

С. О. СОЛОВЙОВ (<http://orcid.org/0000-0003-2681-7417>), канд. біол. наук, доцент,

С. І. ЖУК (<http://orcid.org/0000-0003-1565-8166>), д-р мед. наук, проф.,

В. К. КОНДРАТЮК (<http://orcid.org/0000-0001-6220-2116>), д-р мед. наук, проф.,

І. В. ДЗЮБЛИК (<http://orcid.org/0000-0003-4320-8250>), д-р мед. наук, проф.,

В. В. ТРОХИМЧУК (<http://orcid.org/0000-0001-9994-8931>), д-р фарм. наук, проф.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕХНОЛОГІЙ**ПРОФІЛАКТИКИ ВПЛ-АСОЦІЙОВАНИХ ПАТОЛОГІЙ ШИЙКИ МАТКИ**

Ключові слова: цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, ВПЛ-інфекція,

профілактика, фармакоеконіміка, математична модель

S. O. SOLOVIOV (<http://orcid.org/0000-0003-2681-7417>),

S. I. ZHUK (<http://orcid.org/0000-0003-1565-8166>),

V. K. KONDRATIUK (<http://orcid.org/0000-0001-6220-2116>),

I. V. DZIUBLYK (<http://orcid.org/0000-0003-4320-8250>),

V. V. TROKHIMCHUK (<http://orcid.org/0000-0001-9994-8931>)

Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv

PHARMACOECONOMIC STUDIES OF TECHNOLOGIES FOR PREVENTION OF HPV-ASSOCIATED CERVICAL PATHOLOGIES

Key words: cervical intraepithelial neoplasia, HPV-infection, prevention, pharmacoeconomics, mathematical model

В Україні рак шийки матки (РШМ) посідає друге місце серед онкологічних захворювань жінок репродуктивного віку та спричинює більше двох тисяч смертей на рік. За даними Національного канцер-реєстру України, у 2011 р. виявлено 5 344 первинних випадків із РШМ, захворюваність на РШМ в Україні становила 21,8 випадків на 100 тис. жіночого населення, смертність – 8,9 випадків на 100 тис. жіночого населення. Відносно всіх злоякісних новоутворень у жінок частка хворих на РШМ становить 6,0% [1]. Результати клініко-лабораторних досліджень свідчать про значне поширення вірусів папіломи людини (ВПЛ) високого канцерогенного ризику в Україні (37,75% серед жінок усіх вікових груп), які є причиною розвитку РШМ. Найчастіше інфікування ВПЛ спостерігається серед жінок віком 15–24 років (43,09%). Серед результатів дослідження, які виявились негативними/позитивними відносно інтраепітеліального ураження або злоякісної трансформації, ДНК ВПЛ була виявлена серед 29,42%/51,34%, відповідно [2].

Концепція фармацевтичної профілактики сьогодні набуває все більшої актуальності і потребує комплексу заходів, які передбачають взаємодію провізора, пацієнта і лікаря, спрямованих на збереження і зміцнення здоров'я, поліпшення якості життя, попередження виникнення патологічних станів і захворювань, а при їх появі – прогресування і погіршення стану пацієнта, рецидиву захворювань та їх переходу у хронічну форму, а також попередження можливих негативних або небажаних наслідків (побічних ефектів, ускладнень, нераціональностей) фармакотерапії [3]. Практичне застосування фармацевтичної профілактики має особливе значення у разі хронічних захворювань, зокрема і для ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки. РШМ часто протікає безсимптомно до пізніх стадій, тому актуальним є впровадження як регулярних обстежень (діагностичного скринінгу), спрямованих на вчасне виявлення аномальних клітин або виявлення ВПЛ-інфекції як причини ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки, так і впровадження вакцинопрофілактики проти ВПЛ. Поточна світова практика полягає у застосуванні технологій цитологічного скринінгу

©Колектив авторів, 2019

для виявлення цервікальних інтраепітеліальних неоплазій (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) різного ступеня важкості, причому передбачено втручання за ступеня важкої форми CIN (CIN2/3⁺), оскільки у більшості жінок менш важкі дисплазії (CIN1), ймовірно, регресують за відсутності будь-якого втручання. В останні роки алгоритм цитологічного скринінгу патологій шийки матки доповнюється молекулярно-генетичними дослідженнями для виявлення ВПЛ як причини виникнення дисплазій [4]. ВПЛ-тестам властиві високі діагностичні чутливість та специфічність, здатність виявляти широкий спектр типів вірусів високого канцерогенного ризику, стандартизація дослідження, починаючи з етапу відбору матеріалу, простота та швидкість виконання, автоматизований облік результатів, здатність розрізняти клінічно значущу концентрацію геномної ДНК ВПЛ від клінічно незначущої концентрації. Рекомендації по застосуванню та необхідні вимоги до якості ВПЛ-тестів чітко сформульовано та впроваджено в практику [5].

Порівняно з цитологічним дослідженням мазка у класичному його варіанті, ВПЛ-тест є більш витратним. Проте, вартість ВПЛ-тесту та Пап-тесту методом рідинної цитології сьогодні є майже однаковою. Доведено численними дослідженнями, що ВПЛ є провідною причиною цервікальних патологій, тому альтернатива полягає у застосуванні цитологічного тесту разом із тестуванням для виявлення ДНК ВПЛ для генотипів високого канцерогенного ризику, який є більш чутливим, ніж цитологічний тест [6]. Водночас дослідження показали, що, незважаючи на інвестиції у впровадження цитологічного скринінгу для виявлення ВПЛ-асоційованих дисплазій, вплив на зменшення захворюваності та смертності від РШМ виявився менше очікуваного [7, 8]. Впровадження вакцин проти вірусу папіломи людини (ВПЛ) стало важливим інструментом для зменшення захворюваності на РШМ, однак вони залишаються рекомендованими лише для вакцинації молодих жінок [9]. Альтернативним варіантом профілактики ВПЛ-асоційованих патологій є підвищення ефективності діагностичного скринінгу ВПЛ та асоційованих із ними змін у тканинах шийки матки. Попередні дослідження показали, що ДНК ВПЛ тест для виявлення генотипів високого канцерогенного ризику виявився фармакоекономічно обґрунтованими для досягнення цієї мети [10, 11].

Досвід інших країн свідчить, що оцінка технологій охорони здоров'я – схем діагностики, профілактики та лікування, характеризується не лише клінічними ефектами і вартісними показниками. Багато важливих факторів впливають на витрати, а саме поширеність захворювання, аспекти іновативності лікарських засобів, більш широкі параметри соціоекономічних наслідків захворювання, що не завжди враховані в повному обсязі та адекватно і відповідно відображені в процесі фармако-економічного оцінювання, що зумовлює актуальність застосування математичного моделювання в таких дослідженнях [12]. В Україні до цього часу відсутні фармако-економічні дослідження технологій одночасного впровадження діагностичного скринінгу та можливої вакцинації як єдиної складової комплексної технології профілактики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки серед жінок різного віку.

Метою дослідження було проведення фармако-економічних досліджень технологій профілактики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки на основі вакцинації та діагностичного скринінгу серед жінок різного віку з використанням математичного моделювання.

Матеріали та методи дослідження

Для проведення фармако-економічного аналізу технологій профілактики жінок віком від 18 років розроблено математичну модель, загальна концепція якої відображає сучасне наукове розуміння причин та розвитку РШМ (рис. 1).

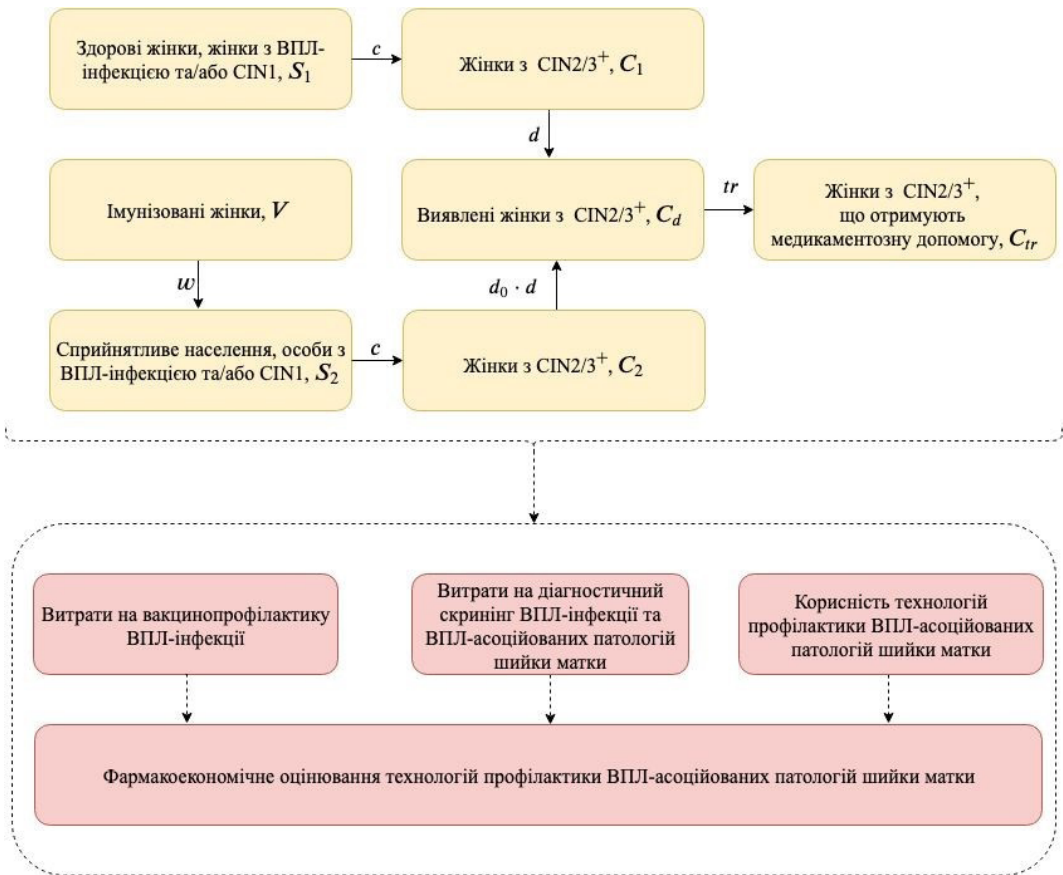


Рис. 1. Фармакоеконімічна модель оцінювання технологій профілактики ВПЛ-інфекції та ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки

У досліджуваній моделі представляється частка жінок у різних клініко-епідеміологічних класах у разі досягнення певного віку. Такі класи представляють повністю здорових жінок, жінок із ВПЛ-інфекцією та/або CIN1 – S ; жінок, імунізованих вакциною проти ВПЛ – V ; жінок із важкими формами дисплазій (CIN2/3⁺) – C , деякі з них можуть бути діагностовані під час проведення діагностичного скринінгу (C_d), та отримати відповідну медикаментозну допомогу (C_{tr}). Кількісними характеристиками моделі є швидкості переходів між станами, а саме: швидкість прогресування захворювання – c ; швидкість втрати набутого після вакцинації імунітету – w ; рівень охоплення діагностичним скринінгом – d ; рівень охоплення медикаментозною допомогою жінок із виявленими патологіями – tr ; параметр, що визначає можливість діагностичного скринінгу вакцинованих жінок із метою додаткового контролю захворюваності – d_0 , який дорівнює 0 або 1.

Виявлення важких дисплазій CIN2/3⁺ є основною метою проведення діагностичного скринінгу, а встановлення діагностичного статусу з огляду на наявність ВПЛ-інфекції є додатковою інформацією, яка дає змогу уточнювати схему діагностичного скринінгу в майбутньому. Це зумовлює визначення коефіцієнта (k) впливу персистенції ВПЛ на розвиток важких форм дисплазії, який дорівнює співвідношенню частки жінок із важкими формами дисплазії (C_{t+1}) до частки жінок із ВПЛ-інфекцією (HPV) в попередній момент часу:

$$k = \frac{C_{t+1}}{HPV_t} . \quad (1)$$

Розроблена модель є інструментом для формулювання принципів фармакоеконічного оцінювання комплексної технології профілактики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки з огляду на вітчизняні наукові школи [13, 14].

У разі впровадження комплексної технології профілактики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки умовою її фармакоеконічного обґрунтування буде виконання умови, за якою загальні витрати під час проведення вакцинації населення та діагностичного скринінгу будуть мінімальними:

$$V \cdot C_v + V \cdot d_0 \cdot d \cdot C_d + (1 - V) \cdot d \cdot C_d \rightarrow \min \quad (2)$$

де C_v - витрати на вакцинацію проти ВПЛ-інфекції однієї особи;

C_d - витрати на діагностичний скринінг однієї особи; інші критерії є описаними вище.

Мінімізація загальних витрат передбачає одночасного досягнення максимально можливого соціально-еконічного ефекту від впровадження комплексної технології профілактики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки. Він може бути виражений у зменшенні загальної кількості невиявлених осіб із важкими дисплазіями CIN2/3+ – ΔC, на що впливатиме як вакцинація проти ВПЛ-інфекції так і діагностичний скринінг:

$$\Delta C = C - V \cdot (1 - ef) \cdot (1 - d_0 \cdot d) \cdot C - (1 - V) \cdot (1 - d) \cdot C \quad (3)$$

Наведене обґрунтування є основою для формалізації фармакоеконічної оцінки комплексної технології профілактики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки у вигляді коефіцієнта ефективності витрат CER:

$$CER = \frac{V \cdot C_v + V \cdot d_0 \cdot d \cdot C_d + (1 - V) \cdot d \cdot C_d}{C - V \cdot (1 - ef) \cdot (1 - d_0 \cdot d) \cdot C - (1 - V) \cdot (1 - d) \cdot C} \quad (4)$$

Результати дослідження та обговорення

Запропонований метод фармакоеконічного оцінювання був реалізований на практиці з використанням ретроспективних даних обстежених 145 жінок із домінуванням молодих жінок віком від 22 до 36 років (рис. 2). У ході обстеження жінок було використано такі діагностичні методи: розширена кольпоскопія, цитологічний, гістологічний та молекулярно-генетичний (ВПЛ-тест) методи.

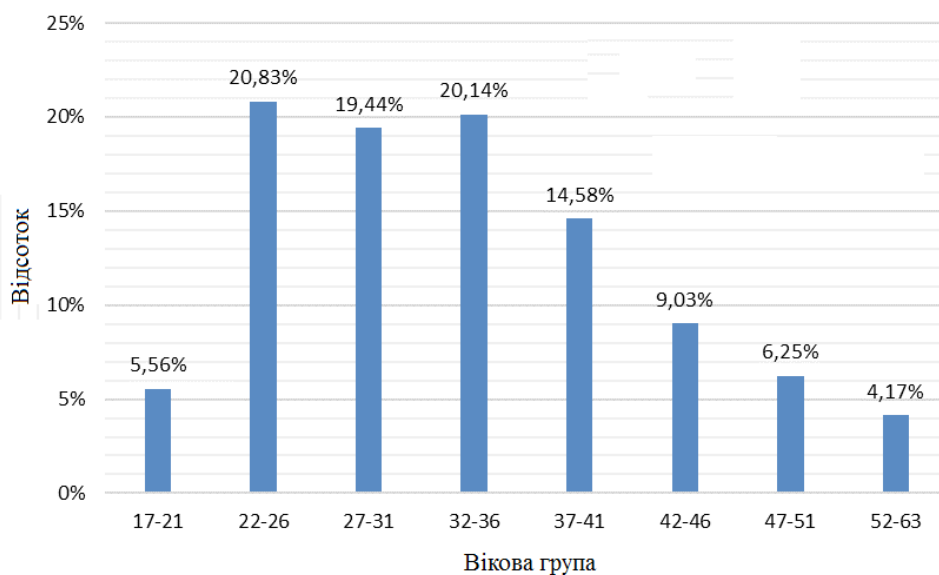


Рис 2. Досліджувана група жінок (ретроспективні дані)

Проведені молекулярно-генетичні дослідження свідчать, що рівень персистенції ВПЛ має коливальну динаміку за віком. Він є високим у віці 18 років, що може бути пов'язано із початком статевого життя, поступово спадає при досягненні віку у 25 років та має ще два піки у 35 та 50 років, що також може бути пояснено як характером елімінації збудника, так і поступовим зниженням системного імунітету (рис. 3).

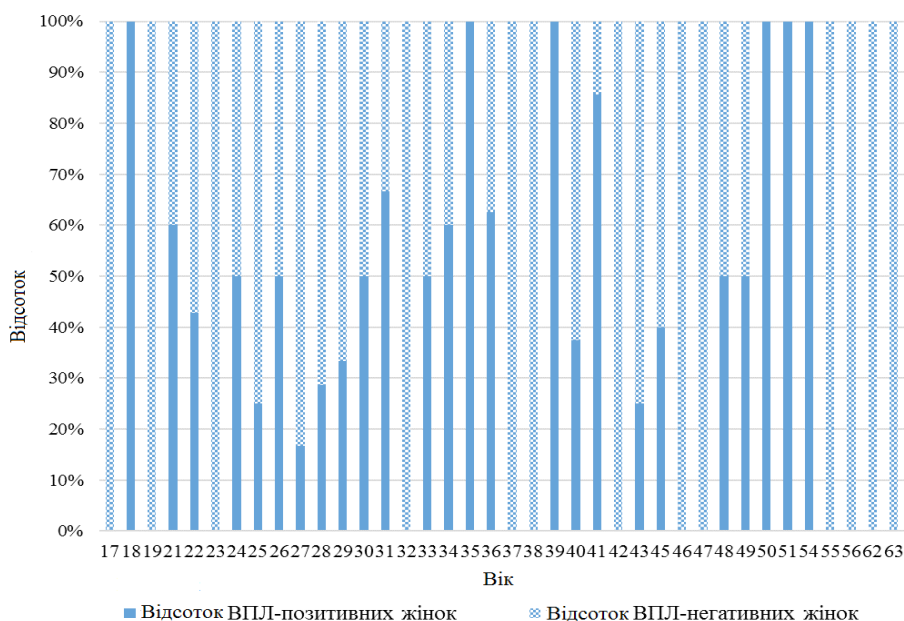


Рис. 3. Рівень персистенції ВПЛ за віком

Результати цитологічних досліджень показали, що частка осіб із важкими формами дисплазії, а отже і ризик розвитку РШМ, монотонно зростає в загальній популяції (рис. 4).

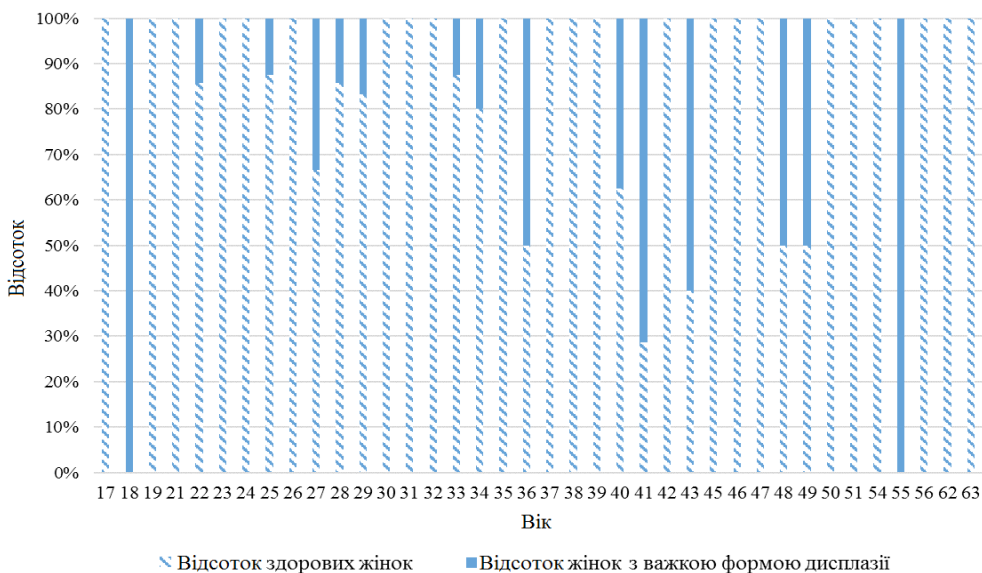


Рис. 4. Рівень виявлення важких форм дисплазії за віком

На основі отриманих частотних клініко-епідеміологічних даних стало можливим визначення коефіцієнта впливу персистенції ВПЛ на розвиток важких форм дисплазії як додаткового критерію фармакоекономічної оцінки технологій профілактики.

Було встановлено, що вплив персистенції ВПЛ на розвиток важких форм дисплазії є зростаючим із віком, досягаючи проміжних значень у віці від 27 до 39 років (рис. 5).

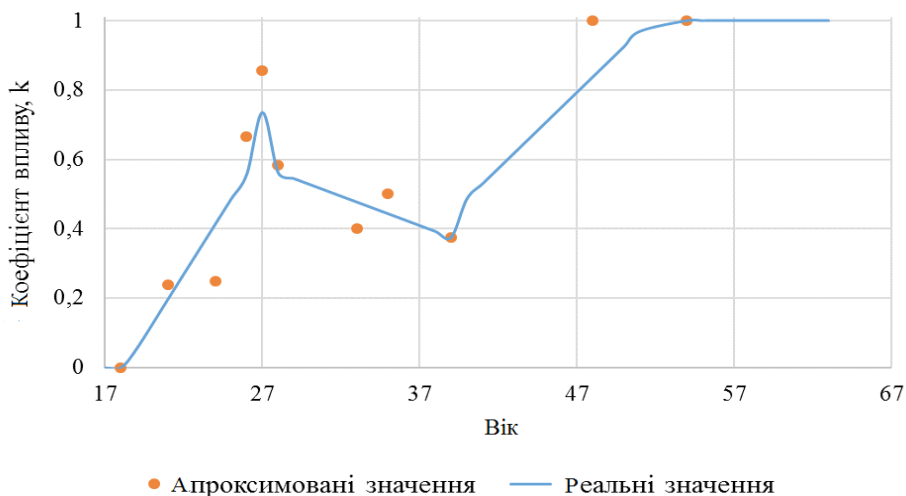


Рис. 5. Коефіцієнт впливу персистенції ВПЛ на розвиток важких форм дисплазії

Аналітичні дослідження в Microsoft Excel показали, що при сталих витратах на діагностику або вакцинацію однієї особи коефіцієнт корисності витрат комплексної технології профілактики є значно залежним від впливу персистенції ВПЛ. Було розглянуто окремий приклад, за яким витрати на діагностичний скринінг у 10 разів менші за витрати на вакцинацію однієї особи, ефективність вакцинації проти ВПЛ становить 90%, рівень охоплення вакцинацією – 10%, а діагностичним скринінгом невакцинованих осіб – 80%. За цим прикладом було показано, що коефіцієнт ефективності витрат є залежним від віку жінки, приймаючи більші значення на проміжку від 21 до 35 років. Це узгоджується зі загальним уявленням про те, що в цьому віковому проміжку ймовірність елімінації вірусного збудника та дисплазій легкої форми є найвищою. Крім того, використання коефіцієнту персистенції ВПЛ як додаткової ваги при розрахунку рівня охоплення діагностичним скринінгом дає змогу отримати більш фармакоеконімічно обґрунтовані схеми профілактики завдяки меншому коефіцієнту ефективності витрат при інших рівних умовах (рис. 6).



Рис. 6. Коефіцієнти корисності витрат на комплексну технологію ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки у фокусі впливу персистенції ВПЛ

Висновки

1. Запропоновано метод фармакоекономічного оцінювання, що ґрунтується на визначенні коефіцієнта корисності витрат на діагностичний скринінг та вакцинопрофілактику ВПЛ-інфекції як комплексної технології профілактики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки.

2. Як додатковий критерій фармакоекономічної оцінки визначено коефіцієнт впливу персистенції ВПЛ на розвиток важких форм дисплазії, який дорівнює співвідношенню частки жінок із важкими формами дисплазії до частки жінок із ВПЛ-інфекцією в попередній момент часу.

3. Розроблений метод фармакоекономічного оцінювання було реалізовано на практиці з використанням ретроспективних даних обстежених 145 жінок із домінуванням молодих жінок віком від 22 до 36 років. Показано, що рівень персистенції ВПЛ має коливальну динаміку за віком. Було визначено, що частка осіб із важкими формами дисплазії, а отже и ризик розвитку РШМ, монотонно зростає в загальній популяції з віком.

4. На основі одержаних частотних клініко-епідеміологічних даних стало можливим визначення коефіцієнта впливу персистенції ВПЛ на розвиток важких форм дисплазії як додаткового критерію фармакоекономічної оцінки технології профілактики. Було встановлено, що вплив персистенції ВПЛ на розвиток важких форм дисплазії є зростаючим із віком, досягаючи проміжних значень у віці від 27 до 39 років.

5. Аналітичні дослідження показали, що при сталих витратах на діагностику та вакцинацію однієї особи коефіцієнт корисності витрат комплексної технології профілактики є значно залежним від впливу персистенції ВПЛ. На окремому прикладі було показано, що коефіцієнт ефективності витрат є залежним від віку жінки, приймаючи більші значення на проміжку від 21 до 35 років, а використання коефіцієнту персистенції ВПЛ як додаткової ваги при розрахунку рівня охоплення діагностичним скринінгом дає змогу одержати більш фармакоекономічно обґрунтовані схеми профілактики завдяки меншому коефіцієнту ефективності витрат при інших рівних умовах.

Список використаної літератури

1. Статистичні дані Національного канцер-реєстру України [Електронні документи]. – Режим доступу: <http://www.ncru.inf.ua/publications/index.htm>
2. *Bruni L., Albero G., Serrano B. et al.* ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 17 June 2019. – Режим доступу: <https://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>
3. *Яцкова Г. Ю., Максимович Н. М., Заліська О. М.* Напрями оптимізації інформаційного забезпечення фармацевтичної профілактики при артеріальній гіпертензії // Фармац. журн. – 2019. – № 1. – С. 31–42. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.03>
4. *Chan P. K. S.* Age distribution of human papillomavirus infection and cervical neoplasia reflects caveats of cervical screening policies // *Int. J. Cancer.* – 2010. – N 126. – P. 297–301. <https://doi.org/10.1002/ijc.24731>
5. *Ronco G.* Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials // *Lancet.* – 2014. – N 383. – P. 524–532. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62218-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62218-7)
6. Профілактика рака шийки матки: Руководство для врачей / Под ред. акад. РАМН Г. Т. Сухих, проф. В. Н. Приленской. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 192 с.
7. *Franco E. L., Tsu V., Herrero R. et al.* Integration of Human Papillomavirus Vaccination and Cervical Cancer Screening in Latin America and the Caribbean // *Vaccine.* – 2008. – N 26 (S11). – P. L88–L95. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.05.026>
8. *Naucler P., Ryd W., Törnberg S. et al.* Efficacy of HPV DNA Testing With Cytology Triage and/or Repeat HPV DNA Testing in Primary Cervical Cancer Screening // *JNCI.* – 2009. – N 101 (2). – P. 88–99. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn444>
9. *Andrus J. K., Lewis M. J., Goldie S. J. et al.* Human Papillomavirus Vaccine Policy and Delivery in Latin America and the Caribbean // *Vaccine.* – 2008. – N 26 (S11). – P. L80–L87. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.05.040>

10. Legood R., Gray A., Wolstenholme J., Moss S. Lifetime effects, costs, and cost effectiveness of testing for human papillomavirus to manage low grade cytological abnormalities: results of the NHS pilot studies // *BMJ*. – 2006. – N 332 (7533). – P. 79–85.

11. Kim J. J., Wright T. C., Goldie S. J. Cost-effectiveness of Alternative Triage Strategies for Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance // *JAMA*. – 2002. – № 287 (18). – С. 2382–2390.

12. Пінязько О. Б., Заліська О. М. Теоретичні основи і напрями використання мультикритеріального аналізу рішень у фармацевтичній галузі України відповідно до європейського вектора реформування // *Фармац. часопис*. – 2015. – № 2. – С. 119–123. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2015.2.4760>

13. Заліська О. М. Фармакоекономіка і раціональне використання ліків. Навч. посіб. для провізорів-інтернів та провізорів-слухачів закл. (ф-тів) післядиплом. освіти / За ред. Б. Л. Парновського; Львів. нац. мед. ун-т ім. Данила Галицького. – Львів: Афіша, 2014. – 250 с.

14. Пінязько О. Б., Заліська О. М. Методичні підходи до проведення оцінки технологій охорони здоров'я в Україні на основі європейської моделі // *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. – 2015. – Т. 1, № 2. – С. 44–54.

References

1. Statystychni dani Natsionalnoho kantser-reiestru Ukrainy [Elektronni dokumenty]. – Rezhym dostupu: <http://www.ncru.inf.ua/publications/index.htm>

2. Bruni L., Albero G., Serrano B. et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 17 June 2019. – Режим доступу: <https://www.hpvcntr.net/statistics/reports/XWX.pdf>

3. Yatskova H. Yu., Maksymovych N. M., Zaliska O. M. Napriamy optymizatsii informatsiinoho zabezpechennia farmatsevtichnoi profilaktyky pry arterialnii hipertenzii // *Farmats. zh.* – 2019. – № 1. – S. 31–42. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.03>

4. Chan P. K. S. Age distribution of human papillomavirus infection and cervical neoplasia reflects caveats of cervical screening policies // *Int. J. Cancer*. – 2010. – N 126. – P. 297–301. <https://doi.org/10.1002/ijc.24731>

5. Ronco G. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials // *Lancet*. – 2014. – N 383. – P. 524–532. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62218-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62218-7)

6. Profilaktyka raka sheiky matky: Rukovodstvo dlia vrachei / Pod red. akad. RAMN H. T. Sukhykh, prof. V. N. Pylepskoi. – М.: MEDpress-ynform, 2012. – 192 с.

7. Franca E. L., Tsu V., Herrero R. et al. Integration of Human Papillomavirus Vaccination and Cervical Cancer Screening in Latin America and the Caribbean // *Vaccine*. – 2008. – N 26 (S11). – P. L88–L95. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.05.026>

8. Naucleer P., Ryd W., Törnberg S. et al. Efficacy of HPV DNA Testing With Cytology Triage and/or Repeat HPV DNA Testing in Primary Cervical Cancer Screening // *JNCI*. – 2009. – N 101 (2). – P. 88–99. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn444>

9. Andrus J. K., Lewis M. J., Goldie S. J. et al. Human Papillomavirus Vaccine Policy and Delivery in Latin America and the Caribbean // *Vaccine*. – 2008. – N 26 (S11). – P. L80–L87. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.05.040>

10. Legood R., Gray A., Wolstenholme J., Moss S. Lifetime effects, costs, and cost effectiveness of testing for human papillomavirus to manage low grade cytological abnormalities: results of the NHS pilot studies // *BMJ*. – 2006. – N 332 (7533). – P. 79–85.

11. Kim J. J., Wright T. C., Goldie S. J. Cost-effectiveness of Alternative Triage Strategies for Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance // *JAMA*. – 2002. – № 287 (18). – С. 2382–2390.

12. Пінязько О. Б., Заліська О. М. Теоретичні основи і напрями використання мультикритеріального аналізу рішень у фармацевтичній галузі України відповідно до європейського вектора реформування // *Фармац. часопис*. – 2015. – № 2. – С. 119–123. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2015.2.4760>

13. Заліська О. М. Фармакоекономіка і раціональне використання ліків. Навч. посіб. для провізорів-інтернів та провізорів-слухачів закл. (ф-тів) післядиплом. освіти / За ред. Б. Л. Парновського; Львів. нац. мед. ун-т ім. Данила Галицького. – Львів: Афіша, 2014. – 250 с.

14. Пінязько О. Б., Заліська О. М. Методичні підходи до проведення оцінки технологій охорони здоров'я в Україні на основі європейської моделі // *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. – 2015. – Т. 1, № 2. – С. 44–54.

Надійшла до редакції 11 листопада 2019 р.
Прийнято до друку 22 листопада 2019 р.

Соловійов С. О. (<http://orcid.org/0000-0003-2681-7417>),
Жук С. І. (<http://orcid.org/0000-0003-1565-8166>),
Кондратюк В. К. (<http://orcid.org/0000-0001-6220-2116>),
Дзюблик І.В. (<http://orcid.org/0000-0003-4320-8250>),
Трохимчук В. В. (<http://orcid.org/0000-0001-9994-8931>)

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ
**ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕХНОЛОГІЙ ПРОФІЛАКТИКИ
ВПЛ-АСОЦІЙОВАНИХ ПАТОЛОГІЙ ШИЙКИ МАТКИ**

Ключові слова: цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, ВПЛ-інфекція, профілактика, фармакоекономіка, математична модель

А Н О Т А Ц І Я

В Україні рак шийки матки посідає друге місце серед онкологічних захворювань жінок репродуктивного віку та спричинює більше двох тисяч смертей на рік. Результати клініко-лабораторних досліджень свідчать про значне поширення вірусів папіломи людини (ВПЛ) високого канцерогенного ризику в Україні, які є причиною розвитку рака шийки матки. Концепція фармацевтичної профілактики сьогодні набуває все більшої актуальності і передбачає комплекс заходів, спрямованих на збереження і зміцнення здоров'я, поліпшення якості життя, попередження виникнення патологічних станів і захворювань, а при їх появі – прогресування і погіршення стану пацієнта, рецидиву захворювань та їх переходу у хронічну форму, а також попередження можливих негативних або небажаних наслідків.

Мета роботи – проведення фармакоекономічних досліджень технологій профілактики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки на основі вакцинації та діагностичного скринінгу серед жінок різного віку з використанням математичного моделювання.

Для проведення фармакоекономічного аналізу технологій профілактики жінок віком від 18 років розроблено математичну модель, загальна концепція якої відображає сучасне наукове розуміння причин та розвитку рака шийки матки. Виявлення важких дисплазій є основною метою проведення діагностичного скринінгу, а встановлення діагностичного статусу з огляду на наявність ВПЛ-інфекції є додатковою інформацією, яка дає змогу уточнювати схему діагностичного скринінгу. Мінімізація загальних витрат передбачає одночасного досягнення максимально можливого соціально-економічного ефекту від впровадження комплексної технології профілактики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки. Він може бути виражений у зменшенні загальної кількості невиявлених осіб із важкими дисплазіями, на що впливатиме як вакцинація проти ВПЛ-інфекції, так і діагностичний скринінг. Наведене обґрунтування є основою для формалізації фармакоекономічного оцінювання комплексної технології профілактики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки у вигляді коефіцієнта ефективності витрат.

Запропонований метод фармакоекономічного оцінювання було реалізовано на практиці з використанням ретроспективних даних обстежених 145 жінок із домінуванням молодих жінок віком від 22 до 36 років. На основі одержаних частотних клініко-епідеміологічних даних стало можливим визначення коефіцієнта впливу персистенції ВПЛ на розвиток важких форм дисплазії як додаткового критерію фармакоекономічної оцінки. Аналітичні дослідження показали, що за сталих витрат на діагностику або вакцинацію однієї особи коефіцієнт корисності витрат комплексної технології профілактики є значно залежним від впливу персистенції ВПЛ. Було розглянуто окремий приклад, за яким витрати на діагностичний скринінг у 10 разів менші за витрати на вакцинацію однієї особи, ефективність вакцинації проти ВПЛ становить 90%, рівень охоплення вакцинацією – 10%, а діагностичним скринінгом невакцинованих осіб – 80%. Цим прикладом було показано, що використання коефіцієнта персистенції ВПЛ як додаткової ваги при розрахунку рівня охоплення діагностичним скринінгом дає змогу одержати більш фармакоекономічно обґрунтовані схеми профілактики завдяки меншому коефіцієнту ефективності витрат при інших рівних умовах.

Запропоновано метод фармакоекономічного оцінювання, що ґрунтується на визначенні коефіцієнта корисності витрат на діагностичний скринінг та вакцинопрофілактику ВПЛ-інфекції як комплексної технології профілактики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки. Як додатковий критерій фармако-економічної оцінки визначено коефіцієнт впливу персистенції ВПЛ на розвиток важких форм дисплазії, який дорівнює співвідношенню частки жінок із важкими формами дисплазії до частки жінок із ВПЛ-інфекцією в попередній момент часу. Аналітичні дослідження показали, що використання коефіцієнта персистенції ВПЛ як додаткової ваги при розрахунку рівня охоплення діагностичним скринінгом дає змогу одержати більш фармакоекономічно обґрунтовані схеми профілактики завдяки меншому коефіцієнту ефективності витрат при інших рівних умовах.

С.А. Соловьев (<http://orcid.org/0000-0003-2681-7417>),
С. И. Жук (<http://orcid.org/0000-0003-1565-8166>),
В. К. Кондратюк (<http://orcid.org/0000-0001-6220-2116>),
И. В. Дзюблик (<http://orcid.org/0000-0003-4320-8250>),
В. В. Трохимчук (<http://orcid.org/0000-0001-9994-8931>)

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕХНОЛОГИЙ ПРОФИЛАКТИКИ
ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ПАТОЛОГИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, ВПЧ-инфекция, профилактика, фармакоэкономика, математическая модель

А Н Н О Т А Ц И Я

В Украине рак шейки матки занимает второе место среди онкологических заболеваний женщин репродуктивного возраста и вызывает более двух тысяч смертей в год. Результаты клинико-лабораторных исследований свидетельствуют о широком распространении вирусов папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска в Украине, которые являются причиной развития рака шейки матки. Концепция фармацевтической профилактики сегодня приобретает все большую актуальность и предусматривает комплекс мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья, улучшение качества жизни, предупреждение возникновения патологических состояний и заболеваний, а при их появлении – прогрессирования и ухудшения состояния пациента, рецидива заболеваний и их перехода в хроническую форму, а также предупреждения возможных негативных или нежелательных последствий.

Цель работы – проведение фармакоэкономических исследований технологий профилактики ВПЧ-ассоциированных патологий шейки матки на основе вакцинации и диагностического скрининга среди женщин всех возрастов с использованием математического моделирования.

Для проведения фармакоэкономического анализа технологий профилактики женщин в возрасте от 18 лет разработана математическая модель, общая концепция которой отражает современное научное понимание причин и развития рака шейки матки. Выявление тяжелых дисплазий является основной целью проведения диагностического скрининга, а установление диагностического статуса, учитывая наличие ВПЧ-инфекции, является дополнительной информацией, которая позволяет уточнять схему диагностического скрининга. Минимизация общих затрат предусматривает одновременное достижение максимально возможного социально-экономического эффекта от внедрения комплексной технологии профилактики ВПЧ-ассоциированных патологий шейки матки. Он может быть выражен в уменьшении общего количества выявленных лиц с тяжелыми дисплазиями, на что будет влиять как вакцинация против ВПЧ-инфекции, так и диагностический скрининг. Приведенное обоснование является основой для формализации фармакоэкономической оценки комплексной технологии профилактики ВПЧ-ассоциированных патологий шейки матки в виде коэффициента эффективности затрат.

Предложенный метод фармакоэкономической оценки был реализован на практике с использованием ретроспективных данных обследованных 145 женщин с доминированием молодых женщин в возрасте от 22 до 36 лет. На основе полученных частотных клинико-эпидемиологических данных стало возможным определение коэффициента влияния персистенции ВПЧ на развитие тяжелых форм дисплазии как дополнительного критерия фармакоэкономической оценки. Аналитические исследования показали, что при постоянных затратах на диагностику или вакцинацию одного человека коэффициент полезности расходов комплексной технологии профилактики значительно зависит от влияния персистенции ВПЧ. Был рассмотрен частный пример, в котором расходы на диагностический скрининг в 10 раз меньше затрат на вакцинацию одного человека, эффективность вакцинации против ВПЧ составляет 90%, уровень охвата вакцинацией – 10%, а диагностическим скринингом вакцинированных лиц – 80%. Этот пример показал, что использование коэффициента персистенции ВПЧ как дополнительного веса при расчете уровня охвата диагностическим скринингом позволяет получить более фармакоэкономически обоснованные схемы профилактики благодаря меньшему коэффициенту эффективности затрат при прочих равных условиях.

Предложен метод фармакоэкономической оценки, основанный на определении коэффициента полезности затрат на диагностический скрининг и вакцинопрофилактике ВПЧ-инфекции как комплексной технологий профилактики ВПЧ-ассоциированных патологий шейки матки. Как дополнительный критерий фармакоэкономической оценки определен коэффициент влияния персистенции ВПЧ на развитие тяжелых форм дисплазии, равный соотношению доли женщин с тяжелыми формами дисплазии к доле женщин с ВПЧ-инфекцией в предыдущий момент времени. Аналитические исследования показали, что использование коэффициента персистенции ВПЧ как дополнительный вес при расчете уровня охвата диагностическим скринингом позволяет получить более фармакоэкономически обоснованные схемы профилактики благодаря меньшему коэффициенту эффективности затрат при прочих равных условиях.

S. O. Soloviov (<http://orcid.org/0000-0003-2681-7417>),
S. I. Zhuk (<http://orcid.org/0000-0003-1565-8166>),
V. K. Kondratiuk (<http://orcid.org/0000-0001-6220-2116>),
I. V. Dziublyk (<http://orcid.org/0000-0003-4320-8250>),
V. V. Trokhymchuk (<http://orcid.org/0000-0001-9994-8931>)

Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv

PHARMACOECONOMIC STUDIES OF TECHNOLOGIES FOR PREVENTION OF HPV-ASSOCIATED CERVICAL PATHOLOGIES

Key words: cervical intraepithelial neoplasia, HPV-infection, prevention, pharmacoeconomics, mathematical model

A B S T R A C T

In Ukraine, cervical cancer (CC) is the second most frequent cancer among women of reproductive age and causes more than two thousand deaths per year. The results of clinical and laboratory studies indicate the high prevalence of human papillomaviruses (HPV) of high carcinogenic risk in Ukraine, being the cause of the development of CC. The concept of pharmaceutical prevention is becoming more and more relevant today as it includes a set of measures aimed at preserving and promoting health, improving the quality of life, preventing the occurrence of pathological conditions and diseases; and if they occur - the progression and worsening of a patient's condition, relapse and transition to chronic form, as well as prevention of possible negative or undesirable consequences.

The aim of the work – pharmacoeconomic research using mathematical modeling of prevention technologies of HPV-associated cervical pathologies based on vaccination and diagnostic screening among women of different ages.

Pharmacoeconomic analysis of prevention technologies for women aged 18 years and more proposed a developed mathematical model, the overall idea of which reflected the current scientific understanding of the causes and development of CC. The detection of severe dysplasia is the primary purpose of diagnostic screening, and the establishment of diagnostic status in the presence of HPV infection is additional information that allows refining the diagnostic screening scheme. Minimization of total costs implies the simultaneous achievement of the maximum possible socio-economic effect from the introduction of complex technology for the prevention of HPV-associated pathologies of the cervix. It may be seen in the reduction of the total number of undiagnosed persons with severe dysplasia, which will be affected by both HPV vaccination and diagnostic screening. This justification is the basis for formalizing the pharmacoeconomic evaluation of complex technology for the prevention of HPV-associated cervical pathologies in the form of a cost-effectiveness factor.

The proposed method of pharmacoeconomic assessment was put into practice using retrospective data of 145 women with a prevalence of young ones aged 22 to 36 years. On the basis of the received frequency, clinical and epidemiological data, it was possible to determine the coefficient of influence of the persistence of HPV on the development of severe forms of dysplasia, as an additional criterion for pharmacoeconomic evaluation. Analytical studies have shown that at constant costs for the diagnosis or vaccination of one person, the cost-effectiveness ratio of complex prevention technology is significantly dependent on the impact of HPV persistence. A case study was examined, in which the cost of diagnostic screening was 10 times lower than the cost of vaccination per person, the HPV vaccination efficiency was 90%, the vaccination coverage rate was 10%, and the non-vaccinated diagnostic screening rate was 80%. In this example, it was shown that the use of HPV persistence as additional weight in the calculation of diagnostic screening coverage allows for more pharmacologically sound prevention regimens due to the lower cost-effectiveness ratio, all else being equal.

A method of pharmacoeconomic evaluation based on determining the utility of the costs of diagnostic screening and vaccination for HPV infection as a complex technology for the prevention of HPV-associated cervical pathologies is proposed. An additional criterion for pharmacoeconomic evaluation is the coefficient of the impact of HPV persistence on the development of severe dysplasia, which is equal to the ratio of the proportion of women with severe dysplasia to the proportion of women with HPV at the previous time. Analytical studies have shown that the use of HPV persistence as additional weight in the calculation of diagnostic screening coverage allows for more pharmacologically sound prevention regimens due to the lower cost-effectiveness ratio, all things being equal.

Електронна адреса для листування з авторами: soloviov.ntare@gmail.com

(Соловійов С. О.)