

## Оригинальное исследование

Экономическая эффективность распространение налоксона среди потребителей героина для купирования передозировок не имеющими медицинского образования лицами (неспециалистами) в городах России

Phillip O. Coffin, MD, MIA, Sean D. Sullivan, PhD

### Краткие тезисы

*Цель исследования:* оценить экономическую эффективность распространения среди потребителей запрещенных опиатов для купирования передозировок силами неспециалистов в городах России.

*Метод:* Мы адаптировали и интегрировали модель Маркова и аналитическую модель принятия решений для российских городов. В качестве временного интервала в модели рассматривался срок жизни человека, использовался социетальный подход, модель опиралась на опубликованную литературу и была откалибрована в соответствии с эпидемиологическими данными.

*Результаты:* с увеличением на 20% числа потребителей героина, охваченных распространением налоксона, модель прогнозировала снижение смертности от передозировок на 13,4% в первые 5 лет и на 7,6% в течение всей жизни; с точки зрения вероятностного (стохастического) анализа, согласно этой модели, можно предотвратить одну смерть на каждые 89 распространенных наборов налоксона (95% ДИ 32 - 260). Распространение налоксона было экономически эффективным по результатам всех детерминированных и стохастических анализов чувствительности и приводило к экономии за счет уменьшения числа случаев передозировки. Распространение налоксона увеличивало расходы на 13 долл. США (95% ДИ от \$3 до \$32) и QALY на 0,137 (95% ДИ 0,022 - 0,389) при дополнительных затратах 94 долл. США на каждый дополнительный QALY (95% ДИ \$40-\$325). В худшем из возможных сценариев, когда большинство передозировок происходило в отсутствие свидетелей, налоксон применялся редко, оказывал минимальный эффект и при этом дорого стоил, дополнительные затраты составили 1987 долларов на сохраненный QALY. Когда к затратам на потребителей героина отнесли также национальные затраты на медицинскую помощь в связи с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, ассоциированными с наркотиками, и на уголовное правосудие, дополнительные затраты составили 928 долл. США на каждый сохраненный QALY.

*Выводы:* Раздача налоксона потребителям героина с целью купирования передозировок силами неспециалистов может с высокой вероятностью снизить смертность от передозировок в целевых сообществах и при этом устойчиво демонстрирует экономическую эффективность даже в рамках консервативной модели.

Оригинальное исследование: "Экономическая эффективность распространение налоксона среди потребителей героина для купирование передозировок неспециалистами в городах России"

Phillip O. Coffin, MD, MIA<sup>1</sup>

Sean D. Sullivan, PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Substance Use Research Unit, San Francisco Department of Public Health, USA

<sup>2</sup> Departments of Pharmacy and Health Services, University of Washington, USA

*Адрес для корреспонденции:* Phillip Coffin: 25 Van Ness Ave Suite 500, San Francisco CA 94102 USA. Тел: 917 88 27344, Email: [pcoffin@gmail.com](mailto:pcoffin@gmail.com)

*Ключевые слова:* экономическая эффективность, героин, передозировка, налоксон, Российская Федерация

## **Резюме:**

Цель исследования: оценить экономическую эффективность распространения налоксона среди потребителей запрещенных опиатов в российских городах как средства купирования передозировок силами неспециалистов.

Метод: Мы адаптировали для российских городов интегрированную модель, включающую в себя модель Маркова и аналитическую модель принятия решений. Модель рассматривала в качестве временного интервала весь срок жизни человека, использовала социетальный подход, опиралась на опубликованную литературу и была откалибрована на основе эпидемиологических данных.

Результаты: с увеличением на 20% числа потребителей героина, охваченных распространением налоксона, модель прогнозировала снижение смертности от передозировок на 13,4% в первые 5 лет и на 7,6% в течение всей жизни; с точки зрения стохастического анализа, согласно этой модели, можно предотвратить одну смерть на каждые 89 распространенных наборов налоксона (95% ДИ 32 - 260). По результатам во всех детерминированных и стохастических анализов чувствительности распространение налоксона оказалось эффективным по затратам и приводящим к экономии за счет сокращения случаев передозировки. Распространение налоксона увеличивало расходы на 13 долл. США (95% ДИ от \$3 до \$32) и QALY на 0,137 (95% ДИ 0,022 - 0,389) при дополнительных затратах 94 долл. США на каждый дополнительный QALY (95% ДИ \$40-\$325). В худшем из возможных сценариев, когда большинство передозировок происходили в отсутствие свидетелей, а налоксон применялся редко, с минимальным эффектом и при этом дорого стоил, дополнительные затраты составили 1987 долларов на сохраненный QALY. Когда в модели были учтены национальные затраты на медицинскую помощь потребителям героина в связи ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, ассоциированными с наркотиками, а также на уголовное правосудие, дополнительные расходы составили 928 долл. США за сохраненный QALY.

Выводы: Раздача налоксона потребителям героина с целью купирования передозировок силами неспециалистов может с высокой вероятностью снизить смертность от передозировок в целевых сообществах и при этом устойчиво демонстрирует экономическую эффективность даже в рамках консервативной модели.

## ВВЕДЕНИЕ

Передозировка героина - причина примерно половины случаев смерти среди потребителей героина по всему миру<sup>1</sup>, при этом в России, как полагают, передозировки в еще большей степени являются факторами заболеваемости и смертности потребителей героина<sup>2</sup>. В стране не разрешены ни поддерживающая терапия агонистами<sup>3,4</sup>, ни пункты контролируемых инъекций<sup>5</sup> - хотя и то, и другое ассоциируется с уменьшением числа смертей от передозировки<sup>6</sup>. Кроме того, на многих территориях страны ограничены объем и доступность услуг экстренной медицинской помощи (ЭМП), к которым к тому же редко обращаются, отчасти из-за проблем юридического и финансового характера<sup>2</sup>. Распространение опиоидного антагониста - препарата налоксон для применения неспециалистами в случае передозировки зарекомендовала себя в России и во всем мире в качестве перспективного метода непосредственного решения проблемы опиоидных передозировок<sup>6-8</sup>. Налоксон - безопасный и эффективный опиоидный антагонист кратковременного действия для внутривенного, внутримышечного, подкожного или интраназального введения с целью купирования передозировки опиоидами. Налоксон традиционно имеется у бригад ЭМП в районах, где отмечаются передозировки опиоидов, а раннее применение налоксона ассоциируется с уменьшением числа осложнений, вызванных передозировкой<sup>9</sup>. Распространение налоксона ориентировано на потребителей опиоидов и любых других лиц, в том числе членов семьи, которые могут стать свидетелями передозировки опиоидами; одновременно с раздачей препарата проводится краткий инструктаж о рисках в связи с передозировкой и о помощи при передозировках. В России "налоксоновый набор" обычно представляет собой упаковку размером с бумажник, содержащую две дозы налоксона, шприцы и информационную брошюру.

Доказано, что программы распространения налоксона позволяют обучить наркопотребителей эффективно реагировать на передозировку<sup>10</sup>, часто приводят к прекращению опиоидной передозировки<sup>11-13</sup> и ассоциируются со снижением смертности от передозировок на уровне сообщества<sup>14-16</sup>. Тем не менее, выжившие при передозировке потребители героина впоследствии страдают от повторных передозировок<sup>17</sup>, а политики обеспокоены издержками героинопотребления для общества в целом<sup>17</sup>. Чтобы ответить на эту озабоченность и изучить другие специфические для России проблемы, мы адаптировали для российских городов математическую модель распространения налоксона, первоначально разработанную для США.

## МЕТОДЫ

### Модель:

Подробное описание разработки модели на основе методических указаний *Stout et al*<sup>18</sup> приводится в приложении к оригинальной статье<sup>19</sup>. Если кратко изложить использованный метод - мы построили модель Маркова с интегрированным аналитическим решением (см. рисунок 1) в Microsoft Excel 2010<sup>TM</sup> для оценки воздействия раздачи налоксона потребителям героина с точки зрения затрат и пользы при ежегодной вероятности перехода в другое состояние и при стандартной фоновой смертности. Данная модель использует социетальный подход (рассматривает феномен с точки зрения общества в целом) и весь срок жизни человека в качестве временного горизонта. Входные параметры и интервалы см. в таблице 1; моментные показатели были преобразованы в вероятности<sup>20</sup>. Потребители героина были включены в модель в категории "Потребление героина" (Heroin Use) и могли прекратить употреблять и вернуться к употреблению (рецидив)<sup>21, 22</sup>, перенести передозировку либо умереть по не связанным с передозировкой причинам<sup>8</sup>. Событие передозировки моделировалось отдельно с помощью надстройки TreePlan<sup>TM</sup> (Decision Toolworks, Сан-Франциско, Калифорния). Модель содержит три цикла передозировки, учитывая широко документированное повышение риска передозировки у людей, ранее переживших передозировку<sup>17</sup>.

### Адаптация модели:

Адаптация модели включала в себя как структурные изменения, так и определение параметров, характерных для России. В части структуры мы скорректировали стартовый возраст до 18 лет - средний возраст начала употребления героина в России<sup>23</sup> - и рассчитали повозрастную фоновую смертность из таблиц смертности по РФ за 2010 год. Кроме того, мы снизили роль служб ЭМП в лечении передозировок, так что ЭМП не влияла на выживание, и повысили роль свидетелей передозировки, так что при любой передозировке, происходившей при свидетелях, вероятность выживания возрастала независимо от предпринятых действий. Эти изменения были основаны на проведенных в России исследованиях, указывающих на то, что в отличие от США<sup>19</sup>, выживание при ЭМП такое же или даже ниже (0,90), чем выживание в отсутствие ЭМП (0,93)<sup>23</sup> (возможно, из-за задержки или недоступности ЭМП, хотя причиной также может быть отсутствие налоксона во многих машинах скорой помощи<sup>2</sup>). Учитывая высокий показатель передозировок при свидетелях, мы допустили, что передозировка при свидетелях связана с более высокой выживаемостью, чем в отсутствие свидетелей. Таким образом, участие ЭМП влияло в адаптированной модели только на стоимость.

Мы скорректировали несколько параметров для учета различных эпидемиологических данных, доступности услуг здравоохранения, а также затрат. Поскольку некоторые параметры модели были основаны на небольших исследованиях, модель была откалибрована к параллельным результатам

эпидемиологических исследований в России, когда такие были доступны, или международных, когда другие источники отсутствовали (см. таблицу 2)<sup>17,23-31</sup>. Исследования в России указывают на высокий показатель прекращения употребления героина, однако срок неупотребления редко превышает 6 месяцев<sup>32</sup> и лишь незначительное число ПИН в Санкт-Петербургском исследовании удержались от рецидива употребления героина в течение года<sup>33</sup> в условиях отсутствия легального поддерживающего лечения агонистами и крайне ограниченной доступности других услуг по лечению<sup>34</sup>; поэтому мы предположили, что рецидивы употребления героина будут намного чаще, чем оценочные данные по США - 50% рецидивов в течение 5 лет<sup>35</sup>. Мы допустили 35% рецидивов в год с учетом повозрастного снижения риска рецидива<sup>36</sup>, в результате чего медианная продолжительность употребления героина среди выживших составила 31 год (значительно выше медианного значения по США - 15 лет употребления<sup>31</sup>). Хотя американское исследование показало высокую частоту обращений за лечением после передозировки<sup>37</sup>, мы не включили в базовую модель повышение вероятности воздержания от наркотиков после передозировки из-за ограниченной доступности лечения в России.

Мы допустили 16%-ный ежегодный уровень риска первой передозировки, который снижался с возрастом, так что после 14 лет употребления героина риск передозировки снижался вдвое<sup>38</sup>. Этот уровень был установлен выше базового уровня американской модели, чтобы он соответствовал эпидемиологическим данным, указывающим на более высокий показатель передозировок и смертей от передозировки (см. таблицу 2); одним из возможных объяснений разницы уровней риска первой передозировки является частое использование в России самодельных опиатов и ассоциируемые с этим риски<sup>39</sup>. Риски второй и последующих передозировок были взяты без изменений из оригинальной модели<sup>38</sup>. Увеличение риска передозировки<sup>40,41</sup> наряду с возрастным снижением риска первой передозировки<sup>38</sup> основаны на оценках из литературы и были, помимо прочего, необходимы для аппроксимации эпидемиологических данных о передозировках у 10-25% потребителей героина ежегодно<sup>17, 27,28,42,43</sup>, в то время как лишь примерно две трети российских потребителей героина когда-либо сообщают о своей передозировке<sup>23,24</sup>.

На основе российских данных было рассчитано, что передозировка происходит при свидетелях в 90% случаев<sup>23</sup> с нижним пределом 32% из исследования смертельных передозировок в Сан-Франциско<sup>44</sup>. В анализе чувствительности наличие социальной сети стало модификатором, объясняющим различия в вероятности совместного употребления героина с людьми, охваченными программой раздачи налоксона. Показатель использования ЭМП в России низкий (в пределах от 13-16%<sup>23</sup>), и на основании единственного опубликованного исследования мы не предположили никаких изменений вероятности вызова ЭМП в случае введения налоксона<sup>45</sup>.

Оценочный риск передозировки со смертельным исходом составляет в России 9,3%<sup>24</sup>, при этом средний возраст смерти от передозировки в целом приходится на

четвертое десятилетие жизни<sup>24,30,46</sup> - исходя из этого, можно предположить, что с увеличением стажа употребления опиоидов передозировка с большей вероятностью приведет к смерти. Показатель смертности при первой передозировке составляет 7% при наличии свидетелей и 10% без свидетелей; для второй передозировки абсолютное увеличение риска смерти составляет 1,5%, а для всех последующих - 3%, так что ежегодный риск смертности от передозировки у активных потребителей героина равен приблизительно 0,6% в первые годы употребления и достигает максимума в 1,9% после 30 лет употребления. Поскольку механизм увеличения риска смерти при последующих передозировках недостаточно изучен, мы применили тот же самый показатель повышения риска смерти при повторных передозировках у получающих налоксон и рассчитали относительное снижение риска смерти в результате данного вмешательства.

#### Затраты:

Затраты были конвертированы в доллары США по стоимости 2010 года с ежегодным дисконтированием на 5% в соответствии с методическим руководством<sup>47</sup>. Налоксон, чаще всего распространяемый в виде двух доз, в регионе Евразии очень дешев - в 2010 году он стоил от \$0,61 до \$0,89 за флакон 0,4 мг. Общая стоимость реализации программы распространения налоксона в России колеблется от ок. \$9000 на раздачу 2000 флаконов 304-м клиентам в Чапаевске<sup>48</sup> до \$12700 на раздачу 4745 флаконов 656-ти клиентам в Набережных Челнах<sup>49</sup> при среднегодовой общей стоимости 4 дол. США на каждый выданный флакон налоксона и 24 долл. США на одного клиента. Поскольку срок годности налоксона составляет 24 месяца, мы оценили общую стоимость для 8-долларовых наборов (2 флакона), выданных в течение двух лет, плюс дополнительные наборы взамен использованных при каждой передозировке.

Общие базовые расходы на ЭМП рассчитывались на основе московской - самой высокой в России - ставки 235 долл. США, включая стоимость выезда бригады скорой помощи (5000 руб/ \$161)<sup>50</sup> и стоимость услуг отделения экстренной помощи (2300 руб/\$74)<sup>51</sup>. Нижний предел учитывал только стоимость выездной бригады ЭМП. Поскольку в России свидетели передозировки в целом гораздо реже вызывают ЭМП, мы предположили, что во всех случаях вызова ЭМП ситуация была достаточно тяжелой для перевозки пострадавшего в отделение экстренной помощи.

#### Годы жизни, скорректированные с учетом качества жизни:

Годы жизни, скорректированные с учетом качества жизни (QALY), рассчитывались с ежегодным 5%-ым уменьшением. Оценка базового качества жизни для этого анализа была взята из российского исследования качества жизни, связанного со здоровьем, у лиц с депрессией, где коэффициент полезности для контрольной группы составил 0,814 по опроснику EuroQol (EQ-5D)<sup>52</sup>. Эта величина была скорректирована с использованием множителя относительной полезности для

потребителей инъекционных наркотиков<sup>53,54</sup> с консервативной оценкой повышения качества жизни в период ремиссии<sup>54</sup>.

### Анализ:

Мы провели детерминированный и стохастический (вероятностный) анализ исходов с точки зрения здоровья (показатель передозировок и смертности от передозировок) и эффективности затрат (дополнительные расходы на каждый сохраненный QALY в течение срока жизни модели).

Мы провели односторонний детерминированный анализ чувствительности по всем переменным и несколько анализов для оценки конкретных сценариев. Для оценки когорты потребителей героина со средним возрастом 28 и 38 лет мы построили для этих возрастов модель "без налоксона", чтобы определить долю популяции на каждой "стадии" употребления героина, предполагая, что все потребители героина были активными потребителями; затем мы внесли поправку в фоновую смертность и построили модель. Для учета потенциальной стоимости аутич-работы мы провели анализ, предположив 50%-ное увеличение стоимости наборов налоксона на каждые дополнительные 10% потребителей героина, охваченных программой. Мы также разработали "худший из возможных" и "лучший из возможных" сценариев с крайними значениями ряда параметров, чтобы учесть фактор неопределенности в использовании и эффективности выданного налоксона. И наконец, мы провели стохастический анализ с помощью 10 000 симуляций Монте-Карло; все параметры модели одновременно варьировались в указанных в таблице 1 диапазонах с нормальными распределениями для пропорций и полезности, логнормальными для затрат и бета-распределениями для переходных состояний. На основе проведенных стохастических симуляций мы построили доверительные интервалы, определенные как значения выше 2,5% и ниже 97,5% диапазонов полученных результатов. Помимо этого, результаты были преобразованы в дополнительные чистые выгоды ( $\mu_{\text{налоксон}} - \mu_{\text{без налоксона}}$ , где  $\mu = [(\text{готовность платить}) \times \text{QALY}] - \text{затраты}$ ) и была разработана кривая приемлемости для экономической эффективности<sup>55</sup>.

В расчет полезности мы включили "издержки" употребления героина в соответствии с принципами стандартного экономического анализа. В ответ на возможную озабоченность политиков по поводу того, что потребители героина и так слишком дорого обходятся обществу, чтобы предпринимать усилия по улучшению их выживаемости, мы разработали альтернативную кривую приемлемости для экономической эффективности, предположив, что потребители героина создают чистые издержки для общества, помимо сниженной полезности и независимо от производительности. В американской модели мы оценили издержки на охрану здоровья и научные исследования на 2011 год в 1000 долл. США на одного потребителя героина и в 3300 долл., если к этому добавить расходы на уголовное правосудие<sup>56</sup>. В России не имеется центральных оценок такого рода, поэтому в части расходов на медицину мы использовали оценочные затраты на ВИЧ и туберкулез в качестве суррогатных параметров. Из примерно 1,8 миллиона



ПИН в России около 37% живут с ВИЧ, и с этим фактором риска ассоциировались примерно 62% новых случаев ВИЧ-инфекции в 2009 году<sup>57</sup>. В 2008 году в России насчитывалось 980 000 людей, живущих с ВИЧ<sup>58</sup>, и на оказание помощи в связи с ВИЧ было потрачено приблизительно 777 млн. долл. США<sup>58</sup>. Согласно оценкам, из всех средств, выделяемых на ВИЧ, лишь 4,4% были фактически потрачены на потребителей инъекционных наркотиков, работников секс-бизнеса и мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами<sup>59</sup>, а это значит, что на потребителя героина в год тратится не более 19 долл. из общего финансирования услуг по поводу ВИЧ-инфекции. Если сделать крайнее допущение, что все ПИН употребляют опиаты и на каждого тратится пропорциональная доля финансирования, то издержки на героин в России в части расходов на ВИЧ составят около 267 долл. на потребителя в год. Что касается туберкулеза, в 2010 г. в Санкт-Петербурге от 4 до 14% пациентов с туберкулезом были наркозависимыми<sup>60</sup>, а на лечение туберкулеза в РФ было потрачено около 1,2 миллиарда долл. США<sup>61</sup>; таким образом, расходы на туберкулез составляют до 93 долл. на одного ПИН в год. Симметрично оценкам по США, мы допустили, что затраты на уголовное правосудие были в два раза выше максимальных затрат на ВИЧ и туберкулез (720 долл.) и получили в результате годовое оценочное значение 832 долл. на основе текущих затрат и 1080 долл. как верхний предел при максимальных затратах на основе потребности.

#### Валидация модели:

Подробнее о калибровке исходной модели см. в приложении к оригинальной работе<sup>19</sup>. Аналогично была проведена калибровка модели для ее согласования с данными российского эпиднадзора (табл. 2). Окончательная модель прогнозирует, что из-за низкой доступности лечения более 50% потребителей героина будут продолжать употреблять через 31 год - значительно дольше, чем в США, где срок употребления героина составляет в среднем 15 лет<sup>26,62</sup>. Модель прогнозирует средний показатель передозировок на уровне 17,7% в год - эта оценка выше, чем в США<sup>17,27,28</sup>, но довольно низкая в свете имеющихся данных по России<sup>23</sup> - причем наибольшее число передозировок приходится на самое начало наркотической карьеры героинопотребителя. Модель прогнозирует средний показатель смертности от всех причин 2,7% в год, причем среди активных потребителей это значение увеличивается с возрастом. Модель прогнозирует средний показатель смертности от передозировок среди активных потребителей 1,7%, что несколько ниже приведенного в литературе - более 2% в год<sup>2</sup>. Полученные в модели результаты соответствуют опубликованным в литературе оценкам летальных исходов передозировок в присутствии других лиц - 9,3% по России<sup>23</sup>. Прогнозируемый средний возраст летальной передозировки - 36 лет; это согласуется с выводом о том, что передозировки случаются чаще у молодых потребителей, но средний возраст смерти от передозировки приходится на четвертое десятилетие жизни<sup>23,29</sup>. Согласно модели, медицинская помощь была оказана примерно в 17% случаев всех летальных передозировок - это соответствует оценочным данным других стран о том, что ЭМП была оказана примерно в одной пятой случаев смерти от передозировки<sup>30</sup>. Модель указывает на 14,4%-ную

вероятность применения налоксонового набора для купирования передозировки - это соответствует пассивно собираемым сведениям от клиентов программ, возвращающихся за получением нового налоксонового набора (отношение количества наборов, использованных для купирования передозировки, к общему количеству выданных наборов)<sup>11,15,63</sup>. Спустя сорок лет после начала употребления героина умерли 52% от первоначальной когорты и прекратили употреблять 30%.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Популяционные результаты:

Детерминированный анализ показал, что раздача налоксона позволила предотвратить 7,6% случаев смерти от передозировки на каждые 20% популяции потребителей героина, охваченных программой (см. таблицу 3 и рисунок 2). По нашим оценкам, удалось предотвратить одну летальную передозировку на каждые 54 налоксоновых набора (то есть NNT - "количество пациентов, которых необходимо лечить для предотвращения одного неблагоприятного исхода" = 54). Стохастический анализ показал, что раздача налоксона позволила предотвратить 7,2% случаев смерти от передозировки (95% ДИ 1,1 - 29,5%), а NNT составило 89 (95% ДИ 32 - 260). Раздача налоксона привела к снижению уровня летальных передозировок во всей когорте и у активных потребителей героина в течение жизни во всех моделях с 2,5%-ным увеличением потребителей в ремиссии и 3,5%-ным увеличением числа случаев передозировки.

### Экономическая эффективность:

Раздача налоксона продемонстрировала экономическую эффективность в базовом сценарии и во всех анализах чувствительности при дополнительных затратах 71 долл. США на сохраненный QALY (табл. 3 и eFigure). Экономическая эффективность была нечувствительна к возрасту целевых потребителей. Экономическая эффективность была несколько чувствительна к эффективности применения налоксона неспециалистами для предотвращения смерти от передозировки и к стоимости налоксона, но была относительно нечувствительна к другим параметрам. При увеличении стоимости налоксоновых наборов с расширением охвата прирост затрат на QALY несколько увеличивается. Налоксон был доминирующим фактором только если приводил к снижению числа летальных передозировок за счет гипотетического механизма изменения поведения<sup>64</sup>. В наихудшем из возможных сценариев, в котором были сведены к минимуму вероятность наличия свидетелей передозировки, эффективность налоксона и вероятность того, что налоксон окажется под рукой в момент передозировки, и втрое увеличена стоимость налоксона, дополнительные затраты составили 2605 долл. США на сохраненный QALY.

Результаты стохастического анализа чувствительности были сходны с результатами базового сценария. Распространение налоксона увеличивало расходы на 13 долл. США (95% ДИ от \$3 до \$32) и QALY на 0,137 (95% ДИ 0,022 - 0,389)

при дополнительных затратах 94 долл. США на каждый сохраненный QALY (95% ДИ \$40-\$325). Когда мы сделали допущение о том, что потребители героина создают чистые издержки для общества вне зависимости от наличия каких-либо заболеваний, налоксон привел к дополнительным затратам 1000 долл. США на сохраненный QALY (95% ДИ от \$ 644 до \$ 1450, 928 долл. согласно детерминированному анализу). См. в eTable абсолютные результаты некоторых анализов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Мы поставили целью изучить экономическую эффективность распространения налоксона в российских городах; для этого мы адаптировали ранее опубликованную модель и использовали имеющиеся данные по России. В России раздача налоксона может с большой вероятностью привести к сокращению смертности от опиоидных передозировок с минимальными затратами даже при консервативных допущениях. Налоксон будет экономически эффективным, если в результате его применения неспециалистами - свидетелями передозировок произойдет практически любое повышение выживаемости. Однако снижение смертности в данной модели значительно ниже, чем фактическое снижение смертности от передозировок на уровне сообщества, наблюдавшееся при расширении программ раздачи налоксона в нескольких регионах<sup>11,13,15,16,65</sup>. Это различие указывает на то, что реальное воздействие налоксона может быть выше, чем в нашей базовой модели.

Эти результаты в значительной степени согласуются с анализом по США, хотя в России налоксон может принести еще большую пользу при меньших затратах. Считается, что передозировки в России чаще имеют место, чаще проходят в присутствии свидетелей (возможно, в силу большей распространенности семейного или группового проживания потребителей наркотиков<sup>66</sup>) и имеют меньше шансов на медицинское вмешательство, в результате чего создаются условия, в которых применение налоксона неспециалистами может оказать радикальное влияние на смертность. Затраты на распространение налоксона, ЭМС и медицинскую помощь потребителям наркотиков в России намного ниже, чем в США, что означает более высокую экономическую эффективность, хотя в России раздача налоксона вряд ли приведет к экономии средств за счет сокращения экстренной медицинской помощи. В целом результаты указывают на то, что распространение налоксона при общей экономической эффективности с еще большей вероятностью принесет выгоды для здоровья населения в тех регионах, где потребителям героина менее доступны медицинские услуги.

Возможно, для некоторых политиков спасение жизни потребителей героина не является приоритетом и представляется нерациональным увеличением государственных расходов. Чтобы ответить на этот аргумент, мы провели анализ сценария, в котором рассматривали потребителей героина с точки зрения чистых издержек для общества. Этот анализ не соответствует традиционному экономическому анализу, поскольку мы одновременно снизили полезность

потребителей героина (знаменатель уравнения) и увеличили затраты на них (числитель). Мы не сторонники такого подхода к экономическому анализу в отношении потребителей наркотиков, поскольку данный подход кодифицирует социальную стигму. И тем не менее даже при таких допущениях раздача налоксона показала экономическую эффективность.

#### Ограничения:

Возможно, базовые результаты недооценивают пользу, которую может принести налоксон. Некоторые параметры модели характеризовались высокой степенью неопределенности, поэтому мы провели анализ чувствительности и стохастический анализ и построили доверительные интервалы. Некоторые параметры опирались на данные, полученные за пределами России, в том числе расчетные данные об эффективности вводимого налоксона. В России не имеется оценок качества жизни потребителей героина, поэтому мы опирались на такие же источники, что и другие авторы, проводившие анализ затрат, но за основу наших расчетов мы взяли производное от других оценок, а также оценку качества жизни населения России в целом. Мы не включили в модель возможные сопутствующие выгоды от выдачи налоксона, такие как снижение уровня наркопотребления и рискованного поведения<sup>67</sup>, однако оценили второе в анализе чувствительности. Кроме того, в нашей модели делается допущение о существовании низкопороговых служб для потребителей героина, где можно было бы проводить раздачу налоксона; если создавать такие программы *с нуля*, затраты вырастут, и это вызывает все большую озабоченность в России, где службы для потребителей наркотиков сталкиваются с серьезными проблемами<sup>68</sup>. Наконец, модель опирается на эпидемиологические данные, которые представляют собой среднюю величину от целого ряда факторов, способных повлиять на уровень передозировок - например, параллельное употребление нескольких наркотиков, тактика действий полиции, наличие и доступность программ лечения химической зависимости, а также изменения в поставках героина. По мере развития этой области исследований модели, которые будут включать в себя такие параметры, смогут точнее прогнозировать воздействие мероприятий, направленных на решение проблемы передозировок.

#### ВЫВОДЫ

В целом наш анализ выдачи налоксона потребителям героина для купирования передозировок силами неспециалистов указывает на то, что такое вмешательство может иметь высокую экономическую эффективность даже если исходить из консервативных предположений.

#### РАСКРЫТИЕ ИНФОРМАЦИИ

*Заявление о финансировании:* Адаптация настоящей модели для России была проведена при поддержке Фонда "Открытое общество"; спонсор не принимал никакого участия в разработке дизайна исследования и подготовке рукописи. Авторы несут полную ответственность за все элементы данного исследования и рукописи.

*Заявление о финансовых и иных взаимоотношениях:* Авторы заявляют об отсутствии у них каких-либо финансовых, производственных или иных существенных взаимоотношений. У рецензентов данной рукописи из ЖМЕ ("Журнал медицинской этики") отсутствуют какие-либо финансовые или иные взаимоотношения, которые подлежат раскрытию.

*Благодарности:* Авторы заявляют, что не получали никакой помощи при подготовке этой статьи.

## БИБЛИОГРАФИЯ

Рис. 1

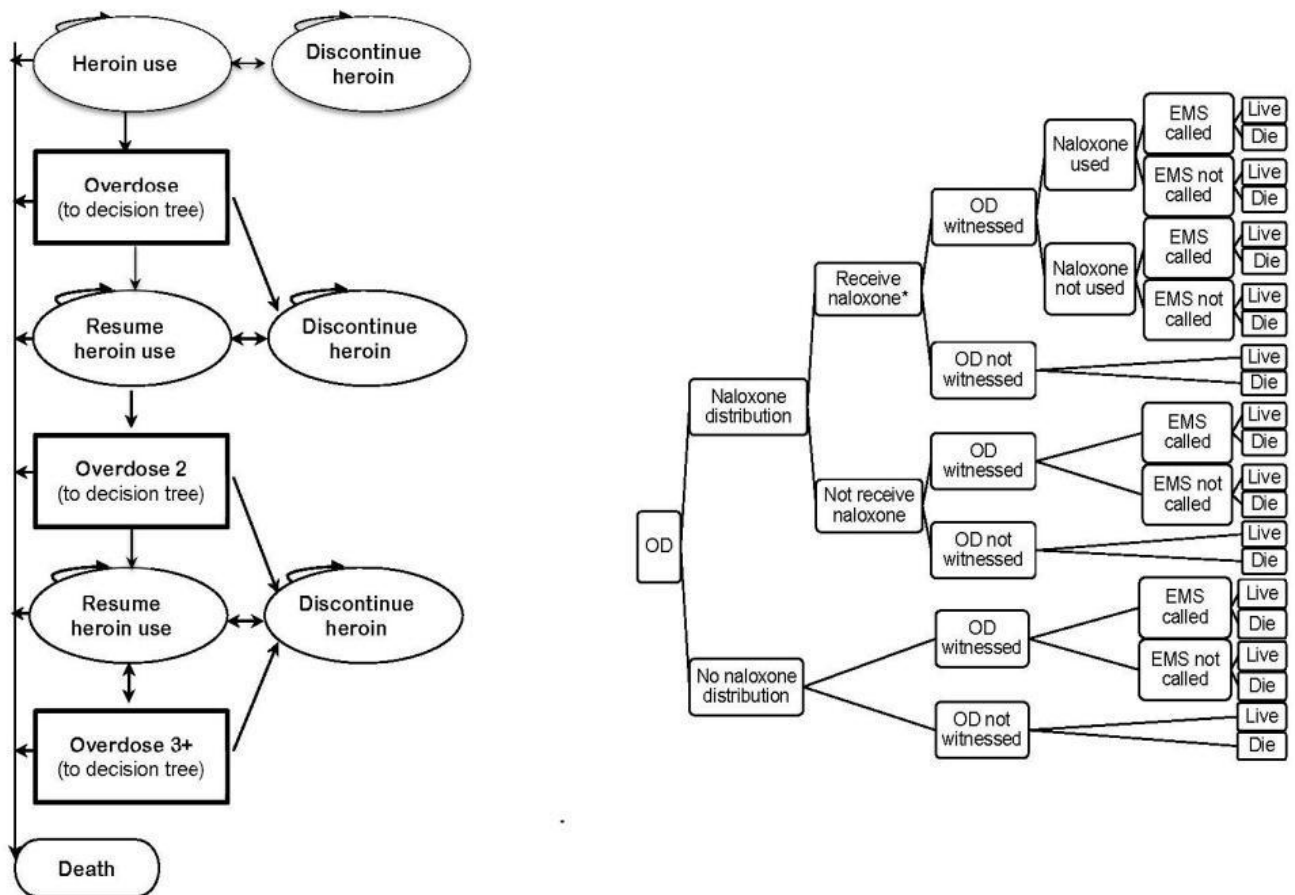


Рис. 2

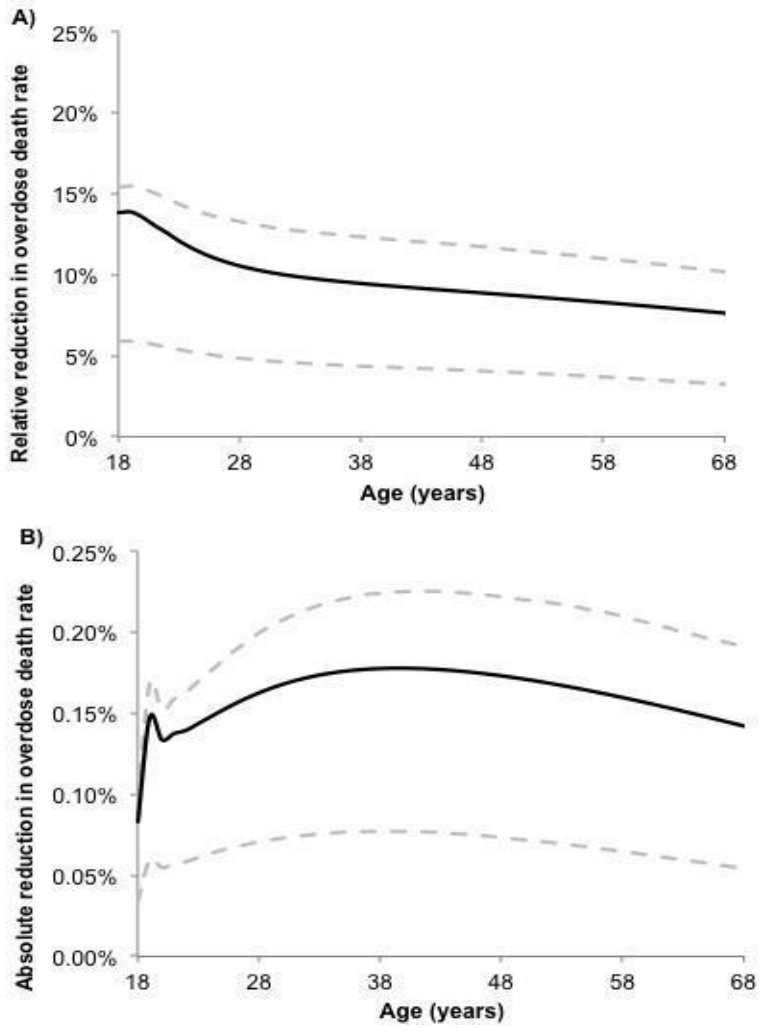
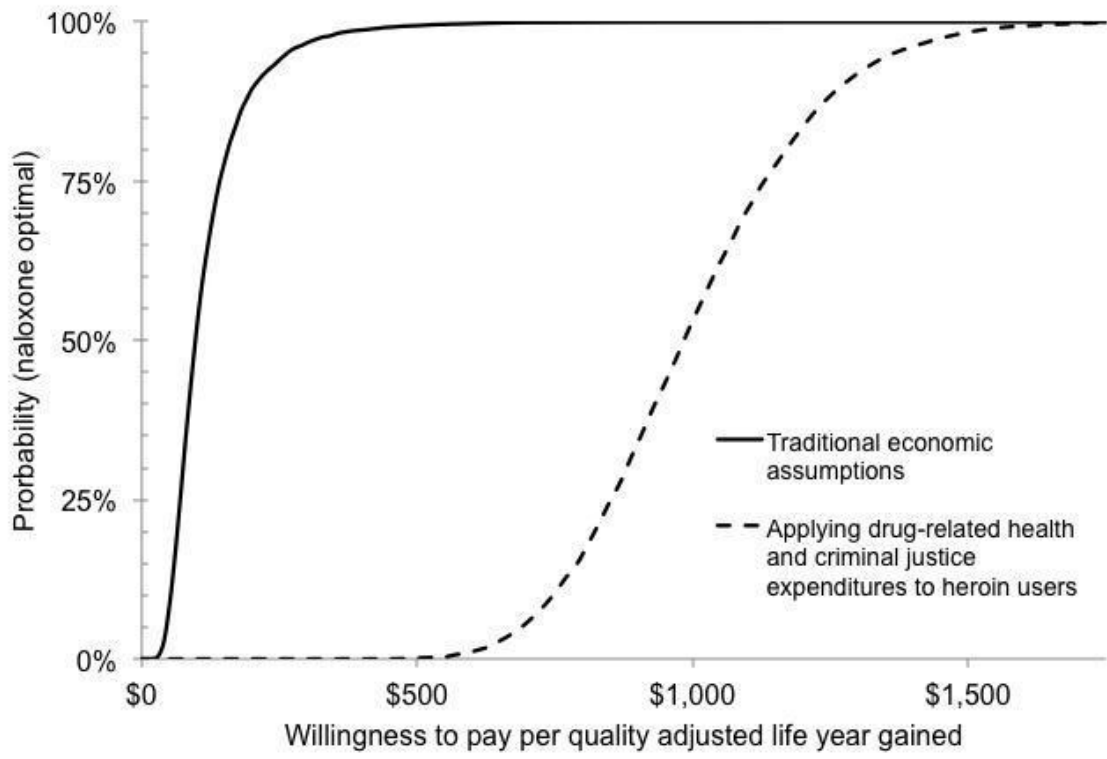


Рис. 3



**Таблица 1: Параметры модели распространения налоксона**

<b>Параметр</b>	<b>Базовый сценарий (диапазон)</b>	<b>Источники</b>
<b><u>Пропорции</u></b>		
Суммарная вероятность применения налоксона*	0,153 (0,004-0,668)	Вычислено
Доля потребителей героина, которым выписан налоксон	0,20 (0,05-0,50)	19
Доля имеющих налоксон лиц, которые применяют налоксон, если становятся свидетелями ПД	0,8 (0,5-0,9)	69
Доля передозировок в присутствии свидетеля	0,9 (0,32-0,99)	23,44,70,71
Модификатор социальной сети**	1,0 (0,5-1,5)	Допущение
Доля вызовов ЭМП		
- при первой передозировке	0,2 (0,1-0,3)	2,72
- при последующих передозировках	0,15 (0,075-0,225)	
Доля вызовов ЭМП после введения налоксона		
- при первой передозировке	0,2 (0,1-0,3)	45,72
- при последующих передозировках	0,15 (0,075-0,225)	
Доля выживших после передозировки		
- без свидетелей	0,900 (0,800-0,940)	1,8,23,24
- при свидетеле	0,930 (0,900-0,960)	1,8,23,24
- снижение выживаемости при второй передозировке	0,015	Калибровано
- снижение выживаемости при последующих передозировках	0,03	Калибровано
- относительное увеличение выживаемости в случае оказания ЭМП	1,0 (0,9-1,158)	23,24,73
- относительное увеличение выживаемости в случае применения налоксона	1,089 (1,02-1,158)	11,12,41,69,74,75
<b><u>Ежегодные переходы</u></b>		
Употребление героина - смерть, не связанная с передозировкой (превышение фоновой смертности)	0,0750 (0,0025-0,0125)	8
Употребление героина - передозировка		
- первая передозировка	0,16 (0,09-0,27)	
- вторая передозировка	0,22 (0,05-0,30)	2,17,23,38,40,41
- последующие передозировки	0,34 (0,27-0,60)	
Ежегодное относительное уменьшение риска первой передозировки***	0,93305 (0,9-1,0)	40,76



Употребление героина - прекращение употребления	0,05646 (0,01-0,1)	21,22
Прекращение - возвращение к употреблению героина	0,35 (0,056-0,4)	32,33,35
Ежегодное относительное уменьшение риска рецидива ***	0,93305 (0,9-1,0)	36
Передозировка - прекращение употребления героина	0,05646 (0,01-0,1)	21,22
<b><u>Затраты</u></b>		
Набор налоксона (2 дозы + стоимость распространения)	\$8 (\$4-\$25)	Warsaw Pharmaceutical, годовые отчеты
ЭМП и стационарная помощь	\$235 (\$161-\$282)	50,51
Снижение затрат после применения налоксона немедиками (меньше потребность в транспортировке)	\$0 (0-\$152)	Допущение
Стоимость потребителя героина для общества в год****	\$832 (\$584-\$1080)	57,58,60,61
<b><u>Полезность</u></b>		
Потребитель героина	0,65 (0,52-0,78)	52-54, 77
Относительное увеличение полезности потребителя героина в ремиссии	1,08 (1,00-1,16)	53,78

ЭМП = экстренная медицинская помощь; \*Суммарное значение основано на параметрах, приведенных ниже с отступом; \*\*Параметр, использованный в анализе чувствительности для оценки возможного влияния характеристик социальной сети на вероятность наличия налоксона при передозировке; \*\*\* Параметр потенцирован с учетом прошедших лет и умножен на контрольный параметр для уменьшения вероятности события с течением времени; \*\*\*\* Установлено на уровне \$0 для базового анализа и использовано для вторичного анализа.

**Таблица 2: Основные эпидемиологические параметры для калибровки модели**

Параметр	Оценки в литературе (источник)	Прогноз модели
Ежегодный показатель передозировок	9-53%[2]	17,7%
Доля тех, у кого когда-либо происходит передозировка	75%[22]	77,0%
Доля передозировок со смертельным исходом	9,3%[23]	9,3%
Вероятность выживания при свидетеле	90,7%[23]	90,9%
Вероятность выживания при оказании ЭМП	90%[22]	90,9%
Вероятность выживания при введении налоксона	96-100% [10,71,40,67,11,72,73]	98,0%
Вероятность того, что выданный налоксон будет использован для купирования передозировки	9-40%[10,14,62]	14,4%
Ежегодный показатель смертности от передозировок	2,3% [22,77]	1,5%
Медианный возраст смерти от передозировки	35 лет [23,24]	30 лет
Медианная продолжительность употребления героина	Нет данных по России; 10-11 лет в США [25,61]	31 год
Годовая смертность от всех причин	1,5-2,5% [8,78-80]	2,5% (от 0,9% до 3,0% в первых 40 циклах модели)

**Таблица 3: Анализы чувствительности**

	% предотвращенных смертей от ПД (5 лет / жизнь)*	NNT*	Повышение QALY при налоксоне	Повышение стоимости налоксона	ICER налоксона
Базовый сценарий (детерминированный)	13,4% / 7,6%	54	0,152	\$11	\$71
Базовый сценарий (стохастический)	11,3% / 7,2%	89	0,137	\$13	\$94
<b>Анализ чувствительности (детерминированный)</b>					
<i>Средний возраст целевых потребителей героина</i>					
SA1: 28 лет	11,4% / 7,7%	67	0,126	\$10	\$76
SA2: 38 лет	10,7% / 8,0%	71	0,095	\$8	\$87
<i>Характеристики вмешательства</i>					
SA3: Раздача налоксона 5% потребителям героина	3,3% / 1,8%	55	0,038	\$3	\$72
SA4: Раздача налоксона 50% потребителям героина	33,6% / 20,0%	52	0,392	\$28	\$71
SA5: Трехкратное увеличение стоимости раздачи налоксона	13,4% / 7,6%	54	0,152	\$30	\$199
SA6: Эффективность налоксона снижена до 2% относительной пользы с точки зрения выживаемости	3,5% / 1,9%	216	0,039	\$10	\$256
SA7: Вызов ЭМП после налоксона снижен вдвое	13,4% / 7,6%	54	0,152	4\$6	\$38
<i>Характеристики употребления героина</i>					
SA8: Риск первой передозировки снижен вдвое	13,4% / 7,7%	104	0,097	\$11	\$109
SA9: Риск первой передозировки удвоен	13,3% / 7,4%	33	0,204	\$11	\$54
SA10: Показатель прекращения употребления героина снижен вдвое	13,4% / 6,9%	55	0,148	\$12	\$74
SA11: Показатель прекращения употребления героина после передозировки удвоен	13,4% / 7,9%	55	0,072	\$10	\$70
SA12: Вероятность присутствия свидетеля при передозировке снижена вдвое	5,7% / 3,1%	96	0,075	\$9	\$12

SA13: Вероятность того, что у получателя налоксона он будет с собой в ситуации передозировки при свидетелях снижена вдвое	6,7% / 3,7%	89	0,230	\$9	\$122
SA14: Вероятность того, что у получателя налоксона он будет с собой в ситуации передозировки при свидетелях увеличена на 50%	20,1% / 11,6%	43	0,149	\$13	\$54
SA15: Отсутствие улучшения качества жизни при воздержании от героина	13,4% / 7,6%	54	0,149	\$11	\$73
SA16: 20%-ное снижение базового качества жизни у потребителя героина	13,4% / 7,6%	54	0,122	\$11	\$89
<i>Худший из возможных сценариев:</i>					
SA17 (SA5 SA6 + + + SA12 SA14): Налоксон дорого стоит, его эффективность незначительна, его редко имеют при себе; передозировки редко происходят в присутствии свидетелей	0,7% / 0,4%	677	0,009	\$24	\$2605
<i>Лучший из возможных сценариев:</i>					
SA18: Верхний предел суммарной вероятности применения налоксона	73,5% / 48,9%	36	0,892	\$44	\$49
SA19: Нижний предел риска ПД в условиях наличия налоксона	48,8% / 40,4%	11	0,490	\$36	доминантный
<i>Структурный анализ чувствительности</i>					
SA20: SA4 + увеличение стоимости налоксона на 50% при абсолютном 10%-ном увеличении охвата	33,6% / 20,0%	52	0,392	\$65	\$166

Пояснения: ПД = передозировка; QALY = год жизни, скорректированный на ее качество; ICER = коэффициент эффективности дополнительных затрат; SA = анализ чувствительности; ЭМП = экстренная медицинская помощь; \* Количество комплектов, необходимых для предотвращения одной смерти

