

Дата издания: Май 2011 г.

**Цилостазол, нафтидрофурил  
оксалат, пентоксифиллин и  
инозитола никотинат в терапии  
перемежающейся хромоты у  
пациентов с болезнью  
периферических артерий**

## **Рекомендации Национального института охраны здоровья и повышения качества медицинской помощи по результатам экспертизы медицинской технологии**

### **«Цилостазол, нафтидрофурила оксалат, пентоксифиллин и инозитола никотинат в терапии перемежающейся хромоты у пациентов с болезнью периферических артерий»**

#### **Информация для оформления заказа**

Перечисленные ниже документы Вы можете найти по адресу [www.nice.org.uk/guidance/TA223](http://www.nice.org.uk/guidance/TA223) и загрузить их в свой компьютер

- Рекомендации Национального института охраны здоровья и повышения качества медицинской помощи (данный документ).
- Справочник с краткими рекомендациями.
- «Разъяснения к рекомендациям Национального института охраны здоровья и повышения качества медицинской помощи» – краткое изложение для пациентов и лиц, осуществляющих уход за больными.
- Подробное описание всех симптомов, наблюдавшихся при этом заболевании, и особенностей его течения.

Для получения печатных экземпляров справочника или «Разъяснений к рекомендациям Национального института охраны здоровья и повышения качества медицинской помощи» позвоните в издательский отдел Национального института охраны здоровья и повышения качества медицинской помощи по телефону 0845-003-77-83 или отправьте запрос на электронный адрес [publications@nice.org.uk](mailto:publications@nice.org.uk), указав в этом запросе следующее:

- N2555 (краткий справочник)
- N2556 («Разъяснения к рекомендациям Национального института охраны здоровья и повышения качества медицинской помощи»).

Данные рекомендации представляют собой позицию Национального института охраны здоровья и повышения качества медицинской помощи, которая была выработана в результате тщательного анализа всей имеющейся информации. Предполагается, что специалисты в области здравоохранения при принятии клинических решений будут в полном объеме принимать во внимание предлагаемые рекомендации. Однако эти рекомендации не заменяют собой персональную ответственности врача или другого медицинского работника за принятие решений, соответствующих обстоятельствам, связанным с состоянием конкретного пациента, после проведения консультаций с самим пациентом и/или его опекуном либо лицом, осуществляющим уход.

Ответственность за выполнение этих рекомендаций возлагается на местных уполномоченных и/или поставщиков медицинских услуг. Уполномоченные лица и поставщики медицинских услуг должно помнить, что они несут ответственность за выполнение данных рекомендаций в местных условиях, исходя из их обязанности избежать незаконной дискриминации и обеспечить равенство возможностей. Никакую часть

этих рекомендаций не следует интерпретировать так, чтобы она не соответствовала выполнению указанных обязанностей.

**Национальный институт охраны здоровья и повышения качества  
медицинской помощи**

пл. Мид-Сити [MidCity Place]  
71 Хай-Холборн [High Holborn]  
г. Лондон WC1V 6NA

[www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)

© Национальный институт охраны здоровья и повышения качества медицинской помощи, 2011. С сохранением всех прав. Данный материал можно воспроизводить бесплатно в образовательных и иных некоммерческих целях. Запрещено воспроизведение материала коммерческими организациями, в их интересах или с коммерческой целью без специального письменного разрешения, выданного правообладателем (Национального института охраны здоровья и повышения качества медицинской помощи).

## Содержание

4		
1	Рекомендации .....	5
2	Клиническая необходимость и практика .....	5
3	Медицинские технологии.....	7
4	Имеющиеся свидетельства и их интерпретация.....	10
5	Реализация.....	53
6	Рекомендации по проведению дополнительных исследований .....	54
7	Рекомендации Национального института охраны здоровья и повышения качества медицинской помощи по аналогичным вопросам..	55
8	Обзор рекомендаций .....	55
	Приложение В: Источники доказательств, рассмотренные Экспертным комитетом .....	60



Информационная служба Национальной системы здравоохранения утверждает процедуру, используемую Центром экспертизы медицинских технологий Национального института охраны здоровья и повышения качества медицинской помощи для выработки рекомендаций. Аккредитация действительна в течение 3 лет и применяется в отношении рекомендаций,

# 1 Рекомендации

- 1.1 Нафтидрофурил оксалат рекомендуется как препарат выбора в лечении перемежающейся хромоты у пациентов с болезнью периферических сосудов в тех случаях, когда после рассмотрения всех вариантов лечения адекватной считается терапия сосудорасширяющими средствами. Лечение нафтидрофурила оксалатом следует начинать с наиболее дешёвых лицензированных препаратов.
- 1.2 Цилостазол, пентоксифиллин и инозиола никотинат не рекомендуется применять в терапии перемежающейся хромоты у пациентов с болезнью периферических артерий.
- 1.3 Пациенты, получающие в настоящее время цилостазол, пентоксифиллин или инозиола никотинат, могут продолжать начатое лечение до тех пор, пока они сами, и их лечащие врачи не сочтут необходимым его прекратить.

# 2 Клиническая необходимость и практика

- 2.1 Болезнь периферических артерий, известная также как заболевание периферических сосудов, — это состояние, когда артерии, по которым кровь поступает в руки или ноги, сужены либо заблокированы. Основной причиной болезни периферических артерий является атеросклероз. Наиболее важные факторы риска болезней периферических артерий — курение, сахарный диабет и имеющиеся сердечно-сосудистые заболевания. Среди немаловажных факторов необходимо также назвать пожилой возраст, мужской пол, национальность, гипертензию, гиперхолестеринемию, почечную недостаточность и сидячий образ жизни.
- 2.2 Согласно классификации Фонтена, существует четыре стадии болезни периферических артерий. Болезнь периферических артерий может протекать бессимптомно (стадия I по Фонтену) или с симптомами (стадии II–IV по Фонтену). Наиболее распространённым симптомом болезни периферических артерий является перемежающаяся хромота (стадия II

по Фонтену), которая характеризуется болью в ногах или ягодицах, появляющейся при физической активности и ослабевающей в состоянии покоя. Есть ещё две следующих стадии: боли в конечностях в состоянии покоя (ишемические боли покоя, стадия III по Фонтену), некроз и гангрена (стадия IV по Фонтену).

- 2.3 Боли, сопровождающие перемежающуюся хромоту, возникают из-за недостатка кислорода в мышцах ног, что обусловлено ухудшением кровоснабжения. В состоянии покоя кровоснабжение нормализуется и боль ослабевает или исчезает совсем. Перемежающаяся хромота чаще всего бывает связана с заболеванием в бедренно-подколенном сегменте артериальной сети. Болезнь периферических артерий может также проявляться на аорто-подвздошном уровне, вызывая боли в бёдрах, тазу и ягодицах. Болезнь периферических артерий может также стать причиной болей в области стоп. Примерно у 20% людей в возрасте 55–75 лет есть признаки заболевания периферических артерий ног, при этом четверть из них жалуется на указанные симптомы.
- 2.4 Ограничивая подвижность человека, перемежающаяся хромота ухудшает качество его жизни. Люди с заболеваниями периферических артерий, и особенно с перемежающейся хромотой, подвержены повышенному риску инфаркта миокарда и инсульта. Кроме того, при перемежающейся хромоте люди в большей степени подвержены риску умереть от сердечно-сосудистых заболеваний, чем те, у кого болезнь периферических артерий протекает бессимптомно.
- 2.5 Диагноз перемежающейся хромоты предполагает клинический анамнез с оценкой наличия и характера боли. Врач должен также определить у пациента лодыжечно-плечевой индекс, т.е. отношение давления крови в нижней части ноги к давлению в руке в состоянии покоя. Значение 0,9 указывает на заболевание, а более высокие значения (т.е. больше 1,3) могут свидетельствовать о приобретённой вследствие заболевания жёсткости артерий.

- 2.6 При оценке наличия заболевания и степени его развития должны быть приняты во внимание все симптомы и признаки (например, образование ишемических язв). В качестве объективного показателя используется определение того, какое расстояние пациент может пройти до появления характерных для перемежающейся хромоты болей по бегущей дорожке при постоянных скорости и наклоне либо при постоянной скорости и увеличивающемся наклоне и сколько он ещё может пройти при наличии боли прежде, чем будет вынужден остановиться.
- 2.7 Для преодоления перемежающейся хромоты используется ряд широко известных мер. Отказ от курения и увеличение физической нагрузки могут уменьшить симптомы перемежающейся хромоты. Скорее всего, пациентам будут полезны не самостоятельные физические упражнения, а занятия физкультурой под наблюдением медицинского работника. Вазоактивные препараты, включая цилостазол, нафтидрофурила оксалат, пентоксифиллин и инозитола никотинат, имеют регистрационные разрешения как симптоматические средства облегчения болей при перемежающейся хромоте и рассматриваются в данных рекомендациях. Ангиопластика (т.е. механическое расширение кровеносного сосуда) или другие способы реваскуляризации (например, артериальное шунтирование) могут быть применены в тех случаях, когда симптомы не исчезают, несмотря на терапию. С целью уменьшения риска инфаркта миокарда или инсульта применяются такие меры как помощь пациентам в отказе от курения, снижение уровня холестерина, контроль артериального давления, назначение аспирина и контроль уровня сахара у пациентов, страдающих сахарным диабетом.

### **3 Медицинские технологии**

- 3.1 Цилостазол представляет собой пероральную форму ингибитора фосфодиэстеразы III. Цилостазол — артериальный вазодилатор прямого действия, который, кроме того, ингибирует агрегацию тромбоцитов. Цилостазол зарегистрирован в Великобритании как средство «для увеличения максимальной дистанции безболезненной ходьбы у тех пациентов с перемежающейся хромотой, у которых отсутствуют боли в

состоянии покоя и нет признаков некроза периферических тканей». Цилостазол противопоказан людям с тяжёлой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 25 мл/мин или ниже), с умеренными или тяжёлыми нарушениями функции печени, с застойной сердечной недостаточностью и в случае беременности. Цилостазол также противопоказан людям с известной предрасположенностью к кровотечениям или с наличием в анамнезе желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков или множественными вентрикулярными эктопическими систолами. Все подробности о побочных эффектах и противопоказаниях смотрите в «Краткой характеристике препарата».

- 3.2 Цилостазол выпускается в таблетках по 50 и 100 мг и продаётся по цене 35,31 фунта стерлинга за упаковку, содержащую 56 таблеток (в любой дозировке), без учёта НДС; «Британский национальный формуляр» [BNF], выпуск 60). Рекомендуемая доза — два раза в день по 100 мг. Таким образом, если мы предположим, что используются таблетки по 100 мг, то среднемесячные затраты составят 38,26 фунтов стерлингов. Из-за разных торговых скидок, устанавливаемых по договорённости, стоимость препарата в разных аптеках может несколько различаться.
- 3.3 Нафтидрофурила оксалат — пероральное средство, расширяющее периферические сосуды и избирательно блокирующее рецепторы серотонина (5-гидрокситриптамина 2, или 5-HT<sub>2</sub>), расположенные в сосудах и на тромбоцитах. У нафтидрофурила оксалата есть в Великобритании регистрационное удостоверение на его применение для лечения «периферических сосудистых нарушений: перемежающейся хромоты, ночных судорог, болей покоя, начинающейся гангрены, трофических язв, синдрома Рейно, диабетической артериопатии и акроцианоза». Нафтидрофурила оксалат противопоказан людям с гипероксалурией в анамнезе или рекуррентными кальций-содержащими камнями. Все подробности о побочных эффектах и противопоказаниях смотрите в «Краткой характеристике препарата».
- 3.4 Нафтидрофурила оксалат выпускается как патентованный препарат в капсулах по 100 мг стоимостью 8,10 фунта стерлингов за упаковку,



содержащую 84 капсулы (цена без учёта НДС; БНФ, выпуск 60). Есть в продаже также непатентованные препараты (дженерики) по цене 5,30 фунта стерлингов без учёта НДС (БНФ, выпуск 60), а с января 2011 г. также по цене 4,52 фунта стерлингов без учёта НДС (БНФ, выпуск 61) за упаковку, содержащую 84 капсулы по 100 мг. Рекомендуемая доза — одна или две капсулы по 100 мг три раза в день. Следовательно, ежемесячные расходы на патентованный препарат составят 8,80 фунта стерлингов из расчёта три капсулы по 100 мг ежедневно или 17,89 фунта стерлингов из расчёта шесть капсул по 100 мг в день. На непатентованный препарат (который стоит 5,30 фунта стерлингов без НДС; БНФ, выпуск 60) средние ежемесячные расходы составят 4,90 фунтов стерлингов из расчёта три капсулы по 100 мг ежедневно или 9,79 фунта стерлингов при приёме по шесть капсул по 100 мг в день. Из-за различия торговых скидок, устанавливаемых по договорённости, стоимость препарата в разных аптеках может немного различаться.

- 3.5 Пентоксифиллин — это пероральный сосудорасширяющий препарат периферического действия, представляющий собой производное метилксантина. Пентоксифиллин зарегистрирован в Великобритании как средство для «лечения заболеваний периферических сосудов, включая перемежающуюся хромоту и боли покоя». Пентоксифиллин противопоказан людям с кровоизлиянием в головной мозг, экстенсивными кровоизлияниями в сетчатку, острым инфарктом миокарда и тяжёлыми сердечными аритмиями. Все подробности о побочных эффектах и противопоказаниях смотрите в «Краткой характеристике препарата».
- 3.6 Пентоксифиллин выпускается в таблетках по 400 мг и стоит 19,68 фунта стерлингов за упаковку, содержащую 90 таблеток (без учёта НДС; БНФ, выпуск 60). Рекомендуемая доза — по одной таблетке три раза в день. Следовательно, ежемесячная стоимость препарата, в среднем, составляет 19,90 фунта стерлингов. Однако в «Краткой характеристике препарата» сказано, что некоторым пациентам может оказаться достаточно двух таблеток в день, особенно при поддерживающей

терапии. Из-за различия торговых скидок, устанавливаемых по договорённости, стоимость препарата в разных аптеках может немного различаться.

- 3.7 Инозитола никотинат — пероральный сосудорасширяющий препарат периферического действия, который замедляет высвобождение никотиновой кислоты. Инозитола никотинат зарегистрирован в Великобритании как средство для «симптоматического облегчения тяжёлой перемежающейся хромоты и феномена Рейно». Инозитола никотинат противопоказан людям, недавно перенесшим инфаркт миокарда, и в острой фазе инсульта. Все подробности о побочных эффектах и противопоказаниях смотрите в «Краткой характеристике препарата».
- 3.8 Инозитола никотинат выпускается в таблетках по 500 мг и продаётся по 30,76 фунта стерлингов за упаковку, содержащую 100 таблеток. Кроме того, он выпускается в таблетках по 750 мг, упаковка которых, содержащая 112 таблеток, стоит 51,03 фунта стерлингов (без учёта НДС; БНФ, выпуск 60). Рекомендуемая доза составляет 3 г в день (т.е. по две таблетки 500 мг трижды в день) и при необходимости может быть увеличена до 4 г в день. Среднемесячные расходы из расчёта две таблетки по 500 мг трижды в день составляют 56,14 фунта стерлинга. Из-за различия торговых скидок, устанавливаемых по договорённости, стоимость препарата в разных аптеках может немного различаться.

## **4 Имеющиеся свидетельства и их интерпретация**

Экспертный комитет (Приложение А) рассмотрел свидетельства из ряда источников (Приложение В).

### **4.1 Клиническая эффективность**

- 4.1.1 Специальная экспертная группа сделала систематический обзор применения цилостазола, нафтидрофурила оксалата, пентоксифиллина и инозитола никотината в рамках зарегистрированных показаний с целью лечения перемежающейся хромоты у тех людей с болезнью

периферических артерий, у которых симптомы сохранялись несмотря на обычные меры. Экспертная группа проанализировала результаты 26 рандомизированных контролируемых испытаний, включая плацебо-контролируемые исследования, по всем четырём вазоактивным лекарственным средствам. Единственное прямое сравнительное исследование было посвящено сопоставлению цилостазола и пентоксифиллина. Экспертная группа установила, что качество испытаний в целом было хорошим: терапевтические группы, участвующие в испытаниях, были сопоставимы друг с другом, тайна применения препарата соблюдалась надлежащим образом, и по результатам исследования был представлен статистический анализ всех по всем пациентам, участвовавшим в испытаниях.

### **Цилостазол: максимальное пройденное расстояние**

4.1.2 Экспертная группа проанализировала результаты 11 рандомизированных контролируемых исследований с применением цилостазола (200 мг) в сравнении с плацебо. Кроме того, было проведено ещё три рандомизированных контролируемых исследования цилостазола (200 мг) в сравнении с пентоксифиллином (1200 мг) и одно рандомизированное контролируемое исследование с применением цилостазола по 200 мг (с проведением физкультурных занятий под наблюдением инструктора и без них) в сравнении с обычными лечебными мероприятиями (с проведением физкультурных занятий под наблюдением инструктора и без них). Продолжительность лечения в рандомизированных контролируемых исследованиях колебалась от 12 до 24 недель: было 6 исследований с продолжительностью лечения 24 недели, 1 исследование с продолжительностью лечения 16 недель и 3 исследования, в которых лечение применялось в течение 12 недель. Результатом, учитываемым в испытаниях, было максимальное пройденное расстояние (до необходимости остановиться из-за болей), безболезненно пройденное расстояние (до появления боли, характерной для перемежающейся хромоты), лодыжечно-плечевой индекс давления, сердечно-сосудистые осложнения, смерть, неблагоприятные

сопутствующие явления и качество жизни, обусловленное состоянием здоровья.

4.1.3 Средний исходный возраст участников испытаний находился в пределах 63 – 67 лет. Количество участников в разных испытаниях составляло от 81 до 1435 человек. Из 11 рандомизированных контролируемых исследований в два пациентов набирали из Соединённого Королевства Англии и Ирландии ( $n = 38$  и  $106$ ). Из 11 исследований, посвящённых цилостазолу (200 мг) в сравнении с плацебо, в десяти регистрировалось максимальное пройденное расстояние. Из этих десяти исследований в семи было установлено, что цилостазол, в сравнении с плацебо, статистически значимо увеличивал максимальное пройденное расстояние. При проведении исследований увеличение максимального пройденного расстояния регистрировалось либо в процентах, либо в абсолютных величинах. В двух исследованиях оно регистрировалось в процентах; при этом в одном из них было зарегистрировано среднее увеличение этого показателя на 161,7% в рандомизированной группе, получавшей цилостазол, и на 79% в рандомизированной группе, получавшей плацебо. В другом исследовании отмечено увеличение максимального пройденного расстояния на 30,5% в группе, получавшей цилостазол, и уменьшение этого расстояния на 9,3% в группе, получавшей плацебо. В остальных исследованиях расстояние регистрировалось в метрах. Индивидуальные результаты рандомизированных групп, получавших цилостазол, сравнивали с результатами групп, получавших плацебо: 76,2 метра против 21,1 метра, 107 метров против 65 метров, 129,1 метра против 26,8 метра, 96,4 метра против 31,4 метра и 72,7 метра против 25,8 метра. В трёх исследованиях, в которых цилостазол сравнивали с пентоксифиллином, в качестве результата также регистрировали максимальное пройденное расстояние. Только в одном из этих исследований было установлено статистически значимое увеличение максимального пройденного расстояния при использовании цилостазола в сравнении с пентоксифиллином (среднее максимальное пройденное расстояние увеличилось на 107 метров при использовании цилостазола в сравнении с 64 метрами при использовании пентоксифиллина [ $p = 0,0002$ ]). В двух других

исследованиях статистически значимого различия между цилостазолом и пентоксифиллином установлено не было. В одном исследовании сравнивали рандомизированную группу, получавшую цилостазол (с проведением физкультурных занятий под наблюдением инструктора или без них), с группой, получавшей обычную терапию (с проведением физкультурных занятий под наблюдением инструктора или без них). Результаты этого исследования показали, что во всех группах, независимо от вида терапии, наблюдалось улучшение состояния пациентов, однако наибольшее улучшение наблюдалось в группах, где приём цилостазола сочетался с физическими упражнениями под наблюдением медицинского работника (среднее отношение, т.е. изменение максимального пройденного расстояния: цилостазол плюс физические упражнения — 2,58, цилостазол без физических упражнений — 1,69, обычная терапия плюс физические упражнения — 1,45, обычная терапия без физических упражнений — 1,09,  $p = 0,005$ ).

#### **Цилостазол: дистанция безболезненной ходьбы**

4.1.4 В 10 исследованиях, в которых осуществлялось сравнение цилостазола (200 мг) с плацебо, в качестве результата регистрировалось расстояние, которое пациент может пройти, не испытывая боли. Из этих десяти исследований в пяти было установлено, что цилостазол, в сравнении с плацебо, статистически значимо увеличивал дистанцию безболезненной ходьбы. В двух исследованиях осуществлялась регистрация средней (абсолютной) разницы в метрах. Результаты в рандомизированных группах, получавших цилостазол и плацебо, распределились так: 94 метра и 57 метров соответственно; 68 метров и 23 метра соответственно. В одном испытании было отмечено увеличение дистанции безболезненной ходьбы на 31,7% у пациентов, получавших в результате случайной выборки цилостазол, при этом в группе, получавшей плацебо, наблюдалось уменьшение дистанции безболезненной ходьбы на 2,5%. В одном исследовании регистрировалось только значение  $p$  ( $p < 0,05$ ), в другом при сравнении групп было отмечено чистое увеличение дистанции на 22%, свидетельствующее в пользу цилостазола.

4.1.5 В трёх исследованиях, в которых сравнивали цилостазол с пентоксифиллином, в качестве результата регистрировали дистанцию безболезненной ходьбы; при этом в одном из них было установлено статистически значимое увеличение этого расстояния в группе, принимавшей цилостазол, по сравнению с группой, принимавшей пентоксифиллин (в группе, принимавшей цилостазол, средняя дистанция безболезненной ходьбы увеличилась на 94 метра, а в группе, принимавшей пентоксифиллин — на 74 метра [ $p = 0,02$ ]). Результаты исследования, в котором осуществлялось сравнение дистанции безболезненной ходьбы при приёме цилостазола (на фоне физических упражнений под наблюдением медицинского работника или без такого фона) и при обычной терапии (на фоне физических упражнений под наблюдением медицинского работника или без такого фона), свидетельствуют об увеличении дистанции безболезненной ходьбы во всех четырёх рандомизированных группах (т.е. в группе, принимавшей цилостазол на фоне контролируемых занятий физкультурой, в группе, принимавшей цилостазол, но не посещавшей контролируемые занятия физкультурой, в группе, получавшей обычные препараты на фоне контролируемых занятий физкультурой, и в группе, получавшей обычные препараты, но не посещавшей контролируемые физкультурные занятия). Однако статистически значимого эффекта добавления контролируемых занятий физкультурой к цилостазолу или традиционным препаратам отмечено не было (среднее отношение, т.е. изменение максимальной дистанции безболезненной ходьбы, было равно: 3,84 в группе, принимавшей цилостазол на фоне контролируемых физических упражнений, 3,34 в группе, принимавшей цилостазол и не посещавшей контролируемые физкультурные занятия, 2,22 в группе, получавшей традиционное лечение на фоне контролируемых занятий физкультурой, и 1,23 в группе, получавшей обычные средства и не посещавшей контролируемые занятия физкультурой).

## **Нафтидрофурила оксалат: максимальное пройденное расстояние и максимальная дистанция безболезненной ходьбы**

- 4.1.6 Экспертная группа проанализировала также четыре рандомизированных контролируемых исследования нафтидрофурила оксалата в дозировке 600 мг в сравнении с плацебо и одно рандомизированное контролируемое исследование нафтидрофурила оксалата в дозировке 300 мг в сравнении с плацебо. Продолжительность терапии в этих исследованиях была от 12 до 24 недель; в трёх исследованиях терапия применялась в течение 24 недель и в двух — в течение 12 недель. В этих исследованиях регистрировались такие результаты, как максимальное пройденное расстояние, дистанция безболезненной ходьбы, лодыжечно-плечевой индекс давления, сердечно-сосудистые осложнения, смертность, неблагоприятные сопутствующие явления и качество жизни, обусловленное состоянием здоровья. Средний исходный возраст участников, принимавших нафтидрофурила оксалат, в трёх испытаниях бы в пределах 58 – 67 лет. Исходный возраст участников остальных испытаний не был указан в протоколе испытаний. Количество участников испытаний составляло от 50 до 754 человек. Только в одном рандомизированном контролируемом исследовании участвовали пациенты из Соединённого Королевства Великобритании и Северной Ирландии (n = 50).
- 4.1.7 В двух исследованиях, посвящённых сравнению нафтидрофурила оксалата (600 мг) с плацебо, в качестве результата регистрировалось максимальное пройденное расстояние. В одном из этих исследований наблюдалось статистически значимое увеличение пройденного расстояния при применении нафтидрофурила оксалата в сравнении с плацебо ( $p < 0,001$ ). В этом исследовании у пациентов, принимавших нафтидрофурила оксалат, максимальное пройденное расстояние увеличилось на 158,7 метра в сравнении с его увеличением на 28,1 метра при приёме плацебо. Дистанция безболезненной ходьбы регистрировалась как результат в пяти исследованиях, в которых нафтидрофурила оксалат сравнивали с плацебо. В четырёх исследованиях наблюдалось статистически значимое увеличение

расстояния, на которое пациент мог пройти, не ощущая боли, в группе, принимавшей нафтидрофурила оксалат, в сравнении с группой, принимавшей плацебо (средняя разница в метрах составляла 204,0, 158,2, 201,4 и 93,0 в группах, принимавших нафтидрофурила оксалат, и соответственно 51,0, 29,9, 98,0 и 36,0 в группах, принимавших плацебо).

### **Пентоксифиллин: максимальное пройденное расстояние и максимальная дистанция безболезненной ходьбы**

- 4.1.8 Экспертная группа проанализировала результаты девяти рандомизированных контролируемых исследований с применением пентоксифиллина (1200 мг) в сравнении с плацебо. Продолжительность терапии составляла от 8 до 52 недель (в одном исследовании терапия применялась в течение 52 недель, в шести исследованиях — 24 недели и в двух исследованиях — 8 недель). В этих исследованиях регистрировались такие результаты, как максимальное пройденное расстояние, дистанция безболезненной ходьбы, лодыжечно-плечевой индекс давления, сердечно-сосудистые осложнения (в том числе сердечно-сосудистые реакции, приведшие к отказу от участия в исследовании), смертность, неблагоприятные сопутствующие явления и качество жизни, обусловленное состоянием здоровья. Средний исходный возраст участников испытаний, принимавших пентоксифиллин, находился в пределах 59 – 68 лет. Количество участников испытаний — от 24 до 524. Ни в одном из девяти рандомизированных контролируемых исследований не принимали участия пациенты из Соединённого Королевства Великобритании и Северной Ирландии.
- 4.1.9 В восьми из девяти исследований, посвящённых пентоксифиллину (1200 мг), регистрировалось максимальное пройденное расстояние. В двух из этих восьми исследований в группе, принимавшей пентоксифиллин, было отмечено статистически значимое увеличение максимального пройденного расстояния по сравнению с группой, принимавшей плацебо. В одном из этих исследований в группе, принимавшей пентоксифиллин, было зарегистрировано увеличение максимального пройденного расстояния на 13,9% в сравнении с 3,3% в группе, принимавшей плацебо.



В другом исследовании среднее увеличение максимального пройденного расстояния в группе, принимавшей пентоксифиллин, составляло 136 метров, а в группе, получавшей плацебо — 6 метров.

- 4.1.10 В семи исследованиях, в которых осуществлялось сравнение пентоксифиллина (1200 мг) с плацебо, в качестве результата регистрировалось расстояние, которое пациент может пройти, не испытывая боли. В двух исследованиях было зарегистрировано статистически значимое увеличение дистанции безболезненной ходьбы в группе, принимавшей пентоксифиллин, по сравнению с группой, принимавшей плацебо. В одном из этих исследований среднее увеличение дистанции безболезненной ходьбы в группе, принимавшей пентоксифиллин, составило 74 метра при 57 метрах в группе, получавшей плацебо ( $p = 0,07$ ). В другом исследовании зарегистрировано увеличение дистанции безболезненной ходьбы на 47% (геометрическое среднее) в группе, принимавшей пентоксифиллин, по сравнению с 26% в группе, принимавшей плацебо (двусторонний  $p = 0,042$ ).

#### **Инозитола никотинат: максимальное пройденное расстояние**

- 4.1.11 Экспертная группа проанализировала результаты трёх рандомизированных контролируемых исследований с применением инозитола никотината (4 г) в сравнении с плацебо. Продолжительность терапии в каждом исследовании составляла 12 недель. Регистрировались такие результаты, как темп безболезненной ходьбы, максимальное пройденное расстояние, лодыжечно-плечевой индекс давления, время до появления хромоты, сердечно-сосудистые осложнения, смертность и неблагоприятные сопутствующие явления. Средний исходный возраст участников испытаний, принимавших инозитола никотинат, находился в пределах 61 – 68 лет. Количество участников в разных испытаниях варьировалось от 80 до 123. В одном испытании регистрировали максимальное расстояние, пройденное пациентом. Результаты этого испытания не дали статистически значимых различий между группами, принимавшими инозитола никотинат или

плацебо. Ни в одном из трёх исследований не регистрировали дистанцию безболезненной ходьбы.

### **Мета-анализ, выполненный экспертной группой**

- 4.1.12 Экспертная группа осуществила мета-анализ данных по максимальному пройденному расстоянию при сравнении цилостазола и плацебо, повторно проанализировав результаты, представленные в предшествующем Кокрановском обзоре. Мета-анализ случайных эффектов изменения пройденного расстояния по сравнению с исходными данными показал, что терапия цилостазолом в сравнении с плацебо приводила к увеличению этого расстояния на 52,27 метра в абсолютных величинах (при доверительном интервале 95% [оценка интервала основана на байесовской методике] — 24,93 – 86,57 метра).
- 4.1.13 Экспертная группа также предприняла сетевой мета-анализ данных о максимальном пройденном расстоянии, сравнивая все варианты лечения. Задачей мета-анализа было оценить эффект лечения каждым препаратом в сравнении с плацебо и, если возможно, в сравнении друг с другом. Мета-анализ включал в себя анализ изменения исходных показателей к концу исследования в среднелогарифмическом выражении максимального пройденного расстояния (зарегистрированного в метрах) по десяти из 26 исследований (семи с участием двух групп и трёх с участием трёх групп, продолжавшихся 24 недели каждое и дающих в результате 16 сравнительных пар), которые, как выяснила экспертная группа, были проведены в отношении цилостазола, нафтидрофурила оксалата и пентоксифиллина. Причиной исключения ряда исследований, описанных выше, из совокупности, подвергнутой мета-анализу, было следующее: продолжительность этих исследований была менее 24 недель, материалы исследований были написаны не на английском языке, отсутствовали сведения о результатах (например, о максимальном пройденном расстоянии или дистанции безболезненной ходьбы), результаты зарегистрированы в виде, не позволяющем сравнивать их с результатами, полученными в других исследованиях, использовались недопустимо низкие дозы препаратов, результаты

представляют собой результаты вторичного анализа, применялся способ введения препарата, не предусмотренный инструкцией к нему (например, внутривенное введение пентоксифиллина), в исследовании участвовали люди с более тяжёлой стадией заболевания по классификации Фонтена (например, с гангреной) или прошедшие сопутствующую реваскуляризацию. Экспертная группа решила, что инозитола никотинат не будет включён в мета-анализ, потому что в отчёте об исследовании отсутствуют данные за 24 недели или данные, зарегистрированные в ходе испытаний, непригодны для использования (нет информации о процентном изменении относительно исходных показателей и сведений о максимальном пройденном расстоянии или максимальной дистанции безболезненной ходьбы). Экспертная группа представила данные о максимальном пройденном расстоянии на логарифмической шкале, на которой, как можно предположить, эффект лечения будет линейным.

4.1.14 Мета-анализ случайных эффектов изменения исходных показателей к концу исследования в среднелогарифмическом выражении максимального пройденного расстояния показал, что наибольшее увеличение в сравнении с плацебо было при применении нафтидрофурила оксалата (60,3%), далее шёл цилостазол (24,6%) и на последнем месте — пентоксифиллин (10,6%). 95%-ные доверительные интервалы для нафтидрофурила оксалата и цилостазола позволяют думать, что при сравнении с плацебо имело место увеличение, выраженное в процентном изменении, относительно исходных показателей пройденного расстояния, хотя существовала некоторая неопределённость в отношении истинного эффекта. Различие между исследованиями было умеренным, на основании чего можно сделать вывод, что разница в эффектах лечения была обусловлена особенностями каждого исследования.

4.1.15 Экспертная группа также предприняла сетевой мета-анализ данных о максимальной дистанции безболезненной ходьбы, сравнивая все варианты лечения. Сюда входили те же исследования, которые были включены в мета-анализ максимального пройденного расстояния. Мета-

анализ случайных эффектов изменения исходных показателей при логарифмическом выражении дистанции безболезненной ходьбы показал, что лечение нафтидрофурила оксалатом в сравнении с плацебо давало наибольший эффект (64,2%), следующий по величине эффект давал цилостазол (13,4%) и далее — пентоксифиллин (9,2%). Доверительный интервал 95% позволяет думать, что терапия нафтидрофурила оксалатом и цилостазолом в сравнении с плацебо приводила к увеличению процентной доли изменения исходных показателей дистанции безболезненной ходьбы, хотя есть некоторые сомнения относительно истинного эффекта. Различие между исследованиями было умеренным и, вероятно, отражало различия в протоколах испытаний.

#### **Неблагоприятные сопутствующие явления**

- 4.1.16 Регистрация данных о неблагоприятных сопутствующих явлениях в разных исследованиях велась по-разному. В одних исследованиях регистрировались только те явления, которые вынуждали пациентов прекратить приём препарата. В других исследованиях не было никаких чётких клинических критериев неблагоприятных эффектов. Только в двух исследованиях, в которых регистрировались неблагоприятные явления, осуществлялся контроль пациентов более чем через 24 недели. Ввиду всех этих факторов экспертная группа не смогла произвести мета-анализ неблагоприятных сопутствующих явлений.
- 4.1.17 В 18 из 26 исследований, включённых экспертной группой в систематический обзор, были зарегистрированы случаи смерти пациентов (девять при сравнении цилостазола с плацебо, две при сравнении цилостазола с пентоксифиллином, одна при сравнении нафтидрофурила оксалата с плацебо, пять при сравнении пентоксифиллина с плацебо и одна при сравнении инозитола никотината с плацебо). Контроль проводился через относительно небольшой промежуток времени, и между экспериментальными терапевтическими группами никаких существенных различий в уровне смертности зарегистрировано не было.

- 4.1.18 Сердечно-сосудистые осложнения были зарегистрированы в 18 из 26 исследований, проанализированных экспертной группой (восемь при сравнении цилостазола с плацебо, эти случаи были включены в анализ неблагоприятных явлений; одно при сравнении нафтидрофурила оксалата с плацебо; шесть при сравнении пентоксифиллина с плацебо и три при сравнении инозитола никотината с плацебо). Между экспериментальными терапевтическими группами не наблюдалось никаких существенных различий по частоте сердечно-сосудистых осложнений.
- 4.1.19 Что касается других неблагоприятных явлений, то восемь исследований, посвящённых сравнению цилостазола с плацебо, были включены в опубликованный анализ неблагоприятных явлений. Результаты этого анализа свидетельствовали о том, что случаи головной боли, диареи, периферических отёков и сердцебиения в группах, принимавших цилостазол, наблюдались чаще, чем в группах, принимавших плацебо. В трёх исследованиях, посвящённых сравнению цилостазола с пентоксифиллином, была зарегистрирована приблизительно одинаковая частота неблагоприятных явлений (в том числе серьёзных) в обеих экспериментальных терапевтических группах.
- 4.1.20 В исследованиях, посвящённых сравнению пентоксифиллина с плацебо, была зарегистрирована приблизительно одинаковая частота неблагоприятных явлений (в том числе серьёзных) в обеих группах. К несерьёзным неблагоприятным явлениям были, главным образом, отнесены случаи головной боли и желудочно-кишечные жалобы.
- 4.1.21 В исследованиях, посвящённых сравнению нафтидрофурила оксалата в дозировке 600 мг или 300 мг с плацебо уровень неблагоприятных явлений, включая серьёзные, был приблизительно одинаковым во всех экспериментальных терапевтических группах.
- 4.1.22 В четырёх исследованиях, в которых сравнивали инозитола никотинат с плацебо, регистрировали только те неблагоприятные явления, которые приводили к отказу от участия в исследовании, и количество таких

явлений было аналогично во всех экспериментальных терапевтических группах, причём все они были, главным образом, связаны с затруднённым глотанием или проблемами ЖКТ.

## **4.2 Экономическая эффективность**

- 4.2.1 Ни один из пяти производителей не представил доказательств экономической эффективности или какой-либо экономической модели.
- 4.2.2 Экспертная группа самостоятельно разработала новую экономическую модель Маркова для оценки экономической эффективности таких сосудистых препаратов, как цилостазол, нафтидрофурила оксалат и пентоксифиллин, в их сравнении друг с другом и с отменой любых вазоактивных лекарственных средств. Экспертная группа приняла решение об исключении инозитола никотината из основного анализа, поскольку оказалось невозможным включить этот препарат в мета-анализ максимального пройденного расстояния и дистанции безболезненной ходьбы. Вместо этого экономическая эффективность инозитола никотината была оценена методом анализа пороговых значений с целью определить, насколько эффективным (с точки зрения количества лет с улучшенным качеством жизни [QALY]) должен быть инозитола никотинат, чтобы считать экономически оправданным его применение за счёт средств Национальной системы здравоохранения [NHS].
- 4.2.3 В модели представлены три различных уровня: терапия одним из четырёх оцениваемых препаратом, отсутствие терапии (при котором пациенты не получают ни одного из этих четырёх препаратов или получали когда-либо какой-нибудь из них, но прекратили приём) и смерть. Экспертная группа не включала в экономическую модель состояние, отражающее прогрессирование заболевания, поскольку оцениваемые препараты явно ослабляют симптомы болезни и, как предполагается, не способствуют её дальнейшему развитию или увеличению частоты сердечно-сосудистых осложнений. При создании модели предполагалось, что терапия сосудистыми препаратами улучшает качество жизни пациентов. Кроме того, предполагалось, что

пациент может прекратить приём препарата вследствие неблагоприятных сопутствующих явлений, смерти или по другим причинам. Модель не предполагала никаких дополнительных выгод от прекращения приёма препарата. Модель основана на цикле продолжительностью 1 неделя и установленном сроке дожития.

- 4.2.4 В выборку, включённую в экономическую модель, входили люди с болезнью периферических артерий, если перемежающаяся хромота у них стабильно наблюдалась в течение хотя бы 3 месяцев и симптоматика сохранялась, несмотря на лечение традиционными средствами, в том числе применение физических упражнений и отказ от курения. Основываясь на данных одного из исследований, в котором сравнивали цилостазол с плацебо, экспертная группа использовала возраст 66 лет в качестве среднего возраста пациентов с перемежающейся хромотой, поскольку в указанном исследовании был самый длительный период наблюдения и контроля пациентов в рамках испытаний и самый большой объём выборки среди всех рандомизированных контролируемых исследований, включённых экспертной группой в обзор. В экономической модели не проводилось различие между пациентами, получающими первичную или вторичную медицинскую помощь. Исследовательская подгруппа представила аналитические материалы в отношении людей с более тяжёлой формой перемежающейся хромоты, которым, возможно, потребовалась бы ангиопластика после того, как они прекратят приём одного из сосудистых препаратов.
- 4.2.5 Только два рандомизированных контролируемых исследования (оба по цилостазолу), включённых экспертной группой в обзор, содержат сведения о качестве жизни из опросника SF-36. Экспертная группа преобразовала их в значения индекса общего состояния здоровья, используя опубликованный алгоритм. Экспертная группа обратилась к авторам обоих исследований, в которых применялся опросник SF-36, с запросом об информации на уровне пациентов или о сводных результатах применения этого опросника. Экспертная группа стремилась использовать полученные данные для того, чтобы определить

взаимосвязь между изменением среднего расстояния, которое пациент может пройти, и изменением в ответах на опросник SF-36, и преобразовать их в изменение значений индекса общего состояния здоровья, которое затем можно будет применить для установления того, какую пользу приносит приём каждого из четырёх исследуемых сосудистых препаратов. Авторы одного исследования, в котором сравнивали цилостазол с отсутствием специальной сосудистой терапии, предоставили полный набор сырых данных по всем пациентам ( $n = 106$ ) относительно среднего пройденного расстояния и баллов в опроснике SF-36.

- 4.2.6 Экспертная группа определила значения индекса общего состояния здоровья на неделю 0 и на неделю 24, используя опубликованный алгоритм преобразования данных опросника SF-36. Данные по пациентам были использованы для проверки на наличие корреляции между изменением максимального пройденного расстояния и изменением значений индекса общего состояния здоровья с недели 0 до недели 24. Затем экспертная группа использовала модель линейной регрессии для оценки абсолютных изменений значений индекса общего состояния здоровья, исходя из абсолютного изменения максимального пройденного расстояния на логарифмической шкале в течение всего времени проведения рандомизированного контролируемого исследования. После этого экспертная группа применила регрессионную модель в отношении всех четырёх видов терапии и в отношении отсутствия какой бы то ни было сосудистой терапии, чтобы оценить абсолютное изменение значений индекса общего состояния здоровья, исходя из изменения среднего пройденного расстояния с недели 0 до недели 24. Используя данные на уровне пациентов, экспертная группа также оценила среднее исходное (т.е. на неделю 0) значение индекса общего состояния здоровья как равное 0,4838.
- 4.2.7 Экспертная группа применила значения индекса общего состояния здоровья, адаптированные к возрасту, в отношении генеральной совокупности (т.е. к людям, у которых, скорее всего, нет



перемежающейся хромоты) из опубликованного алгоритма. Затем экспертная группа адаптировала эти значения индекса общего состояния здоровья для генеральной совокупности в сторону уменьшения, чтобы учесть соответствующее изменение среднего значения индекса общего состояния здоровья вследствие перемежающейся хромоты. Экспертная группа определила, что на 24 неделе средний показатель состояния здоровья человека, которого не лечили сосудистыми препаратами, был равен 0,4873 в сравнении со значениями 0,4973 при лечении цилостазолом, 0,5088 при лечении нафтидрофурила оксалатом и 0,4919 при лечении пентоксифиллином.

4.2.8 Экспертная группа предположила, что уровень смертности был одинаковым независимо от того, получал пациент лечение или нет, или от того, какое лечение он получал, потому что вазоактивная терапия является, по своей природе симптоматической и, облегчая симптомы, не оказывает влияния ни на развитие болезни периферических сосудов, ни на развитие других сердечно-сосудистых заболеваний. Экспертная группа использовала значения уровня смертности в генеральной совокупности, приведённые в таблицах вероятности дожития по Англии и Уэльсу (Национальное статистическое управление, 2008). Смертность в генеральной совокупности умножили на коэффициент, отражающий повышенный уровень смертности среди пациентов с перемежающейся хромотой (относительный риск 1,6) и основанный на исследовании риска смерти и сердечно-сосудистых заболеваний вследствие низкого лодыжечно-плечевого индекса давления.

4.2.9 Экспертная группа определяла затраты на лекарственные средства на основании Реестра лекарственных средств от октября 2010 г. Если в Реестре был лицензированный препарат в разной дозировке, то экспертная группа использовала стоимость препарата в той дозировке, которая применялась в клинических испытаниях, включённых ею в свой обзор. В базовом случае модель использовала непатентованный нафтидрофурила оксалат. При анализе чувствительности экспертная группа исследовала влияние, которое оказывает использование цен на

патентованные препараты на отношение дополнительных затрат к увеличению эффективности (ICER) (см. 4.2.11). Экспертная группа предполагала, что не существует никакой разницы в расходах на диагностику и в частоте контрольных посещений, которая была бы обусловлена тем, принимает человек вазоактивные препараты или не принимает таких препаратов.

4.2.10 Результаты применения базовой модели позволяют сделать вывод, что цилостазол в сравнении с отсутствием сосудистой терапии дополнительно обеспечивал 0,019 лет жизни улучшенного качества при дополнительных затратах 964 фунта стерлингов, а это в результате даёт отношение дополнительных затрат к увеличению эффективности 50 737 фунта стерлингов в расчёте на год жизни улучшенного качества. Нафтидрофурила оксалат в сравнении с отсутствием сосудистой терапии обеспечивал дополнительно 0,049 года при дополнительных затратах 298 фунтов стерлингов, что в результате даёт отношение дополнительных затрат к повышению эффективности 6070 фунтов стерлингов на год жизни улучшенного качества. Согласно расчётам, пентоксифиллин даёт самое маленькое увеличение продолжительности жизни улучшенного качества (0,009) при его сравнении с отсутствием приёма сосудистых препаратов и при дополнительных затратах 493 фунта стерлинга, в результате чего отношение дополнительных затрат к повышению эффективности в расчёте на год жизни при улучшении её качества составляет 54 777 фунтов стерлингов. В целом, полученные результаты свидетельствуют о том, что нафтидрофурила оксалат превосходит и пентоксифиллин, и цилостазол, обеспечивая наибольшее общее увеличение количества лет жизни при повышении её качества при наименьших дополнительных расходах.

4.2.11 Экспертная группа произвела односторонний анализ чувствительности исходя из следующих допущений: значение индекса общего состояния здоровья не уменьшается, если приём препарата пациент прекращает спустя 24 недели; альтернативные базовые значения индекса общего состояния здоровья; альтернативные затраты на нафтидрофурила

оксалат (цена патентованного лекарственного средства); меньший горизонт времени; альтернативный возраст начала заболевания (55 лет) и альтернативные сроки прекращения терапии. Результаты анализа чувствительности показали, что отношение дополнительных затрат к повышению эффективности в случае нафтидрофурила оксалата относительно слабо реагирует на различные исходные значения индекса общего состояния здоровья, альтернативный возраст начала заболевания и альтернативный срок прекращения лечения в долгосрочной перспективе. Однако отношение дополнительных затрат к повышению эффективности нафтидрофурила оксалата снижается до 1538 фунтов стерлингов в расчёте на дополнительный год жизни улучшенного качества в тех случаях, когда действие, обусловленное вазоактивными препаратами, по предположению, не прекращалось на протяжении всей жизни пациентов даже при том, что они прекратили приём препарата по истечении 24 недель. Экспертная группа также исследовала влияние, которое оказывает на отношение дополнительных затрат к повышению эффективности использование в ходе анализа чувствительности цены на патентованный препарат нафтидрофурила оксалата: при использовании этой цены отношение дополнительных затрат к повышению эффективности увеличивался до 11 060 на год жизни улучшенного качества. Во всех вариантах анализа чувствительности, произведённого экспертной группой, нафтидрофурила оксалат превосходил и цилостазол, и пентоксифиллин, если не сразу, то в долгосрочной перспективе.

- 4.2.12 Экспертная группа осуществила анализ пороговых пределов, в процессе которого рассчитала количество лет жизни улучшенного качества, которое мог бы обеспечить каждый препарат при условии отношения дополнительных затрат к повышению эффективности ниже 20 000 и 30 000 фунтов стерлингов на каждый год такой жизни. Результаты этого анализа показали, что нафтидрофурила оксалат требовал минимального увеличения продолжительности жизни улучшенного качества в сравнении с отсутствием сосудистой терапии — 0,015 и 0,010. Пентоксифиллин требовал увеличения продолжительности жизни

улучшенного качества на 0,025 и 0,016, цилостазол — на 0,048 и 0,032, а инозитола никотинат — на 0,085 и 0,056 соответственно.

4.2.13 В ответе на консультативный запрос по экспертной оценке производитель цилостазола выразил обеспокоенность тем, что сетевой мета-анализ, предпринятый экспертной группой, возможно, дал завышенную оценку клинических достоинств нафтидрофурила оксалата, и подчеркнул значение одного из трёх исследований по нафтидрофурила оксалату, исключённых из сетевого мета-анализа. Исследование продолжительностью 24 недели, на которое обратил внимание этот производитель, было опубликовано в 1986 г.; в нём осуществлялось сравнение нафтидрофурила оксалата в дозе 600 мг (n = 64) с плацебо (n = 54). Экспертная группа объяснила в своём экспертном отчёте, что в этом исследовании не осуществлялась непосредственная регистрация максимального пройденного расстояния, поэтому оно и было исключено из рассмотрения. Однако после консультации экспертная группа нашла сведения о максимальном пройденном расстоянии из этого исследования, отражённые в Кохрановском обзоре по применению нафтидрофурила оксалата при интермиттирующей хромоте, где эти данные сопровождалась примечанием о невозможности подтвердить их сведениями из оригинала отчёта об исследовании. Тогда экспертная группа произвела анализ чувствительности, чтобы изучить, какое влияние на отношение дополнительных затрат к повышению эффективности окажет включение указанного исследования в мета-анализ. Результаты этой проверки показали, что включение упомянутого исследования в сетевой мета-анализ снижает расчётную эффективность нафтидрофурила оксалата. Однако нафтидрофурила оксалат по-прежнему оказывает значительный эффект и его эффективность по отношению к эффективности других вазоактивных препаратов не меняется. Включение указанных данных в экономическую модель увеличило отношение дополнительных затрат к повышению эффективности нафтидрофурил с 6070 фунтов стерлингов (базовый случай) до 8321 в расчёте на увеличение продолжительности жизни улучшенного качества.

### **4.3 Анализ доказательств**

- 4.3.1 Экспертный комитет проанализировал имеющиеся данные по клинической и экономической эффективности цилостазола, нафтидрофурила оксалата, пентоксифиллина и инозитола никотината, рассмотрев сведения о характере перемежающейся хромоты у людей с болезнью периферических артерий и значение, которое придаётся достоинствам этих препаратов людьми, страдающими указанным заболеванием, теми, кто их представляет и клиническими специалистами<sup>1</sup>. Кроме того, принималась во внимание эффективность использования средств в Национальной системе здравоохранения.
- 4.3.2 Комитет обсудил методы лечения перемежающейся хромоты у людей с болезнью периферических артерий, применяемые в клинической практике в настоящее время. При этом было сказано, что среди специалистов сосудистых клиник широко распространена практика диагностики перемежающейся хромоты до начала лекарственной терапии, ориентированной на облегчение симптомов. Кроме того, было отмечено, что диагностику этого заболевания и его лечение вазоактивными препаратами можно осуществлять в первичном звене. Клинические специалисты перед лицом Комитета заявили, что вазоактивная терапия является важным элементом лечения интермиттирующей хромоты, но представляет собой только часть обширной программы мероприятий по облегчению этого недуга. Применяемый подход включает в себя фармакологическое лечение (например, терапию антитромбоцитарными препаратами и статинами, направленную на профилактику инфаркта миокарда и мозгового инсульта) и нефармакологическое лечение, включающее в себя изменение образа жизни (например, отказ от курения), программы физической нагрузки и реваскуляризацию (например, ангиопластику). Клинические специалисты подчеркнули значение изменения образа

---

<sup>1</sup> Один клинический специалист и один представитель группы по разработке руководящих документов, осуществляющей подготовку клинических рекомендаций Национального института здравоохранения и повышения качества медицинской помощи «Заболевание периферических артерий нижних конечностей: диагностика и лечение», присутствовали на заседании Экспертного комитета. В рамках данного документа и того и другого мы называем клиническими специалистами.

жизни и программ физической активности, в частности занятий физкультурой под наблюдением медицинского работника в ведении пациентов с данным заболеванием, однако добавили, что в рамках Национальной системы здравоохранения в Англии и Уэльсе лишь немногие пациенты имеют доступ к занятиям физкультурой под наблюдением медицинского работника. Комитет постановил, что лечение вазоактивными препаратами не заменяет отказа от курения и увеличения физических нагрузок и не превосходит их по значению.

4.3.3 Клинические специалисты сообщили Комитету, что вазоактивные препараты облегчают симптомы, но не сдерживают развитие заболевания периферических артерий и не уменьшают частоту инфаркта миокарда, инсульта или ампутации нижних конечностей. Кроме того, они сообщили, что большинство клиницистов предлагают сосудорасширяющую терапию только тем пациентам, которым ангиопластика не показана или у которых она оказалась неэффективной. В дополнение к этому клинические специалисты пояснили, что в клинической практике существуют различия в назначении терапии вазоактивными средствами, но что среди назначений цилостазол и нафтидрофурила оксалат более распространены, чем пентоксифиллин и инозитола никотинат. Консультанты и комментаторы сообщили Комитету о том, что врачи могут предлагать сосудорасширяющую терапию до определения до того, показана ли пациенту ангиопластика, в период ожидания пациентом реваскуляризации, а также тем пациентам, у которых нет достаточно простой возможности заниматься физкультурой под наблюдением медицинского работника, или тем, у которых в течение 8–16 недель занятий физкультурой под наблюдением медицинского работника не наблюдалось уменьшения симптомов перемежающейся хромоты. Комитет осознавал, что клинические рекомендации Национального института охраны здоровья и повышения качества медицинской помощи «Заболевание периферических артерий нижних конечностей: диагностика и лечение» разрабатываются с целью оказать помощь врачам-практикам и что данная экспертиза должна внести свой вклад в эти рекомендации. С целью создания рекомендаций и отражения

в них всего объёма проведённых экспертных исследований, Комитет постановил, что применение сосудорасширяющих средств следует рассматривать только после того, как учтены все другие возможности лечения, например физические упражнения и меры, направленные на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. Комитет осознавал, что клиническая и экономическая эффективность вазоактивных препаратов может различаться в зависимости от их места в плане лечения. Однако Комитет пришёл к выводу, что его задачей было оценить применение цилостазола, нафтидрофурила оксалата, пентоксифиллина и инозитола никотината в ситуации, когда сосудорасширяющая терапия рассматривается как наиболее адекватный вариант лечения среди всех других существующих методов, таких, как лечебная физкультура или ангиопластика (т.е. когда сосудорасширяющие препараты можно сопоставлять друг с другом и с наилучшими методами поддерживающей терапии). Комитет также пришёл к выводу, что лекарственная терапия не должна заменять собой применение других методов специализированного лечения.

- 4.3.4 Комитет рассмотрел возможность лечения отдельных групп пациентов по разным клиническим протоколам; при этом клинические специалисты сказали, что если пациенты с сахарным диабетом страдают атеросклерозом, то в этом случае атеросклероз, скорее всего, не будет реагировать на ангиопластику. Кроме того, они сообщили, что у пациентов с сахарным диабетом более вероятно развитие перемежающейся хромоты, чем у лиц без диабета, а также что у страдающих сахарным диабетом более вероятно, чем у лиц без диабета, наличие заболеваний периферических артерий, не сопровождающихся болевыми симптомами. Учитывая это, Комитет решил, что нет групп пациентов, в отношении которых можно применять разные клинические протоколы, и пришёл к выводу, что не следует давать каких-либо конкретных рекомендаций по каким-то отдельным группам пациентам.
- 4.3.5 Комитет обсудил клинические потребности людей с перемежающейся хромотой. Было понятно, что сильные боли при физических нагрузках

оказывают огромное влияние на качество жизни пациентов вследствие ограничения возможности передвигаться. Это может привести к потере независимости, сокращению объёма участия в общественной жизни, снижению возможностей рекреационной и трудовой деятельности. Комитет подтвердил, что перемежающаяся хромота отрицательно сказывается на качестве жизни.

### ***Клиническая эффективность***

4.3.6 Комитет рассмотрел доказательства клинической эффективности цилостазола, нафтидрофурила оксалата, пентоксифиллина и инозитола никотината, представленные экспертной группой. Комитет отметил, что в испытаниях регистрировались результаты, отражавшие эффективность препаратов, включая максимальное пройденное расстояние, дистанцию безболезненной ходьбы и лодыжечно-плечевой индекс давления. Клинические специалисты сообщили Комитету, что ни лодыжечно-плечевой индекс давления, ни дистанция безболезненной ходьбы не являются клинически релевантными показателями результатов лечения. Лодыжечно-плечевой индекс давления используется в клинической практике только как диагностический показатель болезни периферических артерий, и маловероятно, чтобы пациенту предлагали тест с физической нагрузкой на «бегущей дорожке» в обычной клинической практике. Кроме того, дистанцию безболезненной ходьбы бывает трудно оценить без использования тредбана с фиксированной скоростью, поскольку обычно пациенты регулируют скорость своей ходьбы, чтобы избежать боли и увеличить пройденное расстояние. Комитет согласился с тем, что следует сосредоточить внимание на тех видах анализа, которые экспертная группа применяла в отношении максимального пройденного расстояния.

4.3.7 Комитет рассмотрел различия в клинической эффективности цилостазола, нафтидрофурила оксалата, пентоксифиллина и инозитола никотината, установленные на основании данных о максимальном пройденном расстоянии, которые были получены в рандомизированных контролируемых исследованиях. Было отмечено, что в большинстве



исследований сравнивали один из четырёх указанных препаратов с плацебо и что прямое сравнительное исследование было проведено только в отношении цилостазола и пентоксифиллина. Комитет понимал, что величина эффекта терапии, зарегистрированного в отдельных исследованиях по каждому препарату, бывает различной. Комитет отметил, что даты публикации исследований, включённых в анализируемую выборку, охватывают период продолжительностью в 20 лет (с 1989 г. до 2009 г.); при этом экспертная группа сообщила, что разброс значений величины эффекта терапии на этой выборке клинических исследований был результатом изменения стандартов клинической практики, происшедших за это время. Клинические специалисты сообщили комитету, что клинически значимое увеличение максимального пройденного расстояния составляет приблизительно 50 метров, или, в относительных терминах — 100%. Комитет также отметил, что в процессе проведения испытаний пациенты, случайным образом распределённые в группы, получающие плацебо или лекарственный препарат, демонстрировали тенденцию к улучшению состояния здоровья. Однако Комитет обратил внимание на то, что представленные материалы свидетельствуют о клинически значимом увеличении максимального пройденного расстояния при применении цилостазола и нафтидрофурила оксалата при их сравнении с плацебо.

- 4.3.8 Комитет обсудил результаты сетевого мета-анализа, выполненного экспертной группой с целью оценки изменений, отражённых на логарифмической шкале, которые произошли в величине максимального пройденного расстояния от момента начала исследования до его окончания. Комитет был ознакомлен с тем, что экспертная группа исключила исследования, посвящённые инозитола никотинату, потому что в них период контроля длился всего 12 недель, вследствие чего данные, полученные в этих исследованиях, были признаны недостаточными для включения в мета-анализ, поскольку отсутствовали сведения о пропорциональном изменении, происшедшем по сравнению с исходным уровнем показателей. На основании результатов мета-анализа Комитет отметил, что из трёх остальных препаратов в сравнении с

плацебо наибольший эффект давало лечение нафтидрофурила оксалатом (т.е. увеличение на 60% по сравнению с расстоянием, которое пациенты проходили в начале исследования), на втором месте по этому показателю был цилостазол (25%) и на третьем — пентоксифиллин (11%). Учитывая эти результаты, Комитет проанализировал, можно ли на их основании сделать выводы о различиях в клинической эффективности данных препаратов. Комитет обратил внимание на доверительные интервалы оценок эффективности, свидетельствовавшие о наличии некоторой неопределённости относительно подлинного эффекта лечения. Комитет обсудил продолжительность контрольного наблюдения и разнородность самих исследований. Например, Комитету сообщили, что в исследованиях не проводилось никакого различия между пациентами в зависимости от того, посещали ли они до начала исследования занятия по лечебной физкультуре или опыта таких занятий у них не было. Комитет также обсудил вопрос о включении в мета-анализ только одного исследования, посвящённого нафтидрофурила оксалату. Комитет проанализировал, какой вклад все перечисленные выше вопросы вносят в неопределённость результатов мета-анализа.

- 4.3.9 Комитет обсудил продолжительность контрольного наблюдения пациентов в исследованиях, включённых в сетевой мета-анализ. Комитет отметил, что период контрольного наблюдения в этих исследованиях составлял 24 недели и он считает такой период относительно коротким в сравнении с клинической практикой, когда пациенты могут принимать вазоактивные препараты неопределённо долго. Комитету было доложено, что в тех исследованиях, в которых эффект наблюдался на 24 неделе, вообще говоря, его можно было заметить уже на 12 неделе. Клинические специалисты также сообщили Комитету, что в настоящее время врачи в своей клинической практике прекращают вазоактивную терапию, если адекватной реакции на лечение нет по истечении 12 недель. Кроме того, экспертная группа пояснила Комитету, что исследования по инозитола никотинату были исключены из мета-анализа также не только по причине их продолжительности (а, например, из-за того, что в них не регистрировалось максимальное пройденное

расстояние, или данные регистрировались таким образом, что невозможно было сравнить результаты этих исследований с результатами других исследований). Комитету было доложено, что отсутствует соглашение о параметрах увеличения пройденного расстояния, необходимое для определения адекватности реакции на вазоактивную терапию. Комитет проанализировал, с какой вероятностью сохраняется влияние вазоактивных препаратов на величину пройденного расстояния в долгосрочной перспективе. Однако клинические специалисты не считают, что если эффективное лечение было прекращено по каким-либо причинам, кроме неадекватной реакции, то достигнутое облегчение симптомов сохранится. Комитет признал, что продолжительность контрольного наблюдения не является основанием для сомнений в значимости эффекта.

- 4.3.10 Затем Комитет проанализировал различия между исследованиями, включёнными в сетевой мета-анализ. Комитет изучил вопрос о том, может ли это привести к изменению результатов анализа сравнительной клинической эффективности цилостазола, нафтидрофурила оксалата и пентоксифиллина. Экспертная группа уведомила Комитет о том, что критерии отбора и исходные характеристики пациентов, приглашённых к участию в испытаниях, были аналогичными во всех исследованиях. Комитет отметил обеспокоенность, высказанную производителями цилостазола относительно включения в мета-анализ исследований, в которых были использованы разные протоколы тестов на беговой дорожке, но признал, что любые различия, которые, возможно, существовали между исследованиями, были учтены за счёт использования сетевого мета-анализа случайных эффектов. Комитет признал, что разнородность исследований могла бы привести к смещению расчётной эффективности рассматриваемых препаратов, но высказал убеждение в том, что, учитывая эмпирические данные, относительные преимущества, с точки зрения увеличения максимального пройденного расстояния, выглядят вполне правдоподобно.

4.3.11 Комитет обсудил количество исследований нафтидрофурила оксалата, включённых в мета-анализ. Он отметил, что только одно из пяти исследований, найденных экспертной группой и посвящённых сравнению нафтидрофурила оксалата с плацебо, было включено в мета-анализ и что, в частности, экспертная группа исключила из мета-анализа самое обширное исследование, в котором участвовало 700 человек. Комитет признал, что эти исследования были исключены из-за отсутствия в них данных о максимальном пройденном расстоянии или из-за невозможности сравнить имеющиеся данные о максимальном пройденном расстоянии с результатами других исследований. Комитет отметил обеспокоенность некоторых консультантов и комментаторов степенью прозрачности процедуры отбора исследований. Экспертная группа подчеркнула, что при отборе исследований для мета-анализа не применялись ограничения в отношении числа исследований по каждому оцениваемому виду терапии или в отношении количества пациентов, отобранных случайным образом в каждую группу. Экспертная группа подтвердила, что отбор исследований проводился согласно заранее составленному протоколу, позволявшему исключать исследования, не отвечающие установленным критериям. Исключение исследований осуществлялось в следующих случаях: если продолжительность исследования была менее 24 недель; если данные о максимальном пройденном расстоянии не регистрировались или регистрировались в таком виде, что становилось невозможным их сравнение с результатами других исследований; если в исследовании использовались дозы препарата, не предусмотренные регистрационным удостоверением; если исследование было опубликовано на каком-либо языке, отличном от английского (см. параграф 4.1.13). Комитет согласился с тем, что исключение публикаций на других языках — общая практика, применяемая всеми экспертными группами ввиду ограниченности ресурсов, но подчеркнул, что в тех случаях, когда это возможно следует включать публикации на иностранных языках в объём анализируемого материала с целью уменьшить опасность смещения результатов. Экспертная группа проинформировала Комитет о том, что авторами «Cochrane review» был сделан обзор данных существующих

исследований по применению нафтидрофурила оксалата при лечении перемежающейся хромоты, поэтому нет оснований предполагать систематическую ошибку, обусловленную смещением публикуемых результатов. Кроме того, экспертная группа уведомила Комитет, что, возможно, ею были пропущены релевантные исследования на других языках, но что методологические исследования свидетельствуют о том, что языковые ограничения чрезвычайно редко оказывают влияние на результаты систематических обзоров по традиционным лекарственным средствам. Комитет принял объяснения экспертной группы относительно причин исключения некоторых исследований из мета-анализа и признал процедуру, применявшуюся экспертной группой, достаточно прозрачной.

4.3.12 Комитет отметил, что экспертная группа предприняла дополнительный анализ чувствительности, включив него данные, которые были ею исключены при осуществлении сетевого мета-анализа, но о возможности включения которых заявил производитель (см. параграф 4.2.13). Комитет обратил внимание на то, что включение этого исследования привело к уменьшению расчётной эффективности нафтидрофурила оксалата, но при этом эффект применения нафтидрофурила оксалата по-прежнему оставался существенным, а его относительная эффективность при сравнении с другими вазоактивными средствами не изменилась. Комитет пришёл к выводу, что экспертная группа, возможно, с самого начала зависила расчётную эффективность нафтидрофурила оксалата в результате исключения некоторых исследований из рассмотрения, но представленные доказательства убедили Комитет в том, что нафтидрофурила оксалат и при этих условиях оказывал эффект, больший, чем цилостазол или пентоксифиллин.

4.3.13 Комитет отметил, что точечные оценки максимального пройденного расстояния при применении цилостазола, нафтидрофурила оксалата или пентоксифиллина в сравнении с плацебо, полученные в процессе мета-анализа, были аналогичны результатам, полученным при прямых расчётах в ходе рандомизированных клинических испытаний, но были связаны с меньшими доверительными интервалами, что свидетельствует

о большей степени уверенности в точечных оценках эффективности. Комитет пришёл к выводу, что исходя из сетевого мета-анализа, произведённого экспертной группой, цилостазол, нафтидрофурила оксалата и пентоксифиллин увеличивали максимальное пройденное расстояние в большей степени, чем плацебо. Кроме того, Комитет пришёл к выводу, что нафтидрофурила оксалат показал себя как более эффективное средство, чем цилостазол или пентоксифиллин. Поскольку в мета-анализ не было включено никаких данных об эффективности инозитола никотината, Комитет сделал вывод, что нет возможности оценить эффективность инозитола никотината в сравнении с цилостазолом, нафтидрофурила оксалатом и пентоксифиллином.

- 4.3.14 Комитет обсудил неблагоприятные сопутствующие явления, наблюдавшиеся в исследованиях по цилостазолу, нафтидрофурила оксалату, пентоксифиллину и инозитола никотинату. Он отметил, что данные исследований позволяют сделать вывод, что несерьёзные сопутствующие явления (такие, как головная боль и желудочно-кишечные жалобы) и серьёзные сопутствующие явления (такие, как сердечно-сосудистые осложнения и смерть) не различались в группах, принимавших вазоактивные препараты, и в группах, получавших плацебо. Комитет признал, что исследования не были посвящены смертности и, во всяком случае, были слишком краткосрочными или слишком маленькими по объёму, чтобы обнаружить какие-либо различия в этой области, если они и существовали. Комитет также отметил, что клинические специалисты не высказывают обеспокоенности относительно безопасности приёма вазоактивных препаратов в долгосрочной перспективе. Комитет пришёл к выводу, что на основании имеющейся на данный момент времени информации не возникает серьёзных опасений относительно побочного действия оцениваемых сосудорасширяющих препаратов.

### ***Экономическая эффективность***

- 4.3.15 Комитет проанализировал экономическую модель, разработанную для оценки экономической эффективности, и пришёл к мнению, что

экспертная группа осуществила экономическую экспертизу надлежащего качества. Поскольку данные препараты не оказывают влияния на риск летального исхода сердечно-сосудистых заболеваний, Комитет признал, что увеличение продолжительности жизни улучшенного качества в рамках модели зависело от улучшения общего состояния здоровья и, как следствие, увеличения мобильности пациентов, а не от каких-либо выгод, связанных с выживанием. Комитет отметил, что индекс общего состояния здоровья, использованный в модели, был получен при помощи регрессионной модели с использованием изменения максимального пройденного расстояния и данных из опросника SF-36 на основании сырых данных на уровне пациентов в исследовании, посвящённом сравнению цилостазола с плацебо. Комитет обратил внимание на обеспокоенность, высказанную производителем цилостазола относительно сомнений в наличии взаимосвязи между максимальным пройденным расстоянием и индексом общего состояния здоровья, поскольку исследование, из материалов которого экспертная группа взяла эти оценки, было небольшим ( $n = 109$ ), однако экспертная группа полагает, что взаимосвязь между этими показателями была аналогичной для всех вазоактивных препаратов. Комитет признал эти сомнения, но отметил, что порядок коэффициента общего состояния здоровья пациентов согласуется с порядком эффективности вазоактивных препаратов, определённой в процессе мета-анализа. Комитет осознал требование комментаторов провести в будущем дополнительные исследования, в которых была бы применена более точная количественная мера взаимосвязи между клиническими результатами, релевантными для болезни периферических артерий, и качеством жизни. Комитет также признал ограниченность объёма опубликованных фактов о зависимости качества жизни пациентов от приёма этих препаратов. Он согласился с тем, что подход, использованный экспертной группой для получения значений индекса качества жизни, которые будут использованы в экономической модели, был вполне приемлемым, но предложил в будущем провести дополнительные исследования (см. параграф 6.1).

4.3.16 Затем Комитет рассмотрел вопрос о том, была ли какая-нибудь польза для здоровья пациентов, надлежащим образом не учтённая экспертной группой в экономической модели. Производитель цилостазола сообщил Комитету, что, ввиду фармакологических свойств цилостазола, этот препарат уменьшает сердечно-сосудистые факторы риска (например, за счёт своего антитромбоцитарного действия). Комитет знал, что рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование CASTLE («Цилостазол: изучение долговременного действия»), посвящённое изучению безопасности цилостазола в сравнении с плацебо, было ориентировано на выявление разницы в уровне смертности, но таковой не обнаружило. Производитель проинформировал Комитет о том, что цилостазол применялся для профилактики инсультов, но на контингенте, в отношении которого осуществлялась экспертная оценка, т.е. на лицах, страдающих перемежающейся хромотой, это его достоинство не проявилось. Кроме того, Комитет отметил, что производитель не представил никаких доказательств, связанных с такими потенциальными возможностями препарата, ни в пакете исходных документов, ни в процессе консультаций. Комитет понимает, что регистрационное удостоверение на применение цилостазол в Великобритании не выходит за рамки лечения перемежающейся хромоты. Комитет пришёл к выводу, что, кроме увеличения максимального пройденного расстояния, никаких свидетельств дополнительных преимуществ цилостазола, связанных с улучшением качества жизни пациентов, нет.

4.3.17 Комитет также проанализировал отношение дополнительных затрат к повышению эффективности, полученное экспертной группой при помощи экономической модели и равное 50 700 фунтов стерлингов для цилостазола, 6 070 фунтов стерлингов для непатентованного препарата нафтидрофурила оксалата (дженерика), 11 060 фунтов стерлингов для патентованного препарата нафтидрофурила оксалата и 54 800 фунтов стерлингов для пентоксифиллина в расчёте на дополнительный год жизни улучшенного качества (QALY) при сравнении каждого из них с плацебо. Комитет понимает, что нафтидрофурила оксалат обеспечил наибольшее увеличение продолжительности жизни улучшенного



качества и имеет минимальную стоимость, чем он превосходит цилостазол и пентоксифиллин. Комитет признаёт, что есть сомнения, связанные с отношением дополнительных затрат к повышению эффективности нафтидрофурила оксалата, так как данные по нафтидрофурила оксалату, включённые в модель, были взяты из материалов всего лишь одного исследования. Комитет осознаёт, что дополнительный анализ чувствительности, предпринятый экспертной группой (см. параграф 4.2.13), показал, что включение в мета-анализ дополнительных данных по нафтидрофурила оксалату оказывает ограниченное влияние на результаты исследования экономической эффективности. Комитет пришёл к мнению, что ввиду низкого отношения дополнительных затрат к повышению эффективности, которое продемонстрировал нафтидрофурила оксалат, он может принять неопределённость, связанную с этим коэффициентом. Поэтому Комитет сделал вывод, что можно рекомендовать нафтидрофурила оксалат как экономичный способ использования средств Национальной системы здравоохранения в тех случаях, когда сосудорасширяющая терапия считается необходимой при условии, что учтены другие варианты лечения, и что терапия нафтидрофурила оксалатом должна начинаться с лицензированного препарата минимальной стоимости. Комитет также пришёл к мнению, что лекарственная терапия не должна заменять собой все другие методы специализированного лечения. Кроме того, Комитет решил, что он не может рассматривать цилостазол и пентоксифиллин как адекватные варианты лечения, поскольку, по результатам экспертной оценки, нафтидрофурила оксалат превосходит и цилостазол, и пентоксифиллин. Комитет отметил, что некоторые консультанты и комментаторы согласились с предварительным решением Комитета по этому вопросу. Комитет также отметил, что отношение дополнительных затрат к повышению эффективности у цилостазола и пентоксифиллина в сравнении их с плацебо превышало то отношение дополнительных затрат к повышению эффективности, которое считается нормальным для признания препарата приемлемым при использовании в рамках Национальной системы здравоохранения. Комитет сделал вывод, что цилостазол и пентоксифиллин нельзя рекомендовать как экономичный способ использования средств Национальной системы здравоохранения даже для лечения людей с противопоказаниями к нафтидрофурила оксалату.

4.3.18 Комитет рассмотрел результаты предпринятого экспертной группой анализа пороговых значений экономической эффективности инозитола никотината. Комитет отметил, что расчётное увеличение продолжительности жизни улучшенного качества, необходимое для снижения отношения дополнительных затрат к повышению эффективности у инозитола никотината в сравнении с плацебо стало менее 20 000 или 30 000 фунтов стерлингов в расчёте дополнительный год жизни улучшенного качества, было равно 0,085 или 0,056 соответственно. Комитет понимает, что эти показатели намного выше, чем увеличение продолжительности жизни улучшенного качества, реально рассчитанное для нафтидрофурила оксалата (0,015 и 0,010 соответственно). Комитет полагает, что инозитола никотинат можно будет рассматривать как экономически эффективный препарат, если он продемонстрирует значительно более выраженное влияние на качество жизни в терминах увеличения максимального пройденного расстояния, чем-то, какое дают другие вазоактивные препараты. Комитет не рассматривал вероятность этого, поскольку в материалах единственного исследования, включённого экспертной группой в систематический обзор, сообщалось, что инозитола никотинат не увеличивает максимальное пройденное расстояние больше, чем плацебо. На основании вышесказанного Комитет сделал вывод, что он не может рекомендовать инозитола никотинат как экономичный способ использования средств Национальной системы здравоохранения.

4.3.19 Комитет проанализировал, были ли его предварительные рекомендации связаны с какими-либо вопросами, касающимися законодательства о равноправии и требований объективности. Комитет отметил, что никакие подобные вопросы не были затронуты при определении объёма экспертизы или в процессе её проведения. Комитет понимает, что распространение болезни периферических артерий различается среди представителей разных национальностей, но сделал вывод, что данные рекомендации не оказывают влияния на доступность лечения для всех категорий населения.

## Заключительные выводы экспертного комитета

ТА223	Наименование экспертизы: «Цилостазол, нафтидрофурила оксалат, пентоксифиллин и инозитола никотинат в терапии перемежающейся хромоты у пациентов с болезнью периферических артерий»	Параграф
<b>Ключевые выводы</b>		
<p>Нафтидрофурила оксалат рекомендуется как препарат выбора в лечении перемежающейся хромоты у пациентов с болезнью периферических артерий в тех случаях, когда после рассмотрения всех вариантов лечения считается адекватной терапия сосудорасширяющими средствами. Лечение нафтидрофурила оксалатом следует начинать с наиболее дешёвых лицензированных препаратов.</p>		
<p>Цилостазол, пентоксифиллин и инозитола никотинат не рекомендуется применять в терапии перемежающейся хромоты у пациентов с болезнью периферических артерий.</p>		4.3.13
Обоснование рекомендаций:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Комитет пришёл к выводу, что нафтидрофурила оксалат более эффективен, чем цилостазол и пентоксифиллин. Поскольку в мета-анализ не были включены никакие исследования, посвящённые применению инозитола никотината, у Комитета не было возможности оценить относительную эффективность инозитола никотината.</li> </ul>		4.3.17
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Комитет пришёл к выводу, что была некоторая неопределённость в связи с отношением дополнительных затрат к повышению эффективности нафтидрофурила оксалата, но эту неопределённость можно принять ввиду низкого отношения дополнительных затрат к повышению эффективности, равного 6070 фунтов стерлингов и 11 060 фунтов стерлингов на дополнительный год жизни улучшенного качества при использовании непатентованного (дженерика) и патентованного нафтидрофурила оксалата соответственно.</li> </ul>		4.3.17
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нафтидрофурила оксалат превосходил по этому показателю цилостазол и пентоксифиллин, и даже при сравнении с плацебо отношение дополнительных затрат к повышению эффективности у цилостазола было 50 740 фунтов стерлингов, а у пентоксифиллина — 54 800 фунтов стерлингов в расчёте на дополнительный год жизни улучшенного качества.</li> </ul>		4.3.18
<ul style="list-style-type: none"> <li>• На основании анализа пороговых значений Комитет полагает, что инозитола никотинат можно будет рассматривать как экономически эффективный, если он продемонстрирует значительно более выраженное влияние на качество жизни в терминах увеличения максимального пройденного расстояния, чем то, какое дают другие вазоактивные препараты. Комитет не рассматривал это предположение как вероятное, поскольку в систематическом обзоре, подготовленном экспертной группой, было только одно исследование по инозитола никотинату, в котором регистрировалось максимальное пройденное расстояние и был сделан вывод, что инозитола никотинат не</li> </ul>		

даёт увеличения максимального пройденного расстояния, большего, чем плацебо.		
<b>Современная клиническая практика</b>		
Клинические потребности пациентов, включая наличие альтернативных вариантов лечения	Комитет осознавал, что сильные боли при физических нагрузках оказывают огромное влияние на качество жизни пациентов вследствие ограничения возможности передвигаться. Это может привести к потере независимости, сокращению участия в общественной жизни, снижению рекреационной и трудовой деятельности. Комитет пришёл к выводу, что перемежающаяся хромота отрицательно сказывается на качестве жизни.	4.3.5
<b>Медицинская технология</b>		
Предполагаемые достоинства данной медицинской технологии  Насколько инновационной является методика в отношении потенциала оказать значительное и существенное влияние на улучшение качества жизни?	Цилостазол, нафтидрофурила оксалат, пентоксифиллин и инозитола никотинат — сосудорасширяющие препараты, на которые получены регистрационные удостоверения как на средства для облегчения симптомов перемежающейся хромоты.  Никаких конкретных требований в отношении инновационности нет.	2.7

<p>Какое место метод занимает в протоколе лечения данного заболевания?</p>	<p>Клинические специалисты перед лицом Комитета заявили, что вазоактивная терапия является важным элементом лечения интермиттирующей хромоты, но представляет собой только часть обширной программы мероприятий по облегчению этого недуга. Применяемый подход включает в себя фармакологическое лечение (например, терапию антитромбоцитарными препаратами и статинами, направленную на профилактику инфаркта миокарда и мозгового инсульта) и нефармакологическое лечение, включающее в себя изменение образа жизни (например, отказ от курения), программы физкультурных занятий и реваскуляризацию (например, ангиопластику). Комитет постановил, что лечение вазоактивными препаратами не заменяет отказа от курения и увеличения физических нагрузок и не превосходит их по значению.</p> <p>Консультанты и комментаторы сообщили Комитету о том, что врачи могут предлагать сосудорасширяющую терапию до определения до того, показана ли пациенту ангиопластика, в период ожидания пациентом реваскуляризации, а также тем пациентам, у которых нет достаточно простой возможности заниматься физкультурой под наблюдением медицинского работника или у которых в течение 8–16 недель занятий физкультурой под наблюдением медицинского работника не наблюдалось уменьшения симптомов перемежающейся хромоты. Комитет осознал, что клинические рекомендации Национального института охраны здоровья и повышения качества медицинской помощи «Болезнь периферических артерий нижних конечностей: диагностика и лечение» разрабатываются с целью оказать помощь врачам-практикам, и что данная экспертиза должна внести свой вклад в эти рекомендации.</p>	<p>4.3.2</p> <p>4.3.3</p>
--	--	---------------------------

Неблагоприятные сопутствующие эффекты	Комитет отметил: данные исследований позволяют сделать вывод, что несерьёзные сопутствующие явления (такие, как головная боль и желудочно-кишечные жалобы) и серьёзные сопутствующие явления (такие, как сердечно-сосудистые осложнения и смерть) не различались в группах, принимавших вазоактивные препараты, и в группах, получавших плацебо. Комитет пришёл к выводу, что на основании имеющейся на данный момент времени информации не возникает серьёзных опасений относительно побочного действия оцениваемых сосудорасширяющих препаратов.	4.3.14
<b>Доказательства клинической эффективности</b>		
Наличие, характер и качество доказательств	В ходе испытаний регистрировались результаты, отражавшие эффективность препаратов, включая максимальное пройденное расстояние, дистанцию безболезненной ходьбы и лодыжечно-плечевой индекс давления. Комитет согласился, что следует сосредоточить внимание на тех видах анализа, которые экспертная группа применяла в отношении максимального пройденного расстояния.	4.3.6
	В большинстве исследований сравнивали каждый из четырёх препаратов с плацебо и только в одном исследовании сравнивали цилостазол с пентоксифиллином.	4.3.7
	С целью оценить изменение исходных показателей максимального пройденного расстояния на логарифмической шкале экспертная группа произвела сетевой мета-анализ. Из сетевого мета-анализа были исключены исследования, посвящённые инозитола никотинату.	4.3.8
Релевантность для общей клинической практики в рамках Национальной системы здравоохранения	Никаких конкретных вопросов не возникало.	

<p>Неопределённости, порождённые имеющимися доказательствами</p>	<p>Комитет обратил внимание на доверительные интервалы оценок эффективности, свидетельствовавшие о наличии некоторой неопределённости относительно подлинного эффекта лечения. Комитет обсудил продолжительность контрольного наблюдения и разнородность самих исследований. Комитет проанализировал, какой вклад все перечисленные выше вопросы вносят в неопределённость результатов мета-анализа.</p>	<p>4.3.8</p>
<p>Существуют ли какие-либо клинически релевантные подгруппы, для которых есть доказательства эффективности другого рода?</p>	<p>Комитет рассматривал группы пациентов, которые могли бы проходить лечение по разным клиническим протоколам; при этом клинические специалисты сказали, что если пациенты с сахарным диабетом страдают атеросклерозом, то этот атеросклероз, скорее всего, не будет реагировать на ангиопластику. Комитет решил, что нет групп пациентов, в отношении которых можно применять разные клинические протоколы, и пришёл к выводу, что не следует давать каких-либо конкретных рекомендаций по каким-то отдельным группам пациентам.</p>	<p>4.3.4</p>

<p>Расчёт величины клинической эффективности, включая значение подтверждающих доказательств</p>	<p>Комитет признал, что доказательства, имеющиеся в отношении цилостазола и нафтидрофурила оксалата, свидетельствуют о клинически значимом увеличении максимального пройденного расстояния по сравнению с группами, получавшими плацебо.</p> <p>На основании результатов мета-анализа Комитет отметил, что в сравнении с плацебо наибольший эффект давало лечение нафтидрофурила оксалатом (т.е. увеличение на 60% по сравнению с расстоянием, которое пациенты проходили в начале исследования), на втором месте по этому показателю был цилостазол (25%) и на третьем — пентоксифиллин (11%). Комитет отметил, что доверительные интервалы оценок эффективности свидетельствуют о наличии некоторой неопределённости относительно истинного эффекта. Комитет проанализировал продолжительность контрольных наблюдений и разнородность самих исследований, а также обратил внимание на включение лишь одного исследования, посвящённого нафтидрофурила оксалату, поскольку это обусловило неопределённость в результатах мета-анализа. Комитет пришёл к выводу, что экспертная группа, возможно, завысила расчётную эффективность нафтидрофурила оксалата вследствие исключения ряда исследований из рассмотрения, но представленные доказательства убедили Комитет в том, что нафтидрофурила оксалат и при этих условиях оказывал эффект, больший, чем цилостазол или пентоксифиллин.</p> <p>Поскольку в мета-анализ не было включено никаких данных об эффективности инозитола никотината, Комитет сделал вывод, что нет возможности оценить эффективность инозитола никотината в сравнении с цилостазолом, нафтидрофурила оксалатом и пентоксифиллином.</p>	<p>4.3.7</p> <p>4.3.8-4.3.12</p> <p>4.3.13</p>
<b>Доказательства экономической эффективности</b>		
<p>Наличие и характер доказательств</p>	<p>Ни один из производителей не представил ни экономической оценки, ни экономической модели.</p> <p>Комитет пришёл к мнению, что экономическая оценка, сделанная экспертной группой, имеет надлежащее качество.</p>	<p>4.3.15</p>
<p>Сомнения, связанные с</p>	<p>Комитет отметил, что индекс общего состояния здоровья, использованный в модели, был</p>	<p>4.3.15</p>



<p>экономической моделью, и правдоподобие сделанных в ней допущений</p>	<p>получен при помощи регрессионной модели с использованием изменения максимального пройденного расстояния и данных из опросника SF-36 на основании сырых данных на уровне пациентов в исследовании, посвящённом сравнению цилостазола с плацебо. Комитет обратил внимание на обеспокоенность, высказанную производителем цилостазола относительно сомнений в наличии взаимосвязи между максимальным пройденным расстоянием и индексом общего состояния здоровья, поскольку исследование, из материалов которого взяты эти оценки, было небольшим, а экспертная группа предположила, что взаимосвязь между этими показателями была одинаковой для всех вазоактивных препаратов. Однако Комитет отметил, что порядок коэффициента общего состояния здоровья пациентов согласуется с порядком эффективности вазоактивных препаратов, как это показал мета-анализ. Комитет признал ограниченность опубликованных свидетельств улучшения качества жизни при применении этих препаратов и согласился с тем, что подход, использованный экспертной группой для получения показателей общего состояния здоровья пациентов с целью их использования в экономической модели, вполне приемлем, хотя предложил предпринять дополнительные исследования.</p>	
---	--	--

<p>Использование признаков улучшения качества жизни, обусловленного состоянием здоровья, и коэффициента общего состояния здоровья</p>	<p>Поскольку данные препараты не оказывают влияния на риск летального исхода сердечно-сосудистых заболеваний, Комитет признал, что увеличение времени, когда пациент может вести жизнь улучшенного качества, в рамках модели зависел от улучшения общего состояния здоровья и, как следствие, увеличения мобильности пациентов, а не от каких-либо выгод, связанных с выживанием.</p>	<p>4.3.15</p>
<p>Были ли выявлены какие-либо потенциальные существенные и значимые признаки улучшения качества жизни, обусловленного состоянием здоровья, которые остались неучтёнными в экономической модели, и как их рассматривали?</p>	<p>Комитет рассмотрел вопрос о том, была ли какая-нибудь польза для здоровья пациентов, которую экспертная группа не учла в экономической модели надлежащим образом. Производитель цилостазола сообщил Комитету, что, ввиду фармакологических свойств цилостазола, этот препарат уменьшает сердечно-сосудистые факторы риска. Производитель проинформировал Комитет о том, что цилостазол применялся для профилактики инсультов, но на контингенте, в отношении которого осуществлялась экспертная оценка, это его достоинство не проявилось. Кроме того, Комитет отметил, что производитель не представил никаких доказательств этого потенциального преимущества. Комитет понимает, что регистрационное удостоверение на применение цилостазола в Великобритании не выходит за рамки лечения перемежающейся хромоты. Комитет пришёл к выводу, что, кроме увеличения максимального пройденного расстояния, никаких свидетельств дополнительных преимуществ цилостазола, связанных с улучшением качества жизни пациентов, нет.</p>	<p>4.3.16</p>
<p>Существуют ли конкретные группы людей, в отношении которых данный метод лечения особенно экономически эффективен?</p>	<p>Не применяется.</p>	
<p>Каковы ключевые основания экономической эффективности?</p>	<p>Не было установлено никаких ключевых оснований, кроме различия в стоимости лечения и показателях общего состояния здоровья, отражённых в различии максимального пройденного расстояния.</p>	
<p>Наиболее вероятный расчёт экономической</p>	<p>Комитет признал, что есть сомнения, связанные с отношением увеличения затрат к увеличению эффективности при лечении</p>	<p>4.2.13, 4.3.17</p>

<p>эффективности (представленный как отношение увеличения затрат к увеличению эффективности)</p>	<p>нафтидрофурила оксалатом в сравнении с плацебо (11 060 фунтов стерлингов при применении патентованного препарата и 6070 фунтов стерлингов при применении непатентованного препарата), так как данные по нафтидрофурила оксалату, включённые в модель, были взяты из материалов всего лишь одного исследования. Комитет осознаёт, что дополнительный анализ чувствительности, предпринятый экспертной группой, показал, что включение в мета-анализ дополнительных данных по нафтидрофурила оксалату оказывает ограниченное влияние на результаты исследования экономической эффективности (8321 фунтов стерлингов на дополнительный год жизни улучшенного качества). Комитет пришёл к мнению, что ввиду небольшого значения отношения дополнительных затрат к увеличению эффективности нафтидрофурила оксалата, он может считать неопределённость, связанную с этим коэффициентом, приемлемой.</p> <p>Комитет отметил, что нафтидрофурила оксалат обеспечивает наибольшее увеличение срока жизни улучшенного качества при минимальных расходах, и при этом превосходит цилостазол и пентоксифиллин по эффективности. Комитет также отметил, что отношение величины дополнительных затрат к увеличению эффективности лечения у цилостазола и пентоксифиллина при сравнении каждого из них с плацебо было, соответственно, равно 50 700 фунтов стерлингов и 54 800 фунтов стерлингов в расчёте на дополнительный год жизни улучшенного качества.</p> <p>Комитет полагает, что инозитола никотинат можно будет рассматривать как экономически эффективный, если он продемонстрирует значительно более выраженное влияние на качество жизни в терминах увеличения максимального пройденного расстояния, чем то, какое дают другие вазоактивные препараты. Комитет не рассматривал это предположение как вероятное, поскольку в систематическом обзоре, подготовленном экспертной группой, было только одно исследование по инозитола никотинату, в котором регистрировалось максимальное пройденное расстояние, и в этом исследовании был сделан вывод, что инозитола никотинат не даёт увеличения максимального пройденного расстояния, большего, чем плацебо.</p>	<p>4.3.18</p>
--	--	---------------

Дополнительные учитываемые факторы		
Схемы регистрации пациентов (система учёта и направления пациентов на лечение)	Не рассматриваются.	
Вопросы ухода пациентов из жизни	Не рассматриваются.	
Вопросы равноправия и значение общественной ценности	Комитет отметил, что никакие из этих вопросов не были затронуты при определении объёма экспертизы или в процессе её проведения. Комитет понимает, что распространённость болезни периферических артерий различается среди представителей разных национальностей, но сделал вывод, что данные рекомендации не оказывают влияния на доступность лечения для всех категорий населения.	4.3.19

## 5 Реализация

- 5.1 Секретарь правительства и Министр здравоохранения и социального обеспечения Национальной Ассамблеи Уэльса издали указания Национальной службе здравоохранения Англии и Уэльса по исполнению экспертных рекомендаций Национального института охраны здоровья и повышения качества медицинской помощи. Если эксперты Национального института охраны здоровья и повышения качества медицинской помощи рекомендуют использовать какой-либо лекарственный препарат, метод лечения или другую медицинскую технологию, то Национальная система здравоохранения обычно должна обеспечить финансирование этого и другие ресурсы в течение 3 месяцев после публикации рекомендаций. Если Управление здравоохранения издаёт изменения к 3-месячной директиве о финансировании, то все подробности должны быть опубликованы на сайте Национального института охраны здоровья и повышения качества медицинской помощи. Если по какому-либо препарату, способу лечения или иному техническому вопросу отсутствуют рекомендации экспертов Национального института охраны здоровья и повышения качества медицинской помощи, то решение о финансировании должно приниматься на местах.
- 5.2 Национальный институт охраны здоровья и повышения качества медицинской помощи разработал инструментарий (перечисленный ниже), который призван оказать медицинским учреждениям помощь во внедрении этих рекомендаций в клиническую практику. Этот инструментарий есть на нашем веб-сайте ([www.nice.org.uk/guidance/TA223](http://www.nice.org.uk/guidance/TA223)).
- Шаблон расчёта затрат и составления отчёта с целью оценки экономии и расходов на национальном и муниципальном уровне при реализации данных рекомендаций.
  - Аудиторская поддержка с целью мониторинга клинической практики на местах.

## **6 Рекомендации по проведению дополнительных исследований**

- 6.1 Предполагается полезным провести исследование, направленное на сравнение эффективности цилостазола, нафтидрофурила оксалата, пентоксифиллина, инозитола никотината и плацебо в долгосрочной перспективе (на протяжении более чем 24 недель). В ходе исследования должны быть собраны сведения об индексе общего состояния здоровья, а также о пройденном расстоянии.

## **7 Рекомендации Национального института охраны здоровья и повышения качества медицинской помощи по аналогичным вопросам**

### **Опубликованные:**

- Клопидогрель и модифицированное высвобождение дипиридамола в целях профилактики случаев окклюзии сосудов (обзор экспертных рекомендаций Национального института охраны здоровья и повышения качества медицинской помощи 90). Технические рекомендации Национального института охраны здоровья и повышения качества медицинской помощи 210. Есть по адресу [www.nice.org.uk/guidance/TA210](http://www.nice.org.uk/guidance/TA210)

### **В процессе подготовки:**

Национальный институт осуществляет разработку следующих рекомендаций (подробности есть на сайте [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)):

- Болезнь периферических артерий нижних конечностей. Клинические рекомендации Национального института охраны здоровья и повышения качества медицинской помощи. Публикация ожидается в октябре 2012 г.

## **8 Обзор рекомендаций**

- 8.1 Рекомендации по данной медицинской технологии будут проанализированы для включения в обзор в мае 2014 г. На основании информации, собранной Национальным институтом охраны здоровья и повышения качества медицинской помощи и представленной консультантами и комментаторами, главный исполнитель примет решение о том, будет ли данная медицинская технология включена в обзор.

Эндрю Диллон [Andrew Dillon]  
Главный исполнитель  
Май 2011 г.

Приложение А: Члены экспертного комитета, уполномоченный по подготовке рекомендаций, и проектная группа Национального института охраны здоровья и повышения качества медицинской помощи

## **А Члены экспертного комитета**

Экспертные комитеты — постоянные консультативные органы Национального института охраны здоровья и повышения качества медицинской помощи. Их членов назначают на 3-летний срок. Список членов Комитета, принимавших участие в дискуссиях по данной экспертизе, приведён ниже. Всего работает четыре экспертных комитета, в каждом из которых есть председатель и его заместитель. Каждый экспертный комитет проводит совещания один раз в месяц, за исключением декабря, когда совещания не проводятся. Каждый комитет рассматривает свой собственный круг вопросов, и открытые темы не передаются из одного комитета в другой.

Членов комитета просят заявить о своих интересах, связанных с вопросами, подлежащими экспертной оценке. Если считается, что возник конфликт интересов, то член комитета отстраняется от участия в конкретной экспертизе.

Протоколы всех совещаний Экспертного комитета, в которых перечислены имена его членов, присутствовавших на обсуждении, и указаны заявленные ими интересы, публикуются на сайте Национального института охраны здоровья и повышения качества медицинской помощи.

### **Д-р Аманда Адлер [Adler] (председатель),**

врач-консультант, больница Адденбрука, г. Кембридж

### **Проф. Кейт Эбрамс [Keith Abrams],**

профессор медицинской статистики, Лейстерский университет

### **Д-р Рэй Армстронг,**

консультант по ревматологии, Саутгемптонская многопрофильная больница

### **Д-р Джефф Аронсон,**

преподаватель клинической фармакологии, кафедра первичной медицинской помощи, Оксфордский университет

### **Д-р Питер Барри,**

консультант по детской интенсивной терапии, Лейстерская Королевская лечебница



**Д-р Майкл Боско [Michael Boscoe],**

консультант по кардио-торакальной анестезии, отделение Королевского фонда Национальной системы здравоохранения в Бромптоне и Хэрфилде

**Проф. Джон Кэрнс [Cairns]**

профессор экономики и политики общественного здравоохранения, Лондонская школа гигиены и тропической медицины

**Д-р Марк Чакраварти [Chakravarty]**

директор по внешним связям, отделение фармацевтической продукции и средств личной гигиены, группа гигиены полости рта (Европа)

**Г-жа Элеонора Грей**

представитель общественности

**Г-н Саньяи Гупта [Sanjay Gupta]**

координатор медицинских услуг для молодых инвалидов, Сазеркское управление здравоохранения и социального обеспечения, Сазеркский отдел первичной медицинской помощи

**Д-р Нейл Йоссон [Iosson],**

врач общей практики, Брайтон и Чичестер

**Г-н Теренс Льюис,**

представитель общественности

**Д-р Руайрид Милне [Ruairidh Milne],**

директор отдела стратегических и перспективных разработок, директор отдела исследований в сфере общественного здравоохранения в Координационном центре экспертизы, организации клинических испытаний и исследований Научно-исследовательского института здравоохранения Саутгемптонского университета

**Д-р Рубин Минхас [Minhas],**

врач общей практики, Медуэй, Кент; руководитель клинического отдела научно-информационного центра BMJ

**Д-р Питер Норри [Norrie],**

старший преподаватель сестринского дела, Университет Де Монтфорт

**Проф. Штефен Пальмер [Stephen Palmer],**

профессор экономики здравоохранения, Йоркский университет

**Д-р Саньев Патель [Sanjeev Patel],**

врач-консультант и старший преподаватель ревматологии, университетская больница св. Элье, Саррей

**Д-р Джон Поунсфорд [Pounsford],**

врач-консультант, госпиталь Френчей, Бристоль

**Д-р Кэйси Квинн [Casey Quinn],**

преподаватель экономики здравоохранения, отделение первичной медицинской помощи, Ноттингемский университет

**Г-н Алэн Рёбак [Alun Roebuck],**

консультант по сестринскому уходу в критических и острых состояниях, Объединённое управление Национальной системы здравоохранения, гр. Линкольншир

**Д-р Флориан Александр Рутс [Ruths],**

консультант по психиатрии и когнитивной терапии, больница Модсли, Лондон

**М-р Навин Севак [Sewak],**

фармацевт службы первичной медицинской помощи, управление Национальной системы здравоохранения р-на Хаммерсмит и Фулем, Лондон

**М-р Родерик Смит,**

финансовый директор, управление первичной медицинской помощи, Вест-Кент

**М-р Клифф Снеллинг,**

представитель общественности

**Профессор Кен Стейн [Stein] (заместитель председателя),**

профессор охраны общественного здоровья, Группа оценки медицинских технологий, Университет г. Эксетер

**Проф. Эндрью Стивенс [Andrew Stevens],**

профессор охраны общественного здоровья, кафедра здравоохранения и эпидемиологии, Бирмингемский университет

**Д-р Род Тейлор,**

профессор изучения медицинского обслуживания, Медицинская школа, Университеты г. Эксетер и г. Плимут

**Г-н Том Вильсон,**

директор по организации и качеству подрядных работ, Национальная система здравоохранения Теймсайда и Глоссопа

## ***В Представитель группы подготовки рекомендаций***

Это лицо, представляющее группу подготовки рекомендаций, ответственную за разработку клинических рекомендаций Национального института охраны здоровья и повышения качества медицинской помощи по данному вопросу, было приглашено на совещание, чтобы оно могло ознакомиться с его содержанием и выступить в качестве консультанта Комитета:

- профессор Джонатан Майклс, профессор сосудистой хирургии, Шеффилдский университет

## ***С Проектная группа Национального института охраны здоровья и повышения качества медицинской помощи***

Экспертная оценка любой медицинской технологии поручается коллективу, состоящему из одного или нескольких аналитиков в области медицинских технологий (которые выступают в качестве технических руководителей экспертизы), технического консультанта и менеджера проекта.

**Панайота Вручу [Panagiota Vrouchou],**

технический руководитель

**Никола Хэй [Hay],**

технический консультант

**Джереми Пауэлл,**

руководитель проекта

## Приложение В: Источники доказательств, рассмотренные Экспертным комитетом

- А Экспертный отчёт по результатам этой экспертизы был подготовлен факультетом исследований в сфере здравоохранения и смежных областях Шеффилдского университета:
- Сквайрс Г. [Squires H], Симпсон Е., Мен Й. и др. «Цилостазол, нафтидрофурила оксалат, пентоксифиллин и инозитола никотинат в терапии перемежающейся хромоты у пациентов с болезнью периферических артерий», октябрь 2010 г.
- В Перечисленные ниже организации приняли приглашение участвовать в этой экспертизе в качестве консультантов и комментаторов. Они были приглашены прокомментировать объём предполагаемой экспертизы, экспертный отчёт и экспертно-консультативный документ (ЭКД). Организации, указанные в пунктах I и II, могли также подготовить предложения в письменном виде кроме того, им была предоставлена возможность оспорить заключительные выводы экспертизы.
- I Производители/ спонсоры:
- компания «Otsuka»
- II Профессиональные/специализированные организации и группы пациентов/медицинских работников:
- Британское общество интервенционной кардиоангиологии (BCIS),
  - Британский фонд борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями,
  - Королевский колледж медицинских сестёр,
  - Королевский колледж врачей.
- III Другие консультанты:
- Управление здравоохранения,
  - Система национального здравоохранения, г. Лутон,
  - Система национального здравоохранения, г. Солфорд,
  - Уэльская Правительственная Ассамблея.

IV Комментирующие организации (без права оспаривания или обжалования результатов экспертизы):

- Служба обеспечения заказов на экспертизу,
- Управление здравоохранения, социального обеспечения и общественной безопасности Северной Ирландии,
- Агентство по регулированию лекарственных препаратов и товаров медицинского назначения,
- Служба совершенствования Национальной системы здравоохранения Шотландии.

C Указанное ниже лицо было отобрано из клинических специалистов и экспертов по работе с пациентами, не входящих в состав консультантов и комментаторов, представляющих производителей/спонсоров. Оно участвовало в обсуждениях, организованных Экспертным комитетом, и имело право представлять Экспертному комитету информацию для размышления. Кроме того, присутствуя на первой дискуссии, организованной Комитетом, оно имело право высказать своё личное мнение по поводу цилостазола, нафтидрофурила оксалата, пентоксифиллина и инозитола никотината и/или представить Комитету письменные доказательства. Этому лицу было также предложено прокомментировать ЭКД.

- Г-н Константинос Кириакидес, консультант по сосудистой хирургии (госпиталь Св. Варфоломея и Лондонское отделение Национальной системы здравоохранения), предложенный компанией «Otsuka Pharmaceuticals» в качестве клинического специалиста.

D Представители перечисленных ниже производителей/спонсоров присутствовали на заседаниях Комитета. Они выступали только в тех случаях, когда председатель Комитета обращался к ним с просьбой пояснить конкретный вопрос или высказать замечания относительно точности фактов.

- Компания «Otsuka».