



*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития Республики
Казахстан*

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 264 от 5 ноября 2018 г.

1 из 19

Отчет оценки медицинской технологии

В рамках исполнения протокольного поручения по итогам Межведомственной комиссии по изучению эффективности опиоидно-заместительной терапии под председательством Министра здравоохранения Республики Казахстан Биртанова Е.А. от 27 июня 2018 года настоящим произведена оценка медицинской технологии «Поддерживающая заместительная терапия (метадон)» с целью анализа наличия доказанной клинической и экономической эффективности.

Объект исследования: Клиническая эффективность, безопасность и экономическая эффективность препарата метадон в качестве поддерживающей заместительной терапии у лиц с опиоидной зависимостью.

Описание проблемы здравоохранения

Опиоиды – это группа психоактивных веществ, добываемых из мака, включая опиум, морфин и кодеин. Термин «опиаты» также применяют к группе полусинтетических и синтетических наркотиков с аналогичными свойствами¹.

Героин и другие опиоиды являются сильнодействующими наркотиками вызывающими сильнейшую зависимость. Прекратить прием наркотиков зачастую невозможно из-за сильнейшего синдрома отмены.

Опиоиды обычно употребляют с помощью инъекций или ингаляций путем вдыхания паров, получаемых при нагревании. Регулярное употребление опиоидов вызывает физическую и психологическую зависимость. Опиоидная зависимость является хроническим, рецидивирующим ремитирующим состоянием, имеющим физические, психологические и социальные проблемы, обычно

¹ World Health Organization. WHO/UNODC/UNAIDS Position Paper. Substitution maintenance therapy in the management of opioid dependence and HIV/AIDS prevention. Geneva: World Health Organization; 2004.



*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития Республики
Казахстан*

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 264 от 5 ноября 2018 г.

2 из 19

Отчет оценки медицинской технологии

характеризующимся потерей контроля над употреблением наркотиков и невозможностью самостоятельно побороть зависимость.

Опиоид-зависимые лица употребляющие наркотики (ЛУН) составляют относительно небольшого процента в генеральной популяции (менее 1% лиц в возрасте старше 15 лет), однако регулярное и постоянное употребление героина является серьезнейшей проблемой во всем мире.


Наркотическая зависимость может привести к многочисленным негативным последствиям, таким как передозировка, повышенный риск заражения инфекционными заболеваниями (СПИД, ВГС), разрушение семьи, потеря работы и криминальная деятельность. Опиоидная зависимость ассоциирована с высокими показателями смертности в 10-20 раз превышающими таковые в соответствующих по поло-возрастному составу группах лиц не употребляющих наркотики, тем не менее, отмечается снижение данного показателя в последние годы. Лица, употребляющие наркотики, сталкиваются с такими проблемами, как нарушение сна, потеря веса, боль в груди.

Диагноз зависимости согласно DSM (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders) выставляется в случае неадекватного употребления психоактивных веществ в течение года, что приводит к клинически значимым нарушениям или дистрессу².

Этиология опиоидной зависимости носит мульти факториальный характер. Мотивацией для приема наркотиков могут быть биологические, психологические, социальные и экономические факторы. Наиболее уязвимыми являются молодые люди в возрасте до 20 лет. Сформировавшись однажды, опиоидная зависимость длится десятилетиями³.

² American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorder. Washington, DC: APA; 1994.

³ National Consensus Development Panel on Effective Medical Treatment of Opiate Addiction. Effective medical treatment of opiate addiction. JAMA 1998;280:1936-43.

	<p align="center">РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан</p>	
	<p align="center">Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий</p>	
<p>Отдел оценки медицинских технологий</p>	<p align="center"><i>Номер экспертизы и дата</i></p>	<p align="center"><i>Страница</i></p>
	<p align="center">№ 264 от 5 ноября 2018 г.</p>	<p align="center">3 из 19</p>
<p align="center">Отчет оценки медицинской технологии</p>		

Эпидемиология


По некоторым данным в конце прошлого столетия в мире насчитывалось около 185 миллионов человек, употребляющих наркотические вещества, что составляло 3,1% человечества. Казахстан в силу географического расположения является страной, играющей значительную роль в транзите нелегальных наркотических веществ, преимущественно из Афганистана в Россию и страны Европы. Высокая прибыльность продажи наркотиков (500%) привела к устойчивому росту незаконного оборота наркотических средств в Казахстане. Согласно данным отчета «Drug situation and drug policy» (Шингин и Федорова, 2014) в Казахстане в 2013 году насчитывалось 39498 зарегистрированных лиц страдающих наркоманией (45,7% употребляли героин), из которых 2995 женщин и 1724 детей. Наибольшее количество ЛУН наблюдалось в городах Караганда, Павлодар и Алматы. Среди общего числа ЛУН употребляющих инъекционные препараты насчитывалось 24,5%. Авторами подчеркивается, что реальные данные о распространенности наркомании гораздо выше и по некоторым данным в 2013 году в Казахстане проживало 116 840 ЛУН, что в 3,5 раз больше официальных статистических данных.

Средний возраст лиц впервые начавших употреблять наркотики составляет 22,6 лет (медиана 20,1 лет). Более половины ЛУН начинают употреблять психоактивные вещества до достижения 25 лет. Что касается этнических особенностей то по официальным данным каждый второй зарегистрированный пациент - русский, каждый третий – казах.

Бремя болезни

Опиоидная зависимость приводит к значительным последствиям, включая:

- Рост смертности. Было подсчитано, что риск смерти среди героин-зависимых лиц в 12 раз выше чем для лиц того же возраста и пола в основной

	<p align="center">РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан</p>	
	<p align="center">Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий</p>	
<p>Отдел оценки медицинских технологий</p>	<p align="center"><i>Номер экспертизы и дата</i></p>	<p align="center"><i>Страница</i></p>
	<p align="center">№ 264 от 5 ноября 2018 г.</p>	<p align="center">4 из 19</p>
<p align="center">Отчет оценки медицинской технологии</p>		

популяции.⁴ В Казахстане в 2013 году 31,6% из числа зарегистрированных ЛУН скончалось в результате передозировки;

- Рост распространённости вирусных заболеваний передающихся через кровь, таких как ВИЧ, ВГВ, ВГС. По некоторым данным, 35% ЛУН являются носителями или инфицированными ВИЧ и ВГС.^{4,5} Согласно официальной статистике распространённость ВИЧ и гепатита С среди ЛУН в Казахстане составляет 4,8% и 63,1% соответственно.

- Рост распространённости депрессий, тревожных состояний и других психиатрических нарушений, таких как шизофрения и биполярные расстройства. Распространённость шизофрении среди ЛУН в 3 раза выше, чем в генеральной популяции⁶. В Казахстане в 2013 году было зарегистрировано 47 387 человек с впервые выставленным диагнозом «ментальные и поведенческие расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ»;


- Снижение качества жизни и социальная дезориентация. Более двух третей от общего числа ЛУН в Казахстане – безработные. По данным литературы свыше 20% ЛУН являются лицами без определенного места жительства.

- Рост преступности. По некоторым данным 50% всех преступлений прямо или косвенно связаны с наркотиками. В Казахстане по данным правоохранительных органов в 2013 году было зарегистрировано 3 639 преступлений связанных наркотиками, что составило около 1% от общего числа преступлений.

⁴ Oppenheimer E, Tobbutt C, Taylor C, Andrew T. Death and survival in a cohort of heroin addicts from London clinics. *Addiction* 1994;89:1299–308.

⁵ Health Protection Agency. *Infections among injecting drug users in the United Kingdom 2004. An update.* London: Health Protection Scotland, National Public Health Service for Wales, CDSC Northern Ireland, CRDHB and the UASSG; 2005.

⁶ Graham HL, Maslin J, Copello A, Birchwood M, Mueser K, McGovern D, et al. Drug and alcohol problems amongst individuals with severe mental health problems in an inner city area of the UK. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2001;36:448–55.

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан	
	Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий	
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 264 от 5 ноября 2018 г.	5 из 19
Отчет оценки медицинской технологии		

Даже после прекращения употребления психотропных веществ существует высокая вероятность срывов и возврата к употреблению в течение нескольких месяцев.

Лечение опиоидной зависимости

В Казахстане наркологическая помощь включает в себя несколько этапов:

- Первичная профилактика – проводится МЗ РК, при поддержке НПО и социальных институтов, таких как Комиссия по делам несовершеннолетних;
- Первичная наркологическая помощь (добровольная) – проводится МЗ РК в сотрудничестве с медицинскими учреждениями, центром СПИД, НПО, токсикологическими подразделениями и патрульными службами Министерства внутренних дел;
- Амбулаторное лечение, стационарное лечение и реабилитация (добровольная и принудительная по решению Судебных органов) – проводится в подведомственных МЗ РК и МВД РК медицинских учреждениях.
- Антирецидивная и заместительная терапия, осуществляемая в пенитенциарных учреждениях МВД РК при сотрудничестве с центром СПИД, сообществами анонимных алкоголиков, социальными организациями и отделениями детоксикации.

Ниже приведены данные о финансовых затратах на программу медико-социальной реабилитации лиц с зависимостью от употребления психоактивных веществ (Таблица 1) из расчета на одного пациента. Данные предоставлены представителями ICAP at Columbia University в Казахстане.

Мероприятия	Кол-во к/д	Стоимость к/д	Итого
Стационарная помощь			
1 этап - медикаментозная коррекция*	20	8 700	174 000



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития Республики
Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 264 от 5 ноября 2018 г.

6 из 19

Отчет оценки медицинской технологии

2 этап - психотерапия и реабилитация*	60	6 666	399 960
3 этап - социальная реабилитация*	90	8 057	725 130
Амбулаторная помощь			
Консультация психиатра (нарколога)**	6	1 048	6 290
ВСЕГО:			1 305 380

* Фактические данные стоимости за 2017 год

**Утвержденный тариф в рамках ГОБМП

Поддерживающая заместительная терапия

Метадон

Метадон – синтетический агонист μ -опиоидных рецепторов по фармакологической активности схожий с морфином. Согласно инструкции показанием к применению метадона является «поддерживающая заместительная терапия (ПЗТ) при психических и поведенческих расстройствах, вызванных употреблением опиоидов, синдром зависимости». Обычно доза метадона составляет 60-120 мг в день, но иногда доза может быть повышена. Препарат доступен для перорального (таблетки и раствор) и инъекционного применения, однако в данном отчете рассматривается только раствор для приема внутрь.

В среднем период полувыведения метадона составляет 24-36 часов, тем не менее данные сильно разнятся (10-80 часов). Для сравнения, период полувыведения морфина составляет 3 часа. Препарат биотрансформируется главным образом печенью и выводится с мочой и фекалиями.

Метадон начали применять в качестве опиоид-заместительной терапии в связи с его фармакологическим профилем, а именно:

➤ Оральный путь введения позволяет избегать рисков, ассоциированных с инъекциями, длительный период полувыведения позволяет принимать его один раз в сутки.

➤ В свою очередь ежедневный прием позволяет достигать стабильного уровня препарата в крови.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития Республики
Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 264 от 5 ноября 2018 г.

7 из 19

Отчет оценки медицинской технологии

➤ Длительное применение метадона не имеет тяжелых побочных последствий.⁷

➤ У стабилизированных пациентов МЗТ не имеет выраженного наркотического эффекта, наблюдаемого при использовании опиоидов более короткого действия, таких как героин.


Имеются данные о том, что на стадии индукции метадон может приводить к угнетению дыхательной системы. Так, было подсчитано, что риск смерти во время индукция почти в семь раз превышает риск смерти до начала поддерживающего лечения, в связи с чем, рекомендуется тщательно подбирать дозу препарата с целью избегания рисков развития передозировки и интоксикации.

Кроме того, некоторые лекарственные препараты, такие как рифампицин, фенитоин, барбитураты и некоторые противовирусные препараты, используемые для лечения ВИЧ из-за индукции микросомальной функции печени ускоряют выведение метадона из организма. Другие препараты, такие как, например, флувоксамин при заболеваниях печени (вследствие длительного употребления алкоголя или на фоне гепатитов, вызванных ВГС и ВГВ) могут оказать противоположное воздействие, что также необходимо учитывать при корректировке дозы метадона.

Метадон (раствор для приема внутрь) рекомендован NICE (Великобритания) в качестве препарата первого выбора для заместительной терапии опиоидной зависимости как части поддерживающего лечения.⁸ Рекомендуется по возможности совмещать ОЗТ метадоном с физической, социальной и психологической реабилитацией.

⁷ Novick DM, Richman BL, Friedman JM, Friedman JE, Fried C, Wilson JP, et al. The medical status of methadone maintenance patients in treatment for 11–18 years. *Drug Alcohol Depend* 1993;33:235–45.

⁸ NICE. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence. 2007. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta114/chapter/1-Guidance>

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан	
	Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий	
Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№ 264 от 5 ноября 2018 г.	8 из 19
Отчет оценки медицинской технологии		

Препарат включен в перечень жизненно-важных препаратов ВОЗ в качестве препарата рекомендованного к использованию в рамках установленных программ СЗТ и в целях обезболивания у раковых больных.⁹

Бупренорфин

Бупренорфин – частичный агонист μ -опиоидных рецепторов и антагонист к-опиоидных рецепторов с меньшим эйфорическим и седативным эффектом чем героин или метадон¹⁰.

Согласно инструкции показанием к применению бупренорфина является «Болевой синдром высокой интенсивности (после оперативных вмешательств, у онкологических больных, при инфаркте миокарда, почечная колика, ожоги)». В рекомендациях NICE препарат рекомендован в качестве препарата второго (после метадона) выбора для заместительной терапии опиоидной зависимости как части поддерживающего лечения. Препарат назначается в таблетированной форме в стартовой дозе однократно 0,8-4 мг в день. Максимальная суточная доза – 32 мг.

Препарат имеет относительно хороший профиль безопасности по сравнению с метадоном в отношении угнетения дыхательных функций.

Описание предмета исследования

Вмешательство: Поддерживающая заместительная терапия метадоном (МЗТ)

Таргетная популяция: опиоид зависимые взрослые (старше 18 лет)

⁹ WHO Model Lists of Essential Medicines. <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

¹⁰ Lintzeris N, Clark N, Muhleisen P, Ritter A. National clinical guidelines and procedures for the use of buprenorphine in the treatment of heroin dependence. Canberra: Commonwealth of Australia; 2001.



РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития Республики
Казахстан

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 264 от 5 ноября 2018 г.

9 из 19

Отчет оценки медицинской технологии

Компараторы: стратегии лечения без применения метадона, плацебо/отсутствие лечения, ПЗТ бупренорфином.

Стратегия поиска доказательств: систематический поиск систематических обзоров, мета-анализов, исследований экономической эффективности и клинических руководств в базах данных Cochrane, MEDLINE, EMBASE, NICE. При поиске учитывались публикации только на английском языке и с датой публикации не ранее 2000 года.

Ключевые слова для поиска: "methadone", "methadone maintenance therapy", "effectiveness", "mortality", "HIV", "cost-effectiveness"

Сравниваемые исходы: Приверженность к лечению (доля лиц продолжающих лечение), снижение употребления незаконных опиоидов по результатам самооценки и анализов мочи. Побочные эффекты, предотвращение неблагоприятных событий, смертность. Исходы, связанные с ВИЧ (СПИД). Криминальная активность. Другие исходы.

Результаты исследования.

По итогам поиска в исследование было включено 18 систематических обзоров и мета-анализов (Таблица 2). Объединенные результаты по каждому из сравниваемых исходов кратко представлены далее.

Таблица 2. Перечень систематических обзоров и мета-анализов вошедших в исследование.

Исследование	МЗТ против плацебо/отсутствие лечения	БЗТ против плацебо/отсутствие лечения	МЗТ против БЗТ
Prendergast, 2000 ¹¹	✓	×	×

¹¹ Prendergast ML, Podus D, Chang E. Program factors and treatment outcomes in drug dependence treatment: an examination using meta-analysis. Substance Use Misuse 2000;35:1931-65



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития Республики
Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 264 от 5 ноября 2018 г.

10 из 19

Отчет оценки медицинской технологии

Sorensen, 2000 ¹²	✓	×	×
West, 2000 ¹³	✓	✓	✓
van Beusekom, 2001 ¹⁴	✓	×	×
Farre, 2002 ¹⁵	✓	✓	✓
Hopfer, 2002 ¹⁶	✓	×	×
Layson-Wolf, 2002 ¹⁷	✓	✓	✓
Prendergast, 2002 ¹⁸	✓	×	×
Simoens, 2002 ¹⁹	✓	✓	✓
Faggiano, 2003 ²⁰	✓	✓	✓
Johansson, 2003 ²¹	✓	✓	✓
Mattick, 2003 ²²	✓	×	×
Gowing, 2004 ²³	✓	×	×
Mattick, 2005 ²⁴	✓	✓	✓
Simoens, 2005 ²⁵	✓	✓	✓
M Connock, 2007 ²⁶	✓	✓	✓
Ferri M, 2011 ²⁷	✓	✓	✓

¹² Sorensen JL, Copeland AL. Drug abuse treatment as an HIV prevention strategy: a review (DARE structured abstract). *Drug Alcohol Depend* 2000; 59:17-31.

¹³ West SL, O'Neal KK, Graham CW. A meta-analysis comparing the effectiveness of buprenorphine and methadone. *J Subst Abuse* 2000;12:405-14.

¹⁴ Van Beusekom I, Iguchi M. A review of recent advances in knowledge about methadone maintenance treatment. *RAND Europe Report*, 2001; pp. 1-101. URL: <http://www.rand.org/publications/MR/MR1396>. Accessed April 2006.

¹⁵ Farre M, Mas A, Torrens M, Moreno V, Cami J. Retention rate and illicit opioid use during methadone maintenance interventions: a metaanalysis. *Drug Alcohol Depend* 2002;65:283-90.

¹⁶ Hopfer CJ, Khuri, E, Crowley TJ, Hooks S. Adolescent heroin use: a review of the descriptive and treatment literature (DARE structured abstract). *J Subst Abuse Treat* 2002;23:231-7.

¹⁷ Layson-Wolf C, Goode J-V, Small RE. Clinical use of methadone. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2002;16:29-59.

¹⁸ Prendergast ML, Podus D, Chang E, Urada D. The effectiveness of drug abuse treatment: a metaanalysis of comparison group studies. *Drug Alcohol Depend* 2002;67:53-72.

¹⁹ Simoens S, Matheson C, Inkster K, Ludbrook A, Bond C. The effectiveness of treatment for opiate dependent drug users, pp. 1-190. URL: <https://scotland.gov.uk/library5/health/isrem-00.asp>, 2002

²⁰ Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Lemma P. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence [Cochrane review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, Issue 3.

²¹ Johansson BA. Pharmacotherapy for opioid dependence. In Berglund M, Thelander S, Jonsson E, editors. *Treating alcohol and drug abuse: an evidence based review*. Chichester: Wiley; 2003. pp. 465-531.

²² Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence [Cochrane review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, Issue 2.


²³ Gowing L, Farrell M, Bornemann R, Ali R. Substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection [Cochrane review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, Issue 4.

²⁴ Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence [Cochrane review]. *Cochrane Database Syst Rev* Chichester: John Wiley; 2005.

²⁵ Simoens S, Matheson C, Bond C, Inkster K, Ludbrook A. The effectiveness of community maintenance with methadone or buprenorphine for treating opiate dependence. *Br J Gen Pract* 2005;55:139-46.

²⁶ Connock M, Juarez-Garcia A, Jowett S, Frew E, Liu Z, Taylor RJ, et al. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11(9).

²⁷ Ferri M, Davoli M, Perucci CA. Heroin maintenance for chronic heroin-dependent individuals. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 12. Art. No.: CD003410. DOI: 10.1002/14651858.CD003410.pub4.

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан	
	Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий	
Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№ 264 от 5 ноября 2018 г.	11 из 19
Отчет оценки медицинской технологии		

Sordo L., 2017 ²⁸	✓	✓	✓
------------------------------	---	---	---

Приверженность к лечению (доля лиц продолжающих лечение)

МЗТ (20-97 мг/сут. ОР 3.91, 95% ДИ 1.17 до 13.2) не зависимо от дозировки имеет большую эффективность в отношении приверженности к лечению, чем плацебо или отсутствие лечения. Более высокие дозы метадона ассоциированы с большей эффективностью (60-109 мг против 1-39 мг: ОР 1,36, 95% ДИ 1,13 до 1,63).

Снижение употребления незаконных опиоидов.

МЗТ имеет большую эффективность в отношении снижения употребления опиоидов (по данным самооценки) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, при этом имеет место прямая зависимость эффективности метадона от используемой дозы (≥ 50 мг против < 50 мг, ОР 0.82, 95% ДИ 0.72-0.95). Аналогичные результаты были получены и в отношении снижения употребления опиоидов по результатам анализов мочи. Более высокие дозы ассоциировались с большей эффективностью (60-109 мг против 1-39 мг ОР 1.59, 95% ДИ 1.16-2.18)

Побочные эффекты, неблагоприятные события и смертность

По сравнению с плацебо или отсутствием лечения МЗТ ассоциировалась с незначительным снижением рисков развития неблагоприятных событий (ОР 0.59, 95% ДИ 0.33-1.04). По данным мета-анализа Sordo et al, опубликованного в 2017 году МЗТ ассоциирована со снижением смертности на 1000 человек в год в среднем на 25 смертей (95% ДИ 14-36). Авторами приводятся данные о том, что смертность от всех причин при МЗТ против отсутствия лечения составляет 11.3 (95% ДИ 8.4-15.2) против 31.1 (95% ДИ 24.5-53.3).

ВИЧ (СПИД)

²⁸ BMJ 2017; 357:f1550 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f1550>



*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития Республики
Казахстан*

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 264 от 5 ноября 2018 г.

12 из 19

Отчет оценки медицинской технологии

Сравнительно небольшое число систематических обзоров сообщали об исходах лечения МЗТ, связанных с ВИЧ (СПИД). Имеются данные о том, что по сравнению с плацебо или отсутствием лечения МЗТ значительно улучшал ВИЧ-ассоциированные исходы лечения в связи со снижением ВИЧ-рискованного поведения, снижения числа сексуальных партнеров, а также частоты случаев незащищенного секса и сероконверсий.

Криминальная активность

В найденных исследованиях сообщается о том, что уровень криминальной активности при МЗТ несколько ниже, чем при использовании плацебо или отсутствии лечения (средний стандартизованный размер эффекта 0.54-0.70).

Другие исходы

Имеются данные о том, что применение МЗТ у беременных ассоциировано с более высокими уровнями неонатальной смертности по сравнению с отсутствием лечения (3,3% против 1,7%), однако разница была статистически не значимой.

Метадон против бупренорфина

Кокрановский обзор, опубликованный в 2011 году, в котором сравнивались эффективность и безопасность метадона и бупренорфина, показал что оба препарата в качестве ПЗТ обладают схожими профилями эффективности. Кроме того, анализ не выявил существенной разницы в частоте серьезных нежелательных явлений между метадоном и бупренорфином.

Мета-анализ проведенный Sordo et all, опубликованный в 2017 году, показал, что метадон несколько превосходит по эффективности в отношении снижения уровня смертности от всех причин и смертности от передозировки по сравнению с бупренорфином (снижение риска в 3.1 и 2.2 раза соответственно в сравнении с отсутствием терапии).



*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития Республики
Казахстан*

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 264 от 5 ноября 2018 г.

13 из 19

Отчет оценки медицинской технологии

Ограничения. Большинство из РКИ вошедших в систематические обзоры и мета-анализы включенные в наше исследование были проведены в странах с высоким уровнем доходов, таких как США, Австралия и Великобритания.

Затрато-эффективность

Обзор существующих исследований

Было найдено 5 исследований высокого качества посвященных оценке затрато-эффективности МЗТ. В связи с гетерогенностью исследований провести синтез полученных результатов не представлялось возможным, в связи с чем, краткое описание и результаты экономических оценок приведены в таблице 3.

Таблица 3


Исследование	Вид оценки	Перспектива	Результат
Zaric et al., 2000	CUA	Система здравоохранения	\$9,700–17,200 за год жизни \$6,300–10,900 за QALY
Masson et al., 2004	CEA/CUA	Система здравоохранения	\$16,997 за год жизни \$46,217–19.997 за QALY
Sheerin et al., 2004148	CEA	Система здравоохранения	*\$25,035–25,397 за год жизни
Zarkin et al., 2005150	CBA	Общество	Показатель затраты-выгода 37.17
Connock et al., 2007	CUA	Система здравоохранения/ Общество	£13,700 за QALY

*новозеландский доллар

В целом, несмотря на различные подходы к оценке, выбору перспективы и компаратора, авторы исследований делают выводы о затрато-эффективности МЗТ, то есть затраты за 1 добавленный год жизни или год жизни с поправкой на качество не превышали порог готовности платить.

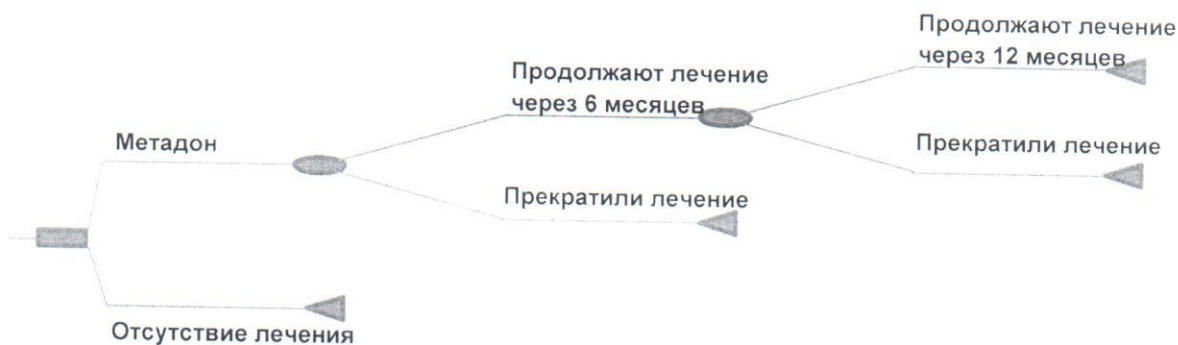
Экономическая оценка

С целью оценки затрато-эффективности МЗТ в условиях Казахстана был проведен анализ эффективности затрат на МЗТ в сравнении с отсутствием

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан	
	Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий	
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 264 от 5 ноября 2018 г.	14 из 19
Отчет оценки медицинской технологии		

лечения с перспективы системы здравоохранения. Для проведения анализа была разработана модель «дерево решений» с использованием Excel (Microsoft 10) и надстройки SimpleDecisionTree_V1.4. Расчеты проводились с временным горизонтом 1 год. (рисунок 1)

Рисунок 1



В модели была учтена вероятность прекращения лечения через 6 и 12 месяцев для чего сначала была построена матрица вероятности перехода пациента с одного уровня на другой. Данные для построения матрицы были взяты из совместного доклада ICAP at Columbia University и CDC об оценке программы опиоидной заместительной терапии в Республике Казахстан, опубликованном в 2012 году.²⁹ (Таблица 4)

Таблица 4

	147	139	Вероятность
Общее количество просмотренных карт	147	139	
Количество пациентов получавших МЗТ продолживших лечение через 6 месяцев	-	123	0,89
Количество пациентов получавших МЗТ продолживших лечение через 12 месяцев	92	-	0,63

²⁹ <http://www.mentalcenter.kz/doc/terapiya/ocenka.pdf>



*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития Республики
Казахстан*

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 264 от 5 ноября 2018 г.

15 из 19

Отчет оценки медицинской технологии

При проведении анализа учитывались только прямые медицинские затраты. Затраты на МЗТ из расчета на 1 пациента в год были предоставлены представителями ICAP at Columbia University в Казахстане. (Таблица 5)

Таблица 5.

Услуги и приобретения	Кратность	Цена	ИТОГО
Специалисты			
Осмотр врач психиатра (нарколога)*	22	1048,28	23062,16
Медсестра (5 минут)**	365	39,3	14344,5
Психолог*	41	943,47	38682,27
Социальный работник*	3	170,47	511,41
Санитарка (5 минут)**	365	25,55	9325,75
Терапевт*	2	879	1758
Инфекционист*	1	972,26	972,26
Фтизиатр*	1	972,26	972,26
Обследования			
Определение суммарных антител к ВИЧ-1,2 и антигена р24 экспресс методом*	2	1490,87	2981,74
Флюорография (2 проекции)*	1	477,06	477,06
ЭКГ*	1	447,6	447,6
ОАК (6 показателей)*	2	623,85	1247,7
ОАМ (6 показателей)*	2	262,99	525,98
Лекарственное обеспечение и ИМН			
Определение наркотических средств и психотропных веществ 5-и компонентным тестом в биологическом материале экспресс методом*	24	1663,73	39929,52
Метадона гидрохлорид, мг***	29200	3,81	111252
ВСЕГО			246490,21

*утвержденный тариф

**расчетные данные исходя из временных затрат и должностного оклада

***фактические затраты в 2017 году, с учетом приобретения препарата, логистики и хранения

При проведении анализа, как для тактики невмешательства, так и для МЗТ прямые медицинские расходы не уточнены по причине отсутствия опубликованных данных для ввода (количество посещений ВОП, количество



*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития Республики
Казахстан*

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 264 от 5 ноября 2018 г.

16 из 19

Отчет оценки медицинской технологии

вызовов бригад скорой неотложной медицинской помощи, количества дней госпитализации в год и т.д.). Тогда как, согласно имеющимся зарубежным данным³⁰ непрямые медицинские затраты на МЗТ несколько ниже (на 11%) таковых при отсутствии лечения, за счет снижения числа случаев возникновения неблагоприятных событий и передозировки. Кроме того, в анализе не учитывалась стоимость программ медико-социальной реабилитации лиц, страдающих зависимостью от употребления психотропных веществ, в связи с отсутствием опубликованных данных об их сравнительной эффективности. Тем не менее, считаем необходимым отметить, что согласно представленным данным затраты из расчета на 1 пациента в год на программы МСР более чем в 5 раз превышают затраты на МЗТ.

Для расчета полученных в результате МЗТ лет жизни (Life years gained) в качестве вводных данных для построения модели были использованы данные последнего (2017 год) мета-анализа РКИ исследовавших уровень смертности при МЗТ в сравнении с отсутствием вмешательства и БЗТ³¹. (Таблица 6).

Таблица 6

Источник данных	Значения полезности (смертность от всех причин на 1000 человек)	
	МЗТ	Отсутствие лечения
Sordo et al., 2017	11.3	36.1

К сожалению, среди опубликованных источников очень мало данных относительно исследования качества жизни у лиц, страдающих наркотической зависимостью. Те, что имеются, основаны на допущении, что качество жизни ЛУН примерно такое же как у человека с ВИЧ или СПИД. Исследований данного вопроса в Казахстане не проводилось.



РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития Республики
Казахстан

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 264 от 5 ноября 2018 г.

17 из 19

Отчет оценки медицинской технологии

Таблица 7.

Источник данных	Значения полезности (QALY)	
	МЗТ	Отсутствие лечения
Connock et al., 2007	0,69	0,62

В 2007 году при финансировании Национальной системы здравоохранения Великобритании экспертами Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG) рассчитали коэффициенты полезности (QALY) для пациентов, страдающих зависимостью от употребления психотропных веществ. Данные расчеты послужили основой для расчетов Connock et al., которые рассчитали средневзвешенные показатели полезности для МЗТ, БЗТ и отсутствия лечения, что в свою очередь послужило вводными данными для построения нашей модели. (Таблица 7)

В таблицах 8 и 9 приведены результаты анализа затратно-эффективности МЗТ в сравнении с отсутствием лечения с позиции системы здравоохранения.

Таблица 8

Стратегия	Затраты (тенге)	Разница в затратах (тенге)	LYG	Разница LYG	ICER (тенге /LYG)
Отсутствие лечения	-	-	0,9639	-	
МЗТ	219 376	219 376	0,9776	0,014	15 972 658

Таблица 9

Стратегия	Затраты (тенге)	Разница в затратах (тенге)	QALY	Разница QALY	ICER (тенге /QALY)
Отсутствие лечения	-	-	0,5177	-	
ОЗТ Метадоном	219 376	219 376	0,5600	0,042	5 185 692

Так, было получено, что инкрементальный показатель прямых медицинских затрат на 1 добавленный год жизни составляет около 16 млн тенге. Инкрементальный показатель затрат на один дополнительный год жизни с поправкой на качество для МЗТ составляет 5, 2 млн тенге, что ниже показателя порога готовности платить, рекомендованного ВОЗ (3 ВВП на душу населения).



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития Республики
Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 264 от 5 ноября 2018 г.

18 из 19

Отчет оценки медицинской технологии

Другие аспекты (Социальные/ правовые/ этические аспекты).


В сравнении с отсутствием лечения, МЗТ ассоциирована с небольшой разницей в повышении качества жизни ЛУН. С точки зрения системы здравоохранения МЗТ не ведет к снижению затрат. Однако, с перспективы выгод для общества, учитывая снижение криминальной активности, а также снижение рисков инфицирования ВИЧ (СПИД) МЗТ является потенциально выгодной стратегией.

Заключение

Выводы о клинической эффективности и безопасности.

- Найденные систематические обзоры и мета-анализы РКИ демонстрируют, что МЗТ ассоциирована с более высокими показателями приверженности к лечению и снижением незаконного употребления опиоидов по сравнению с плацебо или отсутствием лечения.
- Более высокие дозы метадона (≥ 50 мг) ассоциированы с более высокими показателями эффективности.
- Найденные доказательства среднего уровня качества свидетельствуют о том, что МЗТ ассоциирована со снижением показателей смертности от всех причин, ВИЧ-рискованного поведения и криминальной активности по сравнению с плацебо или отсутствием лечения.
- МЗТ позволяет снизить показатель смертности в среднем на 25 смертей в расчете на 1000 человек в год (95% ДИ 14-36).
- Метадон и бупренорфин обладают схожими профилями эффективности и безопасности.

Выводы об экономической эффективности.

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан	
	Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий	
Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№ 264 от 5 ноября 2018 г.	19 из 19
Отчет оценки медицинской технологии		

- Включенные в исследование публикации, посвященные оценке экономической эффективности МЗТ, свидетельствуют о затрато-эффективности МЗТ с перспективы системы здравоохранения и общества.
- Инкрементальный показатель затрато-эффективности МЗТ за один полученный год жизни в сравнении с отсутствием лечения составляет около 16 млн тенге.
- Инкрементальный показатель затрат за один дополнительный год жизни с поправкой на качество для МЗТ составляет 5,2 млн тенге, что ниже показателя порога готовности платить, рекомендованного ВОЗ (3 ВВП на душу населения).
- МЗТ является потенциально выгодной стратегией с точки зрения перспективы выгод для общества, учитывая снижение криминальной активности, а также снижение рисков инфицирования ВИЧ (СПИД).

Конфликт интересов: У авторов отчета конфликт интересов отсутствует.

Главный специалист отдела
оценки медицинских технологий



Гаитова К.К.

Руководитель Центра рационального
использования лекарственных средств
и медицинских технологий



Табаров А.Б.