

Крот Ксения Вадимовна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
ШИЗОФРЕНИЕЙ: РЕГИОНАЛЬНЫЕ
ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

14.04.03 – Организация фармацевтического дела

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата фармацевтических наук

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Доктор биологических наук,
доцент

Слободенюк Елена Владимировна

Кандидат фармацевтических наук,
доцент

Мешалкина Светлана Юрьевна

Официальные оппоненты:

Елисеева Екатерина Валерьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Косова Ирина Владимировна, доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры управления и экономики фармации медицинского института ФГАОУ ВО РУДН

Ведущее учреждение: ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2017 г. в ____ часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.008.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (www.volgmed.ru) ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 201__ г.

Ученый секретарь Диссертационного Совета,
доктор биологических наук

Любовь Ивановна Бугаева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Одной из важнейших проблем здравоохранения в XXI веке становится увеличение распространенности психических расстройств. В информационном бюллетене ВОЗ «Психические расстройства» (2014 г.) сообщается, что бремя заболеваний, поражающих психику человека, продолжает расти и оказывать заметное влияние на системы здравоохранения по всему миру не зависимо от уровня социально-экономического развития стран.

Одним из самых распространенных психических заболеваний, приводящих к инвалидизации населения, является шизофрения (Ш). Распространенность Ш в мире оценивается в пределах 0,8—1 %, заболеваемость составляет 15 человек на 100 000 населения (Гофман А. Г., 2010). По данным ВОЗ, Ш входит в десятку ведущих причин инвалидности (Медведева В. Э., 2011; Tandon R., 2009). Ввиду раннего начала (репродуктивно-трудоспособный возраст), хронического течения, высокой рецидивности и влияния на качество жизни, связанного с состоянием здоровья, это заболевание является наиболее дорогостоящим расстройством в психиатрических службах (Ястребов В.С. с соавт., 2012). В экономически развитых странах на долю прямых медицинских затрат на Ш в структуре всего бюджета здравоохранения приходится от 1,3% до 2,7% (Hunter R.C. et al., 2010). Косвенные затраты связаны с потерей трудоспособности в результате ухудшения состояния, инвалидизации, преждевременной смертности и т.д. (Гурович И.Я., Любов Е.Б., 2002, 2012; Тааме М.Н. с соавт. 2009). «Стоимость» Ш сравнима с потерями вследствие онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, входящих в число основных направлений финансирования в здравоохранении (Ястребов В.С., Солохина Т.А., Шевченко Л.С. с соавт., 2009).

Длительная терапия Ш требует долгосрочной стратегии менеджмента на всех уровнях здравоохранения и включает решение фармакологических, фармакоэкономических, психосоциальных и психотерапевтических задач (Марк Де Херт, Руд Ван Уинкл, Мартиен Уамперс с соавт., 2007). В 2008 г. начала действовать программа ВОЗ по ликвидации пробелов в области психического здоровья (mhGAP). В 2013 году Всемирная ассамблея здравоохранения утвердила Комплексный план действий в области психического здоровья на период 2013-2020 гг., в котором вопросы «качества» психиатрической помощи и ее «доступности для всех» в условиях нехватки ресурсов заняли центральное место. При реализации программ по психическому здоровью ВОЗ настоятельно рекомендовала учитывать национальные приоритеты и региональные особенности, поэтому экономические модели должны разрабатываться приспособленными к специфическим особенностям системы здравоохранения каждой страны с учетом особенностей ее отдельных территориальных субъектов.

Степень научной разработанности проблемы

В России для применения данного подхода в психиатрии продолжается реформа формулярной системы, разрабатываются и оптимизируются стандарты качества лечения психических заболеваний, вводятся показатели эффективности лечения с ориентацией на отдаленный результат (Гурович И.Я., Краснов В.И., Мосолов С.Н., Любов Е.Б., Шмуклер А.Б. и др.). Вопросам совершенствования системы лекарственного обеспечения населения и медицинских организаций, анализу и прогнозу развития фармацевтического рынка посвящены работы ведущих отечественных ученых: Дремовой Н.Б., Кобзаря Л.В., Мошковой Л.В., Солониной А.В., Олейник Г.А., Егорова В.А., Гацана В.В., Максимкиной Е.А.

Вопросы «комплаентности» в психиатрии как «приверженности пациента терапии» рассматривались в работах первого отечественного психофармаколога Лапина И.П., 2000 г. Пагубными последствиями низкой комплаентности (по данным ВОЗ, 58%) являются увеличение рецидивирования заболевания, возрастание тяжести обострений, а также растущее финансовое бремя дорогостоящего лечения в общей системе здравоохранения (Лутова Н. Б., Незнанов Н. Г., Вид В. Д., 2008).

Отечественными учеными Васьковой Л.Б., Мусиной Н.З., Глембоцкой Г.Т., Дорофеевой В.В., Лозовой Г.Ф., Лоскутовой Е.Е. и др. изучен ряд проблем по моделированию потребительского поведения на рынке психотропных лекарственных препаратов (ПЛП), предложены методы и методики фармакоэкономических исследований (Васькова Л.Б., Мусина Н.З., 2007 г.).

В работах Ягудиной Р.И., Куликова А.Ю., Литвиненко М.М. предложены современные подходы к фармакоэкономической оценке лекарственной терапии различных нозологий с применением синтетических методов анализа – «затраты-эффективность» и «влияние на бюджет» (создание трехмерной «3D» модели принятия решений).

Научные труды Петрова В.И., Сулейманова С.Ш., Белоусова Ю.Б., Александровского Ю.А., Яворского А.Н. закладывают основы современных отечественных исследований в области фармакоэпидемиологии и фармакоэкономики, а также рационального назначения лекарственных средств.

Вопросы модернизации здравоохранения на территории Дальневосточного Федерального округа с учетом исторических, климато-географических, экономических факторов развития и значительно ограниченных финансовых ресурсов в условиях рыночных реформ рассмотрены в трудах Витько А.В., Дьяченко В.Г., Пригорнева В.Б., Дьяченко С.В. и др.

Региональные клинические особенности шизофрении в этнокультуральном аспекте рассмотрены в работах Колотилина Г.Ф.

Фармакоэпидемиологические исследования для оценки терапии психических расстройств на территории Хабаровского края единичны: Н.В.

Орлова «Невротические расстройства у городского населения (клинико-эпидемиологический, фармакоэпидемиологический и организационный аспекты», 2014 (на примере г. Хабаровска).

Согласно Федеральному Закону №473 от 29.12.2014 г. территория ДФО становится территорией опережающего развития, что требует применение регионального подхода в решении научно-практических задач. До настоящего времени на территории ДФО не проводилось комплексных исследований, позволяющих оптимизировать лечение пациентов с диагнозом «шизофрения» на основе данных фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа, что обусловило актуальность проводимого исследования.

Цель исследования

На основе комплексного фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа разработать научно-методические рекомендации по совершенствованию лекарственного обеспечения больных шизофренией на региональном уровне.

Задачи исследования

1. Провести фармакоэпидемиологический анализ распространения, особенностей медикаментозного лечения шизофрении; практики применения фармакоэкономических методов исследования в психиатрии.
2. Провести анализ розничного фармацевтического рынка ПЛП, системы централизованных закупок ПЛП, бесплатного и льготного отпуска ПЛП, госпитального рынка ПЛП и врачебных предпочтений в назначении ПЛП в Хабаровском крае по различным показателям.
3. На основе фармакоэкономического анализа разработать модель оптимизации лекарственного обеспечения больных шизофренией на региональном уровне.
4. Разработать научно-обоснованные методические рекомендации по формированию оптимального ассортимента и определению потребности в психотропных препаратах для лечения шизофрении на краткосрочный период (1 год) и временной горизонт 5 лет.

Научная новизна

1. Впервые проведен сравнительный маркетинговый анализ структуры российского и дальневосточного фармацевтических рынков психотропных препаратов; определено соответствие предлагаемых препаратов современным принципам терапии шизофрении.
2. Впервые проведен сравнительный анализ льготного лекарственного обеспечения больных шизофренией в крупных административных центрах

Хабаровского края: г. Комсомольск-на-Амуре, г. Николаевск-на-Амуре, г. Советская Гавань по различным показателям.

3. Впервые применены фармакоэкономические и фармакоэпидемиологические методы для оценки лечения шизофрении на уровне региона и его соответствия международным и национальным рекомендациям.

4. Впервые на основе математического моделирования (с учетом региональной специфичности вводных данных модели) разработаны научно-обоснованные рекомендации по оптимизации лекарственного обеспечения больных шизофренией на региональном уровне.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Полученные в ходе исследования фармакоэпидемиологические результаты позволили определить место Хабаровского края при общей оценке социально-экономического бремени шизофрении в РФ.

На основании полученных маркетинговых данных отслежена динамика развития регионального фармацевтического рынка ПЛП: как розничного сегмента, так и льготного отпуска.

Полученные данные по льготному отпуску ПЛП позволили отследить организацию льготного лекарственного обеспечения больных шизофренией в пределах Хабаровского края с учетом особенностей отдельных его регионов (г. Советская Гавань, г. Комсомольск-на-Амуре, г. Николаевск-на-Амуре).

Анализ централизованных закупок ПЛП в Хабаровском крае, выделение наиболее и наименее «затратных» лекарственных препаратов и фармакотерапевтических групп в дальнейшем позволят заказчикам оптимизировать подходы к составлению лотов ПЛП для проведения электронных торгов, а фармацевтическим организациям скорректировать свои аукционные предложения.

Полученные данные фармакоэкономического анализа позволили научно обосновать преимущества терапии шизофрении антипсихотиком второго поколения (рисперидоном) в плане влияния на качество жизни и долгосрочный прогноз заболевания.

Результаты исследования включены в материалы лекций и практических занятий на кафедре фармакологии и клинической фармакологии, кафедре организации и экономики фармации, кафедре психиатрии и наркологии Дальневосточного государственного медицинского университета. Представлены на лекциях и семинарах для практических врачей и провизоров в институте повышения квалификации специалистов здравоохранения МЗ Хабаровского края. Разработаны практические рекомендации для оптимизации лекарственного обеспечения пациентов с шизофренией на госпитальном и на амбулаторном этапах лечения (акты внедрения). Разработаны и внедрены практические рекомендации

для розничных и оптовых фармацевтических организаций по оптимизации ассортимента ПЛП (акты внедрения). Разработаны и внедрены практические рекомендации для специалистов Министерства здравоохранения Хабаровского края по проведению централизованных закупок ПЛП в системе ОНЛС (акты внедрения).

Методология и методы исследования

Методологической основой проведения исследования послужили работы зарубежных и отечественных ученых в области психиатрии, клинической фармакологии, доказательной медицины и медицинской статистики. В работе использовались как общенаучные методы исследования, так и специальные медицинские: ретроспективный анализ первичной медицинской документации, ретроспективное описательное фармакоэпидемиологическое исследование, методы фармакоэкономического анализа («затраты-эффективность», «влияние на бюджет»), социологический, статистический анализ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Эпидемиологические и социально-экономические показатели шизофрении в Хабаровском крае свидетельствуют о необходимости оптимизации лекарственного обеспечения больных шизофренией с учетом специфики регионального «портрета» больного шизофренией и социально-экономических особенностей региона.
2. В Хабаровском крае розничная реализация ПЛП составляет значительную часть общего розничного фармацевтического рынка (в стоимостном выражении, 2-4 места по АТС-гр.). Структура и развитие розничного фармацевтического рынка ПЛП, системы централизованных закупок ПЛП, льготного отпуска и госпитального сектора ПЛП в Хабаровском крае имеет свои региональные особенности.
3. Оптимизация выбора антипсихотической терапии шизофрении базируется на методах фармакоэкономического и фармакоэпидемиологического анализа, что позволит улучшить качество жизни пациентов с точки зрения рациональной фармакотерапии с учетом уменьшения затратности лечения в долгосрочной перспективе.
4. Применение методов математического моделирования позволяет с учетом региональной специфичности и особенности эпидемиологии шизофрении давать научно-обоснованную оценку проводимой фармакотерапии и делать предложения по ее оптимизации.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов исследования обусловлена применением фундаментальных работ отечественных и зарубежных ученых в области психиатрии, организации и экономики фармации, клинической фармакологии, а также соответствием результатов исследования требованиям законодательства РФ, регламентирующих обращение лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке РФ и Хабаровского края.

Основные положения работы представлены на 65-й итоговой научной конференции студентов (ДВГМУ, Хабаровск, 2008), конференции «Дальневосточная фармация - основные тенденции развития» (Хабаровск, 2009), Международной научно-практической конференции «Инновационные технологии в управлении ресурсами на фармацевтическом рынке», (Хабаровск, 2013), Всероссийских научно-практических конференциях «Теоретические и прикладные исследования в области естественных и гуманитарных наук» (г. Прокопьевск, 2013, 2014), научно-практической конференции с международным участием «Наука и образование: векторы развития» (г. Чебоксары, 2013), 8-й Международной дистанционной научной конференции «Современная наука: актуальные проблемы и пути их решения» (г. Липецк, 2014), III международной научно-практической конференции «Наука в современном информационном обществе» (North Charleston, USA, 2014), XI международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия» (г. Санкт-Петербург, 2016).

Публикации материалов исследования

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 8 – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов кандидатских и докторских диссертаций.

Объем и структура работы

Материалы диссертации изложены на 186 страницах машинописного текста и включают введение, четыре главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы и приложения. Список литературы представлен 50 отечественными и 100 зарубежными источниками. Работа включает 72 таблицы и иллюстрирована 31 рисунком.

Личный вклад автора

Автором лично проведены все этапы научно-практического исследования от обоснования цели и постановки задач до реализации и апробации полученных результатов, изложенных в работе. Вклад автора является определяющим в обработке, обсуждении результатов в научных публикациях и внедрениях в практику.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе представлен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященный эпидемиологии и социально-экономическому бремени психических заболеваний, в т.ч. шизофрении (Ш). Освещены вопросы лекарственной терапии Ш: применение психотропных лекарственных препаратов (ПЛП) в реальной клинической практике, проблемы комплаентности, развитие побочных эффектов и их корректировка. Приведены отечественные и зарубежные фармакоэкономические исследования по рассматриваемой проблематике.

Вторая глава содержит описание материалов и методов исследования. Исследование проводилось в 2 этапа. На первом этапе работы было проведено фармакоэпидемиологическое исследование, включавшее изучение:

- динамики общей, первичной, детской заболеваемости психическими расстройствами (в т. ч. шизофрении), показателей регоспитализации и инвалидности в РФ, ДФО, Хабаровском крае и г. Хабаровске;
- предпочтений врачей при назначении ПЛП;
- структуры фармацевтического рынка ПЛП;
- функционирования системы централизованных закупок ПЛП в системе ОНЛС в Хабаровском крае;
- особенностей отпуска ПЛП по федеральной и краевой программам льготного лекарственного обеспечения населения (г. Хабаровск, г. Комсомольск-на-Амуре, г. Николаевск-на-Амуре, г. Советская Гавань);
- особенностей лекарственного обеспечения психиатрических больниц края.

Второй этап работы включал фармакоэкономическое исследование. Его задачи:

- Определить наиболее предпочтительную схему терапии шизофрении на основе анализа «затраты-эффективность».
- Определить наиболее предпочтительную схему терапии шизофрении на основе анализа «влияние на бюджет».
- Выполнить сравнительную экономическую оценку эффективности различных схем фармакотерапии шизофрении на основе сравнения результатов проведенных анализов «затраты-эффективность» и «влияние на бюджет» в краткосрочном (1 год) и долгосрочном (5 лет) периодах.

В третьей главе изложены результаты первого этапа исследования. В ходе проведенного эпидемиологического анализа было установлено:

1. В ДФО и Хабаровском крае показатели общей заболеваемости шизофренией в 2005-2014 гг. превышали общероссийские показатели, а уровень снижения показателей был значительно ниже, чем в РФ (таблица 1).

Таблица 1 - Показатели общей заболеваемости психическими расстройствами и шизофренией в РФ, ДФО и Хабаровском крае в 2005-2014 гг. (на 100 000 населения)

Субъект	Психические расстройства		Шизофрения	
	2005	2014	2005	2014
РФ	2975,2	2799,0	407,7	387,1
ДФО	2861,1	2747,3	408,2	392,1
Хабаровский край	2908,8	2628,3	407,9	386,4

- Показатель регоспитализации больных психическими расстройствами в 2005-2013 гг. в РФ был стабильно высоким (21,4%), при этом в ДФО показатель превышал общероссийские данные (23,2%). Для Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая психиатрическая больница» министерства здравоохранения Хабаровского края (КГБУЗ «ККПБ») показатель регоспитализации в 2014 году составил 36,4%, что выше общекраевого (32,9%) и общероссийского показателей (28,6%).
- Шизофрения является наиболее тяжелым по показателям инвалидности психическим заболеванием, при этом показатели общей инвалидности по шизофрении в ДФО соответствуют общероссийским данным, а показатели первичной инвалидности – значительно их превышают.
- В г. Хабаровске доля инвалидов с «рабочей» III группой превышает общекраевые показатели, что обуславливает необходимость подбора схем оптимальной фармакотерапии для поддержания экономической активности трудоспособного населения (больных с шизофренией).

Анализ розничного фармацевтического рынка ПЛП в РФ за 2011-2015 гг. выявил следующие тенденции:

- Лидерство ПЛП в объемах реализации (в натуральном выражении, 1-е место).
- Значительная доля розничного фармацевтического рынка ПЛП (в стоимостном выражении, 2-4 места по АТС-гр.).
- Увеличение доли рынка атипичных антипсихотиков (с 8% до 14%).
- Преобладание на рынке препаратов – дженериков (75,0% в денежном и 96,7% в натуральном выражении).

Анализ регионального фармацевтического рынка ПЛП за 2011-2015 гг. выявил следующие тенденции:

- За исследуемый период средний показатель реализации ПЛП составил 6,5% как в натуральном, так и стоимостном выражении.
- Значительная доля розничного фармацевтического рынка ПЛП (в стоимостном выражении, 2-4 места по АТС-гр.)

На розничном фармацевтическом рынке ПЛП в Хабаровском крае группа антипсихотиков (нейролептиков) занимала 3-е и 4-е место в стоимостной реализации за 2011-2015 гг. (таблица 2), при этом наибольший удельный вес

реализации (по данным ABC-анализа) пришелся на атипичный нейролептик Рисполепт Конста (депо-форма рисперидона), имеющий большую клиническую эффективность и меньшее количество побочных эффектов.

Таблица 2 - Объем продаж в стоимостном и натуральном выражении основных групп ПЛП в 2011-2015 гг.

№ п/п	Группы ПЛП	% к розничному т/о (в руб.)			% к розничному т/о (в уп.)		
		2011	2013	2015	2011	2013	2015
1	Нейролептические препараты	10,23 4 место	10,15 4 место	9,78 4 место	9,87 3 место	4,12 3 место	3,95 3 место
2	Транквилизаторы, снотворные, седативные	20,55 2 место	20,38 3 место	21,68 3 место	60,33 1 место	68,47 1 место	66,02 1 место
3	Антидепрессанты	7,31 6 место	4,64 6 место	6,25 5 место	4,07 4 место	3,34 4 место	3,74 4 место
4	Ноотропные препараты	32,00 1 место	22,10 2 место	27,23 1 место	18,44 2 место	16,23 2 место	18,48 2 место
5	Адаптогены, общетонизирующие ЛП	1,47	2,81	2,32	1,24	2,16	1,47
6	Аналептики	0,03	0,16	0,11	0,06	0,26	0,21
7	П/судорожные ЛП	8,52 5 место	7,83 5 место	6,24 6 место	3,84 5 место	2,40 5 место	3,13 5 место
8	П/паркинсонические препараты	2,91	2,55	2,31	0,48	0,64	0,53
9	Препараты от синдрома укачивания	0,51	0,41	0,38	1,03	0,89	0,92
10	Действующие на нервно-мышечную передачу	15,97 3 место	27,57 1 место	22,58 2 место	0,28	0,42	0,35
11	Противомигренозные препараты	0,50	1,41	1,12	0,34	1,07	1,2
	ИТОГО	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Проведенный XYZ-анализ для наиболее «затратных» групп ПЛП (нейролептиков; анксиолитиков, седативных, снотворных и ноотропов) показал значительную нестабильность показателей реализации препаратов исследуемых групп, что позволяет отнести их к категории Z (препараты с нестабильными показателями реализации) (таблица 3).

Таблица 3 - Значения коэффициентов вариации для наиболее «затратных» групп ПЛП

Фармакотерапевтическая группы ПЛП	К _в	Категория
Нейролептики (антипсихотики)	15<49,3<50	Y
Анксиолитики, седативные, снотворные	55,3>50	Z
Ноотропы	51,9>50	Z

Проведенный VEN-анализ розничного ассортимента ПЛП определил наибольшую социальную направленность рынка трех клинико-фармакологических

групп (наибольший VEN-индекс): противопаркинсонические препараты, противосудорожные препараты и нейролептики (таблица 4).

Таблица 4 - Результаты VEN-анализа по ассортиментным позициям ПЛП ЗАО «РОСТА» за 2014 г.

№ п/п	Группы ПЛП	Общее число позиций в ассортименте	Число V-позиций	Доля V-позиций, %
1	Нейролептические препараты	75	57	76,00
2	Транквилизаторы, снотворные, седативные	47	9	19,15
3	Антидепрессанты	74	31	41,89
4	Ноотропные препараты	81	54	66,67
5	Адаптогены, общетонизирующие ЛП	10	-	0
6	Аналептики	2	-	0
7	П/судорожные препараты	59	45	76,27
8	П/паркинсонические ЛП	13	11	84,62
9	Препараты от синдрома укачивания	3	-	0
10	Действующие на нервно-мышечную передачу	11	7	63,64
11	Противомигренозные препараты	10	-	0
	ИТОГО	385	214	55,58

Совмещение результатов ABC и VEN-анализов выявило, что все три группы А, В, и С практически равным образом 50%/50% состоят из ассортиментных позиций V и N, что далеко от «эталонной» реализации, при которой группа А должна быть представлена в основном V-препаратами, а группа С – ассортиментными позициями N (таблица 5).

Таблица 5 - Результаты объединенного ABC/VEN-анализа по ассортиментным позициям ПЛП ЗАО «РОСТА» за 2014 г.

Категория	Число ассортиментных позиций ПЛП в каждой группе					
	«А»		«В»		«С»	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
«V»	24	48,98	40	54,79	150	57,03
«N»	25	51,02	33	45,21	113	42,97
Всего	49	100	73	100	263	100

Анализ централизованных закупок ПЛП в рамках государственных гарантий в системе ОНЛС в Хабаровском крае выявил значительный состав участников (фармацевтических фирм) электронных торгов ПЛП, что позволяет конкурентно снижать начальную (максимальную) стоимость разыгрываемых лотов. В 2011-2015 гг. увеличивается доля нейролептиков в централизованных закупках в стоимостном выражении (при сохранении числа закупаемых МНН), при этом снижается доля противопаркинсонических, противосудорожных препаратов и

нейрометаболических стимуляторов (при сокращении числа ихкупаемых МНН). Среди МНН, имеющих наибольший вес в централизованных закупках ПЛП, также увеличивается число нейролептиков: рисперидон, кветиапин, хлорпромазин, палиперидон. Рисперидон занимает 1-е место в централизованных закупках (в стоимостном выражении) в 2011-2015 гг.

Льготный отпуск ПЛП для больных Ш в 2011 – 2015 гг. проводился по федеральной программе (ФП) для инвалидов по заболеванию и региональной программе (РП) для лиц с диагнозом «шизофрения» (без установления инвалидности). Анализ обслуживания «льготных» рецептов амбулаторных пациентов КГБУЗ «ККПБ» проводился на основе данных специализированных аптек по различным показателям. В ходе исследования было установлено:

1. В связи с высокими показателями инвалидности при психических заболеваниях объемы финансирования льготного лекарственного обеспечения в рамках ФП значительно больше РП. При этом средняя стоимость льготного рецепта (ССЛР) по РП превышает аналогичный показатель по ФП (таблица 6).

Таблица 6 - Соотношение стоимостных показателей обслуженных «льготных» рецептов по ФП и РП за 2011-2015 гг.

Год	РП			ФП		
	ССЛР, руб.	Сумма, руб.	%	ССЛР, руб.	Сумма, руб.	%
2011	2416,07	14450542,46	27,69	1789,73	37727578,83	72,31
2012	2397,77	10027485,50	36,71	1152,64	17284944,88	63,29
2013	1518,17	5333338,86	21,97	1145,82	18941552,22	78,03
2014	2217,87	7775835,34	26,10	1514,00	22013592,83	73,90
2015	2845,94	9989249,40	24,35	2103,12	31029432,48	75,65
Итого	2299,27	47576451,56	27,25	1237,87	126997101,24	72,75

2. В структуре льготного отпуска 1-е место занимает группа нейролептиков (рисунок 1). В стоимостном и натуральном выражении отпуск атипичных антипсихотиков (АА) превышает типичные антипсихотики (ТА). Наибольшая доля отпущенных нейролептических препаратов приходится на препараты рисперидона

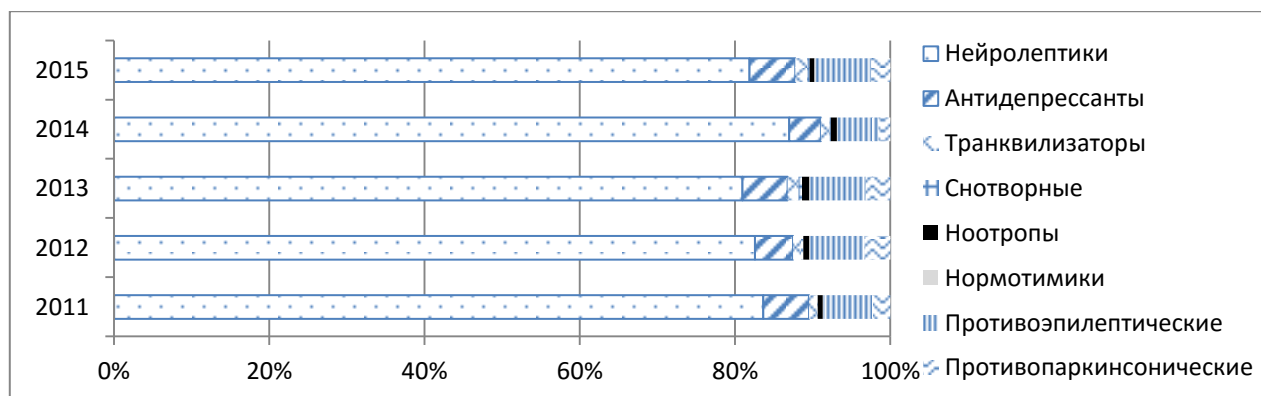


Рисунок 1 - Структура льготного отпуска ПЛП по фармакотерапевтическим группам за 2011-2015 гг., %

Исследование льготного лекарственного обеспечения больных Ш в Хабаровском крае (г. Комсомольск-на-Амуре, г. Николаевск-на-Амуре и г. Советская Гавань) выявило преобладание льготного отпуска ПЛП по ФП над РП как в натуральном, так и в стоимостном выражении, что соответствует данным, полученным для г. Хабаровска. При этом средняя стоимость упаковки в РП по шизофрении в субъектах края в 2-5 раз меньше, чем в г. Хабаровске.

Анализ структуры поставок ПЛП в психиатрические стационары края в 2011-2015 гг. показал, что наибольшая часть ПЛП поставляется по аукционным закупкам (60,30%) в рамках бюджетных средств стационара (80,97%) и самой «бюджетоёмкой» группой ПЛП являются антипсихотики. Доля АА в 2011-2015 гг. увеличилась на фоне снижения закупок ТА (в стоимостном соотношении), что соответствует общероссийским тенденциям развития госпитального рынка ПЛП. Наибольшая часть денежных средств среди АА пришлась на закупку МНН рисперидона и палиперидона. Ассортиментные позиции-лидеры в стоимостном объеме закупок АА: Рисполепт Конста пор. д/ин 37,5 мг и 50 мг N1 фл. В натуральном объеме закупок с учетом АТС/DDD-метода «установочных суточных доз» ТА имели большую долю, чем АА, т.к. ТА преобладают в назначениях при купировании острой фазы психических заболеваний в условиях стационара.

В четвертой главе представлены результаты фармакоэкономического анализа применения ПЛП у пациентов с шизофренией (региональный аспект).

Для выявления региональных особенностей терапии Ш проведено ретроспективное исследование применения антипсихотических препаратов в лечении Ш. Анализу подверглись выкопировки 1528 историй болезни пациентов с диагнозом Ш, получавших лечение в КГБУЗ «ККПБ» в 2014 году. Составлен региональный «портрет» больного с диагнозом «шизофрения»: мужчина в возрасте 30-39 лет (трудоспособного возраста) с уточненным диагнозом параноидная шизофрения (непрерывный тип течения), житель г. Хабаровска, инвалид, находящийся под опекой членов семьи, что помимо медицинских затрат, определяет социально-экономическую значимость заболевания в регионе.

Для определения соответствия проводимой врачами региона фармакотерапии Ш существующим стандартам лечения проведено анкетирование врачей-психиатров (n=92). Выявлено, что наиболее часто назначаемой группой препаратов в лечении шизофрении являются нейролептики (таблица 7); при этом основным фактором, определяющим выбор врачей в назначении нейролептиков, является эффективность проводимой фармакотерапии и первый психотический эпизод с благоприятным прогнозом развития заболевания.

Таблица 7 - Ранжирование фармакотерапевтических групп ПЛП по частоте назначения при лечении шизофрении

Фармакотерапевтические группы ПЛП	Средний балл
Нейролептики (антипсихотики)	1,09±0,06
Анксиолитики	2,77±0,19
Антидепрессанты	2,77±0,19
Нормотимики	2,49±0,15
Ноотропы	3,93±0,22

По мнению респондентов, частота назначения АА и комплаентность пациентов их принимающих выше, чем ТА. Наиболее распространенным общим побочным эффектом ТА и АА отмечены экстрапирамидные расстройства. Наиболее назначаемым МНН атипичных антипсихотиков при лечении шизофрении является рисперидон, что обусловлено его эффективностью, врачебным опытом применения, наличием препарата в перечне ЖНВЛП и диапазону стоимости (рисунок 2).

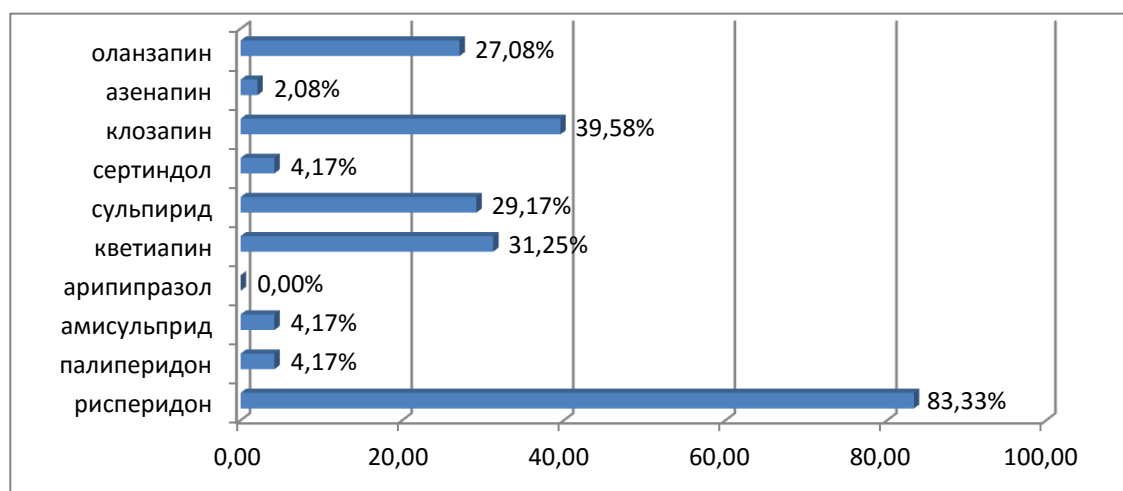


Рисунок 2 - Наиболее назначаемые респондентами МНН атипичных антипсихотиков при лечении шизофрении

Для оптимизации лекарственного обеспечения больных Ш в Хабаровском крае была разработана региональная фармакоэкономическая модель, базирующаяся на методе Марковского моделирования, в которой в качестве базовых и дополнительных параметров использовались региональные статистические данные за 2014 год. В качестве референтного ТА был выбран галоперидол, в качестве препаратов сравнения были включены следующие АА: рисперидон, кветиапин, сульпирид (препараты из перечня ЖНВЛП и льготного отпуска по ФП и РП); оланзапин (препарат из перечня ЖНВЛП, РП, но, не включенный в ФП); палиперидон (препарат из РП), а также амисульприд и арипипразол (как препараты, имеющие значительное представительство на региональном розничном и госпитальном фармацевтическом рынке ПЛП). В качестве критерия оценки эффективности различных схем терапии был выбран

показатель стоимости «дня без болезни». В гипотетической когорте больных с шизофренией (1000 человек) моделировалось число пациентов, требующих госпитализации, и число пациентов вне рецидива. Для каждой схемы терапии ТА (галоперидолом) и АА (7 препаратов выбора) учитывали затраты на пациентов в стабильном состоянии и в состоянии рецидива (госпитализации) (рисунок 3). Длительность моделируемого цикла составляет 1 год.

Пациент с хронической формой шизофрении					
Типичные антипсихотики			Атипичные антипсихотики		
Стабильное состояние		Обострение заболевания	Стабильное состояние		Обострение заболевания
Затраты на диспансерную помощь		Затраты на стационарную помощь	Затраты на диспансерную помощь		Затраты на стационарную помощь
Затраты на фармакотерапию= ТА+корректор		Затраты на диспансерную помощь	Затраты на фармакотерапию= АА+корректор		Затраты на диспансерную помощь
		Затраты на фармакотерапию= ТА+корректор			Затраты на фармакотерапию= АА+корректор

Рисунок 3 - Модель определения затрат для терапии пациентов с шизофренией

Базовые параметры модели определялись на основании общероссийских и региональных статистических данных за 2014 год: стоимость 1 амбулаторно-поликлинического посещения психиатрического диспансера КГБУЗ «ККПБ» МЗ ХК составила 790 руб., стоимость 1 койко-дня в психиатрическом стационаре КГБУЗ «ККПБ» МЗ ХК – 1413 руб., среднее число диспансерных посещений на 1 пациента с шизофренией в год – 9,50. Далее рассчитывались показатели госпитализируемой заболеваемости, общей длительности госпитализации в год, длительность «безрецидивного» периода в зависимости от выбранной схемы терапии (таблица 8).

Таблица 8 - Значения базовых параметров модели

Параметры модели	Схемы терапии	
	ТА	АА
Показатели госпитализированной заболеваемости, %	43,72	25,75
Длительность госпитализации, день/1 пациента	96,1	73,3
Длительность периода без рецидива, число дней вне болезни	268,9	291,7

Суммарные прямые медицинские расходы включали расходы на фармакотерапию, диспансерные посещения и оказание стационарной помощи при обострении Ш. Установочные суточные дозы препаратов (DDD) определялись по рекомендациям ВОЗ. В качестве корректора экстрапирамидных расстройств был выбран тригексифенидил (циклодол) с частотой назначения при лечении ТА –

69,8%, АА – 33,5%. Цены на ПЛП определялись по прайс-листам региональных дистрибьютеров первоначально как максимальные за 2014 г. (таблица 9), далее был проведён сравнительный анализ с учётом минимальных цен за 2014 г. Наименьшая стоимость дня «вне болезни» определена для рисперидона 166,41 руб. Анализ чувствительности модели: при увеличении стоимости рисперидона на 42,54% (для максимальных цен) и 126,42% (для минимальных цен) сохраняется его преимущество в сравнении с сульпиридом и кветиапином соответственно.

Таблица 9 - Стоимость пребывания пациента с шизофренией в стабильном состоянии

Для максимальных цен на ПЛП		Для минимальных цен на ПЛП	
МНН	Стоимость дня «вне болезни», руб./день	МНН	Стоимость дня «вне болезни», руб./день
Рисперидон	166,41	Рисперидон	104,22
Сульпирид	195,06	Кветиапин	110,92
Галоперидол	208,31	Оланзапин	114,42
Арипипразол	222,81	Сульпирид	122,92
Оланзапин	252,96	Галоперидол	207,06
Амисульприд	311,06	Арипипразол	205,42
Кветиапин	455,06	Амисульприд	282,92
Палиперидон	482,82	Палиперидон	482,68

Проведённый анализ «влияние на бюджет» учитывал разность эффекта влияния на бюджет региона различных схем фармакотерапии:

$$BIA = S(1) - S(2),$$

где: BIA – результат анализа «влияние на бюджет» (руб.); S(1) и S(2) – эффекты влияния на бюджет от применения альтернативных схем терапии (руб.). Для анализа «влияние на бюджет» рассчитывались прямые и косвенные затраты (потери ВРП вследствие временной нетрудоспособности, расходы на оплату больничных листов). При этом наименьшие общие потери краевого бюджета в когорте 1000 пациентов с Ш в год определены также для рисперидона.

Разница в стоимости терапии рисперидоном и референтной терапии галоперидолом составила 64 605 776,84 руб. в год на 1000 пациентов.

С учётом коэффициента дисконтирования 3% и горизонтом моделирования 5 лет экономическая эффективность терапии рисперидоном в сравнении с галоперидолом составит 304 219 933,68 руб. в когорте 1 000 пациентов.

Таким образом, дополнительно проведенный анализ «влияние на бюджет» региона с учётом особенностей развития Хабаровского края подтвердил экономические преимущества терапии рисперидоном среди атипичных антипсихотических препаратов.

Разработанная модель оптимизации лекарственного обеспечения больных шизофренией на региональном уровне представлена на рисунке 4.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЫВОДЫ

1. В Хабаровском крае шизофрения является одним из самых распространённых и дорогостоящих психических заболеваний, приводящих к инвалидизации населения: показатель общей заболеваемости шизофренией в Хабаровском крае в 2014 г. составил 386,4 на 100 000 населения (14,70% от всех психических больных); доля инвалидов в структуре общей инвалидности по психическим заболеваниям 32,54%, доля инвалидов с «рабочей» III группой 14,94%; показатель регоспитализации 36,4%.

2. По данным ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования (анализ 1528 историй болезни пациентов с шизофренией за 2014 год) региональный «портрет» больного с диагнозом «шизофрения» имеет вид: мужчина в возрасте 30-39 лет (трудоспособного возраста) с уточненным диагнозом параноидная шизофрения (непрерывный тип течения), житель г. Хабаровска, инвалид, находящийся под опекой членов семьи, что помимо медицинских затрат, определяет социально-экономическую значимость и не прямые (косвенные) затраты на лечение заболевания в Хабаровском крае.
3. Отсутствие разработанных и утвержденных «амбулаторных» и «стационарных» федеральных стандартов для больных Ш и рекомендательный характер краевых стандартов в Хабаровском крае приводит к организации фармакотерапии шизофрении препаратами из перечня лекарственных препаратов для льготного лекарственного обеспечения населения.
4. По результатам проведенных экспертных оценок и фармакоэпидемиологического исследования структуры врачебных назначений установлено, что основным фактором, определяющим выбор врачей региона в назначении нейролептиков при лечении шизофрении, является эффективность проводимой фармакотерапии (79,17% ответов респондентов) и первый психотический эпизод с благоприятным прогнозом развития заболевания (72,92% ответов респондентов). По мнению психиатров, главным атипичным антипсихотиком, удовлетворяющим этим требованиям, является рисперидон (83,33% ответов респондентов).
5. В результате проведенного маркетингового анализа было выявлено, что в Хабаровском крае на розничном фармацевтическом рынке наибольшая доля потребления в стоимостном выражении среди нейролептиков приходится на препараты атипичного нейролептика рисперидона. Рисперидон занимает 1-е место в стоимостном выражении: в централизованных закупках нейролептиков в системе ОНЛС в Хабаровском крае (74,07%); в льготном отпуске нейролептиков (89,60%); в структуре поставок нейролептиков в психиатрические стационары края (25,81%).
6. Проведенный фармакоэкономический анализ на основе Марковского моделирования и анализ «влияние на бюджет» доказали экономические преимущества терапии рисперидоном среди атипичных антипсихотиков как в максимальном, так и в минимальном ценовых диапазонах в когорте пациентов с диагнозом шизофрения. Разница влияния на бюджет здравоохранения Хабаровского края терапии рисперидоном и референтной терапии галоперидолом составила 64 605 776,84 рублей в год на 1000 пациентов. С учетом коэффициента дисконтирования 3% и горизонтом моделирования 5 лет экономическая эффективность терапии рисперидоном в сравнении с галоперидолом составит 304 219 933,68 рублей в когорте 1000 пациентов.

7. Разработаны практические рекомендации по формированию оптимального ассортимента и определению потребности в психотропных препаратах для лечения шизофрении на краткосрочный период (1 год) и временной горизонт 5 лет.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В образовательные программы для специалистов здравоохранения Хабаровского края (врачей-психиатров, провизоров, фармацевтов) включить данные о структуре регионального фармацевтического рынка ПЛП (розничного, госпитального), льготном отпуске ПЛП и нормативно-правовых документах, определяющих обращение ПЛП в регионе.
2. Врачам-психиатрам при выборе оптимального антипсихотика в лечении Ш руководствоваться эффективностью проводимой фармакотерапии, первым психотическим эпизодом с благоприятным прогнозом развития заболевания с учетом развития побочных эффектов терапии. Сегодня среди атипичных антипсихотиков при лечении шизофрении препаратом первого выбора является рисперидон, что обусловлено его эффективностью, врачебным опытом применения, наличием препарата в перечне ЖНВЛП, диапазону стоимости.
3. Врачам-психиатрам скорректировать рецептурные назначения, а фармацевтическим работникам обосновать свои рекомендации определенных торговых наименований ПЛП исходя из покупательской способности каждого конкретного пациента и «истинной» курсовой стоимости лечения препаратом, определенной на основе метода «установочных суточных доз».
4. Фармацевтическим дистрибьюторам формировать свой «ассортиментный портфель» ПЛП, учитывая коэффициенты широты, полноты, глубины, а также результаты ABC-, XYZ-, VEN-анализов. Скорректировать свои аукционные предложения на основе выделения наиболее и наименее «затратных» МНН и ассортиментных позиций ПЛП. Учитывать общероссийские тенденции развития госпитального и розничного фармацевтического рынка ПЛП: увеличение реализации атипичных антипсихотиков в стоимостном и натуральном выражении.
5. Организациям, осуществляющим электронные торги, обеспечить их доступность и открытость. Упорядочить перечни препаратов разыгрываемых лотов ПЛП по фармакотерапевтическим группам. Развивать систему контроля качества лекарственного обеспечения населения.
6. Аптекам психиатрических больниц для определения приоритетных направлений и оптимизации закупочной политики использовать данные ABC – анализа. Формировать заявки на ПЛП исходя из рассчитанных значений «установочных суточных доз» конкретных ПЛП. Организовать закупку ПЛП через проведение аукционов и котировок.

7. При внедрении на фармацевтический рынок Хабаровского края новых антипсихотических препаратов (или торговых наименований уже поставляемых МНН) с последующим их введением в программы льготного отпуска проводить фармакоэкономические исследования на основе методов «затраты-эффективность» и «влияние на бюджет» с учетом региональных особенностей.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ПРОБЛЕМЫ

Оптимизация разработанной фармакоэкономической модели лекарственного обеспечения больных шизофренией с учетом стоимости не только одного побочного эффекта терапии антипсихотическими препаратами (экстрапирамидных расстройств с корректором тригексифенидилом), но и с учетом стоимости других возможных побочных эффектов фармакотерапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

Публикации в журналах, рекомендованных ВАК Минобразования РФ

1. К.В. Ветрова (Крот), С.Ю. Мешалкина, Е.В. Слободенюк, О.П. Гнатюк. Сегментирование фармацевтического рынка психотропных лекарственных препаратов на территории Хабаровского края//Вестник Росздравнадзора. - 2013. - №5. - С. 40-44.
2. К.В. Крот, С.Ю. Мешалкина, Е.В. Слободенюк. Фармакоэкономический анализ регионального фармацевтического рынка психотропных лекарственных препаратов// Дальневосточный медицинский журнал. - 2013.-№ 4.- С.68-71.
3. К.В. Крот, С.Ю. Мешалкина, Е.В. Слободенюк. Фармакоэкономический подход к анализу ассортимента психотропных лекарственных препаратов в Хабаровском крае//Современная наука: актуальные проблемы и пути их решения.- 2014.-№8.- С.30-36.
4. К.В. Крот, С.Ю. Мешалкина, Е.В. Слободенюк, О.П. Гнатюк. Комплексный подход к анализу льготного лекарственного обеспечения больных шизофренией в г. Хабаровске // Вестник Росздравнадзора. - 2016. - №5. - С. 168-174.
5. К.В. Крот, С.Ю. Мешалкина, Е.В. Слободенюк. Социально-экономическая значимость психических расстройств: региональные аспекты// Дальневосточный медицинский журнал. -2016. -№1. – С.91-96.
6. К.В. Крот, С.Ю. Мешалкина, Е.В. Слободенюк. Сравнительный фармакоэкономический анализ лекарственной терапии пациентов с шизофренией//Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. -№1. – С.62-67.
7. К.В. Крот, Е.В. Слободенюк, С.Ю. Мешалкина. Анализ «влияния на бюджет» современных препаратов для лечения шизофрении: региональные аспекты//Качественная клиническая практика. – 2016. -№1. – С.34-40.
8. К.В. Крот, Г.Ф. Ракицкий, С.Ю. Мешалкина, Е.В. Слободенюк. Анализ структуры поставок лекарственных препаратов в психиатрический стационар г.

Хабаровска//Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2016. - №7. – С.29-36.

Научные статьи в иных изданиях

1. Ветрова (Крот) К.В. Маркетинговые исследования рынка лекарственных средств, применяемых в психиатрии//Актуальные вопросы современной медицины: Материалы 65-й итоговой научной конференции студентов. - Хабаровск: Издательство ГОУ ВПО ДВГМУ Росздрава.- 2008. – С. 78-79.
2. Ветрова (Крот) К.В. Фармакоэкономические методы в оценке регионального рынка лекарственных средств, применяемых в психиатрии//Актуальные вопросы современной медицины: Материалы 66-й итоговой научной конференции студентов. - Хабаровск: Издательство ГОУ ВПО ДВГМУ Росздрава. - 2009. – С. 96-98.
3. Ветрова (Крот) К.В. Комплексный подход к исследованию регионального рынка лекарственных средств, применяемых в психиатрии Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. / под ред. М.В. Гаврилина. – Пятигорск: Пятигорская ГФА.- 2009. – Вып. 64. – С. 547-549.
4. К.В. Крот, С.Ю. Мешалкина, Е.В. Слободенюк. Анализ проведения аукционов на поставки психотропных лекарственных препаратов в Приморском крае//Мат. междунар. НПК «Современное состояние и перспективы фармацевтического образования и науки для повышения кадрового потенциала дальневосточного региона», Хабаровск: Издательство ГОУ ВПО ДВГМУ. - 2013.- С.45-47.
5. С.Ю. Мешалкина, Е.В. Слободенюк, К.В. Крот. Анализ функционирования системы централизованных закупок психотропных лекарственных препаратов в системе ОНЛС в Хабаровском крае//Теоретические и прикладные исследования в области естественных и гуманитарных наук: мат конф-Проконьевск.-2013.-С. 61-67.
6. К.В. Крот, С.Ю. Мешалкина, Е.В. Слободенюк Анализ рынка антипсихотиков в системе ОНЛС в Хабаровском крае//Мат. конф. «НПК «Наука и образование: векторы развития», г. Чебоксары.- 2013.- С. 845-848.
7. Крот К.В., Мешалкина С.Ю., Слободенюк Е.В. Фармакоэкономические и фармакоэпидемиологические подходы к анализу ассортимента психотропных лекарственных препаратов в Хабаровском крае// Теоретические и прикладные исследования в области естественных и гуманитарных наук: Всерос. науч.- практ. конф, г. Проконьевск.- 2014.-С. 69-78.
8. Крот К.В., Мешалкина С.Ю. Слободенюк Е.В. Анализ ассортимента психотропных лекарственных препаратов на основе методов фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Хабаровском крае// Наука в современном информационном обществе: мат. III международной науч-практ. конф., North Charleston, USA.-2014.- с 147-150.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

DDD – Defined daily doses (установленные суточные дозы)

АА – Атипичные антипсихотики

ВРП – Валовой региональный продукт

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ДФО - Дальневосточный федеральный округ

ЖНВЛП – Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

ЛП – Лекарственные препараты

МНН - Международное непатентованное наименование

ОНЛС – Обеспечение необходимыми лекарственными средствами

ПЛП - Психотропные лекарственные препараты

РП – Региональная программа

РФ - Российская Федерация

ССЛР – Средняя стоимость льготного рецепта

ТА – Типичные антипсихотики

ФП – Федеральная программа

Ш – Шизофрения

Крот

Ксения Вадимовна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
ШИЗОФРЕНИЕЙ: РЕГИОНАЛЬНЫЕ
ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата фармацевтических наук

Подписано в печать __.__. 201_ г.

Формат 60x84/16. Печать офсетная Усл. -печ. л. __.

Усл. изд. л. __ Тираж 100 экз. Заказ __

Отпечатано в типографии