hyalgan Fidia® (гиалуронозная кислота), а также более затратно-эффективной по отношению к Ostenil Plus® (гиалуронат натрия). Таким образом, стратегия с Synvisc-One® являлась доминирующей.

Данный результат наблюдался как при оценке эффективности через три месяца после начала лечения, так и при оценке сохранения эффекта через шесть месяцев (рис. 4). При сравнении методики применения Гилян G-F 20 (Synvisc-One®) и стратегий НПВП и ГКС, последние меньше стоят, но значительно менее эффективны, чем Гилян G-F 20 (Synvisc-One®).

Коэффициент эффективности затрат (CER) на терапию одного пациента был наилучшим (меньше прогнозные расходы) для стратегии с применением Гилян G-F 20 (Synvisc-One®) (рис. 5).

Таким образом, использование Гилян G-F 20 (Synvisc-One®) для лечения ОА коленного сустава 2-3 стадии, несомненно, является экономически целесообразным. Эта стратегия преобладала над стратегиями использования других препаратов ГК для лечения ОА коленного сустава 2-3 стадии.

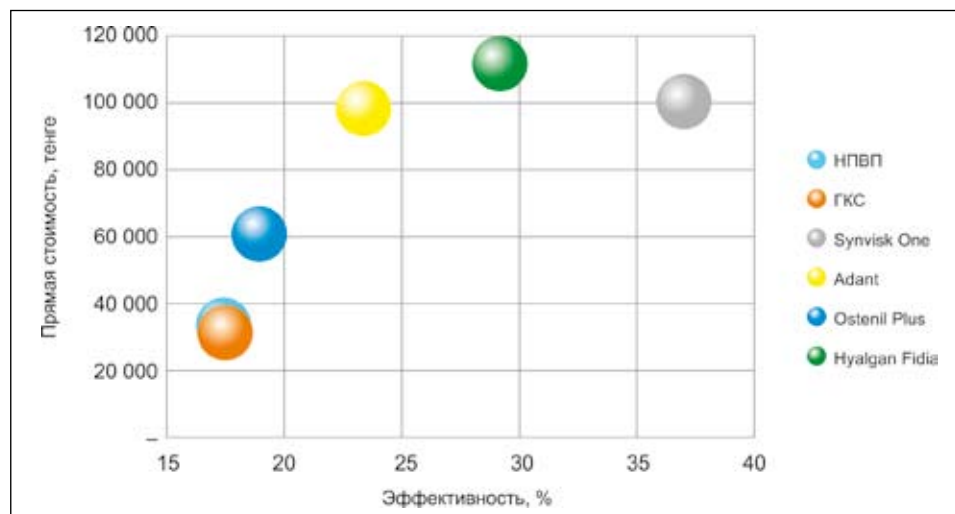


Рисунок 4 – Соотношение прямых затрат и эффективности через 6 месяцев при ОА коленного сустава 2-3 стадии

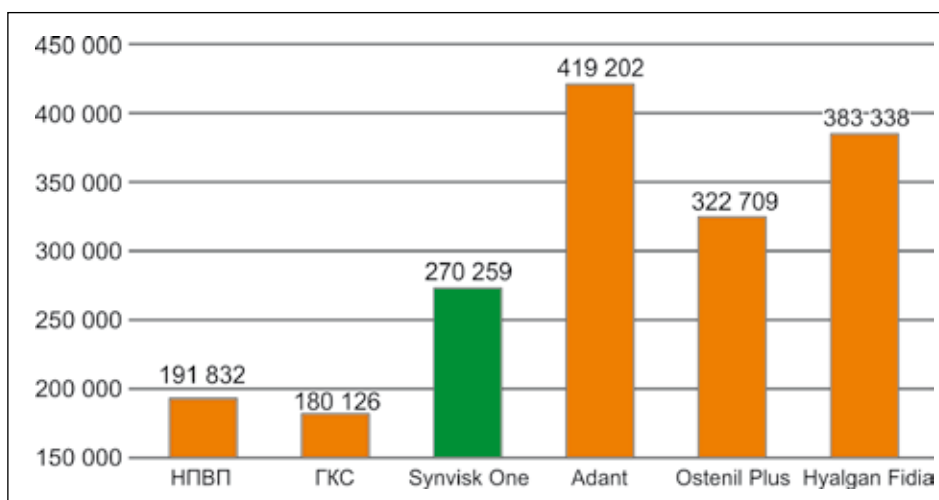


Рисунок 5 – Коэффициенты стоимость-эффективность (тенге) для стратегий лечения через 6 месяцев от его начала при ОА коленного сустава 2-3 стадии

Стратегия использования Гилан G-F 20 (Synvisc-One®) при терапии ОА коленного сустава 2-3 стадии более эффективна, но является более затратной. Стратегия применения при ОА коленного сустава 2-3 стадии Гилан G-F 20 (Synvisc-One®) была более эффективной, но и более затратной. Прирост затрат по сравнению со стратегией НПВП составил 35 714 тенге в расчёте на 1 пациента, при этом прирост эффективности составил 20% в пользу Гилан G-F 20 (Synvisc-One®). Соответствующие коэффициенты ICER (коэффициент эффективности дополнительных затрат) составили 182 217 тенге и 254 176 тенге, что намного ниже порога готовности общества платить. Таким образом, применение в качестве терапии ОА коленного сустава 2-3 стадии Гилан G-F 20 (Synvisc-One®) является экономически

дорогостоящей стратегией лечения ОА коленного сустава 2-3 стадии. Результаты вероятностного анализа чувствительности подтвердили вывод, что Гилан G-F 20 (Synvisc-One®) обладает среди всех альтернатив сравнения при ОА коленного сустава 2-3 стадии наибольшей экономической целесообразностью в использовании.

Были рассчитаны суммарные затраты бюджета при применении наиболее эффективных средств для лечения ОА коленного сустава 2-3 ст. В расчёт принимались прямые затраты с учётом эффективности, не прямые затраты в анализ не включались. Разница в суммарных прямых затратах определялась как экономия при применении той или иной стратегии. Так же было рассчитано число пациентов, на которых можно было потратить сэкономленные средства.

целесообразным с точки зрения соотношения стоимости и эффективности.

Для подтверждения этого вывода выполнен вероятностный анализ чувствительности путём многократного одновременного изменения таких показателей, как эффективность и стоимость анализируемых препаратов и средств.

При одновременном многократном изменении таких параметров, как эффективность и стоимость, стратегия Гилан G-F 20 (Synvisc-One®) показала большую эффективность относительно других препаратов ГК. Hyalgan Fidia® оставался наиболее

Таблица 3 – Сравнение суммарных затрат и количество дополнительно пролеченных пациентов при лечении ОА коленного сустава 2-3 стадии (к 6 месяцам лечения)

Стратегия лечения	Терапию получают		
	100% пациентов	60% пациентов	30% пациентов
Суммарные затраты, тенге			
Synvisc-One® (Гилан G-F20)	136 384 818	81 830 891	40 915 445
Adant®	146 886 676	88 132 005	44 066 003
Разница стоимости	-10 501 858	-6 301 115	-3 150 557
Число пациентов, дополнительно пролеченных Synvisc-One® на сэкономленные средства (на 1000 пациентов)	77	46	23
Суммарные затраты, тенге			
Synvisc-One® (Гилан G-F 20)	136 384 818	81 830 891	40 915 445
Hyalgan Fidia®	162 495 806	97 497 484	48 748 742
Разница в затратах	-26 110 988	-15 666 593	-7 833 296
Число пациентов, дополнительно пролеченных Synvisc-One® на сэкономленные средства (на 1000 пациентов)	191	115	57
Общая стоимость, тенге			
Synvisc-One® (Гилан G-F 20)	136 384 818	81 830 891	40 915 445
Ostenil Plus®	114 824 482	68 894 689	34 447 344
Разница стоимости	+21 560 337	+12 936 202	+6 468 101
Число пациентов, дополнительно пролеченных Synvisc-One® на сэкономленные средства (на 1000 пациентов)	-	-	-

Таблица 4 – Сравнение суммарных затрат и количество дополнительно пролеченных пациентов при лечении ОА коленного сустава 4 стадии (к 6 месяцам лечения)

Стратегия лечения	Терапию получают		
	100% пациентов	60% пациентов	30% пациентов
Суммарные затраты, тенге			
Synvisc-One® (Гилан G-F 20)	317 427 515	190 456 509	95 228 255
НПВП	495 024 191	297 014 514	148 507 257
Разница в затратах	-177 596 676	-106 558 005	-53 279 003
Число пациентов, дополнительно пролеченных Synvisc-One® на сэкономленные средства (на 1000 пациентов)			
	559	336	168
Суммарные затраты, тенге			
Synvisc-One® (Гилан G-F 20)	317 427 515	190 456 509	95 228 255
ГКС	493 046 066	295 827 639	147 913 820
Разница в затратах	-175 618 551	-105 371 130	-52 685 565
Число пациентов, дополнительно пролеченных Synvisc-One® на сэкономленные средства (на 1000 пациентов)			
	553	332	166

Были рассчитаны затраты при лечении 1000 пациентов разными стратегиями и рассмотрены три случая: 100% пациентов получают рассматриваемые средства, 60% и 30%.

При сравнении с другими препаратами ГК Гилан G-F 20 (Synvisc-One®) является наиболее предпочтительной стратегией с точки зрения анализа влияния на бюджет: использование стратегии Гилан G-F 20 (Synvisc-One®) позволяет сохранить значительные средства бюджета, при этом сэкономленные средства позволяют пролечить Гилан G-F 20 (Synvisc-One®) дополнительно значительное количество пациентов (табл. 3).

Модель для пациентов с ОА коленного сустава 4 стадии.

Как уже было отмечено выше, прямые затраты на стратегию с Гилан G-F 20 (Synvisc-One®) были в 3 раза выше, чем для НПВП и внутрисуставных ГКС (100 147 тенге, 33 302 тенге и 31 324 тенге соответственно). Терапия ОА коленного сустава 4 ст. Гилан G-F 20 (Synvisc-One®) являлась наиболее эффективной как через 3 мес. (вероятность эффекта 0,66), так и по истечении 6 месяцев (эффективность 60%, против 15% у стратегии НПВП и ГКС). При этом вероятность тотального эндопротезирования уже в течение 3 мес. от начала терапии была значительно выше в случае применения НПВП и ГКС, но не Гилан G-F 20 (Synvisc-One®).

С учётом возможной неэффективности лечения, необходимости в последующей госпитализации и оперативного вмешательства стоимостные сравнительные характеристики стратегий принципиально изменились. Стратегия Synvisc-One® требовала в этом случае наименьших затрат, учитывающих и стоимость возможных послеоперационных осложнений, – 317 428 тенге (стратегии НПВП и ГКС были дороже на 55,9% и 55,3% соответственно). С точки зрения соотношения затрат и эффективности стратегия применения Гилан G-F 20 (Synvisc-One®) была наиболее эффективна по сравнению с другими оцениваемыми медицинскими технологиями, при этом она являлась также и более дешёвой альтернативой.

Коэффициенты CER, характеризующие эффективность затрат на терапию одного пациента для стратегий Гилан G-F 20 (Synvisc-One®), ГКС и НПВП составили (по возрастающей): 166 911 тенге, 208 826 тенге и 222 014 тенге, соответственно.

В случае эффективной терапии при использовании различных медицинских технологий лечения ОА коленного сустава 4 стадии пациенты «входили» в цикл Маркова, описывающий регулярное применение определённой стратегии с учётом эффективности её применения. Конечным состоянием цикла Маркова считали выполнение оперативного вмешательства. Длительность цикла – 6 месяцев, горизонт моделирования – 30 месяцев. Стратегия применения Гилан G-F 20 (Synvisc-One®) характеризовалась наибольшей эффективностью, в том числе и в конечной точке моделирования. В ней стоимость стратегии с применением Гилан G-F 20 (Synvisc-One®) была на 40% ниже, чем при использовании НПВП или ГКС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на увеличение показателей заболеваемости, боли и функциональных расстройств, стандартная терапия ОА имеет незначительный прогресс за последние несколько лет. Стандартная терапия в настоящее время включает в себя использование ГКС или НПВП, несмотря на наличие доказательств повышенной частоты и тяжести побочных эффектов и связанных с ними патологических состояний, особенно у пожилых пациентов. Гилан G-F 20 сравним по эффективности с внутрисуставным введением ГКС, которые имеют быстрое начало действия, но меньшую продолжительность эффекта, чем Гилан G-F 20. Кроме того, повторное использование Гилан G-F 20 является более эффективным, чем применение ГКС у пациентов, особенно с патологией, при которой ГКС противопоказаны. Многочисленные исследования показали значительное снижение потребности в НПВП при ОА тазобедренного и коленного сустава после терапии с применением Гилан G-F 20, что было подтверждено длительным периодом наблюдения. Более того, доказательства облегчения боли и сокращения прямых и косвенных затрат, связанных с хроническим приемом НПВП, очевидны. С позиций экономической оценки данную терапию целесообразно рассмотреть при ОА тазобедренного сустава.

В пределах этого контекста правильная оценка роли Гилан G-F 20 в лечении ОА кажется адекватной, в особенности учитывая безопасность и эффективность этого

лечения в плане уменьшения боли и улучшения функциональности у больных, страдающих от ОА. ОА является хроническим заболеванием и эффективность повторного лечения – важный фактор. В ряде исследований изучалась категория пациентов, получающих повторные курсы Гиалан G-F 20. В результате исследования было показано, что уровень эффективности препарата сохраняется даже после повторного применения, в том числе для ОА коленного и тазобедренного суставов.

Диапазон уменьшения симптомов и боли незначительно варьирует в различных исследованиях, что позволяет оценивать эффективность Гиалан G-F 20 по сравнению с низкомолекулярными препаратами ГК в случае ОА коленного сустава, демонстрируя преимущества от 30 до 20% большего улучшения, в зависимости от исследования и конечных точек. Тем не менее, некоторые рандомизированные клинические исследования не показали статистически значимых различий. Следует отметить, что для установления статистически значимых различий между двумя различными препаратами ГК должен быть большой объем выборки, что, в свою очередь, приводит к чрезмерной стоимости и, безусловно, является ограничением в проведении РКИ.

В последние годы Гиалан G-F 20 стали применять и для лечения других суставов, что предлагает новые возможности при лечении ОА. Например, ОА плечевого сустава является распространенным заболеванием, которое может привести к выраженному болевому синдрому, прогрессирующей потере функции и снижению качества жизни при ограниченных возможностях лечения.

Наше исследование имело следующие ограничения: не были проведены формальные анализы обнаруженных публикаций на наличие систематических ошибок из-за малого количества исследований с высоким качеством доказательств и хорошим дизайном исследования, но анализ абстрактов и поиск регистров клинических исследований не предполагали публикационных смещений.

На основании анализа модели «дерево принятия решений» для пациентов с ОА коленного сустава 2-3 ст. было показано, что терапия с использованием Гиалан G-F 20 (Synvisc-One®) наиболее эффективна, причем как через 3 месяца (вероятность эффекта терапии 0,66), так и по истечении 6 месяцев (эффективность составляла 37% против 17,4% при применении ГКС и 29,1% при терапии Гиалан®). При оценке эффективности лечения по истечении 6 месяцев наименьшей эффективностью обладали НПВП и ГКС (вероятность эффекта 0,17, что более чем на 60% ниже соответствующего показателя при использовании Hyalgan Fidia® и более чем в два раза ниже соответствующей эффективности в случае стратегии с применением Synvisc-One®). С точки зрения соотношения затрат и эффективности, стратегия применения Гиалан G-F 20 (Synvisc-One®) обладала наибольшей эффективностью по сравнению с другими оцениваемыми медицинскими технологиями, при этом она являлась также и более дешевой альтернативой по сравнению со стратегиями использования Adant® (гиалуронат натрия), Ostenil Plus® (гиалуронат натрия) и Hyalgan Fidia® (ГК).

При сравнении внутрисуставного введения Гиалан G-F 20 (Synvisc-One®) и стратегий применения НПВП и

внутрисуставного введения ГКС последние обладают значительно меньшей эффективностью, а утилитарные расходы на их применение ниже по сравнению со стратегией использования Гиалан G-F 20. Прирост затрат по сравнению со стратегией НПВП составил 35 714 тенге в расчёте на 1 пациента. При этом прирост эффективности составил 20% в пользу Гиалан G-F 20. Соответствующий коэффициент ICER составил 182 217 тенге на одного пациента, что намного ниже порога «готовности общества платить».

Исходя из этого, применение в качестве терапии ОА коленного сустава 2-3 ст. Synvisc-One® (Гиалан G-F 20) является экономически более целесообразным с точки зрения соотношения стоимости и эффективности. Использование стратегии внутрисуставного введения Гиалан G-F 20 (Synvisc-One®) в сравнении с другими препаратами ГК по анализу влияния на бюджет позволяет сохранить значительные средства бюджета, например, 26 110 988 тенге в сравнении с Hyalgan Fidia® и 10 501 858 тенге в сравнении с Adant®, уступая только Ostenil Plus®, однако превосходя его в затратно-эффективности, при этом сэкономленные средства позволяют пролечить стратегией Гиалан G-F 20 (Synvisc-One®) дополнительно значительное количество пациентов.

На основании анализа модели «дерево принятия решений» для ОА коленного сустава 4 ст. продемонстрирована наибольшая выгода стратегии с применением Гиалан G-F 20 (Synvisc-One®). При оценке общих затрат, с учётом вероятности неэффективности рассмотренных стратегий, а также последующих госпитализаций и тотального эндопротезирования, показано, что использование Гиалан G-F 20 (Synvisc-One®) наименее затратно – 317 428 тенге. Стратегии НПВП и ГКС были более дорогостоящими – соответственно на 55,9% и 55,3%.

В наших экономических оценках принимались от 1 до 3 раз валового внутреннего продукта конкретной страны на душу населения, как готовность к оплате (willingness-to-pay, WTP) за год жизни с поправкой на ее качество (quality-adjusted life year, QALY) в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Полная общая стоимость стратегии применения Гиалан G-F 20 (Synvisc-One®) была значительно ниже порога «готовности к оплате» (ВВП на душу *3, по данным МВФ (Международный валютный фонд) в 2014 г. $24020\$ * 3 = 72060\$$).

Проведенный анализ цикла Маркова для больных ОА коленного сустава 4 ст. показал, что стратегия применения Гиалан G-F 20 (Synvisc-One®) отличалась большей эффективностью при использовании горизонта моделирования 30 месяцев. В конечной точке моделирования данная стратегия имела эффективность 12% (против 0% у стратегий НПВП и ГКС). Были рассчитаны суммарные затраты бюджета при применении НПВП, ГКС и Synvisc-One®, после подсчётов установлено, что использование Synvisc-One® наиболее предпочтительно с точки зрения «влияния на бюджет»: использование этой стратегии может сохранить значительные средства бюджета – до 177,6 млн. тенге (на 1000 больных), при этом сэкономленные средства позволяют пролечить Synvisc-One® дополнительно значительное количество пациентов.

Данные о том, что Гилан G-F 20 (Synvisc-One®) может отсрочить необходимость эндопротезирования у больных с ОА 4 ст. [57], дополненные проведенными нами расчётами его экономической эффективности, позволяют считать стратегию его применения оправданной с клинической и экономических точек зрения по сравнению с рассмотренными другими стратегиями лечения. Возможность консервативного лечения имеет важнейшее значение у больных пожилого возраста, поскольку именно у этой категории пациентов наиболее характерен риск послеоперационных осложнений (инфекционные, функциональные, тромбоэмболические).

Дополнительные исследования были бы полезными для внесения ясности в вопросе изучения сравнительной эффективности различных препаратов ГК. Исследования также необходимы для понимания долгосрочных клинических результатов различных стратегий лечения.

ВЫВОДЫ

1. Внутрисуставное введение препаратов ГК – эффективный метод терапии ОА, прежде всего крупных суставов, дающий длительный симптом-модифицирующий эффект. Есть основания предполагать, что длительность эффекта зависит от ММ препарата ГК.

2. Имеются данные различных исследований о том, что Гилан G-F 20 (Synvisc-One®) уменьшает боль, эффективен при длительном хроническом суставном болевом синдроме, увеличивает двигательную активность, имеет большую и более продолжительную клиническую эффективность, в сравнении с эффективностью НПВП, внутрисуставным введением глюкокортикоидных препаратов, внутрисуставным введением других препаратов ГК, сохраняет хрящевую структуру коленного сустава, отдалает сроки эндопротезирования, эффективен и безопасен при многократном использовании в лечении ОА, оказывая медленное симптом-модифицирующее и хондропротекторное действие.

3. Стратегия лечения ОА коленного сустава 2-3 ст. с использованием Гилан G-F 20 (Synvisc-One®) является наиболее затратно-эффективной. В сравнении со стратегиями использования НПВП, внутрисуставных ГКС и других препаратов ГК, применение Гилан G-F 20 помогает сохранить значительные средства бюджета – 10,5-26,1 млн. тенге (в зависимости от сравниваемой стратегии на каждую 1000 больных), при этом сэкономленные средства позволяют использовать Гилан G-F 20 у дополнительного количества пациентов.

4. Применение Гилан G-F 20 (Synvisc-One®) для коррекции основных симптомов ОА коленного сустава 4 ст. является экономически целесообразным, в том числе и на долгосрочную перспективу. Широкое использование данной стратегии позволяет сохранить значительные средства бюджета – до 177,6 млн. тенге (на 1000 больных), при этом сэкономленные средства позволяют пролечить дополнительное количество пациентов.

Источник финансирования

Данное исследование финансировалось компанией “Sanofi-Aventis”.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи.

Конфликт интересов

Конфликта интересов, связанного с представленной рукописью, отмечено не было.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Brooks P.M. Impact of osteoarthritis on individuals and society: how much disability? Social consequences and health economic implications // *Curr Opin Rheumatol.* – 2002. – Vol. 14(5). – P. 573–577
- 2 Bijlsma J.W.J. EULAR Compendium on Rheumatic Disease // *BMJ.* – 2009. – P. 824
- 3 Brandt K.D. Diagnosis and nonsurgical management of osteoarthritis. Professional Communication. – New York: Williams and Wilkins, 2000. – 304 p.
- 4 Fautrel B., Hilliquin P., Rozenberg S. et al. Impact of osteoarthritis: results of nationwide survey of 10000 patients consulting for OA // *Joint Bone Spine.* – 2005. – Vol. 72 (3). – P. 235-240
- 5 Felson D.T. Osteoarthritis of the knee // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354 (8). – P. 841-848
- 6 Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment // *Eur J Pain.* – 2006. – Vol. 10(4). – P. 287–333. Epub 2005 Aug 10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ejpain.2005.06.009>
- 7 Zhang W., Nuki G., Moskowitz R. W. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III. Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009 // *Osteoarthritis Cartil.* – 2010. – No.18. – P. 476-499
- 8 Bateman D.N., Kennedy J.G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and elderly patients. The medicine may be worse than the disease // *BMJ.* – 1995. – No. 310. – P. 817–818
- 9 Ostensen M. Cartilage changes in arthritis do non-steroidal antiphlogistics have positive or negative effects? // *Tidsskrnor Laegeforen.* – 1991. – No 111. – P. 838–840
- 10 Kahan A., Leu P.L., Salin A. Prospective randomized study comparing the medicoeconomic benefits of Hylan G-F 20 vs. Conventional treatment in knee osteoarthritis // *Joint Bone Spine.* – 2003. – Vol. 70(4). – P. 276–281. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.S1297-319X%2803%2900043-5>
- 11 Bellamy N., Campbell J., Robinson V. et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2005. – Vol. 2:CD005321
- 12 Haskall V.C., Laurent T.C. Hyaluronan structure and physical properties. 1997. www.glycoforum.gr.jp.science/hyaluronan/HAO1/HAO1E.html
- 13 Gahl L.B., Dahl I.M.S., Engstrom A., Granath K. Concentration and molecular weight of sodium hyaluronate in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and other arthropathies // *Ann Rheum Dis.* – 1985. – Vol. 44(12). – P. 817–822
- 14 Haskall V.C., Laurent T.C. Hyaluronan structure and physical properties. 1997. www.glycoforum.gr.jp.science/hyaluronan/HAO1/HAO1E.html
- 15 Balazs E.A., Denlinger J.L. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis // *J Rheum.* – 1993. – No. 39. – P. 3-9

- 16 Brown T., Laurent U. Turnover of hyaluronan in synovial joints: elimination of labeled hyaluronan from the knee joint of rabbit // *Exp Physiol.* – 1991. – Vol. 76(1). – P. 125-134
- 17 McCabe C., Claxton K., Culyer A.J. The NICE cost-effectiveness threshold: what it is and what that means // *Pharmaco economics.* – 2008. – Vol. 26(9). – P. 733-744
- 18 Bellamy N. WOMAC Osteoarthritis Index User Guide. Version V. Brisbane, Australia 2002
- 19 Pham T., van der Heijde D., Altman R.D. et al. OMER-ACTOARSI initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited // *Osteoarthr Cartilage.* – 2004. – No. 12. – P. 389-399
- 20 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
- 21 Колбин А.С., Вилюм И.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А. Анализ медицинских технологий лечения остеоартроза коленных суставов гиалуроновой кислотой // *Качественная клиническая практика.* – 2014. – №1. – С. 40-56
- 22 Kotz R., Kolarz G. Intra-articular hyaluronic acid: Duration of effect and results of repeated treatment cycles // *Am J Orthop.* – 1999. – Vol. 28(11 suppl). – P. 5-7
- 23 Adams M.E., Atkinson M.H., Lussier A.J. et al. The role of viscosupplementation with Hylan G-F 20 (Synvisc) in the treatment of osteoarthritis of the knee: a Canadian multicenter trial comparing Hylan G-F 20 alone, Hylan G-F 20 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and NSAID alone // *Osteoarthritis Cartilage.* – 1995. – Vol. 3(4). – P. 213-225
- 24 Caborn D., Rush J.L., Lanzer W. et al. A randomized single blind comparison of the efficacy and tolerability of Hylan G-F 20 and triamcinolonehexacetonide in patients with osteoarthritis of the knee // *J Rheumatol.* – 2004. – No. 31. – P. 333-343
- 25 Waddell D.D., Bricker C. Total knee replacement delayed with Hylan G-F 20 use in patients with grade IV osteoarthritis // *JMPC.* – 2007. – No. 13. – P. 113-121
- 26 Krockner D., Matziolis G., Tuischer J. et al. Reduction of arthrosis associated knee pain through a single intra-articular injection of synthetic hyaluronic acid // *Zeitschrift für Rheumatologie.* – 2006. – Vol. 65 (4). – P. 327-331
- 27 Skwara S. Changes of gait patterns and muscle activity after intraarticular treatment of patients with osteoarthritis of the knee: A prospective, randomised, double blind study // *Knee.* – 2009. – Vol. 16 (6). – P. 466-472
- 28 Román J.A., Chismol J., Morales M., Donderis J.L. Intra-articular treatment with Hyaluronic Acid. Comparative study of Hyalgan and Adant // *Clin Rheumatol.* – 2000. – No. 19. – P. 204-206
- 29 Caborn D., Rush J.L., Lanzer W. et al. A randomized single blind comparison of the efficacy and tolerability of Hylan G-F-20 and triamcinolone hexaacetonide in patients with osteoarthritis of the knee // *J Rheumatol.* – 2004. – Vol. 31(2). – P. 333-343
- 30 Watson M., Brookes S.T., Faulkner A. et al. WITHDRAWN: Non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for treating osteoarthritis of the knee // *The Cochrane database of systematic reviews.* – 2007. – Vol. 1:CD000142
- 31 Caldwell J.R. Intra-articular corticosteroids. Guide to selection and indications for use // *Drugs.* – 1996. – No. 52. – P. 507-514
- 32 Cubukcu D., Ardic F., Karabulut N., Topuz O. Hylan G-F 20 efficacy on articular cartilage quality in patients with knee osteoarthritis: clinical and MRI assessment // *Clin. Rheumatol.* – 2005. – Vol. 24(4). – P. 336-341
- 33 Scale D., Wobig M., Wolpert W. Viscosupplementation of osteoarthritis knees with hyalgan: A treatment schedule study // *Curr Ther Res.* – 1994. – No. 55. – P. 220-232
- 34 Wobig M., Dickhut A., Maier R., Vetter G. Viscosupplementation with HylanG-F 20: a 26-week controlled trial on efficacy and safety in the osteoarthritic knee // *Clin Ther.* – 1998. – Vol. 20(3). – P. 410-423. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2FS0149-2918%2898%2980052-0>
- 35 Chevalier X., Jerosch J., Goupille P. et al. Single, intra-articular treatment with 6 ml Hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomised, multicenter, double-blind, placebo controlled trial // *Ann Rheum Dis.* – 2010. – Vol. 69(1). – P. 113-119. DOI: [10.1136/ard.2008.094623](http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.094623)
- 36 Conrozier T., Jerosch J., Beks P. et al. Prospective, multicentre, randomized evaluation of the safety and efficacy of five dosing regimens of viscosupplementation with Hylan G-F 20 in patients with symptomatic tibio-femoral osteoarthritis: a pilot study // *Arch Orthop Trauma Surg.* – 2009. – Vol. 129(3). – P. 417-423. doi: [10.1007/s00402-008-0601-2](http://dx.doi.org/10.1007/s00402-008-0601-2)
- 37 Karlsson J., Sjögren L.S., Lohmander L.S. Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis. A controlled, randomized, double-blind, parallel-design multicentre study // *Rheumatology (Oxford).* – 2002. – Vol. 41(11). – P. 1240-1248
- 38 Kotevoglu N., Iyibozkurt P.C, Hiz O., Toktas H., Kuran B. A prospective randomized controlled clinical trial comparing the efficacy of different molecular weight hyaluronan solutions in the treatment of knee osteoarthritis // *Rheumatol Int.* – 2006. – Vol. 26(4). – P. 325-330. Epub 2005 Jun 15
- 39 Jüni P., Reichenbach S., Trelle S. Swiss Viscosupplementation Trial Group. Efficacy and safety of intraarticular Hylan or hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56(11). – P. 3610-3619
- 40 Karatosun V., Unver B., Gocen Z., Sen A. Comparison of two hyaluronan drugs in patients with advanced osteoarthritis of the knee. A prospective, randomized, double-blind study with long term follow-up // *Clin Exp Rheumatol.* – 2005. – Vol. 23(2). – P. 213-218
- 41 Raman R., Duta A., Day N. et al. Efficacy of Hylan G-F 20 and Sodium Hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee – a prospective randomized clinical trial // *Knee.* – 2008. – No. 15. – P. 318-324. DOI: [10.1016/j.knee.2008.02.012](http://dx.doi.org/10.1016/j.knee.2008.02.012). Epub 2008 Apr 21
- 42 Wobig M., Bach G., Beks P. et al. The role of elastoviscosity in the efficacy of Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a comparison of Hylan G-F 20 and a lowermolecular-weight hyaluronan // *Clin Ther.* – 1999. – No. 21. – P. 1549-1562. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2FS0149-2918%2800%2980010-7>
- 43 Atamaz F., Kirazli Y., Akkoc Y. A comparison of two different intra-articular hyaluronan drugs and physical therapy

in the management of knee osteoarthritis // *Rheumatol Int.* – 2006. – Vol. 26(10). – P. 873–878

44 Bellamy N., Campbell J., Robinson V., Gee T., Bourne R., Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2006. – Vol. 19(2):CD005321

45 Campbell J., Bellamy N., Gee T. Differences between systematic reviews/ meta-analyses of hyaluronic acid/hyaluronan/Hylan in osteoarthritis of the knee // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2007. – Vol. 15(12). – P. 1424–1436

46 Bellamy N., Campbell J., Robinson V., Gee T., Bourne R., Wells G. Visco supplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2006. – Vol. 2:CD005321

47 Raynauld J.P., Torrance G.W., Band P.A. et al. Canadian Knee OA Study Group. A prospective, randomized, pragmatic, health outcomes trial evaluating the incorporation of Hylan G-F 20 into to treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (Part1 of 2): clinical results // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2002. – Vol. 10(7). – P. 506–517

48 Yustin D., Kryshtalskyj B., Galea A. Use of Hylan G-F 20 for Viscosupplementation of the temporomandibular joint for the management of osteoarthritis: a case report // *J Orofac Pain.* – 1995. – Vol. 9(4). – P. 375–379

49 Dickson D.J., Hsieh G. A double blind, placebo-controlled comparison of Hylan G-F-20 against diclofenac in knee OA // *J Clin Res.* – 2001. – No. 4. – P. 41–52

50 Leopold S.S., Redd B.B., Warme W.J., Wehrle P.A., Pettis P.D., Shott S. Corticosteroid compared with hyaluronic acid injections for the treatment of osteoarthritis of the knee. A prospective, randomized trial // *J Bone Joint Surg Am.* – 2003. – Vol. 85A(7). – P. 1197–1203

51 Vaquerizo V. Comparison of Intra-Articular Injections of Plasma Rich in Growth Factors (PRGF-Endoret) Versus Durolane Hyaluronic Acid in the Treatment of Patients with Symptomatic Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. *Arthroscopy // J Arthroscop Related Surgery.* – 2013. – Vol. 29(10). – P. 1635-1643

52 Bjordal J.M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomized placebo controlled trials // *BMJ.* – 2004. – No. 329. – P. 1317

53 Bell M., Fallaha M., Lenczner E. et al. Viscosupplementation with Hylan G-F 20 in total knee replacement candidates: an effective pain management therapy that may delay surgery // *Osteoarthr Cartilage.* – 1999. – Vol. 7(Suppl A). – P. 30-31

54 American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS). Treatment of osteoarthritis of the knee. 2nded. Summary of Recommendations. Rosemount, IL: AAOS; 2013

55 Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Кириенко А.И., Андрияшкин А.В. Фармакоэпидемиологическая и клинико-экономическая оценка профилактики венозных тромбозомболических осложнений (реальная практика назначений) // *Качественная клиническая практика.* – 2013. – №2. – С. 2-17

56 Buechel F.F. The infected total knee arthroplasty: just when you thought it was over // *J Arthroplasty.* – 2004. – Vol.19(Suppl 1). – P. 51-5

57 Segawa H., Tsukayama D.T., Kyle R.F. et al. Infection after total knee arthroplasty. A retrospective study of the treat-

ment of eighty-one infections // *J Bone Joint Surg Am.* – 1999. – No 81. – A.1434-1445

58 Turajane T., Amphansap T., Labpiboonpong V. et al. Total knee replacement following repeated cycles of intra-articular sodium hyaluronate (500-730 Kda) in failed conservative treatment of knee osteoarthritis: a 54-month follow-up // *J Med AssocThai.* – 2009. – Vol. 92 (Suppl 6). – P. 63-68

REFERENCES

1 Brooks PM. Impact of osteoarthritis on individuals and society: how much disability? Social consequences and health economic implications. *Curr Opin Rheumatol.* 2002;14(5):573-7

2 Bijlma JWJ. EULAR Compendium on Rheumatic Disease. *BMJ.* 2009:824

3 Brandt KD. Diagnosis and nonsurgical management of osteoarthritis. Professional Communication. New York: Williams and Wilkins; 2000. P. 304

4 Fautrel B, Hilliquin P, Rozenberg S. et al. Impact of osteoarthritis: results of nationwide survey of 10000 patients consulting for OA. *Joint Bone Spine.* 2005;72(3):235-40

5 Felson DT. Osteoarthritis of the knee. *N. Engl. J. Med.* 2006;354(8):841-8

6 Breivik H, Collett B, Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain.* 2006;10(4):287–333. Epub 2005 Aug 10. DOI:http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ejpain.2005.06.009.

7 Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III. Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthr Cartil.* 2010;18:476-99

8 Bateman DN, Kennedy JG. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and elderly patients. The medicine may be worse than the disease. *BMJ.* 1995;310:817-8

9 Ostensen M. Cartilage changes in arthritis do non-steroidal antiphlogistics have positive or negative effects? *Tidsskrnor Laegeforen.* 1991;111:838-40

10 Kahan A, Leu PL, Salin A. Prospective randomized study comparing the medicoeconomic benefits of HylanG-F-20 vs. Conventional treatment in knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine.* 2003;70(4):276-81 DOI:http://dx.doi.org/10.1016%2F%319X%2803%2900043-5.

11 Bellamy N, Campbell J, Robinson V. et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2:CD005321.

12 Haskall VC, Laurent TC. Hyaluronan structure and physical properties. 1997. Available from: //www.glycoforum.gr.jp.scince/hyaluronan/ HAO1/HAO1E.html

13 Gahl LB, Dahl IMS, Engstrom A, Granath K. Concentration and molecular weight of sodium hyaluronate in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and other arthropathies. *Ann Rheum Dis.*1985;44(12):817-22

14 Haskall VC, Laurent TC. Hyaluronan structure and physical properties. 1997. Available from: //www.glycoforum.gr.jp.scince/hyaluronan/ HAO1/HAO1E.html

15 Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheum.* 1993;39:3-9

16 Brown T, Laurent U. Turnover of hyaluronan in synovial joints: elimination of labeled hyaluronan from the knee joint of rabbit. *Exp Physiol.* 1991;76(1):125-34

- 17 McCabe C, Claxton K, Culyer AJ. The NICE cost-effectiveness threshold: what it is and what that means. *Pharmaco economics*. 2008;26(9):733-44
- 18 Bellamy N. WOMAC Osteoarthritis Index User Guide. Version V. Brisbane, Australia; 2002
- 19 Pham T, van der Heijde D, Altman RD. et al. OMERAC-TOARSI initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. *Osteoarthr Cartilage*. 2004;12:389-99
- 20 Weinstein MC, 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;6(1):9-17
- 21 Kolbin AS, Vilyum IA, Balykin YE, Proskurin MA. Analysis of medical technology treatment of osteoarthritis of the knee with hyaluronic acid. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good clinical practice*. 2014;1:40-56 (In Russ.)
- 22 Kotz R, Kolarz G. Intra-articular hyaluronic acid: Duration of effect and results of repeated treatment cycles. *Am J Orthop*. 1999;28(11 suppl):5-7
- 23 Adams ME, Atkinson MH, Lussier AJ. et al. The role of viscosupplementation with Hylan G-F 20 (Synvisc) in the treatment of osteoarthritis of the knee: a Canadian multicenter trial comparing Hylan G-F 20 alone, Hylan G-F 20 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and NSAID alone. *Osteoarthritis Cartilage*. 1995;3(4):213-25
- 24 Caborn D, Rush JL, Lanzer W. et al. A randomized single blind comparison of the efficacy and tolerability of Hylan G-F 20 and triancinolonehexacetonide in patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2004;31:333-43
- 25 Waddell DD, Bricker C. Total knee replacement delayed with Hylan G-F 20 use in patients with grade IV osteoarthritis. *JMPC*. 2007;13:113-21
- 26 Krockner D, Matziolis G, Tuischer J. et al. Reduction of arthrosis associated knee pain through a single intra-articular injection of synthetic hyaluronic acid. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2006;65(4):327-31
- 27 Skwara S. Changes of gait patterns and muscle activity after intraarticular treatment of patients with osteoarthritis of the knee: A prospective, randomised, double blind study. *Knee*. 2009;16(6):466-72
- 28 Román JA, Chismol J, Morales M, Donderis JL. Intra-articular treatment with Hyaluronic Acid. Comparative study of Hyalgan and Adant. *Clin Rheumatol*. 2000;19: 204-6
- 29 Caborn D, Rush JL, Lanzer W. et al. A randomized single blind comparison of the efficacy and tolerability of Hylan G-F-20 and triamcinolone hexaacetonide in patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2004;31(2):333-43
- 30 Watson M, Brookes ST, Faulkner A. et al. WITHDRAWN: Non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for treating osteoarthritis of the knee. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007;1:CD000142
- 31 Caldwell JR. Intra-articular corticosteroids. Guide to selection and indications for use. *Drugs*. 1996;52:507-14
- 32 Cubukcu D, Ardic F, Karabulut N, Topuz O. Hylan G-F 20 efficacy on articular cartilage quality in patients with knee osteoarthritis: clinical and MRI assessment. *Clin Rheumatol*. 2005;24(4):336-41.
- 33 Scale D, Wobig M, Wolpert W. Viscosupplementation of osteoarthritis knees with hyalgan: A treatment schedule study. *Curr Ther Res*. 1994;55:220-32
- 34 Wobig M, Dickhut A, Maier R, Vetter G. Viscosupplementation with Hylan G-F 20: a 26-week controlled trial on efficacy and safety in the osteoarthritic knee. *Clin Ther*. 1998;20(3):410-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2FS0149-2918%2898%2980052-0>.
- 35 Chevalier X, Jerosch J, Goupille P. et al. Single, intra-articular treatment with 6 ml Hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomised, multicenter, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):113-9. DOI: 10.1136/ard.2008.094623
- 36 Conrozier T, Jerosch J, Beks P. et al. Prospective, multicentre, randomized evaluation of the safety and efficacy of five dosing regimens of viscosupplementation with Hylan G-F 20 in patients with symptomatic tibio-femoral osteoarthritis: a pilot study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2009;129(3):417-23. doi: 10.1007/s00402-008-0601-2.
- 37 Karlsson J, Sjögren LS, Lohmander LS. Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis. A controlled, randomized, double-blind, parallel-design multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(11):1240-8
- 38 Kotevoglu N, Iyibozkurt PC, Hiz O, Toktas H, Kuran B. A prospective randomized controlled clinical trial comparing the efficacy of different molecular weight hyaluronan solutions in the treatment of knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2006;26(4):325-30.
- 39 Jüni P, Reichenbach S, Trelle S. Swiss Viscosupplementation Trial Group. Efficacy and safety of intraarticular Hylan or hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2007;56(11):3610-9
- 40 Karatosun V, Unver B, Gocen Z, Sen A. Comparison of two hyaluronan drugs in patients with advanced osteoarthritis of the knee. A prospective, randomized, double-blind study with long term follow-up. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(2):213-8
- 41 Raman R, Duta A, Day N. et al. Efficacy of Hylan G-F 20 and Sodium Hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee – a prospective randomized clinical trial. *Knee*. 2008;15:318-24. DOI: 10.1016/j.knee.2008.02.012. Epub 2008 Apr 21.
- 42 Wobig M, Bach G, Beks P. et al. The role of elastoviscosity in the efficacy of Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a comparison of Hylan G-F 20 and a lowermolecular-weight hyaluronan. *Clin Ther*. 1999;21:1549-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2FS0149-2918%2800%2980010-7>.
- 43 Atamaz F, Kirazli Y, Akkoc Y. A comparison of two different intra-articular hyaluronan drugs and physical therapy in the management of knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2006;26(10):873-8.
- 44 Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;19(2):CD005321.
- 45 Campbell J, Bellamy N, Gee T. Differences between systematic reviews/ meta-analyses of hyaluronic acid/hyaluronan/ Hylan in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15(12):1424-36
- 46 Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2:CD005321
- 47 Raynauld JP, Torrance GW, Band PA. et al. Canadian Knee OA Study Group. A prospective, randomized, pragmatic,

health outcomes trial evaluating the incorporation of Hylan G-F 20 into to treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (Part 1 of 2): clinical results. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002;10(7):506–17

48 Yustin D, Kryshtalskyj B, Galea A. Use of Hylan G-F 20 for Viscosupplementation of the temporomandibular joint for the management of osteoarthritis: a case report. *J Orofac Pain*. 1995;9(4):375–9

49 Dickson DJ, Hosie G. A double blind, placebo-controlled comparison of Hylan G-F-20 against diclofenac in knee OA. *J Clin Res*. 2001;4:41–52

50 Leopold SS, Redd BB, Warne WJ, Wehrle PA, Pettis PD, Shott S. Corticosteroid compared with hyaluronic acid injections for the treatment of osteoarthritis of the knee. A prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85A(7):1197–203

51 Vaquerizo V. Comparison of Intra-Articular Injections of Plasma Rich in Growth Factors (PRGF-Endoret) Versus Durolane Hyaluronic Acid in the Treatment of Patients with Symptomatic Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. *Arthroscopy. J Arthroscop Related Surgery*. 2013;29(10):1635–43

52 Bjordal JM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomized placebo controlled trials. *BMJ*. 2004;329:1317

53 Bell M, Fallaha M, Lenczner E. et al. Viscosupplementation with Hylan G-F 20 in total knee replacement candidates: an effective pain management therapy that may delay surgery. *Osteoarthr Cartilage*. 1999;7(Suppl A):30–1

54 American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS). Treatment of osteoarthritis of the knee. 2nded. Summary of Recommendations. Rosemount, IL: AAOS; 2013

55 Belousov DY, Afanasyeva EV, Kirienko AI, Andriyashkin AV. Pharmacoepidemiological and clinical and economic evaluation of prevention of venous thromboembolic events (the actual practice of appointments). *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good clinical practice*. 2013;2:2–17 (In Russ.)

56 Buechel FF. The infected total knee arthroplasty: just when you thought it was over. *J Arthroplasty*. 2004;19(Suppl 1):51–5

57 Segawa H, Tsukayama DT, Kyle RF. et al. Infection after total knee arthroplasty. A retrospective study of the treatment of eighty-one infections. *J Bone Joint Surg Am*. 1999;81:A.1434–1445

58 Turajane T, Amphansap T, Labpiboonpong V. et al. Total knee replacement following repeated cycles of intra-articular sodium hyaluronate (500–730 Kda) in failed conservative treatment of knee osteoarthritis: a 54-month follow-up. *J Med Assoc Thai*. 2009;92(Suppl 6):63–8

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

А. КОСТЮК, Ө. ӘЛМАДИЕВА, А. АҚАНОВ

Денсаулық сақтау технологияларын бағалау жөніндегі агенттік

АУЫРСЫНАТЫН ПАЦИЕНТТЕРДІ ЕМДЕГЕНДЕ ЖӘНЕ ОСТЕАРТРОЗ КЕЗІНДЕ ҚОЗҒАЛЫСТЫҢ ШЕКТЕЛУІ ЖАҒДАЙЫНДА ГИЛАН G-F 20 ПАЙДАЛАНУДЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЖӘНЕ ЭКОНОМИКАЛЫҚ ТИІМДІЛІГІ

Зерттеу Санофи компаниясының демеушілігімен жүргізілген. Редакторлық қолдауды көрсетуші Крокус Медикал БВ компаниясының Нидерланды) өкілі, қаржылық қолдау көрсетуші Санофи компаниясы.

Остеоартроз (ОА) буындардың дегенеративті ауруларының негізгі нозологиялық формасы болып табылады, одан 65 жастағы пациенттердің 70% астамы зардап шегіп, пациенттердің өмір сүру сапасы төмендейді кей жағдайларда ол мүгедектікке алып келеді. Гиалурон қышқылы (ГК) препараттарын буынға салу ОА емдегенде терапияның тиімді әдісі болып табылады. Гилан G-F 20 емдік шаралармен қоса жүргізілгенде ОА кезінде өмір сүру сапасын ұзақ мерзімді келешекте елеулі жақсартуға мүмкіндік бермек.

Зерттеудің мақсаты. ОА кезінде тізе буынын емдегенде қолданыстағы әдістерді алмастыру ретінде Гилан G-F 20 препаратының тиімділігі мен пайдасын бағалау болып табылады, оның ішінде практикада вискозаплементация үшін қолданылатын препараттар бар және/немесе дәстүрлі терапияға қосымша ретіндегі әсерін анықтап байқау болатын.

Зерттеудің міндеті. Вискозаплементацияның клиникалық тиімділігін, оның ішінде пайдалану кезіндегі жағымсыз әсерлерін, ОА бар пациенттердің тізе буыны ауыратындардың жанама әсерлерін бағалау, сонымен қатар шығындардың салдары мен бұл препараттарды Қазақстанда пайдаланудың экономикалық тиімділігін саралау.

Материал және әдістері. Клиникалық тиімділік жөніндегі деректерді іздеу (оның ішінде Medline, EMBASE, Google Academia, Web of Knowledge және басқалары) секілді ірі электронды мәліметтер базасында жүргізілді; жарияланымдар селекциясы көрсеткіштер бойынша орындалды: зерттеу нәтижелері ағылшын, қазақ және орыс тілдерінде 1994 жылдан бастап 2014 жылдың желтоқсан айына дейін жарияланды. Зерттеу барысында 2214 библиографиялық дереккез табылды. Бірінші сатыда толық шолу үшін 415 мақала сұрыпталды. Қорытынды сатыда рецензенттердің өз ара келісімі бойынша клиникалық және экономикалық бағалау жүргізу үшін 62 библиографиялық дерек көзіріктелді, оның мәліметтері негізінде Гилан G-F 20 (Synvisc-One® клиникалық тиімділігі туралы тұтас картина құрастырылды. ОА кезінде тізе буыны ауыратын кезде Гилан G-F 20 пайдаланудың экономикалық тиімділігін анықтау үшін моделдеу пайдаланылды, ол үшін «шешімдер бағанасы» мен "экономикалық тиімділік" әдісі қолданылды, бұл кезде емдеудің баламалы әдістерінің бағасы мен олардың тиімділігі салыстырылды. Марков әдісі Гилан G-F 20 терапиясының алыстатылған нәтижелерін бағалау үшін пайдаланылды.

Нәтижелері және талқылауы. ГК препараттарын буын ішіне салу ОА емдеудегі тиімді әдіс болып табылады, ең алдымен бұл ірі деген буындар үшін оңтайлы, сол арқылы ұзақ мерзімді симптом-модифицирлеуші әсер қамтамасыз етілмек. Әсер ету ұзақтығы ГК препаратының молекулалық ұзақтығына тәуелді, деп топшылаудың себебі бар. Әр түрлі зерттеулердің деректері бар, олар дәлелдеп отырғандай, Гилан G-F 20 (Synvisc-One®) ауруды басады және буынның ұзақ созылмалы ауыру синдромы кезінде тиімді, қозғалу белсенділігі артып, стероидті емес қабынуға қарсы препараттардың (НПВП), кортикостероидті (ГКС) препараттарды буын ішіне салу кезіндегі ықпалы мен салыстырғанда анағұрлым ұзақ мерзімді клиникалық ықпалы болады, тізе буынының шеміршек құрылымын сақтап қалады, эндопротездеу мерзімдерін ығыстырады, ОА емдеуде қайталап пайдаланған кезде сатылы симптом-модифицирлеуші және хондропротекторлы әсерді қамтамасыз етеді. ОА кезінде 2-3 сатыдағы тізе буынын емдеу стратегиясына орай Гилан G-F 20 (Synvisc-One®) пайдалану экономикалық жағынан анағұрлым тиімді болып табылады. НПВП пайдалану, ГКС буын ішіне салу, басқа да ГК препараттарын пайдалану стратегиясымен салыстырғанда, Гилан G-F 20 бюджет қаржысын елеулі үнемдеуге мүмкіндік бермек, – 10,5–26,1 млн. теңге (1000 пациентке қатысты алғанда салыстыру стратегиясына байланысты), сонымен қатар үнемделген ақшаны пациенттер санын қосымша тарту үшін Гилан G-F 20 сатып алуға жұмсауға болады (1000 пациентке орташа алғанда қосымша емделгені ≈ 57). ОА тізе буынының төртінші сатысындағы негізгі симптомтарды түзету

үшін Гилан G-F 20 (Synvisc-One®) қолдану экономикалық жағынан орынды, оның ішінде ұзақ мерзімді келешек үшін де оңтайлы. Бұл стратегияның кеңінен қолданылуы бюджет қаржысын елеулі үнемдеуге мүмкіндік бермек- 177,6 млн. теңгеге дейін (1000 пациентке шаққанда), ал үнемделген қаржы пациенттердің қосымша санына ем жүргізуге мүмкіндік бермек (1000 пациентке шаққанда қосымға емделген ≈ 352 пациент).

Қорытынды. Жүргізілген зерттеу жұмысы маңызды болып табылады және қауіпсіздік мәселелерін, әр түрлі препараттарды пайдаланудың тиімділігі мен экономикалық салдарын насихаттауда аса керек, оның ішінде Гилан G-F 20 вискозапленментация үшін қажеттілігі зерделенген. Гилан G-F 20 (Synvisc-One®) пайдаланудың экономикалық тиімділігі дәлелденген, оны Қазақстан денсаулық сақтау саласында пайдалану мүмкінді, бұл болашақта ОА емдеу секілді елеулі әлеуметтік-экономикалық проблеманы шешуге мүмкіндік бермек.

Негізгі сөздер: Гилан G-F 20 (Synvisc-One®), остеоартроз, гиалуронқышқылы, клиникалық тиімділігі, экономикалық тиімділігі, вискозапленментация.

SUMMARY

A. KOSTYUK, A. ALMADIYEVA, A. AKANOV

Kazakh Agency for Health Technology Assessment

CLINICAL AND ECONOMIC EFFECTIVENESS USING OF HYLAN G-F 20 FOR MANAGEMENT OF PATIENTS WITH PAIN AND LIMITED MOBILITY IN OSTEOARTHRITIS

The study was sponsored by Sanofi. Editorial assistance was provided by representative of Crocus Medical BV (The Netherlands) and was funded by Sanofi.

Osteoarthritis (OA) is the main nosological form of degenerative joint disease that affects over 70% of patients aged 65 years leading to a reduction in the quality of life of patients, up to the disability. Intra-articular administration of hyaluronic acid drugs (HA) is an efficient method of OA therapy. Hylan G-F 20 in combination with OA treatment activities helps to significantly improve patients' quality of life in a long-term perspective. The purpose of this study was to assess the effectiveness and cost-effectiveness of Hylan G-F 20 as a substitute for existing treatments for pain due to OA of the knee, including existing in practice viscosupplementation devices, and/or as an adjunct to conventional therapy.

The study objectives were. To evaluate the clinical efficacy of viscosupplementation, side effects arising from their use, including in patients with OA of the knee, as well as the effects of the costs and cost-effectiveness of this product in Kazakhstan.

Material and methods. Data Search by clinical efficacy was performed in the major electronic databases (including Medline, EMBASE, Google Academia, Web of Knowledge, and others); selection of publications was carried out according to the criteria: results of the study were published in English, Kazakh or Russian languages from 1994 to December 2014. In the study, 2214

bibliographic sources were identified. At the first stage, overall 415 articles were selected for complete review. At the final stage based on the mutual consent of the reviewers, 62 bibliographical sources were selected for conduction of clinical and economic evaluation; holistic picture of the clinical efficacy of Hylan G-F 20 (Synvisc-One®) was compiled on basis of these data. The economic advisability of the use of Hylan G-F-20 in knee joint OA has been estimated by means of simulation with the decision tree construction and the use of the "cost-effectiveness" method, which compares the cost of alternative treatment methods and their effectiveness. The Markov model was used in order to estimate the far outcomes of Hylan G-F 20 therapy.

Results and discussion. The intra-articular administration of HA drugs is an efficient method of OA therapy, primarily for larger joints, providing a long-term symptom-modifying effect. There is a reason to believe that the effect duration depends on the MM (molecular mass) of the HA drug. There are data from various studies proving that Hylan G-F 20 (Synvisc-One®) relieves pain and is effective for the long-term chronic joint pain syndrome, increases the movement activity, has a greater and a larger long-term clinical effectiveness as compared with the efficacy of NSAIDs, the intra-articular administration of glucocorticoid drugs, the intra-articular administration of other HA drugs, retains the cartilaginous structure of the knee joint, postpones the terms of endoprosthesis, is effective and safe in repeated use in OA treatment, providing a slow symptom-modifying and a chondroprotective effect. The strategy of treatment of knee joint OA, 2-3 stages, using Hylan G-F 20 (Synvisc-One®) is the most cost effective. In comparison with the strategy of using NSAIDs, intra-articular glucocorticosteroids and other HA drugs, the use of Hylan G-F 20 helps to save significant budget funds – 10.5–26.1 mln. tenge (depending on the comparison strategy for every 1,000 patients), while the saved money allows to use Hylan G-F 20 for an additional number of patients(≈57 additional treated on average per 1000 patients). The use of Hylan G-F 20 (Synvisc-One®) for correcting the basic symptoms of knee joint OA of the four stage is economically feasible, including in the long-term perspective. A widespread use of this strategy allows saving significant budget funds – up to 177.6 mln. tenge (per 1,000 patients), and the saved money allows to treat an additional number of patients(≈352 additional treated on average per 1000 patients).

Conclusion. Conducted research is important and necessary to illuminate the issues of safety, effectiveness and economic implications of the use of various drugs, including Hylan G-F 20 for viscosupplementation, including proved economic efficiency with the ability to use in Kazakhstan health care system, which will allow in the near future to solve the serious social and economic problem of OA treatment.

Key words: Hylan G-F 20 (Synvisc-One®), osteoarthritis, hyaluronic acid, clinical efficacy, the economic feasibility, viscosupplementation.

Высказанные в данной статье выводы, мнения или рекомендации отображают точку зрения авторов статьи и могут не совпадать с мнением ТОО «Санofi-Авентис Казахстан» и редакции журнала Медицина. Данная статья не должна рассматриваться как рекомендация к использованию каких-либо лекарственных препаратов или методов лечения.

Для ссылки: Костюк А., Альмадиева А., Аканов А. Клиническая и экономическая эффективность использования Гилан G-F 20 при ведении пациентов с болями и ограничением подвижности при остеоартрозе // *Medicine (Almaty)*. – 2016. – No 9 (171). – P. 56-72

Статья поступила в редакцию 07.09.2016 г.

Статья принята в печать 16.09.2016 г.