Министерство здравоохранения Российской Федерации

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Санкт-Петербургская государственная

химико-фармацевтическая академия Минздрава России

Фармацевтический факультет

Кафедра управления и экономики фармации

**Афонина Дарья Александровна**

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

по специальности 33.05.01 Фармация

**Оптимизация лекарственного обеспечения пациентов с лейкозами в педиатрической практике**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Зав. кафедрой управления и экономики фармации:**  профессор, доктор фармацевтических наук |  | И.А. Наркевич |
|  |  |  |
| **Руководитель работы:** |  |  |
| Доцент, доктор фармацевтических наук |  | О.Д. Немятых |
| **Консультанты:** |  |  |
| заведущий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии СПХФА, профессор, доктор медицинских наук  профессор кафедры ТЛФ, д.фарм.н  доцент, доктор фармацевтических наук |  | С.В. Оковитый  И.Е. Смехова  И.И. Тернинко |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
| **Дипломник:** |  |  |
| студентка 5 курса 315 группы |  | Д.А. Афонина |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

Санкт- Петербург

2016 год

Оглавление

[Введение...................................................................................................................4](#_Toc421535668)

[Глава 1. Ключевые векторы терапии лейкозов в педиатрии (обзор литературы) 6](#_Toc421535669)

[1.1. Клиническая картина острых лейкозов 6](#_Toc421535670)

[1.1.1. Классификация 6](#_Toc421535671)

1.1.2. Эпидемиология..............................................................................................7

1.1.3. Этиология.......................................................................................................9

1.1.4. Клиническая картина..................................................................................11

1.1.5. Диагностика.................................................................................................12

1.1.6. Лечение.........................................................................................................14

1.1.6.1. Лечение ОЛЛ............................................................................................14

1.1.6.2.Лечение ОМЛ.............................................................................................21

1.1.7. Прогноз.........................................................................................................24

[1.2. Современные методы фармакоэкономического анализа](#_Toc421535672)...........................24

1.2.1. Метод «Анализ стоимости болезни» (COI)..............................................27

1.2.2. Оценка альтернативных медицинских технологий.

Метод: "Стоимость - минимизация расходов" (СМА).............................28

[1.2.3. Метод: «Стоимость – эффективность» (CEA).](#_Toc421535675) 28

[1.2.4. Определение эффективности медицинской помощи.](#_Toc421535676)

[Метод: «Стоимость – полезность» (CUA).](#_Toc421535676) 30

[1.2.5. Метод: «Стоимость – выгода» (CBA).](#_Toc421535677) 31

[1.2.6. Интегрированный АВС/VEN- анализ](#_Toc421535678) 31

[Глава 2. Объекты, методы, методики исследования](#_Toc421535687) 33

[2.1. Объекты исследования](#_Toc421535688) 33

[2.2. Методы исследования](#_Toc421535696) 33

[2.3. Методики исследования](#_Toc421535702) 33

2.3.1 АВС- анализ..................................................................................................34

2.3.2 АВС/ VEN – интегрированный анализ.......................................................34

[Глава 3. Экспериментальная часть 36](#_Toc421535708)

3.1. Сравнительная оценка диагнозов пациентов...............................................36

3.2. Анализ стоимостных параметров терапии линии острого лимфобластного лейкоза....................................................................................................................37

3.3. Анализ стоимостных параметров терапии линии острого миелобластного лейкоза....................................................................................................................45

3.4. Оценка стоимостных параметров терапии линии острого лейкоза в зависимости от гендерных и возрастных параметров.......................................47

3.5. Анализ результатов терапии..........................................................................49

3.6. Анализ ассортимента лекарственных параметров......................................51

Глава 4. Изготовление и анализ детской лекарственной формы для перорального применения на основе дротаверина гидрохлорида....................61

4.1 Технология.......................................................................................................61

4.2.Испытания........................................................................................................62

4.3 Упаковка. Маркировка....................................................................................65

4.4 Хранение...........................................................................................................65

4.5 Характеристика вещества дротаверина гидрохлорид..................................66

4.6 Химический анализ дротаверина гидрохлорида..........................................67

4.7 Анализ глюкозы...............................................................................................68

[Глава 5. Выводы](#_Toc421535717) 70

[Список литературы](#_Toc421535718) 72

Приложение............................................................................................................78

# Введение

В детской практике злокачественные новообразования сегодня представляют одну из наиболее опасных патологий, характеризующуюся высокой степенью летальности. Так, в 2014 г. в России выявлено 3 069 злокачественных новообразований у детей до 15 лет, что превышает на 21% величину аналогичного показателя в 2004 г, а уровень заболеваемости на 100 000 детского населения за последние 10 лет увеличился на 11%. Последнее, в свою очередь, подчеркивает первоочередность своевременного решения проблемы эффективной фармакологической коррекции лейкозов в педиатрии.

Несмотря на существенный прогресс в терапии лейкозов, отдельные ее аспекты требуют совершенствования. В этом разрезе наряду с оптимизацией методов лечения следует подчеркнуть рациональное распределение расходов. На сегодняшний день экономическая оценка медицинских технологий является необходимым условием для организации эффективного финансирования закупок лекарственных средств. Выбор оптимального лекарственного средства зависит не только от его эффективности, но и от того, имеет ли оно стоимостные преимущества перед другими. Фармакоэкономический анализ помогает сделать выбор лекарственного препарата более рациональным и эффективнее использовать выделяемые средства.

*Целью работы* было провести анализ стоимостных характеристик терапии пациентов с острыми лейкозами с последующим определением путей оптимизации.

Для реализации этой цели были поставлены следующие *задачи:*

* Изучить ассортимент лекарственных препаратов, используемых при лечении лейкозов в детской практике;
* Оценить затраты на лечение в зависимости от пола, возраста детей;
* Изучить затраты в зависимости от подтипов острого лейкоза;
* Провести анализ затрат в зависимости от фазы лечения;
* Изучить стоимостные параметры лечения в зависимости от вида терапии.
* Проведение анализа ассортимента лекарственных препаратов с использованием АВС- и интегрированного АВС/VEN-анализа.

## Глава 1

## Ключевые векторы терапии лейкозов в педиатрии (обзор литературы)

## 1.1. Острые лейкозы

Острый лейкоз (ОЛ) - группа заболеваний, которые характеризуются злокачественной клональной пролиферацией гематопоэтических клеток, коммитированных в определенном направлении, с выселением и угнетением нормальных гемопоэтических ростков из костного мозга и пролиферацией, в основном, в ретикуло-эндотелиальных органах и центральной нервной системы [1].

## 1.1. 1. Классификация

Выделяют острые лимфобластные лейкозы и острые миелоидные лейкозы. Это разделение основано на морфоцитохимических особенностях бластных клеток, которые составляют субстрат опухоли, оно отражает уровень поражения клеток-предшественниц (коммитированных в сторону лимфопоэза или миелопоэза).

• С учётом иммуногистохимических параметров выделяют следующие варианты острого лимфобластного лейкоза:

— «общий» острый лимфобластный лейкоз

— Пре-В-клеточный острый лимфобластный лейкоз

— Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз

— В-клеточный острый лимфобластный лейкоз

— Нуль-клеточный острый лимфобластный лейкоз

• По международной классификации (франко-американо-британской — FAB) выделяют следующие варианты острого миелобластного лейкоза:

— МО — недиференцируемый

— Ml — миелобластный без созревания

— М2 — миелобластный с созреванием

— МЗ — промиелоцитарный

— М4 — миеломонобластный

— М5 — монобластный

— Мб — эритробластный

— М7 — мегакариобластный

• К редким формам острых лейкозов относят плазмобластный, макрофагальный, тучноклеточный[24].

• К вторичным острым лейкозам относят индуцированные цитостатиками, радиационными и химическим мутагенами лейкозы, возникшие у больных, лечившихся по поводу других заболеваний (лимфогранулематоза, рака различной локализации, других гемобластозов, неопухолевых заболеваний). Вторичные лейкозы всегда острые нелимфобластные[46].

## 1.1.2. Эпидемиология

Сегодня отмечается тенденция к росту заболеваемостью детей злокачественными новообразованиями [1]. В 2014 г. в России было выявлено 3 069 (2004 г. - 2 535) злокачественных новообразований у детей до 15 лет, что составило 0,54% всех впервые выявленных опухолей (0-17 лет − 3 624 и 0,64% соответственно). В то же время среди заболеваний лимфатической и кроветворной ткани доля детей в возрасте 0-17 лет составила 6,1%. Показатель заболеваемости составил 12,8 на 100 000 детского населения в возрасте 0-14 лет (2004 г. - 11,6) и 12,9 на 100 000 детского населения в возрасте 0-17 лет (2004 г. - 11,7)[7]. При этом мальчики заболевают в 1,1 раза чаще девочек[1]. Структура наиболее частых онкологических заболеваний у детей представлена на рис. 1.1.

Рис. 1.1. Динамика заболеваемости онкопатологиями в педиатрии, 2004 – 2014 гг.

Рис. 1.2. Структурирование злокачественных новообразований в педиатрии

Как видно из рис.1.2, в детском возрасте наиболее частыми являются опухоли кроветворной и лимфоидной тканей (55%)[1]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями детского населения России (0-14 лет) в 2014 г. удельный вес гемобластозов составил 43,9% (2004 г. – 44,3%); в возрасте 0-4 года доля гемобластозов - 49,4% (2004 г. - 40,4%), 5-9 лет - 59,5% (2004 г. - 51,9%), 10-14 лет - 46,9% (2004 г. - 42,9%). Наиболее частыми локализациями солидных опухолей у детей являются злокачественные новообразования головного мозга и других отделов нервной системы, удельный вес которых составил 27% опухолей. Удельный вес рака почки у детей составил 5% (235 случаев) всех злокачественных опухолей. Удельный вес рака почки в структуре общей заболеваемости детей младшей возрастной группы (0-4 года) - 11,6%. Злокачественные новообразования мягких тканей составили 4,3% (132 случая) всех новообразований у детей. Злокачественные новообразования костей и суставных хрящей составили 3,6% (109 случаев) всех злокачественных новообразований. Злокачественные новообразования глаза и его придаточного аппарата составили 3,3% (100 случаев) всех злокачественных новообразований [21]. В общей структуре онкологической заболеваемости детей удельный вес рака яичника составил 1,3% (40 случаев), яичка - 0,8% (25 случаев), щитовидной железы - 1,4% (43 случая)[7].

Установлено, что пик гематобластозов приходится на возраст от 2 до 5 лет с постепенным уменьшением числа заболевших в возрасте 7 лет и старше. Менее заметный рост числа заболевших приходится на возраст 10—13 лет. Мальчики болеют ОЛ чаще (53,8%), чем девочки (46,2%) (т.е. соотношение заболеваемости мальчиков и девочек - 1.1:1.2-1.3:1.0) [2,3,5]. Эта закономерность сильнее наблюдается в возрастном периоде от 2 до 5 лет, когда наблюдается младенческий пик возрастной заболеваемости ОЛ[2,4,9].

## 1.1.3. Этиология

Имеется несколько генетических синдромов, связанные с повышенной заболеваемостью лейкемиями. Риск заболеваемости ОЛЛ или ОнеЛЛ для детей с синдромом Дауна в 10-20 раз выше, чем в нормальной популяции детей аналогичного возраста. До конца не выяснено, в следствии чего дети с синдромом Дауна обнаруживают высокий риск болезни ОЛ, но проведенные результаты исследований показали, ген (АМ1-1), который связан с определенными типами ОнеЛЛ, идентифицирован на группе хромосом 21ц22, области, ответственной за фенотип синдрома Дауна, другие генетические синдромы, связанные с повышенной заболеваемостью острыми лейкемиями, включают нейрофиброматоз, синдром Блума[47].

*Табл. 1.1*

Риск развития ОЛ у детей с различными врожденными заболеваниями ( по данным M.F. Greaves, 1993)

|  |  |
| --- | --- |
| **Врожденные заболевания с хромосомными поломками** | **Риск развития ОЛ у детей повышается** |
| Болезнь Дауна | в 20 раз |
| Анемия Фанкони | в 200 раз |
| Синдром Блюма | в 200 раз |
| Синдром Луи- Бар | в 70 раз |

Следующим фактором возникновения острого лейкоза является высокий вес при рождении. Такие дети имеют в 2 раза больший риск заболеть ОЛЛ. Однако эти исследования проводились и анализировались только ОЛЛ у детей до года [3].

Проводились исследования, демонстрирующие связь повышенной заболеваемости ОЛЛ и ОнеЛЛ у детей, матери которых имели в анамнезе выкидыши. Этот факт может быть связан с тем, что однотипно влияют факторы окружающей среды или имеются врожденные генетические дефекты. Исследования данного фактора продолжаются н окончательные выводы еще не сделаны [24].

В настоящее время имеются четкие объективные данные о риске заболевания ОнеЛЛ детей (особенно очень маленьких), матери которых злоупотребляли алкоголем во время беременности. Указывается также и на умеренный риск заболевания ОЛЛ[11]. Однако ряд исследователей не прослеживают связи между употреблением алкоголя и заболеваемостью ОЛЛ. Относительно влияния курения данные тоже противоречивы [26].

## 1.1.4. Клиническая картина

Начальные симптомы острого лейкоза не бывают характерными: общая слабость, утомляемость, отсутствие или снижение аппетита, снижение массы тела, боли в длинных костях и суставах. Нередко обнаруживают боли в животе, признаки тонзиллита. Могут наблюдаться периодические подъемы температуры тела до высоких значений[12].

Не существует какого-либо одного признака, который являлся бы основным для острого лейкоза. Клиническими синдромами, которые встречаются при остром лейкозе, являются следующие показатели: анемический синдром, геморрагический, гиперпластический (увеличение лимфатических узлов, размеров печени и селезенки) и болевой[42].

Наличие анемического синдрома устанавливается при осмотре кожи и слизистых видимых оболочек.

Геморрагические представляют собой различных размеров кровоизлияния в кожу и подкожную клетчатку, кровоподтеки над костными выступами и в области инъекций, слизистую оболочку полости рта, субконъюнктивальные кровоизлияния, желудочно-кишечные кровотечения кровоизлияния в сетчатку глаза, носовые, почечные, десневые, маточные, [25].

Болевой синдром обусловлен сильным поражением суставов и костей. Причиной боли в животе является прогрессирующее увеличение лимфатических узлов брюшной полости и забрюшинного пространства, увеличением и как следствие растяжением капсулы печени и селезенки[22].

К атипичным клиническим признакам относятся: синдром Микулича, который характеризуется двусторонним увеличением околоушных и слюнных желез, также наблюдается увеличение размеров почек, гингивит, различные неврологические расстройства, возникающие из-за поражений нервной системы[12].

Вовлечение в патологический процесс такого органа как легкое, вилочковой железы, внутригрудных лимфатических узлов, сопровождается особой тяжестью течения[38,39].

Пневмонии у больных лейкозом с момента введения полихимиотерапии встречаются часто. Как правило, пневмонии возникают в период индуцированной аплазии кроветворения у детей, которые имели различные очаги инфекции, а также при стоматитах, поражениях пищевода язвенно-некротического и грибкового характера. Важную роль в развитии пневмонии имеет иммунитет и факторы неспецифической защиты организма.

Наблюдается также нарастание пневмоцистных пневмоний. Чаще они развиваются в период рецидивов, но бывают и в период идущей костномозговой ремиссии. В клинической картине характерна быстрая быстрота развития процесса. Весьма ведущими симптомами в лейкозах являются нарастания дыхательной недостаточности при скудости физикальных изменений изменений. Так же очень сильно тяжело протекают пневмонии цитомегаловирусного происхождения, их количество за последние годы увеличилось[36].

Рецидивы (обострения) острого лейкоза протекают в разных формах. Это могут быть случаи, похожие по клиническим и гематологическим проявлениям острому периоду заболевания. Сложность раннего обнаружения специфического поражения ЦНС состоит в том, что у детей на различных этапах лечения острого лейкоза может возникать повышенный плеоцитоз цереброспинальной жидкости клетками лимфоидного типа. Цитогенетическое исследование затруднено из-за цитоза ликвора [31,34,44].

## 1.1.5. Диагностика

Острые лейкозы состоят преимущественно из незрелых низкодифференцированных клеток (обычно бластных форм). Острые лейкозы разделяются на лимфоидные (ОЛЛ) и миелоидные (ОМЛ), которые делятся на подтипы в соответствии с Франко-Американо-Британской (FAB) классификацией[20].

*Табл. 1.2*

Клинические признаки при установлении диагноза лейкоза

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Параметр** | **Острый лимфоидный** | **Острый миелоидный** | **Хронический лимфоцитар-ный** | **Хронический миелоцитарный** |
| Возрастной пик заболеваемости | Детский возраст | Любой возраст | Средний либо старший возраст | Молодые взрослые |
| Уровень лейкоцитов | Повышен у 50% Нормальный или понижен у 50% | Повышен у 60% Нормальный или понижен у 40% | Повышен у 98% Нормальный или понижен у 2% | Повышен у 100% |
| Лейкоцитарная формула | Много лимфобластов | Много миелобластов | Малые лимфоциты | Весь миелоидный ряд |
| Анемия | Тяжелая у >90% | Тяжелая у >90% | Умеренная у 50% | Умеренная у 80% |
| Тромбоциты | Снижены у >80% | Снижены у >90% | Снижены у 20–30% | Повышены у 60%  Снижены у 10% |
| Лимфаденопа-тия | Часто | Иногда | Часто | Редко |
| Спленомегалия | У 60% | У 50% | Часто, умеренная | Часто, выраженная |
| Другие | При отсутствии профилактики –частое поражение ЦНС | ЦНС поражается редко Иногда – тельца Ауэра в миелобластах | Иногда – гемолитическая анемия и гипогаммагло-булинемия | Низкий уровень лейкоцитарной щелочной фосфатазы Филадельфийская хромосома у >90% |

Костномозговой рецидив: изолированный КМР диагностируется при обнаружении в костном мозге 25% и более лимфобластов, без одновременного поражения ЦНС и/или другого экстрамедулярного поражения. Одновременно увеличение печени, селезенки, лимфоузлов или миндалин допустимо при данном диагнозе[22].

По времени возникновения рецидивы подразделяю на очень ранний, ранний и поздний:

*Табл. 1.3*

Распределение рецидивов ОЛЛ у детей по времени возникновения

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тип рецидива** | **Отношение к инициальному диагнозу** | **Отношение к окончанию поддерживающей терапии** |
| Поздний | Не имеет значения | Более 6 месяцев |
| Ранний | Более 18 месяцев | Менее 6 месяцев |
| Очень ранний | Менее 18 месяцев | Менее 6 месяцев |

Стратификация на группы риска предполагает определение подгрупп пациентов с более низким и более высоким риском развития рецидивов заболевания и проводится на основании прогностических факторов, определенных при диагностике. Различные терапевтические протоколы имеют несколько отличающиеся друг от друга критерии, определяющие группы риска, согласно которым пациенты получают различные варианты лечения, однако, в основном, больных разделяют на три группы риска: стандартный, промежуточный и высокий[23].

## 1.1.6. Лечение

## 1.1.6.1 ОЛЛ

Лечение острого лимфобластного лейкоза осуществляется при помощи комбинаций цитостатических препаратов, вводимых р/о, в/в и интратекально при строгом соблюдении дозы, длительности и времени введения согласно выбранному терапевтическому протоколу. Кроме того, для ряда пациентов в предусмотренных протоколом случаях проводится облучение центральной нервной системы. Терапия должна быть начата как можно раньше, однако для начала терапии необходимо быть полностью уверенным в диагнозе и установить объем поражения. Для проведения эффективного лечения необходима адекватная сопроводительная и заместительная терапия[44].

В настоящее время широко используется терапия острого лимфобластного лейкоза по программам БФМ, предусматривающим интенсификацию на всех этапах лечения.

Программа ALL IC – BFM 2002

(стандартный и средний риск - больные острым лимфобластным лейкозом с

благоприятным и промежуточным прогнозом)

Протокол 1 (64 дня) - (Индукция)

- преднизолон 60 мг/м² внутрь с 1 по 28 день с отменой в 2-3 дня

- винкристин 1.5 мг/м² внутривенно в 8, 15, 22 и 29 дни

- рубомицин 30 мг/м² внутривенно в 8, 15, 22 и 29 дни (при стандартном

риске 8 и 15 день)

- L-аспарагиназа 5 000 МЕ/м²внутривенно в 12,15,18,21,24, 27 и 30 дни

- циклофосфан 1000 мг/м² внутривенно капельно + месна в 36 и 64 дни

- цитозар 75 мг/м² внутривенно капельно с 38 по 41, с 45 по 48, с 52 по

55 и с 59 по 62 дни

- 6-меркаптопурин 60 мг/м² внутрь с 36 по 63 дни

Метотрексат эндолюмбально в 0,15,29,45 и 59 дни в возрасте:

< 1 года - 6 мг

> 1 года < 2 лет - 8 мг

> 2 лет < 3 лет - 10 мг

> 3 лет - 12 мг

Протокол М (56 дней) - (Консолидация)

- 6-меркаптопурин 25 мг/м² внутрь с 1 по 56 дни

- метотрексат 2 г/м² внутривенно капельно (10% дозы в течение 30 мин,

90% дозы в течение 23 час 30 мин или 35 часов 30 мин) в 8,22,36 и 50 дни

-метотрексат 5 г/м2 с Т- клеточным лейкозом

лейковорин 30 мг/м² внутривенно через 42,48 и 54 часа от начала введения

метотрексата (доза лейковорина зависит от выведения метотрксата)

Метотрексат эндолюмбально в 8,22,36 и 50 дни в возрасте:

< 1 года - 6 мг

> 1 года < 2 лет - 8 мг

> 2 лет < 3 лет - 10 мг

> 3 лет - 12 мг

Протокол 2 (49 дней) (Поздняя интенсификация)

- дексаметазон 10 мг/ м ² внутрь с 1 по 21 день с отменой в 2-3 дня

- винкристин 1.5 мг/м² внутривенно в 8, 15, 22 и 29 дни

- доксорубицин 30 мг/м² внутривенно в 8, 15, 22 и 29 дни

- L-аспарагиназа 10 000 МЕ/м²внутривенно в 8,11,15 и 18 дни

- циклофосфан 1000 мг/м² внутривенно капельно + месна в 36 день

- цитозар 75 мг/м² внутривенно капельно с 38 по 41, с 45 по 48 дни

- пуринетол (6-меркаптопурин) 60 мг/м² внутрь с 36 по 49 дни

Лучевая терапия на область головного мозга - 12 Гр (при стандартном и среднем рисках из В-предшественников не проводится, только для Т- клеточного лейкоза).

Поддерживающая терапия в ремиссии (до 104 недель от начала лечения):

- 6-меркаптопурин 40 мг/м²/день внутрь

- метотрексат 20 мг/м²/нед. внутрь

Программа АLL IC - BFM 2002 (высокий риск - больные острым лимфобластным лейкозом с неблагоприятным прогнозом)

Индукция ремиссии (72 дня):

- преднизолон 60 мг/м² внутрь с 1 по 22 дни

- винкристин 1.5 мг/м² внутривенно в 8, 15, 22 и 29 дни

- рубомицин (даунорубицин) 30 мг/м² внутривенно в 8, 15, 22 и 29 дни

- L-аспарагиназа 5 000 МЕ/м²внутривенно в 12,15,18,21,24, 27 и 30 дни

Метотрексат эндолюмбально в 0,18 и 30 дни в возрасте:

< 1 года - 6 мг

> 1 года - 8 мг

> 2 лет -10 мг

> 3 лет -12 мг

Перерыв 2 недели, затем проведение 6 блоков НR1-M, НR2-M и НR3 последовательно с интервалом в 2 недели - всего 6 блоков.

Блок HR1(6 дней):

- дексаметазон 20 мг/ м ² внутрь с 1 по 6 дни

- винкристин 1.5 мг/м² внутривенно в 1 и 6 дни

- L-аспарагиназа 25 000 МЕ/м²внутривенно в 6 и 11 день

- метотрексат 5 г/м² внутривенно капельно (10% дозы в течение 30 мин,

90% дозы в течение 35 часов 30 мин) в 5 день

- лейковорин 30 мг/м² внутривенно через 42, 48 и 54 часа от начала введения метотрексата, далее в зависимости от уровня метотрексата в сыворотке крови, который определяется каждые 6 ч)

- цитозар 2 г/м² внутривенно капельно каждые 12 часов в 4 день

Метотрексат, цитозар и преднизолон эндолюмбально:

БлокHR2 (6 дней):

- дексаметазон 20 мг/ м ² внутрь с 1 по 5 дни

- винкристин 1.5 мг/м² внутривенно в 1 день за 1 час до введения

метотрексата

- рубомицин 50 мг/м² внутривенно капельно (24 часа) в 4 день

- метотрексат 5 г/м² внутривенно капельно (10% дозы в течение 30 мин,

90% дозы в течение 23 часов 30 мин) в 1 день

- лейковорин 30 мг/м² внутривенно через 42, 48 и 54 часа от начала

введения метотрексата, далее в зависимости от уровня метотрексата в

сыворотке крови, который определяется каждые 6 ч

- ифосфамид 400 мг/м² внутривенно капельно в 1,2,3,4 и 5 дни

- L-аспарагиназа 25 000 МЕ/м²внутривенно в 6 и 11 день

Метотрексат, цитозар и преднизолон эндолюмбально:

БлокHR3 (6 дней):

- дексаметазон 20 мг/ м ² внутрь с 1 по 6 дни

- цитозар 2 г/м² внутривенно капельно каждые 12 часов в 1 и 2 дни

- этопозид 150 мг/м² внутривенно капельно в 3,4 и 5 дни

- L-аспарагиназа 25 000 МЕ/м²внутривенно в 6 и 11 день

Метотрексат, цитозар и преднизолон эндолюмбально:

После 6 блоков лучевая терапия на область головного мозга 12 Гр.

Поддерживающая терапия в ремиссии (104 нед.):

- 6-меркаптопурин 50 мг/м²/день внутрь

- метотрексат 20 мг/м²/нед. внутрь

Показаниями для аллогенной ТКМ больным с высоким риском развития рецидива являются следующие критерии:

1) отсутвствие ремиссии к 33 дню терапии;

2) плохой ответ на преднизолон в сочетании со следующими факторами:

лейкоцитоз периферической крови более 100,0х109/л, изменения

генетические и молекулярно-биологические: t(9;22) или BCR/ABL; t(4;11)

или MLL/AF4;

3) состояние М3 (более 25% бластов) костного мозга к 15 дню индукции

ремиссии у детей, имеющих высокий риск развития рецидива;

Общие принципы лечения рецидивов.

Применяются интенсивные программы лечения, в частности, БФМ программа для больных с рецидивом (ALL-REZ BFM 2002).

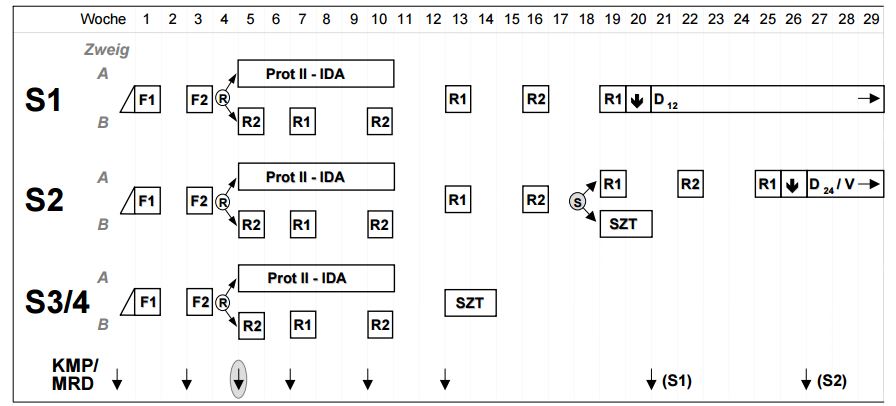


рис.1.3 Схема лечения рецедивов ОЛЛ

Выбор линии терапии ( S1, S2, S3/4 ) зависит от времени наступления рецидива. Более ранняя является линия S3/4 [50].

Блок F1 включает следующую комбинацию противоопухолевых средств:

*Табл. 1.4*

Перечень лекарственных препаратов блока F1

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **препарат** | **форма выпуска** | **доза** | **дни** |
| дексаметазон | пероральный | 20 мг/м2 | 1,2,3,4,5 |
| винкристин | в/в | 1,5 мг/ м2 | 1,6 |
| метотрексат | 36 ч инфузия | 1 г/ м2 | 1 |
| коли-аспарагиназа | 6 ч инфузия | 10.000 МЕ / м2 | 4 |
| метотрексат | Интратекально | в зависимости от возраста | 1 |
| цитарабин | Интратекально | в зависимости от возраста | 1 |
| преднизон | Интратекально | в зависимости от возраста | 1 |

*Табл. 1.5*

Перечень лекарственных препаратов блока F2:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **препарат** | **форма выпуска** | **доза** | **дни** |
| дексаметазон | пероральный | 20 мг/м2 | 1,2,3,4,5 |
| винкристин | в/в | 1,5 мг/ м2 | 1 |
| цитарабин | 3 ч инфузия | 1 г/ м2 | 1 |
| коли-аспарагиназа | 6 ч инфузия | 10.000 МЕ / м2 | 4 |
| метотрексат | Интратекально | в зависимости от возраста | 1 |
| цитарабин | Интратекально | в зависимости от возраста | 1 |
| преднизон | Интратекально | в зависимости от возраста | 1 |

*Табл. 1.6*

Перечень лекарственных препаратов блока R1:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **препарат** | **путь введения** | **доза** | **дни** |
| дексаметазон | пероральный | 20 мг/м2 | 1,2,3,4,5 |
| тиогуанин | пероральный | 100 мг/м2 | 1,2,3,4,5 |
| винкристин | в/в | 1,5 мг/м2 | 1,6 |
| метотрексат | 36 ч инфузия | 1 г/м2 | 1 |
| цитарабин | 3 ч инфузия | 2 мг/м2 | 1,2,3,4,5 |
| даунорубицин | 24 ч инфузия | 35 мг/м2 | 5 |
| аспарагиназа | 6 ч инфузия | 10.000 МЕ / м2 | 6 |
| метотрексат | Интратекально | в зависимости от возраста | 1 |
| цитарабин | Интратекально | в зависимости от возраста | 1 |
| преднизолон | Интратекально | в зависимости от возраста | 1 |

*Табл. 1.7*

Перечень лекарственных препаратов блока R2:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **препарат** | **путь введения** | **доза** | **дни** |
| дексаметазон | пероральный | 20 мг/м2 | 1,2,3,4,5 |
| тиогуанин | пероральный | 100 мг/м2 | 1,2,3,4,5 |
| виндезин | в/в | 3 мг/м2 | 1 |
| метотрексат | 36 ч инфузия | 1 г/м2 | 1 |
| ифосфамид | 1ч инфузия | 400 мг/м2 | 1,2,3,4,5 |
| даунорубицин | 24 ч инфузия | 35 мг/м2 | 5 |
| аспарагиназа | 6 ч инфузия | 10.000 МЕ / м2 | 6 |
| метотрексат | Интратекально | в зависимости от возраста | 1 |
| цитарабин | Интратекально | в зависимости от возраста | 1 |
| преднизолон | Интратекально | в зависимости от возраста | 1 |

*Табл. 1.7*

Перечень лекарственных препаратов блока II-IDA:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **препарат** | **путь введения** | **доза** | **дни** |
| дексаметазон | пероральный | 6 мг/м2 | 1, 14 |
| винкристин | в/в | 1.5 мг/м2 | 1, 8, 15, 22 |
| идарубицин | в/в | 6 мг/м2 | 1, 8, 15, 22 |
| коли-аспарагиназа | 6 ч инфузия | 10.000 МЕ / м2 | 1, 6, 11, 16 |
| циклофосфамид | в/в | 1 г/м2 | 29 |
| цитарабин | в/в | 75 мг/м2 | 31, 32, 33, 34, 38, 39, 40, 41 |
| тиогуанин | перорально | 60 мг/м2 | 29, 43 |
| метотрексат | Интратекально | в зависимости от возраста | 1,15,31,38 |
| цитарабин | Интратекально | в зависимости от возраста | 1,15,31,38 |
| преднизолон | Интратекально | в зависимости от возраста | 1,15,31,38 |

В зависимости от линии терапии на различных этапах происходит блок STZ -ТСК ( трансплантация стволовых клеток).

## 1.1.5.2. Лечение ОМЛ

При лечении детей, больных ОМЛ наибольшая эффективность была получена при применении программ AML BFM 98, AML BFM 2004, MRC 10 и MRC 12, которые состоят из индукции ремиссии и послеиндукционного лечения: консолидации ремиссии и поддерживающей терапии.

1 этап : индукция ремиссии

С целью индукции ремиссии применяется два курса химиотерапии: AIE и HAM.

AIE

Цитозинарабинозид (Ara-C) 100 мг/м2 /день 1–2 дни, инфузия 48 часов

Ara-C 100 мг/м2 каждые 12 часов 3–8 дни, инфузия 30 мин.

Идарубицин 12 мг/м2/день 3, 5, 7 дни

Этопозид 150 мг/м2/день 6, 7, 8 дни, инфузия 30 мин.

Ara-C эндолюмбально 1 и 8 дни. 20 мг для детей моложе 1 года, 26 мг – для

детей от года до двух лет, 34 мг – для детей от двух до 3 лет и 40 мг для

больных старше 3 лет.

НАМ

Ara-C 3 г/м2 каждые 12 часов 1–3 дни, инфузия 3 часа

Митоксантрон 10 мг/м2 3,4 дни, инфузия 30 мин, через 3 часа после окончания

Ara-C

Ara-C эндолюмбально день 6. 20 мг для детей моложе 1 года, 26 мг – для детей от года до двух лет, 34 мг – для детей от двух до 3 лет и 40 мг для больных старше 3 лет.

2 этап: послеиндукционная химиотерапия

С целью консолидации проводят еще два курса из ниже перечисленных.

AI

Ara-C 500 мг/м2/день 1–4 дни, инфузия 96 часов

Идарубицинн 7 мг/м2/день 3, 5 дни, инфузия 60 мин

Ara-C эндолюмбально 1 и 6 дни. 20 мг для детей моложе 1 года, 26 мг – для детей от года до двух лет, 34 мг – для детей от двух до 3 лет и 40 мг для больных старше 3 лет.

hAM

Ara-C 1 г/м2 каждые 12 часов 1–3 дни, инфузия 3 часа

Митоксантрон 10 мг/м2 3,4 дни, инфузия 30 мин, через 3 часа после окончания

Ara-C

Ara-C эндолюмбально 1 и 6 дни. 20 мг для детей моложе 1 года, 26 мг – для детей от года до двух лет, 34 мг – для детей от двух до 3 лет и 40 мг для больных старше 3 лет.

HAE

Ara-C 3 г/м2 каждые 12 часов 1–3 дни, инфузия 3 часа

Этопозид (VP-16) 125 мг/м2 2, 3, 4, 5 дни, инфузия 60 мин, через 3 часа после

окончания Ara-C

Ara-C эндолюмбально 1 день. 20 мг для детей моложе 1 года, 26 мг – для детей от года до двух лет, 34 мг – для детей от двух до 3 лет и 40 мг для больных старше 3 лет.

hAE

Ara-C 1 г/м2 каждые 12 часов 1–3 дни, инфузия 3 часа

Этопозид (VP-16) 125 мг/м2 2, 3, 4, 5 дни, инфузия 60 мин, через 3 часа после

окончания Ara-C Ara-C эндолюмбально 1 день. 20 мг для детей моложе 1 года, 26 мг – для детей от года до двух лет, 34 мг – для детей от двух до 3 лет и 40 мг для больных старше 3 лет.

FLAG

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) Граноцит или

Нейпоген 5 мкг/кг в день подкожно 1–7 дни.

Флударабин (Флудара® ) 30 мг/м2 внутривенно капельно в течение 30 мин 2–6 дни. Препарат развести в концентрации не превышающей 1 мг/мл.

Ara-C 2 г/м2 /сут в/венно капельно в течение 4 часов 2–6 дни. Препарат развести в 200 мл 0,9% раствора NaCl. Инфузию начать через 4 часа от окончания инфузии флударабина.

Ara-C эндолюмбально 1 день. 20 мг для детей моложе 1 года, 26 мг – для детей от года до двух лет, 34 мг – для детей от двух до 3 лет и 40 мг для больных старше 3 лет

3 этап : поддерживающая терапия (до 78 недели от начала терапии индукции ремиссии)

6-меркаптопурин (6-МП) 40 мг/м2 /сут ежедневно

Ara-C 40мг/м2/сут один раз в день 4-дневным курсом каждые 28 дней[11].

**1.1.6. Прогноз**

Эффективность терапии, которая достигается современными схемами очень высока и ее значение находится в пределах для ОЛЛ 65-75%. Первая полная ремиссия наблюдается в 85-90% [1]. Наибольшее распространение в клинической практике в Российской Федерации получили схемы лечения, терапии ОЛ, которые разработанны группой BFM (Berlin- Frankfurt - Германия). В их основу положено мощное пользование химиотерапии. Разрабатываются и другие методы лечения, такие как : .иммунотерапия, химиоимуннотерапия., тотальное облучение, но они пока не имеют широкого применения в клинической практике в Российской Федерации, а используются пока только в экспериментах[32].

Менее 15% детей имеют не поддающийся лечению ОМЛ. Врачи могут рекомендовать проведение трансплантации стволовых клеток.

В целом, прогноз для ребенка, с рецидивом ОМЛ после лечения немного лучше, чем если ОМЛ прошел без ремиссии, но это зависит от времени наступления ремиссии. Шанс получить вторую ремиссию выше, если первая ремиссия длилась в течение по крайней мере год, чем долгосрочная вторая ремиссия. Много различных комбинаций стандартных препаратов химиотерапии были использованы в этих ситуациях, но результаты были смешаны[33].

**1.2. Фармакоэкономический анализ**

В настоящее время особую актуальность приобрела проблема оптимизации расходов в здравоохранении. В России сегодня сложилась достаточно сложная ситуация, предложенное увеличение финансирования здравоохранения явно недостаточно для решения всех социальных проблем на должном уровне. Кроме того, хаотично складывающийся фармацевтический рынок способствует тому, что у лечебных учреждений часто отсутствуют методология и практика оптимального выбора лекарственных препаратов, в том числе и при централизованном обеспечении [13].

Характерная черта современного этапа развития здравоохранения - неуклонный рост стоимости расходов на оказание медицинской помощи и, в частности, на лекарственное обеспечение. По этой причине возникают противоречия между необходимостью внедрения в клиническую практику новых современных терапевтических вмешательств, как правило, дорогостоящих, и их экономической доступностью. В условиях ограниченного финансирования, необходимо иметь четкое представление о том, насколько оправданы расходы на лечение с помощью выбранного метода вмешательства и обоснованы затраты на дополнительные преимущества более дорогостоящих методов. Решение этих проблем находится в сфере клинико-экономического анализа.

Клинико-экономический анализ - методология сравнительной оценки качества двух и более методов профилактики, диагностики, лекарственного и нелекарственного лечения на основе комплексного взаимосвязанного учета результатов медицинского вмешательства и затрат на его выполнение для определения экономической целесообразности их использования[14].

Один из вариантов клинико-экономического анализа - фармакоэкономический, где в качестве медицинского вмешательства рассматривают использование лекарственных средств (т.е. фармакотерапию). Поскольку фармакоэкономический анализ позволяет провести экономическую оценку использования препаратов как частный случай оценки применения лекарственных средств в целом, его правомерно считают как отраслью экономики здравоохранения, так и одним из разделов клинической фармакологии, называемым фармакоэкономикой.

Перед планированием фармакоэкономического исследования, либо в процессе ознакомления с его результатами, крайне важно определить аналитическую перспективу - целевую аудиторию, которой адресованы результаты исследования, с позиции и учетом интересов которой выбраны масштаб и конкретные методы его выполнения.

Рассмотрим виды затрат, которые учитываются при проведении фармакоэкономического анализа.

Прямые затраты (Direct Costs) включают в себя две категории:

1) медицинские:

• фармакотерапия;

• лабораторные и инструментальные исследования;

• врачебные манипуляции (операции) и иные лечебные процедуры;

• оплату труда медицинских работников; 2) немедицинские:

• питание;

• транспортировка;

• оплата пребывания на больничной койке;

• другие административные расходы.

Непрямыми затратами (Indirect Costs) считаются расходы, не связанные с процессом лечения непосредственно. К ним относятся:

• заработок, утраченный вследствие потери (снижения) работоспособности;

• расходы лиц, осуществляющих уход за больным;

• оплата больничного листа;

• расходы социальных служб.

Нематериальные затраты отражают субъективную оценку влияния различных сторон процесса проводимого лечения на качество жизни:

• физические, психические, когнитивные способности;

• эмоциональные и социальные стороны самочувствия (боль, страдания, дискомфорт, связанный с ощущением себя в роли больного и т.д.).

Наряду с затратами, важным компонентом фармакоэкономического анализа служит оценка исходов (последствий) той или иной болезни, а также ее лечения. Следует обратить внимание, что способ определения исходов является ключевым отличием основных методов фармакоэкономического анализа друг от друга, поскольку схема расчета материальных затрат сравнительно стандартна.

Основные методы фармакоэкономического анализа:

Обозначения в расчетах:

DC (direct cost) – прямые медицинские и немедицинские затраты;

IC (indirect cost) – непрямые затраты;

Ef (Effectiveness of treatment) – эффективность лечения;

B – выгода; Ut – полезность.

Анализ эффективности расходования ресурсов при применении лекарственных средств и нелекарственных методик лечения производится с помощью следующих методов [6].

* Анализ стоимости болезни (COI – cost of illness)

Оценка альтернативных медицинских технологий:

* анализ минимизации затрат (CMA – cost minimization)
* анализ «затраты – эффективность» (CEA –cost – effectiveness)

Определение эффективности медицинской помощи:

* анализ «затраты – полезность» (CUA – cost – utility)
* Анализ «затраты – польза» (CBA – cost – benefit).

**1.2.1. Метод «Анализ стоимости болезни» (COI)**

Расчеты стоимости болезни производятся обычно в рамках работ по обязательному медицинскому страхованию. Данный анализ основывается на учете затрат, понесенных медицинским учреждением, при проведении диагностики и лечения определенного заболевания. При этом не принимаются во внимание результаты оказываемой медицинской помощи. Для расчетов используется формула:

COI = DC + IC

Выполнение таких расчетов, в первую очередь, оправдано в рамках отдельных медицинских учреждений для определения тарифов на медицинскую помощь. При необходимости определения полной стоимости болезни при её лечении на различных этапах (амбулаторный –1; стационарный –2; этап реабилитации –3) суммируются издержки по каждому этапу. В этом случае формула примет следующий вид:

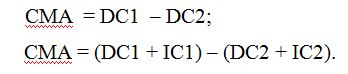
C:\Users\ada\Desktop\формула 1.JPG

Суммирование стоимостей болезней в отдельных учреждений с учетом статистических и эпидемиологических данных в регионе позволяет определить необходимые ресурсы региональной системы здравоохранения.

**1.2.2. Оценка альтернативных медицинских технологий.**

**Метод: «Стоимость – минимизация расходов» (CMA).**

Используют для сравнения разницы стоимости двух методов (препаратов) лечения, при условии, что эти методы (препараты) по своей клинической эффективности являются равноценными, т.е. выявление менее затратного лечения при той же эффективности. Обычно проводят по данным литературных источников и результатам многоцентровых исследований. Расчеты проводят по формулам:



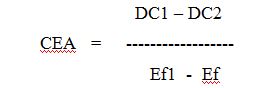
СМА – показатель разницы затрат.

Разновидность этого метода – «анализ всех издержек», т.е. прямые медицинские затраты + прямые немедицинские затраты + непрямые затраты.

Метод минимизации затрат позволяет сопоставлять альтернативные технологии, выбирая наиболее дешёвые. Вместе с тем такой подход мало применим на практике, так как достаточно редко можно встретить технологии, обладающие идентичными клиническими эффектами и различающиеся исключительно стоимостью.

**1.2.3 Метод: «Стоимость – эффективность» (CEA).**

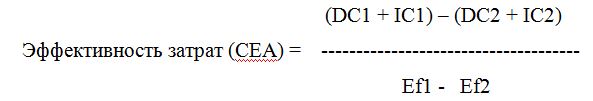
Это наиболее часто применяющийся в экономических исследования метод. Сравнивается разница стоимости двух и более альтернативных методов лечения, а так же различий в их клинической эффективности, т.е. к различиям в стоимости прибавляется оценка в различиях эффективности. Исследование соотношения затраты – эффективность позволяет ответить на вопросы: «Какие именно дополнительные клинико–экономические преимущества будут получены при использовании нового метода, и каковы будут дополнительные расходы на его применение?» Обычно происходит сравнение суррогатных точек в исследовании, т.е. промежуточных результатов. Расчеты производят по формуле



CEA - показатель приращения эффективности затрат.

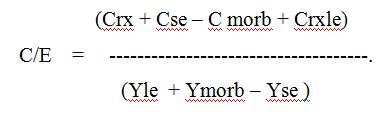
В ситуациях равной стоимости и равной эффективности методов лечения используют метод вычисления доминантного метода.

Инкрементальный анализ:



Особое место в методе «стоимость – эффективность» занимает подсчет сохраненных лет жизни. Мы сейчас приведем формулу расчетов, но подробнее на этих вычислениях остановимся чуть позже (после краткой характеристики всех методов исследования в фармакоэкономике).

Подсчет сохраненных лет жизни:



где C/E – стоимость сохраненного года жизни;

Crx – стоимость основного лечения на протяжении жизни;

Cse – стоимость лечения побочного эффекта изучаемого лекарства;

Cmorb – экономия затрат в связи с ожидаемым снижением смертности от основной патологии;

Crxle – стоимость лечения другой патологии в связи с ожидаемым продлением жизни (т.е. возрастные артриты и т.п.);

Ymorb – увеличение качества жизни в следствие снижения заболеваемости от ос-новной патологии в количествах лет жизни;

Yse – снижение качества жизни из-за побочных эффектов основной терапии.

**1.2.4 Определение эффективности медицинской помощи.**

**Метод: «Стоимость – полезность» (CUA).**

Применяется для определения соотношения стоимости лечения к его полезности. Решается основная задача – характеристика особенностей и качества предстоящих лет жизни, ожидаемых как продление жизни пациента в результате проводимого лечения.

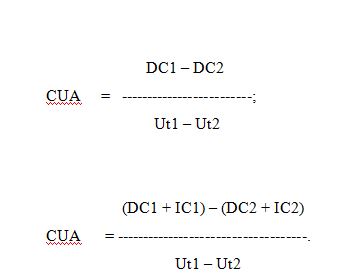
Обычно выполняются три этапа.

1 этап – количественное определение состояния здоровья пациента (стандартный или спекулятивно – азартный метод и способы сравнения: временных затрат и применение рейтинговых шкал)

2 этап – вычисление количества лет продленной жизни с абсолютным её качеством (QALY). QALY (quality – adjusted life- years) – это показатель качества жизни, приведенный к продолжительности жизни (количество приобретенных в результате медицинского вмешательства лет качественной жизни). Для расчета этого показателя используют стандартные вопросники оценки качества жизни (0 – соответствует смерти, 1 – состояние полного физического и психического благополучия).

Во многих работах по оценке качества медицинской помощи используются расчеты показателя DALY (disability – adjusted life- years) – потери лет здоровой жизни вследствие нетрудоспособности или преждевременной смерти.

3 этап – определение стоимости к полезности (полезность или утилитарность квалифицируется как предельная полезность, т.е. эффект терапии, оцененный в виде пользы для здоровья):



Однако этим методом не изучается (учитывается) эффективность проводимого лечения.

**1.2.5. Метод: «Стоимость – выгода» (CBA).**

Определяет финансовую выгоду по отношению к затратам. Несколько сходен со вторым методом (CEA), но оценка производится не в «натуральных» числах, а денежном эквиваленте. Этот метод органичен в своем использовании.

**1.2.6 ABC-VEN-анализ**

ABC-VEN-анализ - составная часть многих исследований потребления ЛС. На основании предложенного ВОЗ списка обязательных препаратов для взрослых (Model List of Essential Medicines) можно составить перечень ЛС в соответствии с их терапевтическим значением.

• «V» (vital drugs) - ЛС, потенциально спасающие жизнь больных; ЛС с потенциально опасным для жизни синдромом отмены; средства, постоянно необходимые для поддержания жизни (дигоксин, некоторые антибиотики, противошоковые ЛС, стероиды, β-адреноблокаторы и т.д.).

• «E» (essential drugs) - ЛС для лечения менее опасных, но серьёзных заболеваний. Их отсутствие продляет срок госпитализации (антибиотики, ранитидин и т.д.).

• «N» (non-essential drugs) - ЛС для терапии нетяжёлых заболеваний; дорогостоящие средства с симптоматическими показаниями; ЛС с сомнительной эффективностью.

Преобладание в структуре потребления ЛС препаратов категории «V» и «E» свидетельствует о более рациональном использовании ресурсов лечебного учреждения.

ABC-анализ позволяет рассмотреть потребление ЛС в экономической перспективе, опираясь на принцип: «отделение жизненноважного меньшинства от тривиального большинства», предложенный итальянским экономистом Вильфредо Парето (1848-1923). Этот принцип также получил название «правило 80/20» и, применительно к медицине, гласит: 80% расходов должно идти на 20% наиболее эффективных (жизненноважных) назначений.

Данные ЛВС-анализа дают важные сведения о выборе ЛС и рациональности его использования. ЛВС-анализ проводят отдельно или в комплексе с VEN-анализом.

Помимо вышеприведённых методик есть целый ряд индикаторов, позволяющих оценить адекватность фармакотерапии:

•число назначений по отдельным международным названиям ЛС;

•среднее число одновременно назначенных ЛС, частота полипрагмазии;

• различия в дозировках;

•доля назначений, соответствующих действующему формуляру: соответствие объёма назначений, соответствие доз и продолжительности лечения и т.д.;

•отсутствие среди назначенных ЛС противопоказанных препаратов;

•число назначений ЛС, соответствующих критериям доказательной медицины.

В целом круг индикаторов зависит от специфики и целей исследования[19].

**Глава 2**

**Объекты, методы, методики исследования**

## 2.1. Объекты исследования

Исследования проведены на базе СПб ГБУЗ "Детская городская больница №1".

Отбор материалов для исследования проводился по заданному фармакотерапевтическому направлению по номерам 138 историй болезней пациентов, находившихся на лечении в отделении интенсивной терапии клиники в период с 01.01.2015г. по 31.12. 2015 г.

**2.2. Методы исследования**

Исследования проводились на основе системного подхода, а также метода группировки и сравнения, аналитических методов, методов математической статистики у больных с острым лейкозом с дифференциацией по:

* виду (острый лимфобластный, острый миелобластный),
* группе (В-линейный, Т-линейный),
* группе риска (средняя, промежуточная, высокая),
* стадии лечения (индукция, консолидация, реиндукция),
* фазе лечения (первичный, вторичный).

Для изучения ассортимента лекарственных препаратов использована методология АВС- анализа и интегрированного АВС/VEN- анализа.

**2.3. Методики исследования.**

**2.3.1.** **АВС- анализ.**

Этапы проведения ABC-анализа номенклатуры лекарственных препаратов и объема затрат медицинской организации следующие:

1. Определение номенклатуры лекарственных средств.

На основании назначений по номерам историй болезни составляется общий перечень лекарственных средств по МНН (международному непатентованному наименованию) с указанием частоты назначения, стоимости одной единицы упаковки и общих затрат.

2. Далее необходимо осуществить сортировку товаров по затратности. С помощью приложения «Microsoft Office Excel» следуем по алгоритму: главное меню → «Данные» → «Сортировка». Результатом будет сортировка групп товаров от самого затратного до самого дешевого.

3. На следующем этапе необходимо определить долю затрат по каждому виду товара. Для этого воспользуемся математическими функциями в Excel «СУММ».

Доля каждого вида товара =А /СУММ

где А- стоимость затрат на одно МНН

4. Для упрощения расчетов переводим долю завтрат в процент, умножив данный показатель на 100.

5. На следующем этапе рассчитывается доля групп накопительным итогом по формуле:

Доля товара в номенклатуре накопительным итогом =В (х) +С (х+1), где В – процент затратности МНН «В», С – процент затратности следующей за позицией «В» МНН «С».

6.Оценка доли прибыли накопительным итогом для группы товаров. После этого необходимо определить границу до 80% для группы товаров «А», 80-95% для группы товаров «В» и 95-100% для товаров «С».

**2.3.2. АВС/ VEN – интегрированный анализ.**

Все препараты по стоимости были распределены на три класса:

* А (80 % от всех финансовых затрат);
* В (препараты, стоимость которых составляет 15 %);
* С (препараты наименее затратные, стоимость которых не превышает 5 %).

В зависимости от необходимости препараты подразделялись на категории:

* V (vital — жизненно важные);
* E (essential — необходимые);
* N (non-essential — второстепенные).

Классификация затрат по VEN-категориям была проведена на основе анкетирования врачей СПб ГБУЗ "Детская городская больница №1" отделения онкогематологии. Анкета представлена в приложении 1.

Этапы ABC/ VEN-анализа:

1. составление списка всех МНН с указанием общей стоимости каждого назначения;

•распределение назначений на категории «V», «E» и «N», в соответствии с данными анкетирования ;

•распределение всех назначений в порядке убывания их стоимости;

•вычисления для каждого из назначений доли в общих расходах (общая стоимость всех назначений равна 100%) и кумулятивной стоимости;

•распределение назначений по категориям A, В и С, учитывая их кумулятивную стоимость:

-А - высокая степень затрат (10-20% числа назначений, 70- 80% затрат);

-В - средняя степень затрат (10-20% числа назначений, 15- 20% затрат);

-С - низкая степень затрат (60-80% числа назначений, 5-20% затрат);

•расчёт затрат на приобретение препаратов по каждой из категорий («V», «E» и «N») в отдельности (используют показатель долевой стоимости назначений).

**Глава 3**

**Экспериментальная часть.**

**3.1. Классификация диагнозов.**

Для определения стоимости затрат на лечение на первом этапе было необходимо классифицировать диагнозы, указанные в истории болезни. Полученные данные представлены на рис. 3.1

Рис. 3.1 Дифференциация диагноза пациентов в зависимости от различных критериев

и- индукция

к+р – консолидация + реиндукция

к- консолидация

Как видно из структуры рис.3.1 при изучении полученных данных было выявлено две фазы острого лимфобластного лейкоза.

**3.2. Стоимостные параметры терапии линии острого лимфобластного лейкоза**

Следующим этапом было изучение стоимостных параметров терапии линии острого лимфобластного лейкоза.

В настоящее время в Российской Федерации для лечения детей с острыми B-линейный лимфобластными лейкозами при первичном поступлении используются следующие программы лечения: терапия по протоколам MLL-Baby 2006, ALL-MB 2008, ALL-MB 2015.

В группу высокого риска I фазы В-линейного острого лимфобластного лейкоза вошли 2 ребенка, группа промежуточного риска включила в себя 8 человек, группа стандартного риска оказалась самой многочисленной и составила 14 человек. Данные о стоимости каждого этапа лечения представлены в следующих таблицах.

*Табл. 3.1*

Затраты на острый лимфобластный В- линейный лейкоз, I активная фаза, высокая группа риска:

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | индукция | | консолидация  +реиндукция I | | консолидация  +реиндукция II | | консолидация+  реиндукция III | |
| о | всп | о | всп | о | всп |  |  |
| 1 | 151500,76 | 77597,57 | 125995 | 63418,91 | 125589,91 | 47076,15 |  |  |
| 2 | - | - | 50290,14 | 96807,27 | - | - |  |  |
| сред | 151500,76 | 77597,57 | 88142,57 | 80133,09 | 125589,91 | 47076,15 |  |  |

*Табл. 3.2*

Затраты на острый лимфобластный В- линейный лейкоз, I активная фаза, промежуточная группа риска:

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Индукция** | | **к+р I** | | **к+р II** | | **к+р III** | |
|  | **основная** | **всп** | **осн** | **всп** | **о** | **в** | **о** | **в** |
| 3 | 153502,12 | 61480,9 |  |  |  |  |  |  |
| 4 | 96321,16 | 175076 |  |  | 37779,6 | 20900,8 |  |  |
| 5 | 94271,72 | 69934,1 | 36058,8 | 22505 | 34816,1 | 14013,3 |  |  |
| 6 |  |  | 112376 | 7063,44 |  |  | 284816 | 13184,4 |
| 7 | 13478,26 | 51584,32 |  |  |  |  |  |  |
| 8 | 22449,08 | 28795,8 |  |  |  |  | 35256,6 | 26380,1 |
| 9 | 95092,54 | 78587,8 | 36739,2 | 19725,6 |  |  |  |  |
| 10 | 148431,9 | 559013 |  |  |  |  |  |  |
| сред.знач | 89078,1 | 146353 | 61724,5 | 16431,3 | 36297,8 | 17457 | 160036 | 19782,3 |
| min | 13478,3 | 28795,8 | 36058,8 | 7063,44 | 34816,1 | 14013,3 | 35256,6 | 13184,4 |
| mах | 153502,12 | 559013 | 112376 | 22505 | 37779,6 | 20900,8 | 284816 | 26380,1 |

*Табл.3.3*

Затраты на острый лимфобластный В- линейный лейкоз, I активная фаза, промежуточная группа риска:

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **индукция** | | **консолидация**  **+реиндукция I** | | **консолидация**  **+реиндукция II** | | **консолидация**  **+реиндукция III** | |
| **о** | **всп** | **осн** | **всп** | **осн** | **всп** | **осн** | **всп** |
| 11 | 83845,1 | 97279,8 | 33706,6 | 89613,6 |  |  |  |  |
| 12 | 83454,4 | 93866,3 | 27355,8 | 118141 |  |  |  |  |
| 13 | 93661,7 | 101645 | 33992,8 | 53259,9 |  |  |  |  |
| 14 | 93595,3 | 216472 |  |  |  |  |  |  |
| 15 | 91564,9 | 100504 |  |  |  |  |  |  |
|
| 16 | 91564,9 | 49087,9 | 28108,5 | 9959,6 |  |  |  |  |
| 17 |  |  |  |  | 31626,7 | 17764,4 |  |  |
| 18 | 101297 | 465287 |  |  |  |  |  |  |
| 19 | 97903,2 | 54307,3 | 34939,7 | 6511,04 | 34394,1 | 13579,4 | 29943,7 | 12225,6 |
| 20 | 94018,5 | 41574,9 |  |  |  |  |  |  |
| 21 | 93428 | 90736,1 |  |  | 35528,85 | 55992,59 |  |  |
| 22 | 93458,7 | 72367 | 27750,5 | 28702,5 | 27362,1 | 9241,42 | 34952,3 | 117915 |
| 23 | 92258,9 | 70332 |  |  |  |  |  |  |
| 24 | 34951,3 | 11591,8 | 34776,8 | 344,72 |  |  |  |  |
| сред.знач | 88077,07 | 112696,3 | 31518,68 | 43790,33 | 32227,93 | 24144,45 | 32448,02 | 65070,12 |
| min | 34951,28 | 11591,8 | 27355,8 | 344,72 | 27362,1 | 9241,42 | 29943,7 | 12225,56 |
| max | 101297,1 | 465287,3 | 34939,74 | 118141 | 35528,85 | 55992,59 | 34952,34 | 117914,7 |

*Табл. 3.4*

Сравнительная характеристика стоимости лечения лимфобластного лейкоза группы В, по протоколу МВ в зависимости от группы риска и фазы лечения

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **индукция** | | **консолидация+**  **реиндукция I** | | **консолидация+**  **реиндукция II** | | **консолидация+ реиндукция III** | | **сумма** | |
|  | **о** | **всп** | **о** | **всп** | **о** | **всп** | **о** | **всп** | **о** | **всп** |
| высокая | 151500,76 | 77597,57 | 88142,57 | 80133,09 | 125589,91 | 47076,15 |  |  |  |  |
| промежуто-чная | 89078,1 | 146353 | 61724,5 | 16431,3 | 36297,8 | 17457 | 160036 | 19782,3 |  |  |
| стандартная | 88077,07 | 112696,3 | 31518,68 | 43790,33 | 32227,93 | 24144,45 | 32448,02 | 65070,12 |  |  |
| сред. знач. | 109552 | 112216 | 46621,6 | 30110,8 | 34262,9 | 20800,7 | 96242 | 42426,2 | 286678,4 | 205553,36 |

Так, стоимость основной терапии последовательно возрастает в 1,7 - 5 раз на этапах индукции, консолидации с реиндукцией в разрезе «стандартная – промежуточная – высокая степень риска». При этом наибольшая стоимость терапии индукции, минимальные затраты на этапах консолидации и реиндукции. Стоит подчеркнуть, что аналогичной зависимости в разрезе терапии осложнений не отмечается.

Стоимостная характеристика в зависимости от этапа лечения, группы риска первой фазы представлена на рис. 3.2.

Рис. 3.2 Сравнительная характеристика стоимостных параметров терапии I фазы острого лимфобластного лейкоза

Т1 – противоопухолевая терапия

Т2 – терапия осложнений

Усредненная стоимостная характеристика в зависимости от этапа лечения представлена на рис. 3.3.

Рис. 3.3 Стоимость терапии I фазы острого лимфобластного лейкоза

Следующим шагом послужило изучение затрат на вторичное поступление пациентов. Лечение рецидивов у маленьких пациентов по протоколам ALL-REZ BFM 2002, ОЛЛ-РЕЦ-МБ-2013. В данную группу попало 7 детей, у всех была зафиксирована промежуточная группа риска, из них 3 ребенка оказалось с В-линейным лийкозом, 4 ребенка с Т-линейным лейкозом.

*Табл. 3.5*

Затраты на острый лимфобластный В- линейный лейкоз, II активная фаза, промежуточная группа риска:

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **индукция** | | **II-IDA:** | | **R1:** | | **R2:** | | **поддерживающая** | |
| **о** | **всп** | **о** | **всп** | **о** | **всп** | **о** | **всп** | **о** | **всп** |
| 25 | 34508,34 | 309085,3 | 30202,84 | 256435,98 |  |  |  |  | 11364,64 | 209124,28 |
| 26 | 11979,74 | 699471,3 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 27 | 49497,7 | 1068883,01 | 71963,78 | 576580,96 | 16551,74 | 283894,38 | 24959,97 | 210233,6 |  |  |
| среднее значение | 31995,26 | 692479,9 | 51083,3 | 416508 | 16551,7 | 283894 | 24960 | 210234 | 11364,6 | 209124 |

*Табл. 3.6*

Затраты на острый лимфобластный T- линейный лейкоз, II активная фаза, промежуточная группа риска:

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **индукция** | | **II-IDA:** | | **R1:** | | **R2:** | | **поддерживающая** | |
| **о** | **всп** | **о** | **всп** | **о** | **всп** | **о** | **всп** |  |  |
| 28 | 205618,56 | 546642,09 |  |  | 86187,02 | 532012,43 |  |  |  |  |
| 29 |  |  | 123261,4 | 556916,42 |  |  |  |  |  |  |
| 30 | 34426,68 | 92803,12 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 31 |  |  |  |  | 11191,6 | 276516,52 | 111604,62 | 94294,95 |  |  |
| среднее значение | 120022,62 | 319723 | 123261,4 | 556916 | 48689,3 | 404264 | 111605 | 94295 |  |  |

При рассмотрении встречаемости данных диагнозов следовало обратить внимание на тот факт, что было обнаружено две разновидности острого лимфобластного лейкоза – В-линейного и Т-линейного. Сравнение по стоимости затрат представлены на рис. 3.4.

Рис. 3.4 Сравнительная характеристика стоимостных параметров терапии рецидивов

Т1 – противоопухолевая терапия , Т2 – терапия осложнений

Рис. 3.5 Сравнительная характеристика стоимостных параметров терапии II фазы .

Установлено, что расходы на коррекцию рецидивов, развивающихся на фоне Т-и В-лейкозов, характеризуются одинаковым уровнем затрат, однако суммарная стоимость противоопухолевой терапии Т-варианта существенно (в 3 раза) и достоверно выше. Обращает на себя внимание то обстоятельство, что величина затрат на терапию осложнений у данной категории пациентов в 3-12 раз превышает стоимостной показатель противоопухолевого лечения. При этом основная часть расходов направлена на коррекцию угнетения кроветворения, патологий нервной системы, инфекционных осложнений. В разрезе стоимости терапии лидирующие позиции занимают позаконазол, меронем и пентаглобин.

**3.3. Стоимостные параметры терапии линии острого лимфобластного лейкоза.**

Третьим этапом изучения затрат в зависимости от диагноза послужило рассмотрение расходов на лечение острого миелобластного лейкоза.

При лечении детей, больных острым миелобластным лейкозом методология терапии базируется на применении программ AML BFM 98, AML BFM 2004, MRC 10 и MRC 12, которые состоят из индукции ремиссии и послеиндукционного лечения (консолидации ремиссии и поддерживающей терапии). При этом в структуре затрат терапия осложнений существенно (в 7,5 раз) превышает величину аналогичного показателя, регистрируемую в разрезе основного лечения. Наиболее распространенным осложнением у данных пациентов является угнетение кроветворения. В разрезе стоимости терапии осложнений наиболее затратной является группа противогрибковых средств.

*Табл.3.7*

Затраты на острый миелобластный лейкоз, I активная фаза, высокая группа риска:

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **№ п/п** | **индукционная терапия** | | | | **постиндукционная терапия** | | | |  | |  |
| **I** | | **II** | | **консолидация 1** | | **консолидация 2** | | **сдерживающая терапия** | |
| **о** | **всп** | **о** | **всп** | **о** | **всп** | **о** | **всп** | **о** | **всп** |
| 32 | 26529,71 | 152913,82 |  |  | 24432,56 | 234635,03 | 6946,34 | 174078,63 |  |  |
| 33 |  |  |  |  |  |  |  |  | 10985,98 | 576107,25 |
| 34 |  |  |  |  | 484438,75 | 822383,2 |  |  |  |  |
| 35 |  |  | 25455,28 | 58422,83 | 22787,16 | 12758,22 |  |  |  |  |
| 36 | 19806,35 | 300575,1 |  |  | 5634,11 | 101273,55 |  |  |  |  |
| 37 |  |  |  |  | 58778,04 | 311975,95 |  |  |  |  |
| 38 | 23911,08 | 301806,09 | 14989,92 | 103012,05 |  |  |  |  | 0 | 552479,85 |
| среднее значение | 23’415,71 | 251’765 | 20’222,6 | 80’717,44 | 119’214,12 | 296’605 | 6’946,34 | 174’078,63 | 10’985,98 | 564’293,55 |

Рис. 3.6. Сравнительная характеристика стоимостных параметров терапии миелобластного и лимфобластного лейкозов

Обобщенная сравнительная динамика представлена на рис. 3.6.

**3.4. Стоимостные параметры терапии линии острого лейкоза в зависимости от гендерных и возрастных параметров.**

Следующий этап данной работы был посвящен анализу затрат в зависимости от возраста, пола. Для анализа была взята I фаза острого лимфобластного лейкоза, т.к. данная группа оказалась самой многочисленной.

При изучении затрат на терапию лейкозов в зависимости от возраста закономерностей выявлено не было. Различные возрастные группы оказались затратными. Так, в промежуточной группе риска наибольшую стоимость терапии можно наблюдать в дошкольном периоде (4-7 лет), наименьшую в периоде раннее детство (1-3 года). В стандартной группе риска ситуация отличается. Максимальные затраты на лечение отмечаются в подростковом периоде (12-17 лет), но минимальные так же определились в период раннее детство (1-3 года) (рис.3.7).

Рис. 3.7 Сравнительная характеристика стоимостных параметров вспомогательной терапии в зависимости от возраста

При рассмотрении зависимости затрат от пола выявилась явная закономерность. При лечении острого лимфобластного лейкоза средняя стоимость 1 вспомогательной терапии на 1 девочку приходится в 2 раза больше в сравнении с затратами на лечение 1 мальчика.

Рис. 3.8 Сравнительная характеристика стоимостных параметров вспомогательной терапии в зависимости от возраста

**3.5. Анализ результатов терапии**

Заключительным этапом исследования послужил анализ результативности данных терапий.

Ремиссия была достигнута у острого лимфобластного лейкоза I фазы на 58, 3%. При рецидиве острого лимфобластного лейкоза ремиссия составила 28,50 %. В остром миелобластном лейкозе ремиссия достигнута у 57%.

Рис. 3.9 Сравнительная характеристика ремиссии

Относительно летального исхода большинство случаев встретилось в остром лимфобластном лейкозе II фазы. Не обнаружено летального исхода в остром лимфобластном лейкозе I фазы.

Рис. 3.10 Сравнительная характеристика летального лейкоза

В группе ОЛЛ I фаза ремиссии достигли 14 человек из 24, что составляет 58,3% , летальность составила 0%.

В группе ОЛЛ II фаза ремиссии достигли 2 человека из 7, что составляет 28,5%, 1 человек не достиг ремиссии. летальность составила 29%.

в группе ОМЛ ремиссии достигли 4 человека из 7, что составляет 57%, 1 человек не достиг ремиссии, 1 умер, летальность составила 14 %.

**3.6. Анализ ассортимента лекарственных препаратов**

Для анализа ассортимента лекарственных препаратов была взята АТС- классификация, в соответствии с которой было выявлено 22 анатомо-терапевтически-химическая группы:

*Табл. 3.8*

Группы АТХ- классификации

|  |  |
| --- | --- |
| **код** | **Анатомо-Терапевтически-Химическая группа** |
| A02 | Препараты для лечения заболеваний, связанных с нарушением кислотности |
| A04 | Противорвотные препараты |
| A06 | Слабительные препараты |
| A09 | Препараты, способствующие пищеварению, включая ферментные препараты |
| A12 | Минеральные добавки |
| A16 | Другие препараты для лечения заболеваний ЖКТ и нарушений обмен веществ |
| B01 | Антитромботические средства |
| B05 | Кровезаменители и перфузионные растворы |
| D06 | Антибактериальные препараты и противомикробные препараты для лечения заболеваний кожи |
| G01 | Противомикробные препараты и антисептики, применяемые в гинекологии |
| J01 | Антибактериальные препараты системного действия |
| J02 | Противогрибковые препараты системного действия |
| J06 | Иммунные сыворотки и иммуноглобулины |
| L01 | Противоопухолевые препараты |
| L03 | Иммуностимуляторы |
| M01 | Противовоспалительные и противоревматические препараты |
| M04 | Противоподагрические препараты |
| N02 | Анальгетики |
| R06 | Антигистаминные препараты системного действия |
| S01 | Офтальмологические препараты |
| V07 | Нелечебные средства другие |
| V08 | Контрастные средства |

Установлено, что ассортимент используемых лекарственных препаратов представлен 60 наименованиями из 17 стран. 45 препаратов представлено под торговыми наименованиями, из них МНН 38 позиций.

*Табл.3.9*

Перечень лекарственных препаратов, используемых в онкогематологическом отделении за период 1.01.15-31.12.15 гг.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **МНН** | **производитель** | **страна** | **торговое наименование** | **Фармако-терапевтическая группа** | **ЛФ** | **дозировка** | **допуск** |
| амфотерицин В | Бхарат Сирамс энд Ваксинс Лимитед | Индия | амфолип | противогрибковое средство | р-р | 50 мг 10 мл | разрешен |
| амфотерицин В | Бхарат Сирамс энд Ваксинс Лимитед | Индия | амфолип | противогрибковое средство | р-р | 100 мг 20 мл | разрешен |
| ванкомицин | Лек д.д. | Словения | эдицин | антибиотик-гликопептид | пор | 1.0 | противопоказан новорожденным |
| вориконазол | Пфайзер МГМ | Франция | вифенд | противогрибковое средство | р-р | 0,2 | безопасность и эффективность до 2х лет не установлены |
| вориконазол | Пфайзер АS | Норвегия | вифенд | противогрибковое средство | р-р | 0,2 | безопасность и эффективность до 2х лет не установлены |
| Иммуноглобулин человека нормальный | Ивановская областная станция переливания крови ГУЗ | Россия | габриглобин | МИБП - глобулин | р-р | 50 мл | разрешен |
| Иммуноглобулин человеческий | Биотест Фарма ГмбХ | Германия | пентаглобин | МИБП - глобулин | р-р | 5% 50 мл №1 | разрешен |
| линезолид | Пфайзер АS | Норвегия | зивокс | антибиотик-оксазолидинон | р-р | 2 мг/мл 300 мл №10 | разрешен |
| меронем | АстраЗенека ЮК Лимитед | Великобритания | меронем | Антибиотик, карбапенем | пор | 0.5 | противопоказан новорожденным |
| меронем | АстраЗенека ЮК Лимитед | Великобритания | меронем | Антибиотик, карбапенем | пор | 1.0 | противопоказан новорожденным |
| ондансетрон | Гедеон Рихтер А.О. | Венгрия | эметрон | противорвотное средство - серотониновых рецепторов антагонист | р-р | 8 мг/4 мл №5 | противопоказан до 2х лет |
| позаконазол | Шеринг-Плау С.А. | Франция | ноксафил | противогрибковое средство | сусп | 40 мг/мл 105 мл№1 | разрешен |
| флуконазол | Гедеон Рихтер | Венгрия | микосист | противогрибковое средство | р-р | 200 мг 100 мл | разрешен |
| адеметионин | Эбботт С.р.Л. | Италия | гептрал | гепатопротекторное средство | пор | 0.4 №5 | противопоказан (эффективность и безопасность не доказаны) |
| аланилглутамин | Фрезениус Каби Австрия ГмбХ/Фрезениус Каби Дойчланд ГмбХ Германия | Австрия | дипептивен | питания парентерального средство - аминокислоты | р-р | 20% 100 мл | разрешен |
| альбумин | МИКРОГЕН ФГУП НПО | Россия | альбумин | плазмозамещающее средство | р-р | 10% | разрешен |
| ванкомицин | Тева Фармацев.пр-тия Лтд.по произ-ву вакцин и | Венгрия | ванкомицин | антибиотик-гликопептид | пор | 0.5 | противопоказан новорожденным |
| ванкомицин | Лек д.д. | Словения | эдицин | антибиотик-гликопептид | пор | 0.5 | противопоказан новорожденным |
| вориконазол | Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ | Германия | вифенд | противогрибковое средство | таб | 0,05 | безопасность и эффективность до 2х лет не установлены |
| имипинем+циластатин | Мерк Шарп и Доум корп. | Нидерланды/  США | тиенам | антибиотик-карбапенем+дегидропептидазы ингибитор | пор | 0,5 | противопоказан до 3 мес |
| имипинем+циластатин | Мерц Фарма | Германия | тиенам | антибиотик-карбапенем+дегидропептидазы ингибитор | пор | 0,5 | противопоказан до 3 мес |
| Иммуноглобулин человека нормальный | Octapharma Pharmaceutika Produktion GmbH | Австрия | октагам | МИБП - глобулин | р-р | 10 % 100 мг/мл 50 мл | разрешен |
| клемастин | Новартис Консьюмер Хелс СА | Швейцария | тавегил | противоаллергическое средство - H1-гистаминовых рецепторов блокатор | р-р | 1 мг/мл №2 | противопоказан до 1 года |
| КСФ | ЗАО "Биокад" | Россия | лейкостим | лейкопоэза стимулятор | р-р | 300 МЕ ЕЛ №5 | противопоказан до 1 года |
| натрия хлорид | Мосхимфармпрепараты им.Семашко ОАО | Россия | натрия хлорид | регидратирующее средство | р-р | 0.9% 100 мл | разрешен |
| натрия хлорид | Эском НПК ОАО | Россия | натрия хлорид | регидратирующее средство | р-р | 0,9% 100 мл | разрешен |
| парацетамол | Бристол- Майерс | Франция | перфалган | анальгезирующее ненаркотическое средство | р-р | 10 мг/1 мл | противопоказан до 1 года |
| пиперациллин+ тазобактам | Пфайзер Инк | США | тазоцин | антибиотик-пенициллин полусинтетический+бета-лактамаз ингибитор | пор | Пиперациллин 2,0 + Тазобактам 0.25 | противопоказан до 2х лет |
| цефтазидим | ГлаксоСмитКляйн С.п.А. | Италия | фортум | антибиотик-цефалоспорин | пор | 1.0 | разрешен |
| адеметионин | Эбботт С.р.Л. | Италия | гептрал | гепатопротекторное средство | таб | 400 мг №20 | противопоказан |
| аллопуринол | Эгис фармацевтический з-д ОАО | Венгрия | аллопуринол | противоподагрическое средство - ксантиноксидазы ингибитор | таб | 0.1 № 50 | разрешен |
| альбумин | Челябинская олбастная станция переливания крови | Россия | альбумин | плазмозамещающее средство | р-р | 10% | разрешен |
| альбумин | Иммуно-Гем Ивановская ОСПК | Россия | альбумин | плазмозамещающее средство | р-р | 10 % | разрешен |
| ацикловир | Белмедпрепараты РУП | Беларусь | ацикловир | противовирусное средство | таб | 250 мг №20 | разрешен |
| ацикловир | СИНТЕЗ АКО ОАО | Россия | ацикловир | противовирусное средство | таб | 250 мг №20 | разрешен |
| ванкомицин | Лайка Лэбс Лимитед | Индия | ванкомицин | антибиотик-гликопептид | пор | 1.0 | противопоказан новорожденным |
| ванкомицин | Синтез Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий | Россия | ванкорус | антибиотик-гликопептид | пор | 1.0 | противопоказан новорожденным |
| глюкоза | Медполимер Фирма ОАО | Россия | глюкоза | питания углеводного средство | р-р | 5% 250 мл | разрешен |
| глюкоза | Б.Браун Медикал С.А./Б.Браун Мельзунген АГ | Испания | глюкоза | питания углеводного средство | р-р | 5% 500 мл | разрешен |
| дорипинем | Джонсон & Джонсон | Россия | дорипрекс | антибиотик-карбапенем | порошок | 500 мг №1 | разрешен |
| ибупрофен | Рекитт Бенкизер Хелскэр Интернешнл Лтд | Великобритания | нурофен | НПВП | суспензия | 100 мл | разрешен |
| йогексол | ДжиИ Хэлскеа АС | Норвегия | омнипак | рентгеноконтрастное средство | р-р | 20 мл | разрешен |
| Калия и магния аспарагинат | Здоровье | Россия | аспаркам | калия и магния препарат | таб | 0.5 | разрешен |
| Калия и магния аспарагинат | Медисорб ЗАО | Россия | аспаркам | калия и магния препарат | таб | 0.5 | разрешен |
| ко-тримоксазол | Варшавский фармацевтический завод Польфа АО | Польша | бисептол | противомикробное средство комбинированное | сусп | 80 мг | противопоказан до 2 мес |
| ко-тримоксазол | Варшавский фармацевтический завод Польфа АО | Польша | бисептол | противомикробное средство комбинированное | таб | 480 мг №20 | противопоказан до 6 мес |
| КСФ | ЗАО "Биокад" | Россия | лейкостим | лейкопоэза стимулятор | р-р | 150 МЕ ЕД №5 | противопоказан до 1 года |
| лактулоза | Эбботт Хелскеа Продактс Б.В. | Нидерланды | дюфалак | слабительное средство | р-р | 667 мг/мл 200 мл | разрешен |
| метронидазол | Эльфа Лабораториз ЗАО НПЦ | Индия | метронидазол | противомикробное и противопротозойное средство | р-р | 100 мл | разрешен |
| натрия хлорид | Гематек ООО | Гематек ООО | натрия хлорид | регидратирующее средство | р-р | 0.9% 500 мл | разрешен |
| натрия хлорид | Гематек ООО | Россия | натрия хлорид | регидратирующее средство | р-р | 0.9% 250 мл | разрешен |
| нетилмицин | Верофарм ОАО | Россия | нетилмицин-веро | антибиотик-аминогликозид | р-р | 100 мг/2 мл | противопоказан до 3х лет |
| омепразол | Гедеон Рихтер/Гедеон Рихтер Рус ЗАО | Россия | омепразол | желез желудка секрецию понижающее средство - протонного насоса ингибитор | капс | 0.02 №20 | разрешен |
| ондансетрон | ГлаксоСмитКляйн | Италия | зофран | противорвотное средство - серотониновых рецепторов антагонист |  | 8 мг/ 4 мл №5 | противопоказан до 2х лет |
| панкреатин | Эбботт Продактс ГмбХ | Россия / Германия | креон | пищеварительное ферментное средство | капс | 10000 №20 | разрешен |
| сульперазон | Пфайзер Илачлари Лтд Сти | Турция | сульперазон | антибиотик-цефалоспорин+бета-лактамаз ингибитор | пор | сульбактам ,0 цефоперазн 1,0 | разрешен |
| тиментин | ГлаксоСмитКляйн Трейдинг ЗАО | Россия | тиментин | антибиотик-пенициллин полусинтетический+бета-лактамаз ингибитор | пор | 3,2 фл №1 | разрешен |
| Тиоктовая кислота | Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ | Германия | берлитион 300 | метаболическое средство | р-р | 25 мг/мл | противопоказан до 6 лет |
| урокиназа | медак Гмбх | Германия | урокиназа-медак | фибринолитическое средство | пор | 10 000 МЕ | разрешен |
| фамотидин | Гедеон Рихтер А.О. | Венгрия | квамател | желез желудка секрецию понижающее средство - H2-гистаминовых рецепторов блокатор | р-р | 0.02 №5 | противопоказан |
| флуконазол | Пфайзер | США | дифлюкан | противогрибковое средство | р-р | 200 мг 100 мл | разрешен |
| флуконазол | Гедеон Рихтер | Венгрия | микосист | противогрибковое средство | капс | 200 мг 28 капс | разрешен |
| флуконазол | Вертекс ЗАО | Россия | флуконазол | противогрибковое средство | таб | 0.02 №1 | разрешен |
| ципрофлоксацин | СИНТЕЗ АКО ОАО, Ист-Фарм ЗАО | Россия | ципрофлоксацин | противомикробное средство - фторхинолон | р-р | 200 мг 100 мл | противопоказан до 18 лет (кроме возбуд. Pseudomonas aeruginosa, Bacillus anthracis) |

*Табл. 3.10*

Итегрированный частотный/АВС -анализ назначаемых лекарственных средств за период с 01.01.2015 по 31.12.2015 гг, уп

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **МНН** | **Частота назначений** | **Сумма** | **доля** | **процент** | **накопительный вклад** | **АВС-анализ** |
| позаконазол | 67 | 3019990,6 | 0,219158317 | 21,91583172 | 21,91583 | А |
| меронем | 1731 | 2661516,48 | 0,193144135 | 19,31441352 | 41,23025 | А |
| амфотерицин В | 136 | 1626678,6 | 0,118046773 | 11,80467729 | 53,03492 | А |
| флуконазол | 6030 | 1503391,1 | 0,109099897 | 10,9099897 | 63,94491 | А |
| ванкомицин | 2073 | 975771,35 | 0,070810951 | 7,08109512 | 71,02601 | А |
| Иммуноглобулин человека нормальный | 65 | 597145,94 | 0,043334406 | 4,333440618 | 75,35945 | А |
| вориконазол | 123 | 531301,04 | 0,038556094 | 3,855609413 | 79,21506 | А |
| ондансетрон | 1460 | 445749,5 | 0,032347687 | 3,234768688 | 82,44983 | В |
| линезолид | 287 | 340795 | 0,024731222 | 2,473122224 | 84,92295 | В |
| КСФ | 89 | 322815,54 | 0,023426467 | 2,342646712 | 87,2656 | В |
| цефтазидим | 734 | 296699,12 | 0,021531219 | 2,153121928 | 89,41872 | В |
| натрия хлорид | 11739 | 280567,03 | 0,020360526 | 2,036052634 | 91,45477 | В |
| аланилглутамин | 96 | 203846,4 | 0,014792971 | 1,47929712 | 92,93407 | В |
| пиперациллин+ тазобактам | 316 | 173301,5 | 0,012576352 | 1,257635209 | 94,1917 | В |
| имипинем+циластатин | 199 | 150324,79 | 0,010908951 | 1,090895051 | 95,2826 | С |
| адеметионин | 488 | 107273,22 | 0,007784732 | 0,77847323 | 96,06107 | С |
| парацетамол | 85 | 89310 | 0,006481156 | 0,64811557 | 96,70919 | С |
| глюкоза | 3010 | 88242,5 | 0,006403688 | 0,640368808 | 97,34955 | С |
| клемастин | 200 | 71140 | 0,005162573 | 0,516257325 | 97,86581 | С |
| альбумин | 56 | 65078,55 | 0,004722699 | 0,472269864 | 98,33808 | С |
| дорипинем | 61 | 48300 | 0,003505093 | 0,35050926 | 98,68859 | С |
| метронидазол | 1501 | 35139,2 | 0,002550024 | 0,255002381 | 98,94359 | С |
| нетилмицин | 75 | 33577,5 | 0,002436692 | 0,243669248 | 99,18726 | С |
| фамотидин | 261 | 19742,04 | 0,001432664 | 0,143266415 | 99,33053 | С |
| тиментин | 23 | 16622,1 | 0,001206253 | 0,120625258 | 99,45115 | С |
| ко-тримоксазол | 2418 | 15083,42 | 0,001094592 | 0,10945918 | 99,56061 | С |
| урокиназа | 20 | 13200 | 0,000957914 | 0,095791351 | 99,6564 | С |
| ципрофлоксацин | 471 | 13036,4 | 0,000946041 | 0,094604118 | 99,75101 | С |
| сульперазон | 27 | 8019 | 0,000581932 | 0,058193246 | 99,8092 | С |
| ацикловир | 205 | 6291,45 | 0,000456566 | 0,045656553 | 99,85486 | С |
| Тиоктовая кислота | 72 | 5998,29 | 0,000435291 | 0,043529114 | 99,89839 | С |
| панкреатин | 327 | 4449,1 | 0,000322868 | 0,032286765 | 99,93067 | С |
| лактулоза | 16 | 3974,08 | 0,000288396 | 0,028839583 | 99,95951 | С |
| йогексол | 10 | 3558,8 | 0,000258259 | 0,025825929 | 99,98534 | С |
| аллопуринол | 835 | 1400,7 | 0,000101648 | 0,010164769 | 99,9955 | С |
| омепразол | 178 | 242,08 | 1,75676E-05 | 0,001756755 | 99,99726 | С |
| ибупрофен | 9 | 232,8 | 1,68941E-05 | 0,001689411 | 99,99895 | С |
| Калия и магния аспарагинат | 657 | 144,54 | 1,04892E-05 | 0,001048915 | 100 | С |

Затраты на каждую АТХ- группу терапии осложнений представлены на рис. 3.9.

Рис. 3.9 Анализ стоимости категории Т2 в рамках АТХ-классификации

Выявлено, что наибольшие затраты вспомогательной терапии приходятся на группу J01 – антибактериальные препараты системного действия, что объясняется частотой назначения. Следующей группу в АТХ- классификации занимает группа противогрибковые препараты системного действия, что в большей степени связано со стоимостью препаратов.

Интегрированный АВС/ VEN – анализ терапии осложнений по результатам анкетирования врачей выявил результаты, представленные на рис 3.10.

Группа «жизненно-важные» встречается во всех группах ABC – анализа, группа «необходимые», так же встречается как в «А», так и в «В», и в «С» категории. В категорию «А» вошел только 1 препарат из этой группы – ванкомицин. Группа «второстепенные» обнаруживается в «В» категории, где представлена 1 препаратом – натрия хлорид 0,9%.

Рис. 3.10 Интегрированный АВС / VEN – анализа терапии осложнений

**Глава 4**

**Изготовление и анализ детской лекарственной формы для перорального применения на основе дротаверина гидрохлорида**

Процесс изготовления детских лекарственных форм внутриаптечного производства довольно сложный и трудоемкий. Известно, что в общей структуре ассортимента на фармацевтическом рынке РФ детские лекарственные формы представлены небольшой номенклатурой. В данной работе рассмотрена такая детская лекарственная форма как сироп.

Согласно ГФ XIII, сиропы - жидкая лекарственная форма, предназначенная для приема внутрь, преимущественно представляющая собой концентрированный раствор различных сахаров, содержащий действующие и вспомогательные вещества.

**4.1 Технология**

Сиропы являются концентрированными растворами сахара в воде и фруктовых соках, сиропы обладают приятным сладким вкусом, что делает их незаменимым корригирующим средством, особенно в лекарствах, применяемых в детской практике.

Высокая концентрация сахара, достигающая 65%, придает сиропам вид густоватой вязкой жидкости. При такой концентрации сиропы являются практически насыщенными растворами, высокое осмотическое давление которых полностью предотвращает рост и развитие микрооргапизмов. Вследствие этого сиропы не подвержены микробной порче и хорошо сохраняются как сами по себе, так и при наличии в них лекарственных веществ. В то время как водные извлечения из лекарственного растительного сырья подвержены быстрому микробному разложению, те же извлечения, полученные с помощью концен­трированного сахарного сиропа, устойчивы при хранении.

Сахарный сироп (Sirupus simplex).

Для приготовления сахарного сиропа берут 64 г сахара и 36 г воды. Сахар сначала заливают небольшим количеством воды, а затем добавляют остальную воду и растворяют при нагревании до 60-70 °С, кипячением раствора в течение 20-25 мин с по следующим фильтрованием в горячем виде под давлением. Сиропу дают несколько раз закипеть, добавляют в него горячую воду (до 100 г) и еще горячим процеживают и разливают в сухие склянки. Сироп совершенно прозрачен, бесцветен, нейтральной реакции, без запаха, имеет сладкий вкус. Удельный вес такого сиропа составляет 1,308—1,316.

Представляет собой прозрачную бесцветную густоватую жидкость без запаха, сладкого вкуса, нейтральной реакции, плотностыо 1,308—1,315.

В состав сиропов обычно вводят антимикробные консерванты: спирт этиловый, метилпарагидроксибензонат, пропилпарагидроскибензонат, сорбиновую кислоту, калия сорбат, натрия бензоат и др.

В безводном спирте сахар нерастворимый, но при наличии воды в спирте его растворимость растет. Например, при комнатной температуре в 70 %-ному спирте растворимость сахара составляет почти 16 %; а 40 %-ному — до 37 % и так далее Температура кипения водных растворов сахара с увеличением его концентрации. Так сироп, который содержит 50 % сахару, закипает при температуре 101,8 °С; 60 % — при 10,3 °С; 65 % — при 103,8 °С; 75 % — при 107 °С и так далее.

**4.2 Испытания**

Описание. Приводят описание внешнего вида сиропа с указанием цвета и запаха. Сиропы, как правило, должны быть прозрачными, допускается наличие опалесценции, не допускается наличие признаков кристаллизации сиропообразующего компонента.

Плотность. Испытание проводят одним из методов, описанных в ОФС «Плотность». Нормы указывают в фармакопейной статье или нормативной документации.

**Метод 1**

Применяют для определения плотности жидкостей с точностью до ± 0,001 г/см3 с помощью пикнометра.

Чистый сухой пикнометр взвешивают с точностью до 0,0002 г, заполняют с помощью маленькой воронки водой очищенной немного выше метки, закрывают пробкой и выдерживают в течение 20 мин в термостате при температуре (20 ± 0,1) °С. При этой температуре уровень воды в пикнометре доводят до метки, отбирая излишек воды при помощи пипетки или свернутой в трубку полоски фильтровальной бумаги. Пикнометр снова закрывают пробкой и выдерживают в термостате еще 10 мин. Затем пикнометр вынимают из термостата, проверяют положение мениска воды, который должен находиться на уровне метки. Вытирают фильтровальной бумагой внутреннюю поверхность горлышка и весь пикнометр снаружи, закрывают пробкой. Выдерживают пикнометр под стеклом аналитических весов в течение 10 мин и взвешивают с той же точностью.

Пикнометр освобождают от воды, высушивают, ополаскивая последовательно спиртом и эфиром (сушить пикнометр нагреванием не допускается), удаляют остатки эфира продуванием воздуха, заполняют пикнометр испытуемой жидкостью и проводят те же операции, что и с водой.

Плотность ρ20 (г/см3 ) вычисляют по формуле:

ρ20 = 0,99703 • ((m2-m))/((m1-m) ) + 0,0012,

где т - масса пустого пикнометра, г;

m1 - масса пикнометра с водой очищенной, г;

m2 - масса пикнометра с испытуемой жидкостью, г;

0,99703 - значение плотности воды при 20 °С, г/см3 (с учетом плотности воздуха);

0,0012 - значение плотности воздуха при 20 °С и барометрическом давлении 101,1 кПа (760 мм рт. ст.).

**Метод 2**

Применяют для определения плотности твердых жиров и воска с точностью до ± 0,001 г/см3 с помощью пикнометра.

Проводят все операции с водой очищенной и высушивают пикнометр, как описано в методе 1. При помощи пипетки или небольшой воронки с оттянутым концом вносят в пикнометр расплавленный жир или воск в таком количестве, чтобы он занимал 1/3 - 1/2 объема пикнометра. Пикнометр без пробки ставят на 1 ч в горячую воду, затем охлаждают до температуры 20 °С и взвешивают. Содержимое пикнометра доводят до метки водой очищенной при температуре 20 °С, вытирают пикнометр и снова взвешивают. В обеих фазах и на поверхности их раздела не должно быть пузырьков воздуха.

Величину плотности ρ20 вычисляют по формуле:

ρ20 = 0,99703\* ((m2-m))/((m1+m2)-(m+m3) )+ 0.0012,

где т - масса пустого пикнометра, г;

m1 - масса пикнометра с водой очищенной, г;

m2 - масса пикнометра с жиром, г;

m3 - масса пикнометра с жиром и водой, г.

**Метод 3**

Применяют для определения плотности жидкостей с точностью до ± 0,01 г/см3 с помощью ареометра.

Испытуемую жидкость помещают в цилиндр и при температуре 20 °С осторожно опускают в нее чистый сухой ареометр, на шкале которого предусмотрена ожидаемая величина плотности. Ареометр не должен касаться стенок и дна цилиндра. Через 3-4 мин после погружения ареометра производят отсчет по делению шкалы ареометра, соответствующему нижнему мениску жидкости (глаз должен быть на уровне мениска).

Примечания.

1. Определение плотности сильно летучих веществ ареометром не допускается.

2. В случае определения плотности темноокрашенных жидкостей отсчет производят по верхнему мениску.

**Метод 4**

Применяют для определения плотности жидкостей и газов в малом объеме (1 — 2 мл) с точностью до ± 0,0001 г/см3 с помощью плотномера.

Принцип измерения плотности плотномером основан на определении

периода колебаний U-образной измерительной трубки определенного объема, вызываемых электромагнитным генератором.

Частота собственных колебаний трубки зависит от ее конструктивных особенностей (упругости и массы) и определяется в процессе калибровки при заполнении ее веществом с известной плотностью. При заполнении трубки испытуемым веществом частота колебаний трубки меняется в зависимости от массы (плотности) вещества. Измеряемый специальным датчиком период колебаний измерительной трубки автоматически пересчитывается на плотность образца в г/см3 .

рН. Определяют, если указано в фармакопейной статье или нормативной документации. Определение проводят потенциометрическим методом в соответствии с ОФС «Ионометрия».

**4.3 Упаковка. Маркировка**

В соответствии с требованиями ОФС «Лекарственные формы». Упаковка должна обеспечивать качество лекарственного препарата в течение установленного срока годности в заявленных условиях хранения. Матьериалы первичной и вторичной упаковки должны быть разрешены для производства данного вида упаковки с учетом пути введения лекарственной формы.

В качестве средства для отмеривания предписанной дозы в комплекте упаковки могут быть предусмотрены мерная ложка, стаканчик или колпачок.

В соответствии с требованиями ОФС «Лекарственные формы».

Для дозированных лекарственных форм приводят названия действующих веществ и их количества в одной дозе препарата, если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации.

**4.4 Хранение**

В соответствии с требованиями ОФС «Хранение лекарственных средств». В упаковке, обеспечивающей стабильность в течение указанного срока годности лекарственного препарата, в защищенном от света месте при температуре от 8 до 15 °С, если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации.

**4.5 Характеристика вещества дротаверина гидрохлорид**

Дротаверина гидрохлорид - кристаллический порошок светло-желтого цвета, без запаха. Растворим в воде и спирте.

Фармакологическое действие - спазмолитическое, миотропное, сосудорасширяющее, гипотензивное.

Снижает поступление ионизированного активного кальция в гладкомышечные клетки за счет ингибирования фосфодиэстеразы и внутриклеточного накопления цАМФ. Быстро и полно всасывается в ЖКТ. При приеме внутрь биодоступность близка к 100%, а период полуабсорбции — 12 мин. Равномерно распределяется по тканям, проникает в гладкомышечные клетки. Экскретируется почками.

Выраженно и длительно расширяет гладкую мускулатуру внутренних органов и сосудов, снижает АД, повышает минутный объем сердца. Практически не влияет на вегетативную нервную систему и не проникает в ЦНС.

Примененяется в следующих случаях: спазм гладкой мускулатуры внутренних органов (кардио- и пилороспазм), хронический гастродуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, желчнокаменная болезнь (печеночная колика), хронический холецистит, постхолецистэктомический синдром, гипермоторная дискинезия желчных путей, спастическая дискинезия кишечника, кишечная колика вследствие задержки газов после операции, колит, проктит, тенезмы, метеоризм, мочекаменная болезнь (почечная колика), пиелит, спазм сосудов головного мозга, коронарных и периферических артерий, необходимость ослабления сокращений матки и снятия спазма шейки матки при родах, спазм гладкой мускулатуры во время проведения инструментальных вмешательств.

Противопоказан при гиперчувствительности, глаукоме.

Побочные действия вещества встречаются следующие: чувство жара, головокружение, аритмии, гипотензия, сердцебиение, потливость (чаще при парентеральном введении), аллергический дерматит.

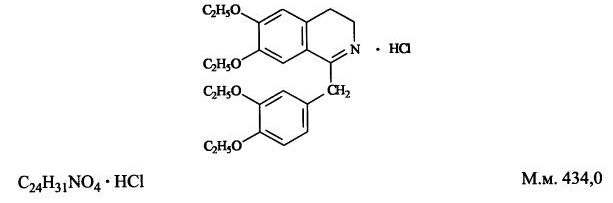
Способ применения и дозы : внутрь — по 0,04–0,08 г 2–3 раза в сутки. Детям до 6 лет — по 0,01–0,02 г 1–2 раза в сутки, детям 6–12 лет — 0,02 г 1–2 раза в сутки.

**4.6 Химический анализ дротаверина гидрохлорида**

Согласно ГФ XII: Дротаверина гидрохлорид анализируют по следующим показателям (ФС 42-02355-07):

дротаверина гидрохлорид

1-(3,4-Диэтоксибензил)-6,7-диэтокси-3‚4-дигидроизохинолина гидрохлорид



Содержит не менее 98,0% и не более 101‚0% С24Н31NO4**·**HCl в пересчете на безводное вещество.

**Описание**. От светло-желтого до зеленовато-желтого цвета кристаллический порошок почти без запаха.

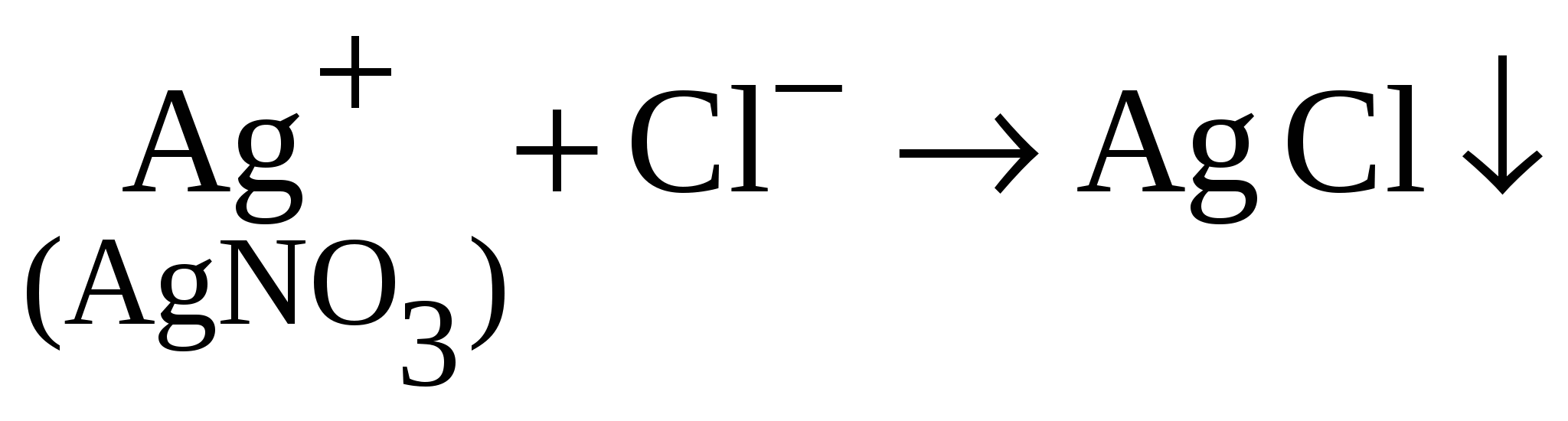
**Растворимость**. Легко растворим в хлороформе, растворим в спите 96%, умеренно растворим в воде.

**Подлинность**. 0,01 г субстанции растворяют в 5 мл серной кислот концентрированной, прибавляют 0,03 мл 0,1 М раствора железа(III) хлорида; при нагревании смеси появляется зеленое окрашивание. После охлаждения прибавит 0.03 мл азотной кислоты разведенной; появляется коричнево-красное окрашивание.

0,01 г субстанции растворяют в 5 мл воды очищенной, прибавляют 0,5 мл калия перманганата. Наблюдают голубую флюоресценцию.

0,05 г субстанции растворяют в 2 мл спирта 96 %; полученный раствор дает характерную реакцию на хлориды.

*Хлорид ион.* К 3-5 каплям раствора прибавляют по 3-5 капель разведенной азотной кислоты и раствора нитрата серебра; образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе амииака.



http://helpiks.org/helpiksorg/baza5/682799341955.files/image119.png

**Количественное определение.**

В аптечных условиях ислопьзуется метод обратной аргентометрии. К навеске препарата добавляют избыток серебра нитрата. Среда рН=3 ( НNO3). Наблюдают появление осадка. Далее добавляют тиоцианат аммония и железа (III) сульфат. Наблюдают появление красного окрашивания.

Cl- + AgNO3 → AgCl↓ + KNO3,

AgNO3 + NH4SCN → AgSCN↓ + NH4NO3;

В КТТ индикатор взаимодействует с титрантом:

3NH4SCN + NH4Fe(SO4)2 → Fe(SCN)3 + 2(NH4)2SO4.

fэкв=1

https://encrypted-tbn1.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcS8StmVmpGblzp39NagwOPmzMUGNPHAWdkBYgJ7x2NAyYAHE6nK-Q

**4.7 Анализ глюкозы.**

Глюкоза.

Описание: бесцветная прозрачная жидкость без запаха.



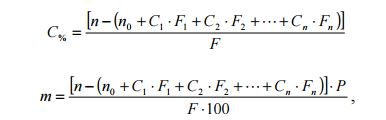
Глюкоза. D-глюкопиранозы гидрат. Белый кристаллический порошок без запаха.

Подлинность. К 3 каплям раствора прибавляют реактив Фелинга и нагревают на водяной бане в течение 5-7 минут. Наблюдают рыжий осадок переходящий в кирпично-красный.



Количественное определение. Рефрактометрия, температура 32°C.

C=(n-(n0+c1\*F1+c2\*F2))/F



где

С1, С2, Сn – концентрации веществ (%), найденных титриметрическими методами; F1, F2, Fn – факторы показателей преломления растворов веществ, определяемых титриметрическими методами;

F – фактор показателя преломления вещества, определяемого рефрактометрическим методом.

**5. Выводы**

1. Сравнительная характеристика стоимостных параметров терапии I фазы острого лимфобластного лейкоза позволяет утверждать о четкой зависимости между группой риска пациента и уровнем затрат. При этом наиболее затратным является этап индукции.

2. Установлено, что расходы на коррекцию рецидивов, развивающихся на фоне Т-и В-лейкозов, характеризуются одинаковым уровнем затрат. При этом величина затрат на терапию осложнений в 3-12 раз превышает стоимостной показатель противоопухолевого лечения.

3. Выявлено, что в структуре затрат на терапию миелобластного лейкоза коррекция осложнений существенно (в 7,5 раз) превышает величину аналогичного показателя, регистрируемую в разрезе основного лечения. В разрезе стоимости терапии осложнений наиболее затратной является группа противогрибковых средств.

4. На основе анализа историй болезней пациентов с лейкозами установлено, что ассортимент назначаемых ЛС относится к 22 разделам классификационной системы АТХ, среди которых препараты противоопухолевого действия составляют лишь 20 %.

5. Ключевую роль в спектре стоимостных параметров вспомогательной терапии играют препараты из групп G01, J01, J02, оказывающие максимальный вклад в затраты на фармакотерапию лейкозов в детской практике.

6.Интегрированный АВС/VEN-анализ лекарственных назначений больным с лейкозами в условиях специализированного стационара показал, что препараты с индексом А в 78% случаев являются жизненно необходимыми и важными. Второстепенные лекарственные средства составляют суммарно около 5 % общего ассортимента препаратов.

7. Оптимизация затрат на терапию острых лейкозов должна базироваться на рациональном выборе лекарственных препаратов в разрезе терапии осложнений на основе применения фармакоэкономических моделей с обязательным участием экспертов.

8. По результатам выпускной квалификационной работы опубликовано две статьи в материалах научных форумов международного уровня.

**Список литературы**

1. Алгоритм лабораторной диагностики острого лейкоза: Рукводство для врачей / И.И. Матвеева, В.Н. Блиндарь. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2013. — 32 c.
2. Балакирев С.А. Врожденный острый лейкоз у детей // Детская онкология. - 1999. -№1.-С.29.
3. Беликова Л.Ю., Карачунский А.И., Самочетова Е.В. // Пособие для врачей - гематологов. Москва.-2002.-С.51.
4. Белогуpова М. Б., Pадулеску Г. Г., Киpиченко М. М., Виктоpович Т. Д., Гоpошко Г. Н., Чавпецова Э. Д. Pезультаты лечения детей с неходжкинскими лимфомами, № 6,С.40.
5. Борисевич Н. В., Белевцев М. В., Алейникова О. В. Иммунологическая характеристика первых рецидивов острого лимфобластного лейкоза у детей и оценка эволюции иммунофенотипа бластных клеток в рецидиве гематология и трансфузиология-2004 №6 10-13.
6. Громакова Л. С., Ермоленко И. А., Фролов А. Л. Фармакоэкономические подходы к оптимизации лекарственного обеспечения республиканского перинатального центра // Молодой ученый. — 2015. — №3. — С. 278-281.
7. Детская онкология. Национальное руководство / Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевич, С.А. Маяковой. — М.: Издательская группа РОНЦ, 2012.
8. Детская онкология: Руководство для врачей. – СПб.: СпецЛит, 2002. – 133 с.
9. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность)» / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России - 2015.
10. Зуева Е.Е. Иммунофенотипическая диагностика острых лейкозов методом проточной цитометрии / Е.Е. Зуева, Б.В. Афанасьев, А.А. Тотолян // Медицинская иммунология. – 2004. – Т.6. №1-2. – С.9-25.
11. Клинические рекомендации по диагностике и лечению детей, больных острыми лейкозами / С.А.Маякова, В.С.Немировченко, А.В.Попа - Общероссийский союз общественныз объединений ассоциация онкологов России – Москва, 2014 – 7 с.
12. Клиническая онкогематология : руководство для врачей / Под ред. М.А. Волковой. – 2-е изд. – М.: Медицина, 2007. – 1120 с.
13. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике : мастер-класс : учебник / В. И. Петров. - 2011. - 114 с.
14. Клиническая фармакология.: учебник для вузов / Под ред. В.Г. Кукеса.- 4-е издание., перераб. и доп., - 2009. - 1056 с.
15. Коленкова Г.В. Маркеры ОЛ в диагностике и прогнозе заболевания у детей. // Гематология и трансфузиология. - 2001.- том 47.- №3.- С.27-29.
16. Лейкозы у детей / Г.Л. Меткевич, С.А. Маякова. — М.: Практическая медицина, 2009. — 384 с.
17. Лоpия С. С., Pумянцев А. Г., Деpбенева Л. И. Некотоpые пpогностические хаpактеpистики пpи остpом лимфобластном лейкозе в подpостковом возpасте, М.- 2001 Гематология и трансфузиология № 2, С. 24.
18. Маякова С.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению детей, больных острыми лейкозами / С.А. Маякова, В.С. Немировченко, А.В. Попа // Общероссийский союз общественных объединений ассоциация онкологов России. – Москва, 2014. – 112с.
19. Методы и методики фармакоэкономических исследований: учебное пособие / Васькова Л.Б., Мусина Н.З., 2007. - 53 c.
20. Онкология : учебник с компакт-диском / под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 98 с.
21. Петеpсон И. С., Тупицын Н. Н., Махонова Л. А., Матвеева И. И. Моpфоиммунологическая хаpактеpистика кpупноклеточных анапластических лимфом у детей Вопросы гематологии, онкологии и имуннологии в педиатрии 2003.-т. 1.-№1.- С.79-82
22. Г.В. Петрова, А.Д. Каприн, О.П. Грецова, В.В. Старинский Злокачественные новообразования в России обзор статистической информации за 1993-2013 гг./ под общей редакцией чл.-корр. РАН, проф.А.Д. Каприна, проф.В.В. Старинского- М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2014. - с
23. Практическое руководство по детским болезням / Под общей ред. Е.Ф. Коколиной, А.Г. Румянцева. — М: Медпрактика, 2004. — Т. 4: Гематология/онкология детского возраста / Под ред. А.Г. Румянцева, Е.В. Самочатовой. — С. 518-555.
24. Руководство по медицине. Диагностика и лечение / гл. ред. Роберт С. Портер; пер. с англ. под ред. И.И. Дедова. – М.: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ», 2015. – 1619.
25. Сисла Б. Руководство по лабораторной гематологии: Пер с англ. / Под общей ред. А.И. Воробьева. — М.: Практическая медицина, 2011. — С. 37-39, 174-190.
26. Справочник по онкологии / Под ред. Д. Кэссиди, Д. Биссета, Р.А.Дж. Спенса, М. Пэйн; пер. с англ. В.Ю. Халатова; под ред. проф. В.А. Горбуновой. — М. : ГЭОТАРМедиа, 2010. — 23 с.
27. Тумян Г. С., Тупицын Н. Н., Шолохова Е. Н., Пробатова Н. А., Османов Д. Ш., Ковригина А. М., Павловская А. И. Иммуноморфологическая характеристика богатой лимфоцитами классической лимфомы Ходжкина Гематология и трансфузиология. – 2003 №4.-С.10-13
28. Aurich G, Plenert W, Zintl F. Diagnostie and the rapeutie aspects of leukoses in childhood. // Blood.- 2001.- №27(1).-P. 455-460.
29. Blood diseases of infancy and childhood: in the tradition of C.H. Smith / Denis R. Miller; associate editor Robert L. Baehner. — 7th ed. — St. Louis: Mosby-Year Book, 1995. — 1041 p.
30. Brauniger A., Yang W., Wacker H. H., Rajewsky K., Kuppers R., Hansmann M. L. B-cell development in progressively transformed germinal centers: simila­rities and differenses compared with classicalgerminal centers and lymphocyte — predominant Hodgkin disease. Blood 2001; 97(3): 714—719.
31. Cullen K.V., Davey R.A., Davey M.W. Drug resistance does not correlate with resistance to Fas-mediated apoptosis// Leuk. Res. – 2001. – Vol. 25, №1. – P. 69–75.
32. Clift R.A., Buckner CD. Appelbaumt Fretal Allogeneic marrow transplantation in  
    patients with acute myeloid leukemia in fist remission. A randomized trial of two irradiation regimens//Blood.- 1999.-№76.-P. 176-178.
33. Diehl V, Mauch PM., Harris NL. Chapter 45: Lymphomas, 45.6: Hodgkin's Disease in Cancer: Principles and Practice of Oncology, 6th Edition; ed. DeVita TD, Hellman S, Rosenberg SA. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
34. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *NEnglJMed* 2003; 348:2386-95.
35. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, et al. A randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin´s disease: report of an intergroup trial. / *Clin Oncol* 2003; 21:607-14.
36. Engert A, Schiller P, Jostig A, et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherpay in patients with early stage unfavourable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. / *Clin Oncol* 2003; 21: 3601-08.
37. Eckert C, Biondi A., Seeger K. et al, Prognostic va lue of minimal residual disease  
    in relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia Lancet.-2001.-3 58(9289), 1239-1241.
38. Foss H.D., Marafioti N., Stein H. Hodgkin lymphoma. Classification and pathogenesis. Pathologe 2000; 21(2): 113—123.
39. Hofmann A., Wolf J., Diehl V., Staratschek-Jox A. Cultivated H-RS cells are resistant to CD95L-mediated apoptosis despite expression of wild-type CD95. Exp Hematol 2000; 28 (3): 348—351.
40. Hoskin P.J. Smith P., Linch D.C. Late morbidity and survival in early stage Hodgkin's disease treated with involved field or wide field radiotherapy alone Ann. Oncol. 2002. V13. S.2. P.1.
41. Hiddemann, Th. Buchner Acute Leukemias VIII, 2001 Springer-Verlag, Berlin Heidelberg pp. 457-460.
42. Kaushansky K. Williams Hematology. — 8th ed. — McGraw-Hill Professional, 2010. — 2460 p.
43. Kupper M., Joos S., von Bonin F., Daus H., Trumper L. MDM2 gene amplification and lack of p53 point mutations in Hodgkin and Reed—Sternberg cell: results from sinle — cell polymtrase chain reaction and molecular cytogenetic studies. Br J Hematol 2001; 112(3): 768—775.
44. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. — 3rd ed. — San Diego: Academic Press, 2000. — 766 p.
45. Marshall A. Lichtman. Williams Hematology. — 7th ed. — McGraw-Hill Professional, 2007. — 1856 p.
46. Mauch PM, Weiss,L, Armitage JO. Hodgkin’s disease in Cancer Medicine, 6th Edition; ed Holland J, Frei E. BC Decker Inc, Hamilton, London, 2003: 2182
47. Mauch PM, Weiss,L, Armitage JO. Hodgkin’s disease in Cancer Medicine, 6th Edition; ed Holland J, Frei E. BC Decker Inc, Hamilton, London, 2003: 2182
48. Moskowitz C., Zelenetz A., Yaholom J. Risk-Adapted therapy for patients with relapsed or primary refractory Hodgkin's Disease. Ann.Oncol. 2002. V13. S.2. P.201
49. Nelson textbook of pediatrics / Richard E. Behrman, Robert M. Kliegman, Hal B. Jenson. — 16th ed. — Philadelphia: W.B. Saunders, 2000. — 2414 p.
50. Ptushkin VV, Uss AL, Afanasyev BV, Karamanesht EE, Zhukov NV, Milanovich NF, Mikhaylova NB, Korenkova IS, Demina EA, Zmachinski VA, Pugachev AA, Borodkin SV. High dose chemotherapy (HDC) with autologous stem cell rescue (ASCR) in patients with poor prognosis Hodgkin’s disease: results from 4 centers in Belarus, Russia and Ukraine. Abstracts of Russian-Norwegian conference in hematology, September 4-7, 2003, Saint-Petersburg, page 94
51. Stein H., Marafioti T., Foss H. D., Laumen H., Hummel M., Falini B. Down-regulanion of BOB 1/OBF.1 and Oct2 in classical Hodgkin disease but not lymphocyte predominant Hodgkin disease cjrrelates with immu­noglobulin transcription. Blood 2001; 97(2): 496—501.
52. Principles and practice of pediatric oncology / Philip A. Pizzo, David G. Poplack. — 4th ed. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. — 1692 p.
53. ALL-REZ BFM 2002 Protokoll zur Behandlung von Kindern mit Rezidiv einer akuten lymphoblastischen Leukämie Therapieoptimierungsstudie mit Einsatz von Chemo- und Strahlentherapie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) Fassung vom 25.06.2003 – 51 р.

**Приложение**

1. VEN-анализ препаратов в терапии осложнений при ОЛ. Анкета

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **МНН** | **VEN- анализ** | | |
| **V(Vital) –жизненно-важные** | **Е(Essential) - необходимые** | **N (Non-essential) – второстепенные** |
| адеметионин |  |  |  |
| аланилглутамин |  |  |  |
| аллопуринол |  |  |  |
| альбумин |  |  |  |
| амфотерицин В |  |  |  |
| ацикловир |  |  |  |
| ванкомицин |  |  |  |
| вориконазол |  |  |  |
| глюкоза |  |  |  |
| дорипинем |  |  |  |
| ибупрофен |  |  |  |
| имипинем+циластатин |  |  |  |
| Иммуноглобулин человека нормальный |  |  |  |
| йогексол |  |  |  |
| Калия и магния аспарагинат |  |  |  |
| клемастин |  |  |  |
| ко-тримоксазол |  |  |  |
| КСФ |  |  |  |
| лактулоза |  |  |  |
| линезолид |  |  |  |
| меронем |  |  |  |
| метронидазол |  |  |  |
| натрия хлорид |  |  |  |
| нетилмицин |  |  |  |
| омепразол |  |  |  |
| ондансетрон |  |  |  |
| панкреатин |  |  |  |
| парацетамол |  |  |  |
| пиперациллин+ тазобактам |  |  |  |
| позаконазол |  |  |  |
| сульперазон |  |  |  |
| тиментин |  |  |  |
| Тиоктовая кислота |  |  |  |
| урокиназа |  |  |  |
| фамотидин |  |  |  |
| флуконазол |  |  |  |
| цефтазидим |  |  |  |
| ципрофлоксацин |  |  |  |