

Клинико-экономическая оценка применения лекарственного препарата атозибан при угрозе преждевременных родов

Плавинский С. Л.

*ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41,
Email: s.plavinskij@gmail.com*

Шабалкин П. И.

*ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, 117198, Москва, ул. Саморы Машела д. 1, Email:
p.shabalkin@gmail.com*

Преждевременные роды являются серьезным жизнеугрожающим осложнением гестации, которое сопровождается высоким риском смерти и развитием других тяжелых осложнений у матери и ребенка. На сегодня для проведения токолитической терапии существует достаточно много терапевтических опций, имеющих доказанную эффективность. Выбор оптимальной терапии во многом основан на профиле безопасности лекарственного препарата, однако в современных экономических условиях кроме эффективности и безопасности, для определения препарата выбора для токолитической терапии следует учитывать и его клинико-экономическую эффективность. Атозибан является эффективным лекарственным препаратом с хорошим профилем безопасности. Проведенный анализ влияния на бюджет уверенно продемонстрировал, что включение атозибана в Перечень ЖНВЛП будет сопровождаться существенной экономией бюджетных средств.

Ключевые слова: атозибан, преждевременные роды, анализ минимизации затрат, анализ влияния на бюджет.

Введение

Преждевременные роды, определяемые как роды до достижения 37 недель беременности, являются исходом 5-12% всех беременностей в промышленно развитых странах.

Преждевременные роды связаны с 75% всех случаев перинатальной смертности, 65% детей, родившихся до 26 недели гестации погибают и только 13% могут дожить до 30 месяца без значимой патологии [1, 2]. Довольно большая часть случаев преждевременных родов предотвратима. Задачей является отсрочка родов до достижения плодом зрелости (т.е., как минимум до 36 недель беременности), однако важным является и удлинение беременности хотя бы на 48 часов, что позволяет успеть применить кортикостероиды, ускоряющие созревание легких и снижающих риск смерти, развития респираторного дистресс-синдрома, церебро-вентрикулярного кровотечения, инфекционных осложнений и некротизирующего энтероколита. Между 22 и 28 неделями каждый день отсрочки родов увеличивает шансы на выживание на 3% [3, 4].

Для токолиза было предложено использовать значительное количество средств, таких как бета-миметики, нитроглицерин, ингибиторы простагландинов, сульфат магния, блокаторы кальциевых каналов и ингибиторы рецепторов окситоцина [5].

Ингибиторы рецепторов окситоцина, к которым относится атозибан, являются безопасными и эффективными средствами отсрочки родов в раннем периоде беременности [6-8], что позволяет предпринять усилия для созревания легких плода и перевести беременную в специализированный стационар для ведения ребенка, если преждевременные роды произойдут.

Данные мета-анализа [9] показывают, что эффективность атозибана в отсрочке родов как минимум на 48 часов по данным рандомизированных, контролируемых исследований с двойным слепым контролем, идентична таковой у бета-миметиков (88,1% против 88,7%, соответственно, $p = 0.910$). Включение исследований более низкого качества не меняло ситуацию достаточно сильно, хотя и немного повышало оценку эффективности атозибана (90.1% против 88.6%, $p = 0.61$). Ввиду отсутствия данных о различиях в эффективности препаратов, в качестве основной экономической модели была выбрана модель минимизации затрат.

Материалы и методы

Анализ минимизации затрат был основан на модели, ранее использованной для оценки экономической эффективности атозибана в Германии [10] и Италии [9]. Предполагалось, что основным положительным эффектом атозибана является его более благоприятный профиль безопасности. Ввиду этого женщины, получающие атозибан, будут меньше находиться в стационаре, что скажется на профиле расходов. В соответствии с указанными выше моделями, было сделано предположение, что в случае отсутствия нежелательных явлений срок, который женщина должна находиться в стационаре получая токолитики, имеет бета-распределение со средним 2,2 дня и минимальными и максимальными сроками – от одного дня до 10. Стоимость одного койко-дня была взята из Генерального тарифного соглашения по г. Санкт-Петербургу, код 462140, «Преждевременные угрожающие роды». Далее была смоделирована ситуация ведения двух тысяч женщин без осложнений и рассчитана средняя стоимость госпитализации на всю когорту. Второй компонент расходов включал в себя оценку стоимости госпитализации в случае, если применение токолитиков приводит к возникновению нежелательных явлений. Было предположено, что в этом случае производится замена токолитика (с бета-миметика на атозибан или наоборот) и длительность госпитализации увеличивается на один день. Третий компонент включал в себя возникновение серьезных нежелательных явлений, таких как боли в сердце и одышка. В этом случае предполагалось, что состояние будет переквалифицировано по более высокому тарифу, 462080, «Сердечно-сосудистые болезни у беременных», а продолжительность

госпитализации увеличится, в среднем, на два дня. Кроме того, также будет проведена замена препаратов. Укорочение продолжительности госпитализации при использовании более безопасных токолитиков было отмечено и в исследовании в Сербии [11].

В качестве альтернативного сценария рассматривались расходы на госпитализацию, если распределение сроков госпитализации описывается бета-распределением со средним сроком госпитализации 12 дней и минимальным и максимальными сроками 1 и 40 дней, соответственно (как указано в Генеральном Тарифном соглашении), причем возмещение проводится по правилам клинко-статистических групп, т.е. до 10 дня возмещение идет по среднему койко-дню, 10-15 дни возмещение фиксировано и с 16 дня возмещение идет по фиксированному тарифу плюс половинная стоимость койко-дня. Для тарифа «Сердечно-сосудистые болезни у беременных» соответствующие показатели были следующими: среднее 14 дней, границы фиксированного тарифа – 12 и 17 дни.

Стоимость терапии токолитиками определялась следующим образом – на основании Приказа Минздрава России от 07.11.2012 N 592н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при преждевременных родах» (Зарегистрировано в Минюсте России 05.03.2013 N 27496) были определены препараты, рекомендованные к применению в Российской Федерации из числа токолитиков, используемых в мире. Таковыми оказались нифедипин, атозибан и гексопреналин. Часто используемые в других странах изоксуприн, фенотерол и ритодрин¹ в данном документе не указаны (как и ингибиторы простагландинов [5]). Хотя в Методическом письме «Преждевременные роды» («Письмо Минздравсоцразвития РФ от 16.12.2011 N 15-4/10/2-12700 «О направлении методического письма "Преждевременные роды"»), а также Приказе Минздрава «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю "Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)"» №572н от 01/11/2012² указывается на возможность использования нифедипина в качестве токолитика, данная возможность моделироваться не стала, поскольку в показаниях к применению нифедипина у зарегистрированных в Российской Федерации препаратов токолиз не указан, наоборот, отмечается, что «назначение нифедипина беременным после 20 недель показано только в том случае, если предполагаемая польза для матери, превышает потенциальный риск для плода, при неэффективности другой проводимой терапии³» или просто отмечается, что беременным

¹ Ритодрин был изъят с рынка США

² Документ прошел регистрацию в Минюсте, однако при его принятии имеются некоторые проблемы со сроками опубликования: согласно п. 9 Указа Президента РФ от 23.05.1996 N 763 (ред. от 02.02.2013) "О порядке опубликования и вступления в силу актов Президента Российской Федерации, Правительства Российской Федерации и нормативных правовых актов федеральных органов исполнительной власти", нормативные правовые акты федеральных органов исполнительной власти подлежат официальному опубликованию в "Российской газете" в течение десяти дней после дня их регистрации, а данный порядок прошел регистрацию 02/04/2013, а опубликован был 25/04/2013, поэтому его нормативно-правовой характер не вполне определенный.

³ Инструкция по применению препарата нифедипин производства ОАО Валента Фармацевтика (<http://gls.rosminzdrav.ru/Instrlmg.aspx?idReg=10779&t=478c903c-a1c8-4f78-8c38-b84c9470b8c0&isOld=1>) и инструкция по применению препарата нифедипин производства ООО Озон

нифедипин противопоказан⁴. В таких условиях назначение нифедипина для токолиза (т.е. для пользы плода) может быть трактовано, как оказание медицинской услуги не соответствующей требованиям безопасности, тем более, что существуют данные, что индуцированный нифедипином токолиз не дает более благоприятных исходов для плода в сравнении с плацебо [12], хотя данные и не вполне однозначны [13]. Вместе с тем, при наступлении негативных последствий (нежелательных явлений) в существующей правовой ситуации это может явиться причиной для удовлетворения иска о компенсации нанесенного вреда, тем более, что в упомянутом выше стандарте не указано, что нифедипин должен использоваться именно для токолиза.

Соответственно, в существующей ситуации единственным альтернативным токолитическим препаратом является гексопреналин, стоимость которого была взята из Государственного реестра цен ЖНВЛП по состоянию на 28/03/2014. Стоимость была переведена в стоимость за один микрограмм и перемножена со средней курсовой дозой, взятой из Стандарта специализированной помощи при преждевременных родах (Приказ Минздрава России от 07.11.2012 N 592н). Из этого же документа была взята средняя курсовая доза атозибана. Стоимость атозибана была принята равной 120 евро за 5-мл флакон (7,5 мг/мл, данные компании-производителя). Стоимость переведена в рубли по курсу ЦБ РФ на 28/03/2014. В качестве второго сценария (при включении атозибана в реестр ЖНВЛП) была использована зарегистрированная цена препарата в Германии и Турции, составляющая 96,88 евро за 5-мл флакон (7,5 мг/мл). Стоимость курса определялась произведением стоимости мг препарата на среднюю курсовую дозу. В случае возникновения осложнений и необходимости смены препарата, предполагалось, что женщина получает половину средней курсовой дозы препарата, вызвавшего нежелательные явления и затем полную курсовую дозу альтернативного препарата.

Данные по частоте нежелательных явлений при сравнении терапии атозибаном и бета-миметиками (к которым относится гексопреналин) были взяты из мета-анализа Wex и соавт. [10] и приведены в таблице 1. Рассматривались суммарно нежелательные явления по всем бета-миметикам, поскольку согласно Кохрановскому обзору недостаточно данных, чтобы считать, что у них разный профиль безопасности [14].

Вероятность наступления нежелательных явлений, которые приведут к изменению терапии и удлинению срока госпитализации оценивалась как 50% от частоты нежелательных явлений, отмеченных в исследованиях [9, 10]. Она была принятой, соответственно, 37,75% для бета-миметиков (гексопреналина) и 4,85% для атозибана. Вероятность наступления тяжелых нежелательных явлений, которые приведут к увеличению продолжительности нахождения на койке на два дня и изменению коду

⁴ Инструкция по применению препарата нифедипин производства ЗАО Оболенское фармацевтическое предприятие <http://grls.rosminzdrav.ru/Instrlmg.aspx?idReg=11372&t=478c903c-a1c8-4f78-8c38-b84c9470b8c0&isOld=1>

возмещения были оценены как частота возникновения одышки и болей в груди [9, 10] и составили 12,1% для бета-миметиков и 1,4% для атозибана.

Таблица 1. Частота нежелательных явлений (НЯ) на фоне токолитической терапии бета-миметиками и атозибаном, данные плацебо-контролируемых РКИ с двойным слепым контролем [10].

Нежелательные явления	Частота НЯ		ОР	95% ДИ	p
	Атозибан	Бетамиметики			
Тахикардия	5,50%	75,50%	0,07	0,05-0,11	<0,001
Ощущение сердцебиения	2,20%	15,60%	0,15	0,07-0,30	<0,001
Рвота	6,90%	21,80%	0,31	0,21-0,48	<0,001
Головная боль	9,70%	18,60%	0,52	0,35-0,76	<0,001
Гипергликемия	6,40%	12,40%	0,53	0,38-0,85	0,008
Дрожь	1,40%	15,90%	0,09	0,04-0,22	<0,001
Тошнота	11,90%	15,90%	0,75	0,52-1,08	0,121
Одышка (*)	0,30%	7,30%	0,07	0,02-0,30	<0,001
Боль в груди (*)	1,10%	4,80%	0,22	0,08-0,65	0,006
Гипокалийемия	0,80%	6,50%	0,15	0,05-0,45	<0,001
Гипотензия	3,30%	5,70%	0,59	0,29-1,16	0,127
Тревога	1,10%	2,40%	0,46	0,15-1,48	0,195
Обморок	0,60%	0,50%	1,02	0,17-5,98	0,984
Отек легких	0,30%	0,50%	0,6	0,08-4,45	0,614
Ишемия миокарда	0,00%	0,30%	0,34	0,01-8,30	0,509
Тахикардия плода	3,30%	27,70%	0,13	0,07-0,26	<0,001

Примечание. Жирным шрифтом выделены НЯ для которых наблюдались достоверные отличия между атозибаном и бета-миметиками; ОР – отношение риска, ДИ – доверительный интервал.

Все другие расходы, кроме стоимости препаратов (и длительности госпитализации) были признаны не различающимися между сравниваемыми режимами [9, 10], включая стоимость мониторинга токолиза, ведение преждевременных родов и т.п. и все эти расходы уже включены в стоимость госпитализации.

Анализ проводился в системе SAS (SAS Institutes Inc., Cary, NC, USA), версии 9.0 с модулем анализа принятия решений. Было построено дерево решений, имевшее две альтернативы – назначение атозибана или гексопреналина. Решение о назначении препарата вело к узлу случайного события, имевшему три исхода – токолиз без нежелательных явлений, нежелательные явления, связанные с удлинением госпитализации на день и нежелательные явления, связанные с удлинением госпитализации на два дня и изменению кода КСГ. Далее в модель были внесены описанные выше вероятности и стоимости. Результатом анализа модели являлись ожидаемые расходы.

Для анализа влияния на бюджет были использованы следующие подходы:

1. На основании данных государственного статистического учета определено усредненное число преждевременных родов в Российской Федерации;
2. Поскольку токолиз рекомендуется проводить не позднее 34 недели [15] было установлено, какой процент преждевременных родов проходит при сроке ранее 34 недель [16];
3. Поскольку стандартами предусмотрено назначение атозибана и гексопреналина в равных пропорциях (0,2 и 0,2) было установлено число женщин, которые должны были бы получать атозибан в настоящих условиях и соответствующая этому стоимость терапии по результатам описанной выше модели;
4. Определена экономия средств бюджета от включения атозибана в Перечень ЖНВЛП с соответствующим снижением его цены;
5. Определена экономия средств бюджета от замены после включения атозибана в Перечень ЖНВЛП гексопреналина на атозибан (в качестве препарата первой линии).

Результаты и обсуждение

Базовая модель анализировала затраты при лечении атозибаном/бета-миметиком при условии сохранения нынешних цен на атозибан и их снижения в результате включения в Перечень ЖНВЛП при условии разной продолжительности госпитализации – 2,2 дня в среднем (опубликованные модели) и 12 дней (по КСГ). Основные результаты анализа базовой модели приведены в таблице 2.

*Таблица 2. Результаты анализа минимизации затрат (на пациентку). * - оценка стоимости госпитализации по койко-дню; + - оценка стоимости госпитализации по КСГ*

Цена атозибана	Ожидаемая средняя продолжительность госпитализации, дни	Атозибан	Бетамиметик	Разность А-Б
Нынешняя	2,2 *	18419	18150	269
	12 +	37214	36688	526
Сниженная	2,2 *	16222	17019	-797
	12 +	35016	35557	-541

Как видно в таблице, в нынешних условиях, несмотря на более благоприятный профиль безопасности, стоимость использования атозибана оказывается немного, но выше, чем бета-миметиков. При этом следует отметить, что, учитывая тот факт, что атозибан включен в Стандарт лечения, это означает потери для бюджета, поскольку его использование предполагается, а он оказывается не минимизирующим расходы. Вместе с тем, при

включении препарата в Перечень ЖНВЛП со снижением цены до уровня Германии и Турции – стратегия назначения атозибана начинает приводить к снижению расходов на ведение преждевременных родов.

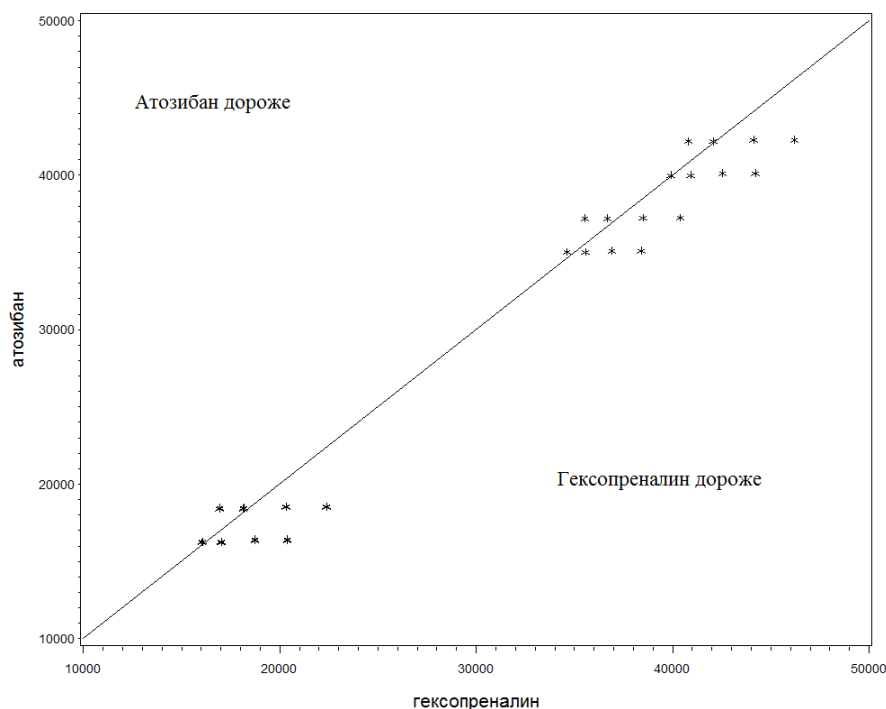
Для анализа чувствительности модель была с использованием следующих допущений относительно безопасности препаратов:

- 1) Удлинение госпитализации требуется 100% лиц, у которых наступили нежелательные явления (против 50% в базовом случае);
- 2) Частота осложнений при терапии бета-миметиками на 20% ниже, чем обнаруженная в РКИ (в базовом случае равна таковым в РКИ).

Кроме того, были проанализированы затраты при оплате за койко-день и по КСГ.

Всего было получено 32 комбинации исходных параметров. Результаты анализа приведены на рис 1.

Рисунок 1. Соотношение расходов при использовании атозибана и гексопреналина по 32 сценариям при анализе чувствительности.



Анализ чувствительности показал, что 62,5% всех возможных сценариев указывают на меньшую стоимость лечения атозибаном в сравнении с бета-миметиками. Наиболее важными показателями, определявшими разность стоимостей была стоимость атозибана (только в 4 из 16 сценариев стоимость терапии атозибаном была выше, чем бета-

миметиками – при сочетании допущений о том, что удлинение госпитализации требовалось лишь 50% лиц с нежелательными явлениями и частота осложнений терапии бета-миметиками на 20% ниже, чем в РКИ – и то разность составляла 83-383 рубля). Строго говоря, учитывая малую вероятность справедливости таких допущений, можно считать, что при включении в Перечень ЖНВЛП атозибан будет приводить к экономии бюджетных средств.

Очевидно, что также большую значимость оказывало влияние осложнений на продолжительность госпитализации. Если длительность госпитализации увеличивалась для всех лиц, у которых возникали осложнения, то стратегия назначения атозибана приводила к снижению расходов бюджета при всех других возможных комбинациях переменных. В случае же, если удлинение госпитализации требовалось только половине лиц с нежелательными явлениями, назначение атозибана приводило к экономии средств лишь при снижении цены по сравнению с текущей.

В целом по всем комбинациям переменных, оказывалось, что атозибан приводит к экономии средств со средним снижением в 1271 рубль на пациентку и медианой в 1096 руб. 50 коп. Если анализировать данные отдельно в зависимости от цены атозибана, то получается, что при нынешней цене его назначение приводит к среднему снижению расходов на 888 рублей (медиана по всем сценариям – 563 рубля), однако 50% сценариев предполагают, что расходы при назначении бета-миметиков ниже. В случае снижения цены от включения препарата в список ЖНВЛП среднее снижение расходов по всем сценариям в сравнении с бета-миметиками составит 1655 рублей (медиана 1374 рубля) и 75% сценариев указывающих на снижение расходов больше, чем на 230 рублей.

Таким образом, включение атозибана в Перечень ЖНВЛП приведет к уменьшению бюджетных расходов.

Согласно данным Росстата⁵, ежегодно в Российской Федерации отмечается от 60 до 70 тысяч преждевременных родов. Учитывая, что примерно 30% из них наблюдаются в срок свыше 34 недель [16], это означает, что в период с 2009 по 2012 года в стране наблюдалось, в среднем, 19,5 тысяч родов на сроках до 34 недель, когда рекомендуется использовать токолитические препараты. Поскольку Стандартами специализированной медицинской помощи при преждевременных родах установлено, что гексопреналин и атозибан должны применяться в равной пропорции (0,2 и 0,2), соответственно, число женщин, которые ежегодно должны получать атозибан, было оценено в 9,7 тысяч (таблица 3).

Далее, на основе описанной выше модели оценки стоимости терапии при назначении атозибана и бета-миметиков были проанализированы расходы, которые должен нести бюджет в настоящее время. Поскольку атозибан включен в стандарт специализированной

⁵ http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdr3-5.xls

помощи при преждевременных родах, это означает, что его использование является одним из показателей качества оказания акушерской помощи.

Таблица 3. Результаты анализа влияния на бюджет

Показатель	Оценка	
Число ПВР (тыс.)	19,5	
Число ПВР (тыс.), в которых должен назначаться атозибан	9,7	
Ожидаемая продолжительность госпитализации	2,2 дня	12 дней
Необходимые расходы в настоящее время (руб.)	179'378'036	362'417'843
Расходы после включения атозибана в Перечень ЖНВЛП и снижения цены (руб.)	157'982'003	341'012'070
Изменение в сравнении с нынешней ситуацией (руб.)	-21'396'034	-21'405'773
Изменение в сравнении с нынешней ситуацией, если и бета-миметики будут заменены на атозибан в качестве препарата первой линии (руб.)	-29'157'818	-26'674'436

Согласно пп.2 п. 16 Приказа Минздрава России от 21 декабря 2012 г. N 1340н «Об утверждении порядка организации и проведения ведомственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности», при проверке соблюдения медицинскими организациями стандартов медицинской помощи оцениваются «полнота назначения лекарственных препаратов», соответственно, предполагается, что атозибан будет использоваться примерно в 20% всех преждевременных родов. Это означает, что в настоящий момент система здравоохранения должна закупать препарат по рыночной цене, а в случае включения его в Перечень ЖНВЛП, эти же объемы закупок будут происходить по фиксированной цене, которая будет ниже существующей в настоящее время. Как видно из таблицы 3, в случае включения препарата в Перечень ЖНВЛП, расходы бюджета сократятся примерно на 21 млн. рублей в год. Обращает на себя внимание тот факт, что в обоих сценариях оценки продолжительности госпитализации, экономия средств оказывается примерно одинаковой. Как было показано выше, при большинстве допущений, стратегия назначения атозибана оказывается более выгодной с точки зрения расходуемых средств, в сравнении с назначением альтернативных токолитиков. Если бета-миметики будут заменены на атозибан в качестве препарата первой линии, это приведет к дополнительному выигрышу еще примерно в 5-8 миллионов в год и общая экономия бюджета составит 27-29 миллионов рублей в год.

Таким образом, включение препарата атозибан в Перечень ЖНВЛП приведет к значительной экономии бюджетных средств.

Список литературы

1. The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability / K. Costeloe, E. Hennessy, A. T. Gibson et al. // *Pediatrics*. — 2000. — Oct. — Vol. 106, no. 4. — Pp. 659–671.

2. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group / N. S. Wood, N. Marlow, K. Costeloe et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Aug. — Vol. 343, no. 6. — Pp. 378–384.
3. Roberts, D. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth / D. Roberts, S. Dalziel // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2006. — no. 3. — P. CD004454.
4. Di Renzo, G. C. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor / G. C. Di Renzo, L. C. Roura // *J Perinat Med.* — 2006. — Vol. 34, no. 5. — Pp. 359–366.
5. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis / D. M. Haas, D. M. Caldwell, P. Kirkpatrick et al. // *BMJ.* — 2012. — Vol. 345. — P. e6226.
6. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour / D. Papatsonis, V. Flenady, S. Cole, H. Liley // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2005. — no. 3. — P. CD004452.
7. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue / R. Romero, B. M. Sibai, L. Sanchez-Ramos et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2000. — May. — Vol. 182, no. 5. — Pp. 1173–1183.
8. Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study / J. M. Moutquin, D. Sherman, H. Cohen et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2000. — May. — Vol. 182, no. 5. — Pp. 1191–1199.
9. Atosiban versus betamimetics in the treatment of preterm labour in Italy: clinical and economic importance of side-effects / J. Wex, A. M. Abou-Setta, G. Clerici, G. C. Di Renzo // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2011. — Aug. — Vol. 157, no. 2. — Pp. 128–135.
10. Wex, J. Atosiban versus betamimetics in the treatment of preterm labour in Germany: an economic evaluation / J. Wex, M. Connolly, W. Rath // *BMC Pregnancy Childbirth.* — 2009. — Vol. 9. — P. 23.
11. Jakovljevic, M. Cost-effectiveness of ritodrine and fenoterol for treatment of preterm labor in a low-middle-income country: a case study / M. Jakovljevic, M. Varjadic, S. M. Jankovic // *Value Health.* — 2008. — Vol. 11, no. 2. — Pp. 149–153.
12. Effect of maintenance tocolysis with nifedipine in threatened preterm labor on perinatal outcomes: a randomized controlled trial / C. Roos, M. E. Spaanderman, E. Schuit et al. // *JAMA.* — 2013. — Jan. — Vol. 309, no. 1. — Pp. 41–47.
13. Nifedipine compared with atosiban for treating preterm labor: a randomized controlled trial / R. Salim, G. Garmi, Z. Nachum et al. // *Obstet Gynecol.* — 2012. — Dec. — Vol. 120, no. 6. — Pp. 1323–1331.
14. Neilson, J. P. Betamimetics for inhibiting preterm labour / J. P. Neilson, H. M. West, T. Dowswell // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2014. — Vol. 2. — P. CD004352.
15. Medikamentöse Wehenhemmung bei drohender Frühgeburt / P. Mad, S. Geiger-Gritsch, T. Mittermayr, C. Wild. — Wien: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment, 2009. — P. 55.
16. Преждевременные роды. Клинические рекомендации / Г. Т. Сухих, З. С. Ходжаева, О. С. Филиппов и др. — Москва: ФГБУ Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2014. — С. 34.

Clinico-economical evaluation of the atosiban use in preterm birth

Plavinski S. L.

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Shabalkin P.I.

Federal Scientific and Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russia

Preterm births are serious life-threatening complication of pregnancy which bears a high risk of death and other complications both in mother and child. Today many efficient options exist for tocolysis, that is prolongation of pregnancy necessary to maturation of fetus's lung. Selection of optimal therapy usually done based on effectiveness and safety profile, but in third-payer setting economical aspect of treatment if also important. The cost-minimization analysis and budget impact analysis show that in Russian setting use of atosiban will result in significant savings.

Keywords: atosiban, preterm birth, cost minimization analysis, budget impact analysis.

References

1. Costeloe, K., Hennessy E., Gibson A.T. et al. "The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability." *Pediatrics* Vol. 106, no. 4. (2000): 659-671.
2. Wood, N.S, Marlow N., Costeloe K. et al. "Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group." *N. Engl. J. Med.* Vol. 343, no. 6 (2000): 378-384.
3. Roberts, D. "Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth." *Cochrane Database Syst Rev.* 3 (2006): CD004454.
4. Di Renzo, G. C. "Guidelines for the management of spontaneous preterm labor." *J Perinat Med.* Vol. 34, no. 5 (2006): 359-366.
5. Haas, D.M, Caldwell D.M, Kirkpatrick P. et al. "Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis." *BMJ* Vol. 345 (2012): e6226.
6. Papatsonis, D., Flenady V., Cole S., Liley H. "Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour." *Cochrane Database Syst Rev.* 3 (2005): CD004452.
7. Romero, R., Sibai B.M, Sanchez-Ramos L. et al. "An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue." *Am. J. Obstet. Gynecol.* Vol. 182, no. 5 (2000): 1173-1183.
8. Moutquin, J. M, Sherman D., Cohen H. et al. "Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study." *Am. J. Obstet. Gynecol.* Vol. 182, no. 5 (2000): 1191-1199.
9. Wex J, Abou-Setta A. M, Clerici G., Di Renzo G.C "Atosiban versus betamimetics in the treatment of preterm labour in Italy: clinical and economic importance of side-effects." *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* Vol. 157, no. 2 (2011): 128-135.
10. Wex, J, "Atosiban versus betamimetics in the treatment of preterm labour in Germany: an economic evaluation." *BMC Pregnancy Childbirth.* 9 (2009): 23.
11. Jakovljevic, M, "Cost-effectiveness of ritodrine and fenoterol for treatment of preterm labor in a low-middle-income country: a case study." *Value Health.* Vol. 11, no. 2. (2008): 149-153.

12. Roos, C, Spaanderman M.E, Schuit E. et al. "Effect of maintenance tocolysis with nifedipine in threatened preterm labor on perinatal outcomes: a randomized controlled trial." *JAMA*. Vol. 309, no. 1. (2013): 41-47.
13. Salim, R, Garmi G, Nachum Z. et al. "Nifedipine compared with atosiban for treating preterm labor: a randomized controlled trial." *Obstet Gynecol*. Vol. 120, no. 6. (2012): 1323-1331.
14. Neilson, J. P "Betamimetics for inhibiting preterm labour." *Cochrane Database Syst Rev*. 2 (2014): CD004352.
15. Mad, P, Geiger-Gritsch S, Mittermayr T, Wild C. "Medikamentöse Wehenhemmung bei drohender Frühgeburt." Wien: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment, 2009. Print.
16. Sukhih, G.T, Khodjaeva Z.S, Filippov O.S. et al. "Miscarriage. Clinical Recommendations." Moscow: Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, 2014. Print.