

## ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ ПІДХОДИ ДО ОЦІНКИ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

© О. М. Заліська, Х.-О. Я. Горбачевська, В. С. Гуз<sup>1</sup>

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького  
Ужгородський національний університет<sup>1</sup>

**Резюме:** у статті систематизовано дані про фармакоекономічні аспекти використання допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) у світі та в Україні. Проведено аналіз даних доказової медицини про доведену ефективність фолікулостимулювальних гормонів (ФСГ). Обґрунтовано та апробовано методику фармакоекономічного аналізу ФСГ для використання у ДРТ.

**Ключові слова:** фармакоекономічний аналіз, допоміжні репродуктивні технології, доказова медицина, фолікулостимулювальні гормони.

**Вступ.** Важливою демографічною і соціально-економічною проблемою для багатьох країн, особливо європейських, є лікування безпліддя. В останні десятиріччя успішно використовують допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) – методику лікування безпліддя, при яких маніпуляції з репродуктивними клітинами, окремі або всі етапи підготовки репродуктивних клітин, процеси запліднення і розвитку ембріонів до переносу їх у матку, здійснюються в умовах *in vitro* [4, 17]. ДРТ (англ. Assisted Reproductive Technology) розпочалися у 70-х роки ХХ століття, коли були розроблені перші препарати для стимуляції овуляції. У 1978 р. у Великій Британії на світ з'явилася перша дитина після запліднення *in vitro* [18]. У США вперше ДРТ були застосовані з 1981 року, а з 1992 року – прийняте законодавство щодо використання ДРТ [16, 18]. За даними Комітету з репродуктивних технологій та Американського товариства репродуктивної медицини (ASRM) у США за рік проводиться 146 244 ДРТ-циклів, які завершуються 45 870 живих пологів з народженням 60190 немовлят, що становить 1% від усіх новонароджених у цій країні [18].

Європейські країни є лідерами у ДРТ, причому більшість зареєстрованих циклів припадає на Німеччину, Францію і Велику Британію. У 1985 році було створено Європейське товариство репродуктивної медицини і ембріології (European Society of Human Reproduction and Embryology – ESHRE), яке координує діяльність з ДРТ [12]. За даними звіту ESHRE (2006) у європейських країнах було проведено 133215 ДРТ-циклів за рік. Результатом лікування були 18899 вагітностей і народження 24283 дітей, що становить в середньому 1,3 % від загальної кількості

новонароджених [7], причому найвищим цей показник був у Данії (4,2%), Словенії (3,5%). У 2007 р., за даними ESHRE, було проведено уже 479 288 циклів, у результаті яких народилися 90000 дітей [12]. Для порівняння у США було проведено 138 198 циклів, в Австралії і Новій Зеландії лише 53543, що свідчить про високі темпи розвитку ДРТ у Європі. Лідерами за кількістю проведених циклів є Франція (66000), Німеччина (55000), Іспанія (50000), Великобританія (44000) та Італія (41000) [12].

В Україні лікування безпліддя за допомогою ДРТ набуває значного розвитку. За даними Медичного центру лікування безпліддя, в Україні показник безпліддя, становить від 10–12 % до 18–20 % [3]. За даними державних статистичних звітів, у структурі безпліддя жіноче займає 80,1 %, а чоловіче 19,9 % (2008), хоча для інших країн Європи становить 60:40 відповідно [1, 5].

В Україні 30 листопада 1984 р. вперше була запліднена яйцеклітина *in vitro*, проте перше народження дитини «з пробірки» відбулося лише в 1991 р. [3]. На даний час вимоги до проведення ДРТ регулює Наказ МОЗ України від 23.12.2008 р. № 771 «Про затвердження Інструкції про порядок застосування допоміжних репродуктивних технологій» [5].

Нашою метою було узагальнити дані про фармакоекономічні аспекти використання ДРТ, обґрунтувати необхідність фармакоекономічної оцінки ДРТ в Україні та опрацювати методику фармакоекономічного аналізу гонадотропінів, які застосовують у ДРТ.

Методи дослідження. У 80-х роках для контролюваної супероуляції при ДРТ почали використовувати гонадотропіни. Широко вивчають клінічні, фармакологічні ефекти гормональних

препаратів для ДРТ вітчизняними і закордонними спеціалістами [4, 6, 8, 9, 11–15]. Нами системно досліджено економічні аспекти ДРТ у світі та Україні, проте необхідним є обґрунтування та опрацювання методик фармакоекономічного аналізу лікарських препаратів для ДРТ [1].

Результати й обговорення. Системи компенсації витрат на ДРТ у країнах світу відрізняються, проте домінують підходи повного чи часткового відшкодування витрат на лікування безпліддя [7, 12]. Пацієнтки в європейських країнах мають право на кілька безоплатних ДРТ у державних лікарнях. Зокрема, в Австрії витрати на ДРТ фінансують спеціальні фонди на 4 цикли і необхідний відповідний страховий поліс; у Бельгії компенсують усі витрати, але обмежується кількість перенесених ембріонів. У Німеччині, Фінляндії компенсується лише 60–70 % витрат на ДРТ, решта оплачує пацієнт [1, 7, 10, 16]. Слід відзначити, що для компенсації витрат на ДРТ враховується вік пацієнток, у більшості країн регламентовано, що жінка повинна бути молодшою 40–42 років, також діють обмеження на кількість ДРТ-циклів [7, 12, 16].

У нашій державі фінансування ДРТ почалося після прийняття наказу МОЗ України від 24.11.2004 р. № 579 «Про затвердження Порядку направлення жінок для проведення першого курсу лікування безплідності методами допоміжних репродуктивних технологій за абсолютними показаннями за бюджетні кошти» зі змінами Наказу МОЗ України від 05.06.2006 № 362 «Про внесення змін до Порядку направлення жінок для проведення першого курсу лікування безплідності методами допоміжних репродуктивних технологій за абсолютними показаннями за бюджетні кошти» [3, 6].

Слід зазначити, що Україна є першою серед східноєвропейських країн, де було впроваджено лікування безплідності за бюджетні кошти. За даними ВООЗ, загальна потреба у ДРТ оцінюється з розрахунку 1500 циклів на 1 млн населення на рік та становить для України 70000 циклів. На даний час держава фінансує 600 циклів на рік, що складає менше 1% від загальної потреби у ДРТ [3, 6, 8].

Початковим етапом лікування за допомогою ДРТ є контрольована гіперстимуляція яєчників, яка включає вплив фолікулостимулювальних гормонів (ФСГ) для росту фолікулів та одержання достатньої кількості (5–10) ооцитів, їх запліднення, переносу 1–2 ембріонів в порожнину матки. Відповідно до європейських та вітчизняного протоколів лікування використовують довгі й короткі схеми приймання ФСГ, що регламентується наказом МОЗ України [5]. У довгому протоколі стимуляції призначають агоніст гонадот-

ропін-релізинг гормону (а-ГнРГ). У короткому протоколі використовують антагоніст гонадотропін-релізинг гормону (ант-ГнРГ), що має швидкий ефект дії, яка розвивається протягом 4–6 годин з моменту введення. На відміну від а-ГнРГ ант-ГнРГ контролюють секрецію лютеїнового гормону, що дозволяє зменшити тривалість прийому та більшу гнучкість у призначенні препарату. Крім того, ант-ГнРГ забезпечують значно менший ризик розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників.

Для визначення економічної ефективності препаратів необхідний фармакоекономічний аналіз [1]. Для обґрунтування методики фармакоекономічного аналізу нами проведено систематичний огляд міжнародних джерел електронних баз ПабМед (PubMed) та Кокрана (Cochrane) за 2001-2011 про ефективність ФСГ. Словами пошуку були «short vs. long protocols IVF» та «agonists vs. antagonists», «GnRH antagonist», «ovarian stimulation», а також їх поєднання з «safety» та «efficacy». Аналіз доказових даних про порівняльну ефективність ФСГ вивчали за показниками: кількість досягнутих вагітностей та кількість новонароджених [9, 10, 13-15]. На даний час використовують такі ФСГ – фолітропін-альфа (а-ГнРГ) та фолітропін-бета (ант-ГнРГ). Оскільки найвищу доказовість мають мета-аналізи та систематичні огляди (ступінь доказовості 1a) лише такі публікації нами було виділено для подальшого аналізу. Результати узагальнення 4 систематичних оглядів щодо оцінки ефективності (безпечності) а-ГнРГ та ант-ГнРГ подано у таблиці 1.

Як свідчать дані таблиці 1 та дані доказової медицини [9, 13-15], ант-ГнРГ мають аналогічну ефективність з а-ГнРГ, але при цьому забезпечують меншу кількість побічних ефектів (синдрому гіперстимуляції яєчників). Клінічні переваги ант-ГнРГ забезпечують їх зростаюче застосування в практиці ДРТ Європи та Північної Америки, проте для визначення раціональності застосування ант-ГнРГ необхідні результати фармакоекономічного аналізу на основі вітчизняних даних.

Узагальнення результатів показало, що фолітропін-бета та фолітропін-альфа статистично не відрізняються за показниками ефективності – майже однакова кількість ооцитів та аналогічна кількість вагітностей та народжень. Отже, враховуючи доведену аналогічну ефективність препаратів, нами опрацьовано методику фармакоекономічного аналізу «мінімізація витрат» вказаних ФСГ.

На даний час в Україні використовують фолітропін-альфа (препарат «Гонал») та фолітропін-бета («Пурегон»). Згідно з інструкціями до медичного застосування цих препаратів застосування найменшої ефективної дози препаратів

**Таблиця 1.** Систематичні огляди про ефективність препаратів фолітропін-альфа та «фолітропін-бета»

Автор/рік	Кількість досліджень в огляді	Загальна кількість пацієнток	Ефективність (кількість вагітностей та народжень)	Безпечність (частота синдрому гіперстимуляції)
Al-Inany (2011)	45 РКД	7511	Немає статистично значимої різниці у препаратах порівняння	ант-ГнРГ статистично безпечніший, ніж а- ГнРГ
Mancini (2011)	5 РКД	572	Немає статистично значимої різниці у препаратах порівняння	ант- ГнРГ статистично безпечніший, ніж а- ГнРГ
Kolibianaki (2006)	22 РКД	3176	Немає статистично значимої різниці у препаратах порівняння	ант- ГнРГ статистично безпечніший, ніж а- ГнРГ
Ludwig (2001)	6 РКД та 1 ретроспективне	2591	Немає статистично значимої різниці у препаратах порівняння	ант- ГнРГ статистично безпечніший, ніж а- ГнРГ

у лікуванні є рекомендованим через можливі побічні ефекти [5]. Тому обчислення витрат проводили на основі мінімальних доз, необхідних для гіперстимуляції. Ми використовували мінімальну оптову ціну на ринку (дистриб'ютор БАДМ на 02.01.2012 р.). За даними інструкції до медичного застосування лікарських засобів «Пурегон» та «Гонал-Ф», їх можуть вводити пацієнтки самостійно, тому додаткові витрати на медичний персонал ми не враховували [4, 5].

Як видно з таблиці 2, вартість упаковки препарату «Пурегон» в 4,4 раза вища, проте доза препарату, яку практично призначають пацієнт-

кам, нижча на 33 %, ніж при застосуванні препарату «Гонал». Результати фармакоекономічного аналізу свідчать, що при використанні «Пурегону» витрати на гіперстимуляцію у ДРТ є на 26 % нижчі, ніж при застосуванні препарату «Гонал». Таким чином, фолітропін-бета, який має доведену ефективність і безпечність за даними доказової медицини, хоча має вищу вартість упаковки у порівнянні з іншим препаратом, за результатами фармакоекономічного аналізу забезпечує зменшення витрат на ДРТ, що необхідно враховувати при проведенні бюджетних закупівель для раціонального використання коштів на ДРТ.

**Таблиця 2.** Результати фармакоекономічного аналізу «мінімізація вартості» ФСГ

Показники	Пурегон 300 МЕ	Гонал 75 МЕ	Зміна показників Пурегон/Гонал
Вартість препарату *, грн	1624,48	367,76	+ 4,4 рази
Доза згідно з інструкцією, мг	350	525	- 33,3 %
Витрати на лікування, грн	1 895,22	2 574,32	- 26,4 %

**Висновки.** Фінансування витрат на ДРТ для лікування безпліддя у більшості європейських країн та США компенсується з страхових фондів. В Україні також проводиться бюджетне фінансування ДРТ, проте обсяги є значно нижчими від потреби, рекомендованої ВООЗ.

Проведений системний аналіз даних доказової медицини про гонадотропіни показав, що препарат «Фолітропін-бета» має аналогічну ефективність, вищу безпечність, ніж «Фолітропін-

альфа», а також кращу зручність введення і нижчу дозу. Результати фармакоекономічного аналізу ФСГ показали, що використання препарату «Пурегон» для стимуляції росту фолікулів у ДРТ забезпечує зниження витрат до 26 % на одну пацієнтку та економічно ефективно лікування.

Раціональне використання як бюджетних, так і коштів пацієнтів на ДРТ, сприятиме поліпшенню демографічної ситуації в Україні та збільшенню щасливих родин з дітьми.

### Література

1. Заліська О. М. Допоміжні репродуктивні технології у світі й Україні та їхні фармакоекономічні аспекти / О. М. Заліська, В. С. Гуз // Рациональная фармакотерапия. – 2011. – № 4. – С. 35–37.
2. Заліська О. М. Фармакоекономіка: підручник / О. М. Заліська; за ред. Б. Л. Парновського. – МОЗ України. – Львів: Афіша, 2007. – 376 с.
3. Лікування безпліддя з використанням допоміжних

репродуктивних технологій в Україні. Медичний центр лікування безпліддя, 2009. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: [www.health.unian.net/ukr/detail/209083](http://www.health.unian.net/ukr/detail/209083)

4. Мусієнко А. В. Сучасні репродуктивні технології: досягнення та перспективи в розвитку лікування безпліддя / А. В. Мусієнко, Ф. В. Дахно // Педиатрія, акушерство, гинекологія. – 2007. – № 18/1. – С. 81–82.

5. Наказ МОЗ України від 23.12.2008 р. № 771 «Про затвердження Інструкції про порядок застосування допоміжних репродуктивних технологій» [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: [www.nau.org.ua/](http://www.nau.org.ua/)
6. Подольський В. В. Застосування сучасних допоміжних репродуктивних технологій та їх значення для вирішення питань репродуктивного здоров'я / В. В. Подольський, Н. І. Раковська, В. М. Бадюк // Здоров'я жінки. – 2009. – № 4 (40). – С. 3–6.
7. Помогут ли новые репродуктивные технологии повысить рождаемость в Европе? – [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: [www.mcrn.ru](http://www.mcrn.ru)
8. Юзько О. М. Допоміжні репродуктивні технології в Україні / О. М. Юзько, Н. Я. Жилка, Н. Г. Руденко // Жіночий лікар. – 2007. – № 3. – С. 8.
9. Buckler H.M. Ovulation induction with low dose alternate day recombinant follicle stimulating hormone (Puregon)/ H. M. Buckler, W. R. Robertson, A. Anderson [et al.] // Oxford Journals Medicine & Human Reproduction. – 1999. – Vol. 14, Issue 12. – P.2969-2973.
10. Cochrane database. – [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)
11. Grant J. Should ART Be Part of a Population Policy Mix? A Preliminary Assessment of the Demographic and Economic Impact of Assisted Reproductive Technologies / J. Grant, S. Hoorens, F. Gallo. – 2006. – Cambridge, UK: RAND Europe. – 45 p.
12. Mouzon J. Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE / J. Mouzon, V. Goossens, S. Bhattacharya [et al.]. // Oxford Journals Medicine & Human Reproduction. – 2009. – Vol.14, Issue12. – P. 2969-2973.
13. Orvieto R. Follitropin-б (Gonal-F) versus follitropin-в (Puregon) in controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization: is there any difference? / R. Orvieto, R. Nahum, J. Rabinson // Fertility and sterility. – 2009. – Vol. 91, № 4. – P. 1522–1525.
14. Out HJ. Recombinant follicle stimulating hormone (Follitropin beta, Puregon) yields higher pregnancy rates in in vitro fertilization than urinary gonadotropins / H. J. Out, S. G. Driessen, B. M. Mannaerts // Fertility and sterility. – 1997. – Vol. 68, № 1. – P. 138–142.
15. Recombinant follicle stimulating hormone (rFSH; Puregon) in assisted reproduction: more oocytes, more pregnancies. Results from five comparative studies / H. J. Out, B. M. Mannaerts, S. G. Driessen, B. Coelingh // Hum.Reprod. Update. – 1996. – Vol.2, № 2. – P. 162–171.
16. Sorenson C. IVF/ART funding and reimbursement / C. Sorenson // Euro Observer. – 2006.- The Health Policy Bulletin of the European Observatory on Health Systems and Policies. – Vol. 8, № 4. – P. 7.
17. Research on ART Usage and Outcomes. [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: [www.cdc.gov/art](http://www.cdc.gov/art)
18. What is Assisted Reproductive Technology? [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9079411](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9079411)

## ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

О. Н. Залиская, К.-О. Я. Горбачевска, В. С. Гуз<sup>1</sup>

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

<sup>1</sup>*Ужгородский национальный университет*

**Резюме:** в статье систематизированы данные о фармакоэкономических аспектах использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в мире и в Украине. Проанализированы данные доказательной медицины об эффективности фолликулстимулирующих гормонов (ФСГ). Обосновано и апробировано методику фармакоэкономического анализа ФСГ.

**Ключевые слова:** фармакоэкономический анализ, вспомогательные репродуктивные технологии, доказательная медицина, фолликулстимулирующие гормоны.

## PHARMACOECONOMIC APPROACH TO EVALUATION OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

О. М. Zaliska, Kh.-O. Ya. Horbachevska, V. S. Huz<sup>1</sup>

*Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi*

<sup>1</sup>*Uzhhorod National University*

**Summary:** in the article the data on the pharmacoeconomic aspects of assisted reproductive technologies in the world and in Ukraine were systematized. The data of evidence-based medicine of follicle stimulating hormones (FSH), are presented. The method of pharmacoeconomic analysis of FSH was grounded.

**Key words:** pharmacoeconomic analysis, assisted reproductive technologies, evidence-based medicine, follicle stimulating hormones.