



МОЗ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО

**«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»**

(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)

вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05

e-mail: dec@dec.gov.ua www.dec.gov.ua код ЄДРПОУ 20015794

№ _____

На № _____ від _____

Висновок

**уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій за
скороченою процедурою: альбумін**

Державна оцінка медичних технологій за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України проведена уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМ України від 23.12.2020 №1300 та складається з аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки та впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних з відкритих джерел інформації. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою має рекомендаційний характер. Дані надані у висновку актуальні станом на дату його підготовки.

**1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою заявленого лікарського засобу:
18.03.2022**

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

Станом на 18.03.2022 р. в Державному реєстрі лікарських засобів альбумін (Albumin), розчин для інфузій, представлений такими торговельними найменуваннями:

1) найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника та назва виробника лікарського засобу:

Альбумін для лікування пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки (зокрема викликаного унаслідок вірусних гепатитів) для підтримання об'єму циркуляції крові і при необхідності застосування колоїдів, 18.03.2022

АЛЬБУВЕН, розчин для інфузій, 10 % та 20%, по 50 мл, 100 мл у флаконі. Виробник: ТОВ "БІОФАРМА ПЛАЗМА" (виробництво, первинне пакування; виробництво, первинне та вторинне пакування, контроль якості, випуск серій), Україна. Заявник: ТОВ "БІОФАРМА ПЛАЗМА", Україна.

АЛЬБУМІН ЛЮДИНИ 200 Г/Л, розчин для інфузій, 200 г/л; по 50 мл або по 100 мл розчину у пляшці. Виробник: Кедріон С.п.А., Італія. Заявник: Кедріон С.п.А., Італія.

ФЛЕКСБУМІН, розчин для інфузій, 200 г/л; по 50 мл (№ 1 та № 24) або 100 мл (№ 1 та № 12). Виробник: Баксалта ЮС Інк., США, Бакстер АГ, Австрія. Заявник: Баксалта Інновейшнз ГмбХ, Австрія.

АЛЬБУНОРМ 20 %, розчин для інфузій, 200 г/л; **АЛЬБУНОРМ 25 %**, розчин для інфузій, 250 г/л; **АЛЬБУНОРМ 5 %**, розчин для інфузій 5 % (50 г/л). Виробник: Октафарма Фармацевтика Продуктіонсгес. м.б.Х. (виробник, відповідальний за виробництво in-bulk, первинну упаковку, контроль якості, вторинну упаковку, візуальна інспекція, маркування, випуск серії), Австрія; Октафарма АБ (виробник, відповідальний за виробництво in-bulk, первинну упаковку, контроль якості, випуск серії), Швеція; Октафарма (виробник, відповідальний за виробництво in-bulk, первинну упаковку, контроль якості, випуск серії), Франція; Октафарма Продуктіонсгеселшафт Дойчланд мбХ (виробник, відповідальний за виробництво in-bulk, первинну упаковку, контроль якості, випуск серії), Німеччина; Октафарма Дессау ГмбХ (виробник, відповідальний за візуальний контроль, маркування та вторинну упаковку), Німеччина. Заявник: Октафарма Фармацевтика Продуктіонсгес. м.б.Х., Австрія.

ФЛЕКСБУМІН, розчин для інфузій, 200 г/л, по 50 мл (№ 1 та № 24) або 100 мл (№ 1 та № 12). Виробник: Бакстер АГ (контроль якості, випуск серії), Австрія; Баксалта ЮС Інк.(стерильне наповнення, остаточна пастеризація, первинне та вторинне пакування; виробництво нерозфасованої продукції, термообробка), США. Заявник: Бакстер АГ, Австрія.

АЛЬБУРЕКС®, розчин для інфузій, 20 % по 50 мл або 100 мл у флаконі. Виробник: ЦСЛ Берінг АГ (виробництво нерозфасованої продукції, первинне пакування, контроль якості, випуск серії; первинне пакування (маркування), вторинне пакування), Швейцарія; ЦСЛ Берінг Л.Л.С. (виробництво за повним циклом), США. Заявник: ЦСЛ Берінг АГ, Швейцарія.

Державну оцінку медичних технологій (далі - ОМТ) проведено за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України (листи від 31.12.2021 № 24-04/39384/2-21 та від 22.02.2022 № 24-04/5231/2-22), відповідно до звернень до МОЗ України ТОВ «БІОФАРМА ПЛАЗМА» та ГО «Всеукраїнська асоціація донорів України» щодо розгляду питання стосовно включення лікарського засобу за міжнародною непатентованою назвою альбумін (Albumin), розчин для інфузій, до Національного переліку основних лікарських засобів (далі –

Альбумін для лікування пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки (зокрема викликаного наслідком вірусних гепатитів) для підтримання об'єму циркуляції крові і при необхідності застосування колоїдів, 18.03.2022

Національний перелік) з метою забезпечення доступу пацієнтів до необхідних лікарських засобів для надання медичної допомоги в закладах охорони здоров'я.

2) торговельна назва лікарського засобу:

АЛЬБУВЕН, АЛЬБУМІН ЛЮДИНИ 200 Г/Л, ФЛЕКСБУМІН, АЛЬБУНОРМ, ФЛЕКСБУМІН, АЛЬБУРЕКС.

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування: Albumin (альбумін)

4) склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини): 1 мл препарату містить альбуміну людини 100 мг або 200 мг

5) форма випуску: розчин для інфузій, 10 % по 50 мл, 100 мл у флаконі, по 1 флакону у пачці з картону та розчин для інфузій, 20 % по 50 мл, 100 мл у флаконі; по 1 флакону у пачці з картону.

6) спосіб застосування лікарського засобу: Альбумін людини 10 % або 20% можна вводити безпосередньо внутрішньовенно або розводити ізотонічним розчином (наприклад, 5 % розчином глюкози або 0,9 % розчином натрію хлориду). Концентрацію препарату альбуміну, дозування та швидкість інфузії необхідно підбирати залежно від індивідуальних потреб пацієнта. Необхідна доза залежить від маси тіла пацієнта, ступеня тяжкості травми або хвороби, від ступеня втрати рідини та протеїну.

7) інформація про наявність державної реєстрації лікарського засобу в Україні:

АЛЬБУВЕН, реєстраційні посвідчення UA/15875/01/01, UA/15875/01/02;

АЛЬБУМІН ЛЮДИНИ 200 г/л, реєстраційне посвідчення UA/15876/01/01;

ФЛЕКСБУМІН, реєстраційне посвідчення UA/16283/01/01, UA/18128/01/01;

АЛЬБУНОРМ, реєстраційні посвідчення UA/17703/01/01, UA/17703/01/02, UA/17703/01/03;

ФЛЕКСБУМІН, реєстраційне посвідчення UA/18128/01/01;

АЛЬБУРЕКС®, реєстраційне посвідчення UA/18876/01/01.

8) фармакологічна дія лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією: Альбумін людини кількісно становить більше половини усього протеїну плазми крові і приблизно 10 % загальної кількості протеїну, синтезованого печінкою. Альбумін має відповідний гіперонкотичний ефект. Найважливіша фізіологічна функція альбуміну — це участь в онкотичному тиску крові та її транспортних функціях. Альбумін стабілізує циркулюючий об'єм крові і є носієм гормонів, ензимів, лікарських засобів та токсинів.

Фармакотерапевтична група: Кров і споріднені препарати. Кровозамінники та білкові фракції плазми крові. Альбумін.

Код АТХ В05А А01.

9) показання до медичного застосування, за яким подавалася заява:

Державна ОМТ проводилася за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України, що не передбачало подання заяви. В додатковому уточнюючому листі зверненні МОЗ України (від 22.02.2022 № 24-04/5231/2-22) зазначене наступне показання: лікування пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки (зокрема викликаного внаслідок вірусних гепатитів) для підтримання об'єму циркуляції крові і при необхідності застосування колоїдів.

10) показання до медичного застосування відповідно до інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ, за наявності державної реєстрації лікарського засобу в Україні:

Відновлення і підтримання об'єму циркуляції крові при проявах недостатності об'єму і необхідності застосування колоїдів.

Застосування альбуміну або штучного колоїду залежить від індивідуальної клінічної ситуації для кожного пацієнта згідно з офіційними рекомендаціями.

11) інформація про наявність показань до медичного застосування лікарського засобу для використання під час надання медичної допомоги при станах, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я:

У зверненні МОЗ (лист від 31.12.2021 № 24-04/39384/2-21) зазначено, що відповідно до пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМ України від 23.12.2020 №1300 (далі - Порядок), підставами для проведення державної ОМТ за скороченою процедурою є наявність потреби у лікарському засобі для використання під час надання медичної допомоги за станів, визначених у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я, зокрема для підвищення доступності основних (необхідних) лікарських засобів.

Показанням, що розглядається, є лікування пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки (зокрема викликаного внаслідок вірусних гепатитів) для підтримання об'єму циркуляції крові і при необхідності застосування колоїдів. Цироз печінки не включено до Пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я відповідно до наказу МОЗ України від 26.07.2019 №1708 "Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки", водночас, віднесено вірусні гепатити В та С, що є однією з причин виникнення цирозу печінки.

3. Висновок уповноваженого органу щодо результатів порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат на лікарський засіб та аналізу впливу на показники бюджету

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

Відповідно інформації, що міститься у додаткових матеріалах звернення МОЗ України, цироз печінки відноситься до десяти захворювань, які є найчастішими причинами смерті у країнах Заходу. За даними ВООЗ у 2002 році у світі від цирозу печінки померло 786 000 чоловік (в середньому 12,6 на 100 000 населення). В Україні смертність від цирозу зростає. Лише за один 2004 рік на 15%. Крім того спостерігається збільшення поширеності та захворюваності у період 1997-2005 рр. відповідно на 35,3 % та 93,3% і у 2005 році становили: поширеність – 128,3; захворюваність – 31,5 на 100 тис. дорослого населення. Серед захворювань, які на сьогодні найчастіше зумовлюють розвиток цирозу, можна виділити алкогольний стеатогепатит, неалкогольний стеатогепатит та вірусний гепатит С. Вагомим аргументом на користь актуальності вивчення даної патології є факт зростання чисельності хворих, особливо на неалкогольний стеатогепатит та вірусний гепатит С, яке відмічається у багатьох регіонах, включаючи Україну.

Також у додаткових матеріалах звернення МОЗ України зазначено, що поширеність цирозу печінки серед населення України становить близько 1%. Розвиток асцити пов'язаний зі зниження 5-річної виживаності з 80% до 30%, що частково пов'язане зі схильністю пацієнтів з асцитом до додаткових ускладнень, таких як бактеріальні інфекції, порушення електролітного балансу, гепаторенальний синдром з натрієвим дисбалансом і, як наслідок, подальше погіршення клінічної картини. Кількість пацієнтів з асцитом становить 17 % від загальної кількості пацієнтів з цирозом печінки, поширеність якого складає 1% від населення України. Станом на липень 2020 року в Україні чисельність населення становило 41,762 млн людей відповідно до даних Державної служби статистики України. Відповідно 1% з них має цироз, що становить 417 620 осіб, а 17% з них має ускладнення таке як асцит, що дорівнює 70 995 людей. 10% пацієнтів буде мати рефрактерний асцит, тому цільова популяція пацієнтів з цирозом печінки, що потребуватимуть застосування альбуміну складає орієнтовно 7 000 пацієнтів.

Згідно верифікаційного аналізу даних Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME)¹ в Україні у 2019 році захворюваність на цироз будь-якої етіології та інші хронічні захворювання печінки становить 14 401 осіб, з них викликані гепатитом В - 1 911 осіб, гепатитом С - 2 270 осіб, вживанням алкоголю - 4 248 осіб, неалкогольною жировою хворобою печінки - 788 осіб, викликані іншими причинами - 5 182 осіб. Поширеність цирозу будь-якої етіології та інших хронічних захворювань печінки становить 9 378 136 осіб, з них викликані гепатитом В - 572 973 осіб, гепатитом С - 1 189 648 осіб, вживанням

¹<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>

Альбумін для лікування пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки (зокрема викликаного унаслідок вірусних гепатитів) для підтримання об'єму циркуляції крові і при необхідності застосування колоїдів, 18.03.2022

алкоголю - 243 428 осіб, неалкогольною жирною хворобою печінки - 7 254 851 осіб, викликані іншими причинами - 117 233 осіб.

2) дані щодо достовірності результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу. Опис (представлення) зазначених результатів

З метою аналізу рекомендацій щодо застосування альбуміну у пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки (зокрема викликаного внаслідок вірусних гепатитів) для підтримання об'єму циркуляції крові і при необхідності застосування колоїдів проведено пошук третинних джерел щодо доказових даних у галузевих стандартах у сфері охорони здоров'я України, на сайтах міжнародних профільних організацій, у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database, враховуючи інформацію з додаткових матеріалів до звернення МОЗ України та знайдено наступну інформацію.

Щодо галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України, розчин альбуміну людини (АТХ код B05AA01) включено до тринадцятого випуску Державного формуляру лікарських засобів², затвердженого наказом МОЗ України від 22.04.2021 № 792 в 10 розділ «АНЕСТЕЗІОЛОГІЯ ТА РЕАНІМАТОЛОГІЯ. ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ» за показанням: відновлення та підтримка об'єму циркулюючої крові при наявному дефіциті об'єму^{БНФ} та якщо показане застосування колоїду; застосування альбуміну або штучного колоїду залежатиме від клінічного стану пацієнта згідно з офіційними рекомендаціями.

В Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги³ відсутній уніфікований клінічний протокол медичної допомоги при цирозі печінки, розроблений за Методикою розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 року № 751, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2004/22316.

Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на цироз печінки, затверджений наказом МОЗ України від 13.06.2005 № 271, є застарілим та не містить рекомендацій щодо застосування альбуміну.

Щодо міжнародних клінічних настанов та настанов наукових товариств інших країн знайдено наступні рекомендації:

1. Настанова 00215 на засадах доказової медицини, створена DUODECIM Medical Publications, Ltd. «Цироз печінки», дата останнього оновлення 19.02.2018⁴.

²<https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-22042021--792-pro-zatverdzhennja-trinadcatogo-vipusku-derzhavnogo-formuljara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennja-jogo-dostupnosti>

³https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

⁴<https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3105>

Часто причиною розвитку печінкової недостатності є ускладнення цирозу (кровотеча, інфекція, гіповолемія з інших причин), виявлення та лікування яких важливе разом із лікуванням специфічних симптомів печінкової недостатності.

У випадку **асцит**у, рекомендовано:

- обмеження солі (1-3 г натрію щоденно; 1 г натрію = 2,5 г кухонної солі);
- спіронолактон 50-400(600) мг щоденно;
- за потребою спіронолактон можна комбінувати із петльовим діуретиком (наприклад, фуросемід 20-80 мг щоденно);
- зазвичай потреби в обмеженні споживання води немає; іноді це рекомендується при вираженій гіпонатріємії;
- слід уникати дуже швидкої втрати маси тіла (>0,5 кг за добу за відсутності периферичних набряків);
- інгібітори простагландину (нестероїдні протизапальні засоби) можуть знижувати функцію нирок;
- у випадку резистентного асцити навіть великий лапароцентез (5-10 літрів протягом 6-8 годин) безпечний за умови інфузії 6-8 г альбуміну на кожний вилучений літр асцитичної рідини;
- рефрактерний асцит можна розглядати як показання до трансплантації печінки.

При **гепаторенальному синдромі (ГРС)** рекомендовано:

- припинити прийом нефротоксичних ліків;
- адекватна інфузійна терапія, корекція гіповолемії та електролітних порушень.

Патологічний стан розцінюється як ГРС за наявності розвитку рефрактерного асцити, що призводить до зниження функції нирок до рівня, коли немає реакції навіть на коригування гіповолемії альбуміном:

- ГРС 1: швидкий розвиток ниркової недостатності, асоційований із гострою печінковою недостатністю (в тому числі при цирозі); несприятливий прогноз (декілька тижнів), летальність складає 80-100%;
- ГРС 2: ниркова недостатність у пацієнта із печінковою недостатністю розвивається повільніше; без трансплантації печінки 75% пацієнтів помирає протягом одного року.

Лікування:

- корекція гіповолемії, інфузійна терапія, альбумін внутрішньовенно, дренажування асцити;
- терліпресин та альбумін внутрішньовенно;
- іноді — використання апарату “штучна нирка”.

2. Рекомендації Британського товариства гастроентерології у співпраці з Британською асоціацією з вивчення печінки щодо лікування асцити при цирозі печінки - Guidelines on the management of ascites in cirrhosis (The British

Society of Gastroenterology in collaboration with British Association for the Study of the Liver, Aithal GP, Palaniyappan N, China L, et al. **2020**, doi:10.1136/ gutjnl-2020-321790)⁵.

Метою цього керівництва є огляд та узагальнення доказів, які керують клінічною діагностикою та лікуванням асцити у пацієнтів з цирозом.

Використання розчину альбуміну людини при асциті:

- альбумін (у вигляді 20% або 25% розчину) слід ввести після завершення парацентезу >5 л у дозі 8 г альбуміну/л видаленої рідини (якість доказів: висока; рекомендація: сильна);

- альбумін (у вигляді 20% або 25% розчину) можна розглядати після парацентезу <5 л у дозі 8 г альбуміну/л асцити, видаленого у пацієнтів із загостренням хронічної печінкової недостатності або високим ризиком гострого ураження нирок після парацентезу (якість доказів: низька; рекомендація: слабка);

- пацієнтам із спонтанним бактеріальним перитонітом та підвищеним вмістом креатиніну в сироватці крові або підвищенням рівня креатиніну в сироватці крові рекомендується інфузія 1,5 г альбуміну/кг протягом 6 годин після встановлення діагнозу, а потім 1 г/кг на 3 день (якість доказів: низька; рекомендація: слабка).

Слід оцінити економічну ефективність тривалого застосування альбуміну пацієнтам з декомпенсованим цирозом та асцитом.

3. Клінічні рекомендації Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL) з лікування асцити, спонтанного бактеріального перитоніту та гепаторенального синдрому при цирозі печінки (EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis, European Association for the Study of the Liver, 2010)⁶.

Асцит є найпоширенішим ускладненням цирозу, і приблизно у 60% пацієнтів із компенсованим цирозом протягом 10 років розвивається асцит. Приблизно у 75% пацієнтів у Західній Європі чи США цироз є основною причиною асцити. У інших пацієнтів асцит викликаний злоякісною пухлиною, серцевою недостатністю, туберкульозом, захворюванням підшлункової залози або іншими причинами.

Пацієнти з цирозом печінки і асцитом мають високий ризик інших ускладнень захворювання печінки, включаючи рефрактерний асцит, спонтанний бактеріальний перитоніт, гіпонатріємію або ГРС. Відсутність цих ускладнень, пов'язаних з асцитом, кваліфікує асцит як неускладнений.

Рекомендації:

⁵<https://gut.bmj.com/content/70/1/9>

⁶[https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(10\)00478-2/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(10)00478-2/fulltext)

1) Важливо виміряти загальну концентрацію білка при асциті, оскільки у пацієнтів з концентрацією білка менше 15 г/л в асцитичній рідині підвищується ризик розвитку спонтанного бактеріального перитоніту (рівень А1) і вони можуть отримати користь від антибіотикопрфілактики (рівень А1).

2) Оскільки розвиток асциту 2 або 3 ступеня у пацієнтів з цирозом печінки асоціюється зі зниженням виживаності, трансплантацію печінки слід розглядати як потенційний варіант лікування (рівень В1).

3) Пацієнти з першим епізодом асциту 2 ступеня (помірної тяжкості) повинні отримувати антагоніст альдостерону, такий як спіронолактон, починаючи з 100 мг/добу і поступово збільшуючи кожні 7 днів (по 100 мг) до максимальної дози 400 мг/добу, якщо немає відповіді (рівень А1). Пацієнтам, у яких відсутня відповідь на антагоністи альдостерону, що визначається зниженням маси тіла менше ніж на 2 кг/тиждень, або пацієнтам, у яких розвивається гіперкаліємія, фуросемід слід додавати у зростаючій дозі від 40 мг/добу до максимальної 160 мг/добу (з кроком 40 мг) (рівень А1).

4) Парацентез з видаленням великої кількості рідини (об'ємний парацентез - ОП) є методом вибору для лікування пацієнтів з асцитом 3 ступеня (рівень А1). ОП слід завершити за один сеанс (рівень А1).

ОП слід проводити разом із введенням альбуміну (8 г/л асцитичної рідини) для запобігання дисфункції кровообігу після ОП (рівень А1).

Пацієнтам, яким провели ОП з об'ємом понад 5 л, не рекомендується використання інших плазмозамінників (декстран-70 та полігелін), крім альбуміну, оскільки вони менш ефективні для запобігання циркуляторної дисфункції після парацентезу (рівень А1). У пацієнтів, яким провели ОП з видаленням менше ніж 5 л асцитичної рідини, ризик розвитку циркуляторної дисфункції після парацентезу низький. Однак є загальна думка про те, що цих пацієнтів все ще слід лікувати альбуміном внаслідок занепокоєння щодо використання альтернативних плазмозамінників (рівень В1).

Після ОП пацієнти повинні отримувати мінімальну дозу діуретиків, необхідну для запобігання повторного накопичення асциту (рівень А1).

5) Повторний ОП плюс альбумін (8 г/л видаленої асцитичної рідини) є першою лінією лікування рефрактерного асциту (рівень А1).

Застосування діуретиків слід припинити пацієнтам з рефрактерним асцитом, які не виділяють >30 ммоль/добу натрію під час лікування діуретиками.

6) ГРС зустрічається приблизно у 30% пацієнтів із спонтанним бактеріальним перитонітом, які лікуються лише антибіотиками, і пов'язаний із низькою виживаністю. Введення альбуміну (1,5 г/кг на момент постановки діагнозу і 1 г/кг на 3-й день) зменшує частоту ГРС та покращує виживаність (рівень А1).

Неясно, чи є альбумін корисним у підгрупі пацієнтів із вихідним рівнем сироваткового білірубіну <68 мкмоль/л і креатиніну <88 мкмоль/л (рівень B2). Поки не буде доступна додаткова інформація, рекомендовано всім пацієнтам, у яких розвивається спонтанний бактеріальний перитоніт, лікуватися антибіотиками широкого спектру дії та внутрішньовенним введенням альбуміну (рівень A2).

7) Терліпресин (1 мг/4–6 год внутрішньовенно болюсно) у комбінації з альбуміном слід вважати терапевтичним засобом першої лінії при ГРС 1 типу. Метою терапії є покращення функції нирок у достатній мірі для зниження рівня сироваткового креатиніну до рівня менше 133 мкмоль/л (1,5 мг/дл) (повна відповідь). Якщо рівень креатиніну в сироватці крові не зменшується щонайменше на 25 % через 3 дні, дозу терліпресину слід поступово збільшувати до максимальної 2 мг/4 год. Для пацієнтів із частковою відповіддю (креатинін у сироватці крові не знижується <133 мкмоль/л) або у пацієнтів без зниження рівня креатиніну сироватки лікування слід припинити протягом 14 днів (рівень A1).

Потенційні альтернативні варіанти терліпресину включають норадреналін або мідодрин плюс октреотид, обидва разом з альбуміном, але існує дуже обмежена інформація щодо застосування цих препаратів у пацієнтів із ГРС 1-го типу (рівень B1).

Терліпресин плюс альбумін ефективний у 60-70% пацієнтів із ГРС 2 типу. Даних про вплив цього лікування на клінічні результати недостатньо (рівень B1).

4. Клінічні рекомендації Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL) по веденню пацієнтів з декомпенсованим цирозом (EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis, 2018)⁷.

Декомпенсація при цирозі печінки характеризується розвитком явних клінічних ознак, найбільш частими з яких є асцит, кровотеча, енцефалопатія, жовтяниця. Після першої появи будь-якої з них захворювання зазвичай швидше прогресує до смерті або трансплантації печінки.

Розвиток асциту у хворих на цироз печінки пов'язаний з поганим прогнозом, оскільки однорічна і дворічна летальність становить близько 40 і 50% відповідно. Гіпонатріємія, низький артеріальний тиск, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) і низька екскреція натрію нирками є незалежними предикторами смертності при цирозі печінки з асцитом.

Асцит вважається неускладненим, якщо він не є інфікованим, не є рефрактерним або не пов'язаний з ГРС.

Рекомендації:

⁷[https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(18\)31966-4/fulltext#secst025](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)31966-4/fulltext#secst025)

1) У пацієнтів з декомпенсованим цирозом слід усунути етіологічний фактор, зокрема вживання алкоголю та інфікування вірусом гепатиту В або С, оскільки ця стратегія пов'язана зі зниженням ризику декомпенсації та збільшенням виживаності (рівень доказів II-2;1).

2) Оскільки розвиток асцити 2 або 3 ступеня у пацієнтів з цирозом печінки асоціюється зі зниженням виживаності, трансплантацію печінки слід розглядати як потенційний варіант лікування (рівень доказів II-2;1).

3) Пацієнти з першим епізодом асцити 2 ступеня (помірної тяжкості) повинні отримувати тільки антимінералокортикоїдний лікарський засіб, починаючи з 100 мг/добу, поступово збільшуючи кожні 72 години (з кроком 100 мг) до максимальної дози 400 мг/добу, якщо є відсутність реакції на нижчі дози (рівень доказів I;1). Пацієнтам, які не реагують на антимінералокортикоїди, відповідно до зниження маси тіла менше ніж на 2 кг/тиждень, або пацієнтам, у яких розвивається гіперкаліємія, фуросемід слід додавати у зростаючій дозі від 40 мг/добу до максимальної 160 мг/добу (з кроками 40 мг) (рівень доказів I;1).

4) Пацієнтів із тривалим або рецидивуючим асцитом слід лікувати комбінацією антимінералокортикоїдного лікарського засобу та фуросеміду, дозу якого слід збільшувати послідовно (рівень доказів I;1). Торасемід можна призначати пацієнтам зі слабкою реакцією на фуросемід (рівень доказів I;2). Під час терапії діуретиками рекомендована максимальна втрата ваги 0,5 кг/добу для пацієнтів без набряків і 1 кг/добу для пацієнтів з набряками (рівень доказів II-2;1). Після повного зникнення асцити дозу діуретиків слід зменшити до найнижчої ефективної дози (рівень доказів III;1).

5) Діуретики слід припинити, якщо розвивається тяжка гіпонатріємія (концентрація натрію в сироватці <125 ммоль/л), гостре ураження нирок, погіршення печінкової енцефалопатії або м'язові судоми, що призводять до втрати працездатності (рівень доказів III;1). При виникненні тяжкої гіпокаліємії (<3 ммоль/л) фуросемід слід припинити. При виникненні тяжкої гіперкаліємії (>6 ммоль/л) антимінералокортикоїди слід припинити (III;1). Пацієнтам із м'язовими судомами (рівень доказів I; 1) рекомендують інфузію альбуміну або введення баклофену (10 мг/добу з тижневим збільшенням на 10 мг/добу до 30 мг/добу).

6) ОП є терапією першої лінії у пацієнтів з масивним асцитом (асцит 3 ступеня), слід повністю видалити асцитичну рідину за один сеанс (рівень доказів I;1). Після ОП слід збільшити об'єм плазми, щоб запобігти циркуляторну дисфункцію після парацентезу (рівень доказів I;1).

У пацієнтів, у яких ОП більше 5 л асцити, збільшення об'єму плазми слід проводити шляхом вливання альбуміну (8 г/л асцитичної рідини), оскільки він є ефективнішим, ніж інші плазмозамінники, які не рекомендовані для цієї ситуації (рівень доказів I; 1).

У пацієнтів, які перенесли ОП менше ніж 5 л асциту, ризик розвитку циркуляторної дисфункція після парацентезу низький. Проте, існує загальна думка, що цих пацієнтів все одно слід лікувати альбуміном через побоювання щодо використання альтернативних плазмозамінників (рівень доказів III;1).

Після ОП пацієнти повинні отримувати мінімальну дозу діуретиків, необхідну для запобігання повторного накопичення асциту (рівень доказів I; 1). У разі потреби ОП також слід проводити пацієнтам з гострим ураженням нирок або спонтанним бактеріальним перитонітом (рівень доказів III; 1).

7) Відповідно до критеріїв Міжнародного клубу щодо лікування асцитів (International Ascites Club), рефрактерний асцит визначається як «асцит, який неможливо мобілізувати або ранній рецидив якого (в т.ч. після ОП) не може бути усунуто медикаментозною терапією».

Повторні ОП плюс альбумін (8 г/л видаленої асцитичної рідини) рекомендуються як лікування першої лінії для рефрактерного асциту (рівень доказів I;1).

Застосування діуретиків слід припинити пацієнтам з рефрактерним асцитом, які не виділяють >30 ммоль/добу натрію під час лікування діуретиками (рівень доказів III;1).

Пацієнтів з рефрактерним або рецидивуючим асцитом (рівень доказів I; 1) або тих, для кого парацентез неефективний (наприклад, через наявність локалізованого асциту), слід обстежити на проведення TIPS (череззремне внутрішньопечінкове портосистемне шунтування) (рівень доказів III; 1). Проведення TIPS рекомендується пацієнтам з рецидивуючим асцитом (рівень доказів I; 1), оскільки це покращує виживаність (рівень доказів I; 1), а також пацієнтам з рефрактерним асцитом, оскільки покращує контроль асциту (рівень доказів I; 1).

8) Пацієнтам із спонтанним бактеріальним перитонітом (рівень доказів I; 1) рекомендовано введення альбуміну (1,5 г/кг на момент постановки діагнозу та 1 г/кг на 3 день).

9) У разі відсутності очевидної причини гострої ниркової недостатності (ГНН), ГНН стадії >1А або ГНН, викликаній інфекцією, слід використовувати 20% розчин альбуміну в дозі 1 г альбуміну/кг маси тіла (з максимумом 100 г альбуміну) два дні поспіль (рівень доказів III,1). У пацієнтів з ГНН та напруженим асцитом терапевтичний парацентез повинен бути пов'язаний з інфузією альбуміну, навіть якщо вилучено невеликий об'єм асцитичної рідини (рівень доказів III,1).

10) У нещодавно переглянутій класифікації, ГРС типу 1 тепер відповідає ГРС-ГНН. Отже, ГРС 2-го типу тепер має включати ниркову недостатність, яка

відповідає критеріям ГРС, але не ГНН, а саме не-ГРС-ГНН (НГНН), а лише ГРС-ХХН, як було запропоновано раніше.

Вазоконстриктори та альбумін рекомендовані всім пацієнтам, які відповідають поточному визначенню ГНН-ГРС, стадія >1А, яких слід якнайшвидше лікувати судинозвужувальними засобами та альбуміном (рівень доказів III;1).

Терліпресин плюс альбумін слід розглядати як терапевтичний варіант першої лінії для лікування ГРС-ГНН. Терліпресин можна застосовувати внутрішньовенно болюсно у початковій дозі 1 мг кожні 4-6 год. Проте введення терліпресину шляхом безперервної внутрішньовенної інфузії у початковій дозі 2 мг/добу дає змогу зменшити загальну добову дозу препарату і, таким чином, швидкість розвитку побічних ефектів. У разі відсутності відповіді (зниження сироваткового креатиніну <25% від пікового значення) через два дні дозу терліпресину слід поступово збільшувати до максимальної 12 мг/добу (рівень доказів I;1).

Розчин альбуміну (20%) застосовувати у дозі 20-40 г/добу. В ідеалі, окрім рутинного спостереження за пацієнтами з ГРС-ГНН, серійне вимірювання ЦВТ (центрального венозного тиску) або інші заходи оцінки центрального об'єму крові можуть допомогти запобігти перевантаженню кровообігу, оптимізуючи баланс рідини та допомагаючи титрувати дозу альбуміну (рівень доказів II-2; 1).

11) Альбумін (1,5 г/кг на момент постановки діагнозу та 1 г/кг на третій день) слід призначати пацієнтам із ГРС для запобігання ГНН (рівень доказів I;1).

5. Діагностика, оцінка та лікування асцити, спонтанного бактеріального перитоніту та гепаторенального синдрому: практичне керівництво Американської асоціації з вивчення захворювань печінки 2021 року (Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases)⁸.

Декомпенсація печінкової недостатності, що визначається асцитом, печінковою енцефалопатією та шлунково-кишковою кровотечею внаслідок портальної гіпертензії, є важливим фактором у природному перебігу цирозу. Асцит, зазвичай, є першою подією, що визначає декомпенсацію, при цьому у 5-10% пацієнтів з компенсованим цирозом печінки розвивається асцит протягом року. Розвиток асцити пов'язаний зі зниженням 5-річної виживаності з 80% до 30%, що частково пов'язано з тим, що пацієнти з асцитом схильні до додаткових ускладнень, таких як бактеріальні інфекції, порушення електролітного балансу, ГРС та харчовий дисбаланс, і, як наслідок, подальше клінічне погіршення.

⁸<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.31884>

З точки зору лікування асцитів, патогенетичними явищами є затримка натрію в нирках, недостатнє заповнення артерій та портальна гіпертензія, прояв яких можна зменшити діуретиками, інфузією альбуміну та портальною декомпресією відповідно.

Рекомендації:

1) ОП є лікуванням першої лінії при асциті 3 ступеня. Після парацентезу слід розпочати обмеження натрію та прийом діуретиків.

Для пацієнтів із напруженим асцитом, ОП у поєднанні з гіперонкотичним альбуміном людини є початковим методом лікування, навіть при наявності гіпонатріємії. Пацієнтам з масивним периферичними набряками може знадобитися другий парацентез незабаром після першого, оскільки може відбутися швидке переміщення рідини з інтерстиціальної тканини в черевну порожнину. Після ОП та значного зниження внутрішньочеревного тиску можуть бути призначені діуретики, які можуть усунути або зменшити частоту парацентезу.

2) Розчин альбуміну людини (20-40 г/тиждень) або введення баклофену (10 мг/добу, із щотижневим збільшенням на 10 мг/добу, до 30 мг/добу) можна розглянути у випадках сильних м'язових судом.

3) Для пацієнтів з цирозом печінки та асцитом, у яких є відповідь на діуретики, суперечливі дані свідчать про потенційну користь від тривалої інфузії розчину альбуміну людини. На даний момент не можна дати рекомендацій щодо його використання в рутинній клінічній практиці.

4) Рефрактерний асцит зустрічається приблизно у 5-10% всіх пацієнтів з цирозом і асцитом і асоціюється з 50% виживаністю через 6 місяців. Рефрактерний асцит визначається як асцит, який не може бути мобілізований або рецидивує після ОП, незважаючи на обмеження натрію в їжі та терапію діуретиками. Таким чином, рефрактерний асцит далі поділяють на:

- стійкий до діуретиків (тобто стійкий асцит, незважаючи на максимальні дози діуретиків);

- асцит, що не піддається лікуванню діуретиками, при якому побічні ефекти діуретиків виключають використання максимальних доз.

Щодо лікування рефрактерного асциту недостатньо даних, щоб рекомендувати тривале застосування інфузій альбуміну поза межами ОП.

5) ОП є терапією першої лінії при рефрактерному асциті.

Рекомендується інфузія альбуміну під час ОП >5 л для зменшення ризику циркуляторної дисфункції після парацентезу. Ризик циркуляторної дисфункції після парацентезу може збільшуватися при евакуації >8 л рідини за один сеанс.

Рекомендована доза альбуміну, заснована на експертному висновку, становить 6-8 г на кожний літр видаленої асцитичної рідини. Наприклад, після

п'ятого літра необхідно ввести приблизно 40 г альбуміну, а після видалення 8 л кількість введеного альбуміну має становити приблизно 64 г.

б) При лікуванні помірної гіпонатріємії (120-125 мекв/л) рекомендується обмеження води до 1000 мл/добу та припинення прийому діуретиків, а при тяжкій гіпонатріємії (<120 мекв/л) – більш суворе обмеження споживання води та інфузії альбуміну.

При гіповолемічній гіпонатріємії лікуванням є припинення прийому діуретиків та/або проносних засобів і проведення інфузійної терапії, як правило, за допомогою 5% внутрішньовенного альбуміну або кристалоїдного (переважно лактатного) розчину Рінгера. Лікувати еуволемічну гіпонатріємію слід на основі конкретної основної причини. Лікування гіперволемічної гіпонатріємії включає обмеження рідини, зменшення або припинення прийому діуретиків і проносних засобів, введення гіперонкотичного альбуміну та/або антагоністів рецепторів вазопресину («ваптани»).

7) Пацієнти зі спонтанним бактеріальним перитонітом повинні отримувати внутрішньовенне введення альбуміну на додаток до антибіотиків (1,5 г/кг в 1 день і 1 г/кг на 3 день). Пацієнти з ГНН та/або жовтяницею на момент встановлення діагнозу спонтанного бактеріального перитоніту мають більшу ймовірність отримати користь від альбуміну.

Розчин альбуміну людини не включено до Національного переліку основних лікарських засобів (затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333 (в редакції постанови Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2021 р. № 1431⁹)) та не включено до Базового переліку ВООЗ основних лікарських засобів для дорослих (22 версія, 2021 рік)¹⁰, для дітей (8 версія, 2021 рік)¹¹

Пошук вторинних джерел доказових даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки альбуміну проведено в базах даних PubMed, The Cochrane Library database та враховано додаткові матеріали до звернення МОЗ України.

Клінічне питання: визначити ефективність та безпеку застосування розчину альбуміну людини у пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки (зокрема викликаного унаслідок вірусних гепатитів) для підтримання об'єму циркуляції крові і при необхідності застосування колоїдів.

Досліджувана популяція: дорослі пацієнти віком від 18 років з декомпенсованим цирозом печінки різної етіології (зокрема викликаного вірусними гепатитами), проявом якого є асцит (в тому числі рефрактерний), що

⁹<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1431-2021-%D0%BF#Text>

¹⁰<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>

¹¹<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.03>

потребують введення розчину альбуміну людини з метою підтримання об'єму циркуляції крові.

Досліджуваний лікарський засіб: розчин альбуміну людини.

Лікарський засіб порівняння: застосування інших кровозамінників (АТХ-код: B05AA) або відсутність їх застосування.

Основні досліджувані результати: смертність, якість життя, гіпонатріємія, рецидив асцити, порушення функції нирок.

Критерії включення: систематичні огляди з мета-аналізами, що вивчали ефективність та безпеку застосування розчину альбуміну людини у дорослих пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки, англійською мовою, з відкритим доступом до повнотекстової публікації.

Критерії виключення: дослідження на тваринах, рандомізовані клінічні дослідження, когортні дослідження, дослідження випадок-контроль, публікації мовою, відмінної від англійської, літературні огляди, публікації досліджень, що не відповідають досліджуваному питанню та/або популяції.

Ключові слова пошуку: albumin; colloid; mortality; survival; hyponatremia; ascites; cirrhosis; decompensated cirrhosis; liver ascites; systematic review; metaanalysis. Роки пошуку з 2015 по 2022 рік включно.

В результаті пошуку за визначеними критеріями в базі даних PubMed було знайдено 80 публікацій, The Cochrane Library database - 12 публікацій. 8 систематичних оглядів та/або мета-аналізів були оцінені як такі, що відповідають клінічному питанню. Після детального вивчення відповідності публікацій визначеному PICO для подальшого аналізу було відібрано 2 систематичних огляди з мета-аналізом: R.G. Simonetti et al., 2019 та D. Shrestha et al., 2021.

Метою кокранівського систематичного огляду **R.G. Simonetti et al., 2019¹² (Plasma expanders for people with cirrhosis and large ascites treated with abdominal paracentesis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jun 28;6(6))** була оцінка користі та шкоди будь-яких плазмозамінників, таких як альбумін, інші колоїди (полігелін, декстрани, розчини гідроксиетилкрохмалю, свіжозаморожена плазма), внутрішньовенного введення асцитичної рідини, кристалоїдів або манітолу, порівняно з відсутністю застосування плазмозамінників або в порівнянні з іншими плазмозамінниками після парацентезу у людей з цирозом і масивним асцитом.

Досліджуваною популяцією в даному систематичному огляді були дорослі пацієнти з цирозом печінки та масивним асцитом, або асцитом, що реагує на діуретики, або рефрактерним асцитом. Були виключені дослідження, які включали пацієнтів із цирозом печінки та спонтанним бактеріальним перитонітом, загостренням хронічної печінкової недостатності (acute-on-chronic

¹²<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004039.pub2/full?highlightAbstract=albumin>

liver failure - ACLF) або гепатоцелюлярною карциномою, або пацієнтів із попередньою хірургічною та парахірургічною терапією.

Досліджувані види втручань:

- збільшення об'єму плазми за допомогою альбуміну, інших колоїдів, внутрішньовенної інфузії асцитичної рідини, кристалоїдів або манітолу в порівнянні з відсутністю плазмозамінника (тобто плацебо або без втручання), які вводять після парацентезу;

- збільшення об'єму плазми за допомогою одного плазмозамінника в порівнянні з іншим плазмозамінником, після проведення парацентезу.

Первинними кінцевими точками були:

- смертність від усіх причин в кінці максимального періоду спостереження;

- серйозні побічні явища в кінці максимального періоду спостереження;

- якість життя, пов'язана зі здоров'ям.

Вторинними кінцевими точками були: рефрактерний асцит, ураження нирок, інші ускладнення цирозу печінки, такі як шлунково-кишкова кровотеча, печінкова енцефалопатія або інфекції (які були визначені як «інші ускладнення, пов'язані з печінкою»); несерйозні побічні явища.

Пошукові клінічні точки (Exploratory outcomes):

- рецидив асциту, що визначається як асцит, який вимагає повторного парацентезу або госпіталізації, або обох;

- гіпотонія за визначенням авторів дослідження;

- гіпонатріємія за визначенням авторів дослідження;

- циркуляторна дисфункція після парацентезу, що визначається як підвищення активності реніну плазми більш ніж на 50% від значення до лікування до рівня понад 4 нг/мл/год на шостий день після парацентезу.

Критеріями відбору до систематичного огляду були рандомізовані клінічні дослідження, незалежно від їх дизайну чи року публікації, статусу публікації та мови, оцінка використання будь-якого виду плазмозамінника порівняно з плацебо, відсутністю втручання або з іншим плазмозамінником у зв'язку з парацентезом при асциті у пацієнтів з цирозом печінки. Також були розглянуті квазірандомізовані клінічні дослідження, отримані за допомогою пошуку лише рандомізованих клінічних досліджень, для звітів про негативні ефекти.

У цьому систематичному огляді, щоб мати більшу однорідність досліджуваних методів лікування, було вирішено оцінити лише лікарські засоби, спрямовані на підтримання балансу після парацентезу за рахунок збільшення внутрішньосудинного об'єму (рідини та/або колоїди). Було виключені дослідження, де вивчались лікарські засоби, які діють шляхом підвищення периферичного опору, наприклад, вазоконстриктори терліпресин, норадреналін та мідодрин.

Систематичний огляд і мета-аналіз проведений згідно з рекомендаціями Cochrane і Cochrane Hepato-Biliary Group.

Дослідження включали 1592 рандомізованих учасників із середнім розміром вибірки у дослідженні 59 учасників (діапазон від 12 до 289 учасників). Середній вік учасників становив 56,4 роки із середнім діапазоном від 42,0 до 61,3 років. Середня частка чоловіків у дослідних групах становила 67,7%. Повідомлена етіологія цирозу була алкогольною у 60,9% учасників (діапазон від 13% до 94%; 20 досліджень) і вірусною у 27,8% учасників (діапазон від 2% до 70,6%; 17 досліджень). Сім досліджень оцінювали ефективність лікування у пацієнтів з рефрактерним асцитом, решта 20 досліджень включали пацієнтів без рефрактерного асциту, оскільки середнє значення сечовини крові становило $21,86 \pm SD 8,58$ мг/дл, а середнє значення сироваткового креатиніну становило $0,96 \pm SD 0,12$ мг/дл. Усім учасникам дослідження проводили парацентез.

З 27 досліджень (роки публікацій з 1983 по 2015), п'ять досліджень, що включали 271 учасників, оцінювали плазмозамінники порівняно з відсутністю застосування плазмозамінників. У чотирьох із цих досліджень альбумін використовувався для збільшення об'єму плазми. Двадцять два дослідження, що включали 1321 учасника, оцінювали ефективність плазмозамінників порівняно з іншими плазмозамінниками. Загалом, досліджуваними методами лікування були декстран 70 у п'яти дослідженнях та декстран 40 в одному дослідженні; полігелін у п'яти дослідженнях; гідроксиетилкрохмаль у п'яти дослідженнях; свіжозаморожена плазма в одному дослідженні; внутрішньовенна інфузія асцитичної рідини в чотирьох дослідженнях; фізіологічний розчин в одному дослідженні; манітол в одному дослідженні. У 21 дослідженні альбумін використовувався як контрольне втручання.

Даний систематичний огляд виявив ряд методологічних проблем. Усі дослідження мали високий ризик систематичної помилки. Крім того, були високі ризики помилок рандомізації. Не було досягнуто апріорно необхідної кількості учасників, щоб мета-аналіз був остаточною, тому цей мета-аналіз не має достатньо інформації, щоб відхилити або прийняти гіпотези.

Результати представлені окремо щодо порівняння альбуміну з відсутністю застосування інших плазмозамінників та щодо порівняння застосування альбуміну з іншими плазмозамінниками.

1. Порівняння альбуміну з відсутністю застосування інших плазмозамінників

Отримані результати за первинними кінцевими точками:

Смертність від усіх причин: в чотирьох дослідженнях були дані про смертність із середнім спостереженням 64 дні (в трьох дослідженнях період спостереження був менше одного місяця; в двох дослідженнях смертності не було). Ефективність плазмозамінників (інфузії альбуміну (3 дослідження) та

асцитичної рідини (1 дослідження)) порівняно з відсутністю застосування плазмозамінників щодо зниження смертності від усіх причин була дуже невизначеною (RR 0,52, 95% CI 0,06–4,83; 248 учасників; 4 дослідження; $I^2=76\%$). Достовірність доказів за допомогою GRADE була оцінена як дуже низька.

У дослідженнях, у яких порівнювали альбумін із плазмозамінниками, показник відносного ризику - RR становив 1,27 (95% CI від 0,75 до 2,17; 158 учасників; 3 дослідження; I^2 не розраховано, оскільки в 2-х з 3-х досліджень не було смертності), тоді як у дослідженні, в якому порівнювали внутрішньовенну інфузію асцитичної рідини з відсутністю застосування плазмозамінника, RR становив 0,13 (95% CI від 0,02 до 1,13; 90 учасників; 1 дослідження). Найкращий-найгірший (RR 0,49, 95% CI від 0,06 до 3,76; 248 учасників; 4 дослідження; $I^2=73\%$) і найгірший-найкращий аналізи сценаріїв (RR 0,87, 95% CI 0,28-2,76; 248 учасників; 4 випробування; $I^2 = 60\%$) показали нейтральні результати.

Серйозні побічні явища: з п'яти досліджень, які оцінювали плазмозамінники в порівнянні з відсутністю застосування плазмозамінників, у двох дослідженнях повідомлялося про відсутність серйозних побічних ефектів. У решті трьох досліджень не вказувалося, чи мали місце серйозні побічні явища. Достовірність доказів за допомогою GRADE була оцінена як дуже низька.

Якість життя, пов'язана зі здоров'ям: в жодному з включених досліджень не повідомлялось про якість життя, пов'язану зі здоров'ям.

Отримані результати за вторинними кінцевими точками:

Рефрактерний асцит: в жодному з включених досліджень не було інформації про рефрактерний асцит.

Порушення функції нирок: у чотирьох дослідженнях були представлені дані про порушення функції нирок. У всіх чотирьох дослідженнях альбумін використовувався як плазмозамінник. У двох дослідженнях порушення функції нирок у пацієнтів не спостерігалось. Вплив альбуміну порівняно з відсутністю плазмозамінника на ниркову недостатність був невизначеним (RR 0,32, 95% CI від 0,02 до 5,88; 181 учасник; 4 дослідження; $I^2 = 67\%$). Достовірність доказів за допомогою GRADE була оцінена як дуже низька.

Включення двох досліджень з нульовими подіями в послідовний аналіз дослідження (Trial Sequential Analysis) дало подібний результат (RR 1,02, 95% CI від 0,16 до 6,43; $p = 0,98$).

Тест на відмінності в підгрупах, що порівнював вплив плазмозамінника (альбуміну) з відсутністю застосування плазмозамінника щодо впливу на ниркову недостатність в учасників, які отримували частковий парацентез і загальний парацентез, не показав різниці ($p = 0,11$, $I^2 = 60,5\%$). Не було доказів різниці щодо ниркової недостатності після часткового парацентезу (RR 0,07, 95% CI від 0,00 до 1,16; 105 учасників; 1 дослідження) та після загального парацентезу

(RR 1,06, 95% CI від 0,17 до 6,70; 76 учасників; 3 дослідження; I^2 не застосовується, оскільки 2/3 випробувань мали 0 подій).

Інші ускладнення, пов'язані з печінкою: у чотирьох дослідженнях були представлені дані про інші ускладнення, пов'язані з печінкою, такі як шлунково-кишкова кровотеча, печінкова енцефалопатія або інфекції. Результати мета-аналізу цих чотирьох досліджень не продемонстрували жодних доказів різниці в ефективності плазмозамінника (альбуміну та інфузії асцитичної рідини) порівняно з відсутністю застосування плазмозамінника на інші ускладнення, пов'язані з печінкою (RR 1,61, 95% CI 0,79–3,27; 248 учасників; 4 випробування; $I^2 = 0\%$). Включення дослідження з нульовими подіями в послідовний аналіз дослідження дало подібний результат (RR 1,61, 95% CI від 0,79 до 3,27; $p=0,19$). Достовірність доказів за допомогою GRADE була оцінена як дуже низька.

Тест на відмінності в підгрупах, яким порівнювали ефективність кожного виду плазмозамінника, не показав жодної різниці між використовуваними плазмозамінниками ($p=0,99$, $I^2=0\%$) щодо інших ускладнень, пов'язаних з печінкою: альбумін в порівнянні з відсутністю плазмозамінника (RR 1,61, 95% CI від 0,76 до 3,41; 158 учасників; 3 дослідження; $I^2 = 0\%$) та внутрішньовенна інфузія асцитичної рідини порівняно з відсутністю плазмозамінника (RR 1,58, 95% CI 0,17-14,53; 90 учасників; 1 дослідження).

Несерйозні побічні явища: у трьох дослідженнях повідомлялося про несерйозні побічні ефекти; вони включали місцеву гематому, норицю, транзиторну лихоманку, гіперкаліємію, просочування, набряк черевної стінки. Результати аналізу цих трьох випробувань не показали жодної різниці між альбуміном в порівнянні з відсутністю застосування плазмозамінника (RR 1,04, 95% CI від 0,32 до 3,40; 158 учасників; $I^2 = 0\%$). Достовірність доказів за допомогою GRADE була оцінена як дуже низька.

Тест на відмінність між підгрупами, що порівнював ефективність варіантів проведення парацентезу, не показав різниці між двома підгрупами ($p=0,98$; $I^2=0\%$): альбумін в порівнянні з відсутністю застосування плазмозамінників у дослідженнях з частковим парацентезом (RR 1,02, 95% CI від 0,22 до 4,82; 105 учасників; 1 дослідження) і в дослідженнях із загальним парацентезом (RR 1,06, 95% CI від 0,17 до 6,70; 53 учасника; 2 дослідження; I^2 не застосовується, оскільки в 1/2 випробування було 0 подій).

Отримані результати за пошуковими клінічними точками (Exploratory outcomes)

Рецидив асциту: застосування плазмозамінників не продемонструвало різницю в ефективності щодо рецидиву асциту (RR 1,30, 95% CI від 0,49 до 3,42; 195 учасників; 2 дослідження (одне з них з альбуміном); $I^2=37\%$). Достовірність доказів за допомогою GRADE була оцінена як дуже низька.

Гіпонатріємія: застосування плазмозамінників (альбуміну) в порівнянні з відсутністю їх застосування не виявило жодних доказів різниці у впливі на частоту гіпонатріємії (RR 0,53, 95% CI від 0,05 до 5,65; 181 учасник; 4 дослідження; $I^2=67\%$). Включення випробувань з нульовими подіями в послідовний аналіз досліджень дало подібний результат (RR 0,38, 95% CI від 0,11 до 1,38; $p=0,15$). Достовірність доказів за допомогою GRADE була оцінена як дуже низька.

Тест на відмінність між підгрупами, що порівнював ефективність при різних варіантах парацентезу, показав різницю між двома підгрупами ($p=0,08$, $I^2=67,3\%$): дослідження з проведенням часткового парацентезу (RR 0,19, 95% CI від 0,04 до 0,80; 105 учасників; 1 дослідження) та дослідження з проведенням повного парацентезу (RR 2,12, 95% CI 0,21–21,27; 76 учасників; 3 дослідження; I^2 не застосовувався, оскільки 2/3 випробувань мали 0 подій).

Циркуляторна дисфункція після парацентезу: жодне з включених досліджень не надало даних про циркуляторну дисфункцію після парацентезу.

2. Порівняння альбуміну з іншими плазмозамінниками

В 21 дослідженні було проведено порівняння неальбумінових плазмозамінників з альбуміном.

Отримані результати за первинними кінцевими точками:

Смертність від усіх причин: дані щодо внутрішньолікарняної смертності були представлені в п'яти дослідженнях з альбуміном як контрольним втручанням. В інших п'яти дослідженнях із коротким періодом спостереження про летальність не повідомлялося. Ще в дев'яти дослідженнях була інформація про смертність після виписки з лікарні.

Не було жодних доказів різниці в смертності від усіх причин між досліджуваною групою плазмозамінників та групою альбуміну (RR 1,03, 95% CI від 0,82 до 1,30; 1014 учасників; 14 випробувань; $I^2=0\%$). Ефективність втручання на смертність від усіх причин не змінилась після включення двох досліджень з нульовою смертністю (RR 1,04; 95% CI 0,82-1,31; $p = 0,75$; $D^2 = 0\%$). Достовірність доказів за допомогою GRADE була оцінена як дуже низька.

Тест на відмінності в підгрупах, що порівнював ефективність різних плазмозамінників, не показав різниці між шістьма підгрупами ($p=0,89$, $I^2=0\%$). Застосування різних плазмозамінників порівняно з альбуміном не показало жодних доказів різниці у впливі на смертність від усіх причин: декстран (RR 1,28, 95% CI від 0,79 до 2,06; 271 учасник; 3 дослідження; $I^2 = 0\%$); гідроксиетилкрохмаль (RR 1,16, 95% CI від 0,45 до 3,02; 147 учасників; 2 дослідження; I^2 не застосовується, оскільки в 1 з 2 випробувань було 0 подій); полігелін (RR 1,12, 95% ДІ від 0,67 до 1,89; 319 учасників; 4 дослідження; $I^2 = 0\%$); внутрішньовенна інфузія асцитичної рідини (RR 0,89, 95% CI від 0,61 до

1,31; 137 учасників; 4 дослідження; $I^2=0\%$); манітол (RR 0,88, 95% CI 0,47-1,66) і кристалоїди (RR 1,06, 95% CI від 0,07 до 16,26).

Тест на відмінності між підгрупами, що порівнював ефективність плазмозамінників з альбуміном щодо рефрактерного асцити, не показав різниці між двома підгрупами ($p=0,59$, $I^2=0\%$): в дослідженнях, що включали учасників без рефрактерного асцити (RR 1,15, 95% CI від 0,80 до 1,66; 723 учасника; 9 випробувань; $I^2=0\%$) та в дослідженнях, що включали учасників з рефрактерним асцитом (RR 1,01, 95% CI від 0,75 до 1,37; 291 учасник; 5 випробувань; $I^2=0\%$).

Тест на відмінності між підгрупами, що порівнював ефективність плазмозамінників з альбуміном при різних варіантах парацентезу, не показав різниці між двома підгрупами ($p=0,73$, $I^2=0\%$) щодо смертності від усіх причин: у підгрупі часткового парацентезу (RR 0,98, 95% CI від 0,59 до 1,65; 109 учасників; 2 дослідження; $I^2=0\%$) або в підгрупі загального парацентезу (RR 1,09, 95% CI від 0,84 до 1,41; 905 учасників; 12 випробувань; $I^2=0\%$).

Аналіз чутливості: за гіпотетичним найкращим-найгіршим сценарієм смертність була більшою при застосуванні інших плазмозамінників порівняно з альбуміном (RR 1,29, 95% CI від 1,04 до 1,60; 1016 учасників; 14 випробувань; $I^2=0\%$). Найгірший-найкращий аналіз сценарію не показав жодних доказів різниці між іншими плазмозамінниками та альбуміном (RR 0,99, 95% CI від 0,96 до 1,03; 1016 учасників; 14 випробувань; $I^2=8\%$).

Серйозні побічні явища: У двох дослідженнях були представлені дані про серйозні побічні явища. Не було жодних доказів різниці між іншими плазмозамінниками та альбуміном щодо серйозних побічних явищ (RR 0,89, 95% CI від 0,10 до 8,30; 118 учасників; 2 дослідження; $I^2=0\%$). Достовірність доказів за допомогою GRADE була оцінена як дуже низька.

Якість життя, пов'язана зі здоров'ям: жодне з включених досліджень не оцінювало якість життя, пов'язану зі здоров'ям.

Отримані результати за вторинними кінцевими точками:

Рефрактерний асцит: жодне з включених досліджень, що порівнювало плазмозамінник з альбуміном, не надає даних про рефрактерний асцит.

Порушення функції нирок: У 17 дослідженнях повідомили про порушення функції нирок. Не було доказів різниці при застосуванні інших плазмозамінників в порівнянні з альбуміном щодо ниркової недостатності (RR 1,17, 95% CI від 0,71 до 1,91; 1107 учасників; 17 досліджень; $I^2=0\%$). Враховуючи шість досліджень з 0 подіями в послідовному аналізі досліджень, дані щодо ниркової недостатності суттєво не змінились (RR 1,25, 95% CI від 0,65 до 2,07; $p=0,39$, $D^2=0\%$). Достовірність доказів за допомогою GRADE була оцінена як дуже низька.

Тест на відмінності між підгрупами, що порівнював ефективність різних плазмозамінників з альбуміном не показав різниці щодо порушення функції нирок ($p=0,88$, $I^2=0\%$): декстран (RR 0,85, 95% CI 0,34-2,08; 304 учасника; 5

досліджень; $I^2=0\%$), гідроксиетилкрохмаль (RR 1,01, 95% CI від 0,06 до 15,90; 207 учасників; 3 дослідження; I^2 не застосовується, оскільки 2/3 досліджень мали 0 подій), полігелін (RR 1,53, 95% CI від 0,70 до 3,38; 319 учасників; 4 дослідження; $I^2=0\%$), внутрішньовенна інфузія асцитичної рідини (RR 0,90, 95% CI 0,22–3,62; 137 учасників; 4 дослідження; $I^2=24\%$) та кристалоїди (RR 1,59, 95% CI від 0,28 до 8,93; 72 учасника; 1 дослідження). В єдиному дослідженні, в якому оцінювався манітол, не спостерігалось жодних подій.

Тест на відмінності між підгрупами, що порівнював дослідження, що включали учасників без рефрактерного асцити, з випробуваннями із учасниками з рефрактерним асцитом не показав різниці між підгрупами щодо застосування альбуміну в порівнянні з іншими плазмозамінниками ($p=0,69$, $I^2=0\%$). Тест на відмінності між підгрупами, що порівнював різні види парацентезу також не показав різниці ($p=0,99$, $I^2=0\%$) щодо порушення функції нирок.

Інші ускладнення, пов'язані з печінкою: про інші ускладнення, пов'язані з печінкою, повідомлялося в 16 дослідженнях. Не було жодних доказів різниці між плазмозамінниками та альбуміном при інших ускладненнях, пов'язаних з печінкою (RR 1,10, 95% CI від 0,82 до 1,48; 1083 учасника; 16 випробувань; $I^2=19\%$). Вплив втручань на виникнення інших ускладнень, пов'язаних з печінкою, не змінився, після включення чотирьох досліджень з нульовими подіями (RR 1,17, 95% CI 0,92; $p=0,20$; $D^2=0\%$). Достовірність доказів за допомогою GRADE була оцінена як дуже низька.

Тест на відмінності між підгрупами, що порівнював ефективність різних плазмозамінників з альбуміном, показав різницю ($p=0,09$, $I^2=47,9\%$): декстран (RR 1,49, 95% CI від 0,98 до 2,28; 304 учасника; 5 досліджень; $I^2=0\%$); гідроксиетилкрохмаль (RR 1,13, 95% CI 0,69-1,85; 207 учасників; 3 дослідження; $I^2=0\%$); полігелін (RR 0,91, 95% CI від 0,43 до 1,93; 319 учасників; 4 дослідження; $I^2=46\%$); манітол (RR 1,45, 95% CI від 0,61 до 3,44; 68 учасників; 1 дослідження); та кристалоїди (RR 1,06, 95% CI від 0,16 до 7,10; 72 учасника; 1 дослідження). Внутрішньовенне введення асцитичної рідини значно зменшило інші ускладнення, пов'язані з печінкою, порівняно з альбуміном (RR 0,23, 95% CI від 0,07 до 0,73; 113 учасників; 3 дослідження; $I^2=0$).

Тест на відмінності між підгрупами, що порівнював окремо дослідження, що включали учасників без рефрактерного асцити, з дослідженнями, що включаючи учасників з рефрактерним асцитом, показав різницю ($p=0,005$, $I^2=87\%$): в дослідженнях, що включали учасників без рефрактерного асцити (RR 1,36, 95% CI від 1,03 до 1,80; 766 учасників; 12 випробувань; $I^2=0\%$) на користь альбуміну; в дослідженнях, що включали учасників з рефрактерним асцитом (RR 0,64, 95% CI від 0,41 до 1,00; 267 учасників; 4 дослідження; $I^2=61\%$) з деякою перевагою інших плазмозамінників.

Тест на відмінності між підгрупами, що порівнював ефективність інших плазмозамінників з альбуміном у пацієнтів, яким провели повний парацентез, порівняно з частковим парацентезом, не показав різниці ($p=0,26$, $I^2=20,9\%$).

Несерйозні побічні явища: несерйозні побічні явища були зареєстровані в 14 дослідженнях. Не було жодних доказів різниці між групою досліджуваних плазмозамінників та групою альбуміну при інших ускладненнях, пов'язаних з печінкою (RR 1,37, 95% CI від 0,66 до 2,85; 977 учасників; 14 досліджень; $I^2=0\%$). Достовірність доказів була оцінена як дуже низька.

Тест на відмінності між підгрупами, що порівнював ефекти різних плазмозамінників та альбуміну, не показав різниці ($p=0,66$, $I^2=0\%$): в дослідженнях з декстраном (RR 0,48, 95% CI від 0,04 до 5,08; 246 учасників; 3 дослідження; I^2 не застосовується, оскільки 2/3 випробувань мали 0 подій); гідроксиетилкрохмаль (RR 2,26, 95% CI 0,66-7,71; 207 учасників; 3 дослідження; $I^2=0\%$); полігелін (RR 0,91, 95% CI від 0,15 до 5,47; 277 учасників; 3 дослідження; $I^2=0\%$); внутрішньовенна інфузія асцитичної рідини (RR 1,54, 95% CI від 0,41 до 5,71; 137 учасників; 4 дослідження; $I^2=14\%$). У підгрупах манітолу та кристалоїдів подій не спостерігалось.

Тест на відмінності між підгрупами, що порівнював дослідження, що включали учасників без рефрактерного асциту, з випробуваннями з учасниками з рефрактерним асцитом не показав різниці між підгрупами щодо застосування альбуміну в порівнянні з іншими плазмозамінниками ($p=0,08$, $I^2=0\%$). Тест на відмінності між підгрупами, що порівнював різні види парацентезу також не показав різниці ($p=0,21$, $I^2 = 37,3\%$) щодо виникнення несерйозних побічних явищ.

Отримані результати за пошуковими клінічними точками (Exploratory outcomes)

Рецидив асциту: про рецидив асциту повідомлялося в 12 дослідженнях. Досліджувані плазмозамінники не впливали на кількість/частоту рецидивів асциту в порівнянні з альбуміном (RR 1,14, 95% CI 0,96-1,36; 700 учасників; 12 випробувань; $I^2= 8\%$, $p=0,36$). Достовірність доказів за допомогою GRADE була оцінена як дуже низька.

Тест на відмінності між підгрупами, що порівнював ефективність різних плазмозамінників та альбуміну, не показав відмінностей між підгрупами ($p= 0,56$, $I^2=0\%$): декстран (RR 0,85, 95% CI від 0,53 до 1,37; 145 учасників; 3 дослідження; $I^2=0\%$); полігелін (RR 1,03, 95% CI від 0,69 до 1,54; 122 учасника; 2 дослідження; $I^2=38\%$); внутрішньовенна інфузія асцитичної рідини (RR 1,03, 95% CI від 0,46 до 2,34; 78 учасників; 2 дослідження; $I^2=79\%$); манітол (RR 0,90, 95% CI 0,26-3,07; 68 учасників); та кристалоїди (RR 1,16, 95% CI 0,57–2,39; 72 учасника). Гідроксиетилкрохмаль підвищував ризик рецидиву асциту в

порівнянні з альбуміном (RR 1,49, 95% ДІ 1,03-2,15; 215 учасників; 3 дослідження; $I^2=0\%$, $p=0,034$).

Тест на відмінності між підгрупами, що порівнював дослідження, що включали учасників без рефрактерного асцити, із випробуваннями з учасниками з рефрактерним асцитом не показав різниці між підгрупами щодо застосування альбуміну в порівнянні з іншими плазмозамінниками ($p=0,70$, $I^2=0\%$). Тест на відмінності між підгрупами, що порівнював різні види парацентезу також не показав різниці ($p=0,60$, $I^2 = 37,3\%$) щодо ризику рецидиву асцити.

Гіпотонія: в одному дослідженні згадується клінічна гіпотонія, яка спостерігалася частіше в групі гідроксиетилкрохмалю (16/67 учасників, 24%), ніж у групі альбуміну (6/68 учасників, 8%, $p = 0,02$).

Гіпонатріємія: про гіпонатріємію було повідомлено у сімнадцяти дослідженнях. Гіпонатріємія спостерігалася частіше в групі досліджуваних плазмозамінників, ніж у групі альбуміну (RR 1,49, 95% СІ 1,03–2,14; 1107 учасників; 17 досліджень; $I^2 = 0\%$). Включаючи п'ять досліджень з нульовими подіями, результат був подібним (RR 1,45, 95% СІ 1,00–2,09, $p=0,05$). Достовірність доказів була оцінена як дуже низька.

Тест на відмінності між підгрупами, що порівнював ефективність різних плазмозамінників з альбуміном, не показав відмінності між підгрупами ($p=0,94$, $I^2 = 0\%$). У дослідженнях порівняно з альбуміном не було повідомлено про різницю в гіпонатріємії: декстран (RR 1,44, 95% СІ від 0,81 до 2,58; 304 учасника; 5 досліджень; $I^2=0\%$), гідроксиетилкрохмаль (RR 1,87, 95% СІ від 0,40 до 8,69; 207 учасників; 3 дослідження; $I^2=0\%$), полігелін (RR 1,43, 95% СІ від 0,83 до 2,46; 319 учасників; 4 дослідження; $I^2=0\%$), внутрішньовенна інфузія асцитичної рідини (RR 1,03, 95% СІ від 0,15 до 6,93; 137 учасників; 4 дослідження; $I^2=0\%$) та кристалоїди (RR 2,64, 95% СІ від 0,55 до 12,75; 72 учасника).

Тест на відмінності між підгрупами, що порівнював дослідження, що включали учасників без рефрактерного асцити, із дослідженнями з учасниками з рефрактерним асцитом не показав різниці між підгрупами щодо застосування альбуміну в порівнянні з іншими плазмозамінниками ($p=0,74$, $I^2=0\%$). Тест на відмінності між підгрупами, що порівнював різні види парацентезу також не показав різниці ($p=0,52$, $I^2 = 37,3\%$) у впливі на гіпонатріємію.

Циркуляторна дисфункція після парацентезу: циркуляторну дисфункцію після парацентезу оцінювали в трьох дослідженнях, що включали 432 учасників. Циркуляторна дисфункція після парацентезу спостерігалася частіше у пацієнтів, які отримували досліджувані плазмозамінники, порівняно з альбуміном (RR 1,98, 95% СІ від 1,31 до 2,99; $p=0,001$; $I^2=0\%$). Достовірність доказів була оцінена як дуже низька.

Тест на відмінності між підгрупами, що порівнював ефекти різних плазмозамінників, не показав відмінності між підгрупами ($p=0,48$; $I^2=0\%$). У

дослідженні, де порівнювали гідроксиетилкрохмаль з альбуміном не було повідомлено жодних доказів різниці щодо розвитку циркуляторної дисфункції після парацентезу (RR 0,67, 95% CI від 0,14 до 3,07; 75 учасників). Порівняно з альбуміном був підвищений ризик циркуляторної дисфункції після парацентезу у дослідженнях з декстраном (RR 1,99, 95% CI від 1,04 до 3,81; 142 учасника), полігеліном (RR 2,06, 95 % CI від 1,03 до 4,10; 147 учасників) та кристалоїдами (RR 2,92, 95% CI 1,03–8,26; 68 учасників).

Додатково авторами даного кокранівського систематичного огляду був проведений аналіз, не передбачений протоколом. Була проведена оцінка ефективності двох різних доз альбуміну в окремому аналізі: 4 г/л в порівнянні з 8 г/л видаленої асцитичної рідини і 2 г/л в порівнянні з 6 г/л видаленої асцитичної рідини. Не було відмінностей між двома групами (всього 35 пацієнтів) щодо застосування альбуміну у дозуванні 4 г/л та 8 г/л щодо смертності (3 події в кожній групі, $p=1,00$); порушення функції нирок (0 подій у кожній групі); інших ускладнень (4 і 5 події відповідно, $p=1,00$); і гіпонатріємії (3 і 2 відповідно, $p=1,00$). Випадки циркуляторної дисфункції після парацентезу, оцінені в 2-х дослідженнях, були схожими між двома групами: 8/60 подій у групі з низькими дозами альбуміну та 10/60 у групі з високими дозами альбуміну (RR 1,00, 95% CI 0,22-4,49; 120 учасників; $I^2=0$).

Виходячи з результатів за ключовими клінічними точками цього систематичного огляду, автори не можуть ні продемонструвати, ні спростувати будь-які переваги плазмозамінників порівняно з відсутністю їх застосування, а також відмінності між одним плазмозамінником та іншим, який буде використовуватися після терапевтичного парацентезу при масивному асциті у пацієнтів з цирозом печінки. Дані були отримані з кількох невеликих, переважно короткотривалих досліджень з високим ризиком систематичних помилок (упередженості) та високим ризиком випадкових помилок. Більш масштабні, високоякісні рандомізовані клінічні дослідження необхідні для оцінки ролі плазмозамінників після парацентезу у пацієнтів з цирозом печінки.

Уповноваженим органом з ОМТ за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses)¹³ проведена оцінка методологічної якості публікації систематичного огляду з мета-аналізом **R.G. Simonetti et al., 2019** та встановлена висока методологічна якість, ризик систематичної помилки в отриманих результатах незначний.

Метою систематичного огляду з мета-аналізом **D. Shrestha et al., 2021**¹⁴ (*Safety and efficacy of human serum albumin treatment in patients with cirrhotic ascites undergoing paracentesis: A systematic review and meta-analysis*. D. Shrestha et al. *Annals of Hepatology* 26 (2021), 100547) результатів рандомізованих

¹³<https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>

¹⁴<https://doi.org/10.1016/j.aohep.2021.100547>

контрольованих досліджень (РКД) був аналіз ефективності та безпеки альбуміну порівняно з плацебо, стандартною терапією (діуретики, обмеження натрію), судинозвужувальними засобами, іншими колоїдними лікарськими засобами, що збільшують об'єм плазми, у дорослих пацієнтів (≥ 18 років) з діагнозом напружений та/або рефрактерний асцит внаслідок цирозу печінки, яким проведений парацентез. У результаті пошуку виявлено 19482 досліджень, у якісний та кількісний аналіз були включені результати 21 РКД (публікації 1987-2018 рр.) за участі 1584 пацієнтів. Для оцінки ризику упередженості у випробуваннях використовували Cochrane ROB 2.0.

Представлені результати щодо порівняння альбуміну з іншими колоїдними лікарськими засобами, що збільшують об'єм плазми, та плацебо або стандартною терапією.

Циркуляторна дисфункція після парацентезу (Paracentesis induced circulatory dysfunction, PICD): за результатами 5 РКД альбумін значно знижує PICD порівняно з лікарськими засобами, що збільшують об'єм плазми (OR 0,34, 95% CI 0,22–0,52; $n=606$; $I^2=0\%$).

Смертність: у 7 РКД повідомлялося про смертність як кінцеву точку протягом періоду дослідження та подальшого спостереження при вивченні альбуміну порівняно з іншими колоїдними лікарськими засобами, що збільшують об'єм плазми, та у 3 РКД порівняно з плацебо або стандартною терапією. При застосуванні альбуміну смертність була на 43% нижчою порівняно з іншими колоїдними лікарськими засобами, що збільшують об'єм плазми (OR 0,57, 95% CI 0,36–0,89; $n=771$; $I^2=0\%$). Не виявлено суттєвих відмінностей при застосуванні альбуміну порівняно з плацебо або стандартною терапією (OR 1,26, 95% CI 0,61–2,57; $n=218$; $I^2=0\%$).

Рецидив асциту: аналіз об'єднаних даних 5 РКД не продемонстрував зменшення кількості/частоти рецидивів асциту у пацієнтів, які отримували альбумін, порівняно з пацієнтами, які отримували інші втручання (OR 0,82, 95% CI 0,51–1,32; $n=392$; $I^2=0\%$).

Повторна госпіталізація: об'єднання даних показало, що застосування альбуміну не досягло статистичної значущості щодо повторної госпіталізації порівняно з іншими колоїдними лікарськими засобами, що збільшують об'єм плазми (OR 0,79, 95% CI 0,53–1,17; 5 РКД; $n=414$; $I^2=0\%$) та порівняно з плацебо або стандартною терапією (OR 0,67, 95% CI 0,36–1,25; 2 РКД; $n=177$; $I^2=0\%$).

Гіпонатріємія: про результати гіпонатріємії повідомлено у 7 РКД альбуміну порівняно з іншими колоїдними лікарськими засобами, що збільшують об'єм плазми. Зниження частоти гіпонатріємії у пацієнтів, які отримували терапію альбуміном, порівняно з іншими колоїдними лікарськими засобами, що збільшують об'єм плазми, не було статистично значущим (OR 0,66, 95% CI 0,41–

1,06; $n=763$; $I^2=0\%$). Однак спостерігалось значне зниження частоти гіпонатріємії у пацієнтів, які отримували терапію альбуміном, порівняно з плацебо або стандартною терапією (OR 0,24, 95% CI 0,08–0,74; 3 РКД; $n = 212$; $I^2 = 0\%$).

Розвиток ускладнень (печінкова енцефалопатія, ниркова недостатність та шлунково-кишкові розлади): за об'єднаними результатами не спостерігалось значного зниження розвитку ниркової недостатності у пацієнтів, які отримували альбумін, порівняно з іншими колоїдними лікарськими засобами, що збільшують об'єм плазми (OR 1,06, 95% CI 0,59–1,92; 7 РКД; $n = 771$; $I^2 = 0\%$) та плацебо або стандартною терапією (OR 0,34, 95% CI 0,11–1,03; 4 РКД; $n = 253$; $I^2=0\%$). Об'єднані дані результатів не продемонстрували статистично значущої різниці щодо розвитку печінкової енцефалопатії при лікуванні альбуміном порівняно з іншими колоїдними лікарськими засобами, що збільшують об'єм плазми (OR 0,91, 95% CI 0,49–1,67; 7 РКД; $n = 735$; $I^2 = 0\%$) та плацебо або стандартною терапією (OR 1,57, 95% CI 0,55–4,47; 4 РКД; $n = 181$; $I^2 = 0\%$). Аналіз об'єднаних результатів щодо розвитку шлунково-кишкових кровотеч також не показали значущих відмінностей порівняння альбуміну з іншими колоїдними лікарськими засобами, що збільшують об'єм плазми (OR 0,97, 95% CI 0,48–1,99; 6 РКД; $n = 694$; $I^2 = 0\%$) та плацебо або стандартною терапією (OR 1,01, 95% CI 0,25–4,15; 3 РКД; $n = 218$; $I^2 = 0\%$).

За висновками авторів публікації лікування альбуміном асцити внаслідок цирозу печінки зменшувало дисфункцію кровообігу та гіпонатріємію, спричинену парацентезом, порівняно з альтернативними методами лікування, однак застосування альбуміну не мало жодної користі щодо смертності, повторної госпіталізації, розвитку ускладнень (печінкової енцефалопатії, ниркової недостатності та шлунково-кишкових розладів) та рецидиву рефрактерного асцити.

Під час проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом з державної ОМТ проведена оцінка методологічної якості публікації **Shrestha et al., 2021** за адаптованим листом оцінки SIGN, 2015.

Дослідження вивчає чітко визначене клінічне питання, пошук літературних джерел проведений вичерпний, принаймні два незалежних експерти провели відбір досліджень, однак не зазначено кількість експертів, які здійснювали вилучення даних, виключені дослідження у публікації не перераховані. У публікації представлені відповідні характеристики включених досліджень, повідомлена методологічна якість включених досліджень, яка оцінювалась за допомогою інструменту для оцінки ризику упередженості для випробувань Cochrane ROB 2.0, однак автори мета-аналізу при формуванні свого висновку не використовували їх оцінки якості окремих досліджень. У публікації автори описують методи оцінки та саму оцінку неоднорідності/гетерогенності між результатами. У мета-аналізі використовуються відповідні методи для

об'єднання окремих результатів дослідження. Оцінка вірогідності упередженості публікацій проведена, заявлено про відсутність конфлікту інтересів та зазначено джерела підтримки.

Таким чином, публікація Shrestha et al., 2021 відповідає більшості критеріям оцінки SIGN 50, однак є деякі недоліки у дослідженні з відповідним ризиком систематичної помилки. Загалом методологічна якість огляду з мета-аналізом *прийнятної якості*, висновки можуть бути змінені у світлі подальших досліджень.

3) дані щодо результатів ефективності витрат відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні

Відповідно до п.7 Порядку державна ОМТ за скороченою процедурою не передбачає проведення аналізу ефективності витрат та розрахунку інкрементального показника ефективності витрат (ICER) в Україні.

4) дані щодо економічної доцільності (ефективності витрат, аналізу впливу на показники бюджету) використання лікарського засобу

Відповідно до п.7 Порядку, державна ОМТ за скороченою процедурою передбачає проведення аналізу впливу на показники бюджету в Україні.

В рамках проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом з державної ОМТ відповідно до методології був проведений аналіз впливу на показники бюджету з часовим горизонтом один рік на підставі прямих медичних витрат на лікарський засіб з перспективи державного платника.

Мета: оцінити модельний вплив на бюджет включення лікарського засобу альбумін до Національного переліку для лікування пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки (зокрема викликаного унаслідок вірусних гепатитів) для підтримання об'єму циркуляції крові і при необхідності застосування колоїдів.

Метод: аналіз впливу на показники бюджету з часовим горизонтом один рік. Аналіз проведений на підставі прямих медичних витрат на лікарський засіб з перспективи державного платника, визначеної цільової популяції пацієнтів відповідно до даних, наданих у зверненні МОЗ України (додатку до листа МОЗ України від 22.02.2022 №24-04/5231/2-22). Кількість пацієнтів, які потенційно потребують лікування альбуміном, складає 7000 осіб на рік. Звертаємо увагу, що кількість пацієнтів, які потребуватимуть лікування альбуміном, потенційно може бути більшою, враховуючи дані Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті (IHME), що надані у п.3.1 Висновку.

Альбумін для лікування пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки (зокрема викликаного унаслідок вірусних гепатитів) для підтримання об'єму циркуляції крові і при необхідності застосування колоїдів, 18.03.2022

Відповідно до даних міжнародних клінічних настанов та настанов наукових товариств, наданих у підпункті 3.2 Висновку для аналізу впливу на показники бюджету було використано гіперонкотичний альбумін з концентрацією 20-25%.

Компаратором є застосування інших кровозамінників (АТХ-код: B05AA) або відсутність їх застосування. При розрахунку витрат на компаратор з лікарських засобів було враховано, що до Національного переліку з групи кровозамінників (АТХ-код: B05AA) включено декстран та гідроксиетилкрохмаль, тому для проведення аналізу впливу на показники бюджету було обрано ціни на зареєстровані торговельні назви саме цих лікарських засобів з реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 15.02.2022.

Аналіз впливу на бюджет проведено на підставі вхідних даних щодо цін, що представлено у таблиці 1.

Таблиця 1. Вхідні дані для аналізу впливу на показники бюджету

МНН	Торговельна назва, форма випуску та дозування	Ціни для проведення аналізу впливу на показники бюджету*
Заявлений лікарський засіб		
Альбумін	АЛЬБУВЕН, розчин для інфузій, 20%, по 50 мл у флаконі	880,00 грн (ціна з реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 15.02.2022, що задекларована наказом МОЗ України від 23.10.2021 № 2331)
	АЛЬБУВЕН, розчин для інфузій, 20%, по 100 мл у флаконі	1650,00 грн (ціна з реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 15.02.2022, що задекларована наказом МОЗ України від 23.10.2021 № 2331)
	АЛЬБУМІН ЛЮДИНИ 200 Г/Л, розчин для інфузій, 200 г/л; по 50 мл розчину у пляшці	1134,63 грн (ціна з реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 15.02.2022, що задекларована наказом МОЗ України від 30.03.2018 № 594)

Альбумін для лікування пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки (зокрема викликаного унаслідок вірусних гепатитів) для підтримання об'єму циркуляції крові і при необхідності застосування колоїдів, 18.03.2022

АЛЬБУМІН ЛЮДИНИ 200 Г/Л, розчин для інфузій, 200 г/л; по 100 мл розчину у пляшці	2269,26 грн (ціна з реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 15.02.2022, що задекларована наказом МОЗ України від 30.03.2018 № 594)
АЛЬБУНОРМ 20%, розчин для інфузій, 200 г/л; по 50 мл розчину у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці	1102,32 грн (ціна з реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 15.02.2022, що задекларована наказом МОЗ України від 15.10.2020 № 2334)
АЛЬБУНОРМ 20%, розчин для інфузій, 200 г/л; по 100 мл розчину у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці	2204,64 грн (ціна з реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 15.02.2022, що задекларована наказом МОЗ України від 15.10.2020 № 2334)
АЛЬБУНОРМ 25%, розчин для інфузій, 250 г/л; по 50 мл розчину у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці	1319,45 грн (ціна з реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 15.02.2022, що задекларована наказом МОЗ України від 15.10.2020 № 2334)
АЛЬБУНОРМ 25%, розчин для інфузій, 250 г/л; по 100 мл розчину у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці	2638,89 грн (ціна з реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 15.02.2022, що задекларована наказом МОЗ України від 15.10.2020 № 2334)
ФЛЕКСБУМІН, розчин для інфузій,	1262,35 грн

Альбумін для лікування пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки (зокрема викликаного унаслідок вірусних гепатитів) для підтримання об'єму циркуляції крові і при необхідності застосування колоїдів, 18.03.2022

	200 г/л, по 100 мл (№ 1)	(ціна з реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 15.02.2022, що задекларована наказом МОЗ України від 06.08.2021 № 1673)
Компаратори (лікарські засоби порівняння)		
Гідроксиетил крохмаль	РЕФОРДЕЗ-НОВОФАРМ розчин для інфузій, 60 мг/мл по 200 мл у пляшках (1 мл розчину містить гідроксиетил крохмалю 60 мг)	136,80 грн (ціна з реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 15.02.2022, що задекларована наказом МОЗ України від 19.06.2019 №1417)
	РЕФОРДЕЗ-НОВОФАРМ розчин для інфузій, 60 мг/мл по 400 мл у пляшках (1 мл розчину містить гідроксиетил крохмалю 60 мг)	242,40 грн (ціна з реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 15.02.2022, що задекларована наказом МОЗ України від 19.06.2019 №1417)
Гідроксиетил крохмаль +натрію хлорид	ГЕКОВЕН, розчин для інфузій, по 250 мл у пляшках; по 1 пляшці у пачці	154,95 грн (ціна з реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 15.02.2022, що задекларована наказом МОЗ України від 21.06.2016 №607)
	ГЕКОВЕН, розчин для інфузій, по 500 мл у пляшках; по 1 пляшці у пачці	255,30 грн (ціна з реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 15.02.2022, що задекларована наказом МОЗ України від 21.06.2016 №607)

Альбумін для лікування пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки (зокрема викликаного унаслідок вірусних гепатитів) для підтримання об'єму циркуляції крові і при необхідності застосування колоїдів, 18.03.2022

	ГЕКОВЕН, розчин для інфузій, по 200 мл у пляшках; по 1 пляшці у пачці	200,00 грн (ціна з реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 15.02.2022, що задекларована наказом МОЗ України від 13.12.2021 № 2774)
	ГЕКОВЕН, розчин для інфузій, по 400 мл у пляшках; по 1 пляшці у пачці	341,17 грн (ціна з реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 15.02.2022, що задекларована наказом МОЗ України від 13.12.2021 № 2774)
	РЕФОРТАН® 130, розчин для інфузій по 250 мл; по 10 флаконів у картонній коробці	1435,64 грн (ціна з реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 15.02.2022, що задекларована наказом МОЗ України від 06.08.2019 №1754)
	РЕФОРТАН® 130, розчин для інфузій по 500 мл; по 10 флаконів у картонній коробці	2469,3 грн (ціна з реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 15.02.2022, що задекларована наказом МОЗ України від 06.08.2019 №1754)
Декстран 40 + натрію хлорид	РЕОПОЛІГЛЮКІН- НОВОФАРМ, розчин для інфузій по 400 мл у пляшці; по 1 пляшці в пачці з картону (1 мл розчину містить декстрану 40 – 100 мг, натрію хлориду – 9 мг)	105,92 грн (ціна з реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 15.02.2022, що задекларована наказом МОЗ України від 07.06.2017 № 611)
	РЕОПОЛІГЛЮКІН- НОВОФАРМ, розчин для інфузій по 200 мл у пляшці; по 1 пляшці в пачці з картону (1 мл	90,00 грн (ціна з реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 15.02.2022, що задекларована наказом МОЗ України від 23.01.2020 №148)

Альбумін для лікування пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки (зокрема викликаного унаслідок вірусних гепатитів) для підтримання об'єму циркуляції крові і при необхідності застосування колоїдів, 18.03.2022

розчину містить декстрану 40 – 100 мг, натрію хлориду – 9 мг)	
РЕОПОЛІГЛЮКІН, розчин для інфузій по 200 мл у пляшках (100 мл розчину містять: декстрану 40 для ін'єкцій — 10 г, натрію хлориду — 0,9 г)	93,03 грн (ціна з реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 15.02.2022, що задекларована наказом МОЗ України від 13.12.2021 № 2774)
РЕОПОЛІГЛЮКІН, розчин для інфузій по 400 мл у пляшках (100 мл розчину містять: декстрану 40 для ін'єкцій — 10 г, натрію хлориду — 0,9 г)	132,60 грн (ціна з реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 15.02.2022, що задекларована наказом МОЗ України від 13.12.2021 № 2774)
РЕОПОЛІГЛЮКІН, розчин для інфузій по 200 мл у пляшках (1 мл розчину містить декстрану 40-100,0 мг, натрію хлориду 9,0 мг)	96,64 грн (ціна з реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 15.02.2022, що задекларована наказом МОЗ України від 17.02.2022 № 319)
РЕОПОЛІГЛЮКІН, розчин для інфузій по 400 мл у пляшках (1 мл розчину містить декстрану 40-100,0 мг, натрію хлориду 9,0 мг)	144,55 грн (ціна з реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 15.02.2022, що задекларована наказом МОЗ України від 17.02.2022 № 319)

*При розрахунку витрат було використано актуальні ціни з реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 15.02.2022.

Згідно з інструкцією для медичного застосування концентрацію препарату альбуміну, дозування та швидкість інфузії необхідно підбирати залежно від індивідуальних потреб пацієнта. Необхідна доза залежить від маси тіла пацієнта, ступеня тяжкості травми або хвороби, від ступеня втрати рідини та протеїну.

За даними клінічних рекомендацій Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL) по веденню пацієнтів з декомпенсованим цирозом (EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis, 2018)¹⁵ у пацієнтів, яким проведено ОП з видаленням більше 5 л асцитичної рідини, збільшення об'єму плазми слід проводити шляхом вливання альбуміну (8 г/л асцитичної рідини). Модельні розрахунки проведені із розрахунку на 5 л видаленої асцитичної рідини.

При розрахунку витрат на компаратор було враховано, що згідно інструкції для медичного застосування гідроксиетилкрохмаль застосовується у максимальному дозуванні 33 мл/кг маси тіла, гідроксиетилкрохмаль+натрій хлорид застосовується у дозуванні до 50 мл/кг маси тіла, а декстран 40+натрій хлорид - у максимальному дозуванні 20 мл/кг маси тіла. Витрати на лікарські засоби було визначено із розрахунку на пацієнта вагою 70 кг.

Вартість лікування усіма лікарськими засобами розраховано із математичним округленням кількості флаконів до цілого числа.

Зважаючи на наявність у реєстрі оптово-відпускних цін на лікарські засоби 9 зареєстрованих торговельних найменувань лікарського засобу альбумін 20-25%, 2 торговельних найменувань лікарського засобу гідроксиетилкрохмаль, 6 торговельних найменувань лікарського засобу гідроксиетилкрохмаль + натрію хлорид, а також 6 торговельних найменувань лікарського засобу декстран 40 + натрію хлорид станом на 15.02.2022, для представлення модельного впливу на бюджет було використано мінімальне, максимальне та середнє значення витрат на лікарські засоби за результатами проведених розрахунків.

Таблиця 2. Витрати на лікарські засоби для аналізу впливу на показники бюджету

Показник	Результати
Середня тривалість курсу лікування заявленим ЛЗ та компаратором, в тому числі очікувана кількість повторюваних курсів лікування	Альбумін: однократне введення Компаратори Кровозамінники (АТХ-код: B05AA): 1) гідроксиетилкрохмаль: однократне введення

¹⁵[https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(18\)31966-4/fulltext#secst025](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)31966-4/fulltext#secst025)

Альбумін для лікування пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки (зокрема викликаного унаслідок вірусних гепатитів) для підтримання об'єму циркуляції крові і при необхідності застосування колоїдів, 18.03.2022

	2) гідроксиетилкрохмаль+натрій хлорид: однократне введення 3) декстран 40+натрій хлорид: однократне введення
Витрати на одного пацієнта із використанням заявленого ЛЗ (альбумін), грн	На 1 введення (2-8 флаконів, залежно від дозування та обсягу флакону): Максимальні: 5 277,80 грн Середні: 4 199,54 грн Мінімальні: 2 524,70 грн
Витрати на одного пацієнта із використанням компаратора (відсутність альбуміном), грн	Кровозамінники (АТХ-код: B05AA): 1) гідроксиетилкрохмаль (6-12 флаконів, залежно від обсягу флакону): максимальні: 1 641,60 грн середні: 1 548,00 грн мінімальні: 1 454,40 грн 2) гідроксиетилкрохмаль+натрій хлорид (7-18 флаконів, залежно від обсягу флакону): максимальні: 3 600,00 грн середні: 2 394,22 грн мінімальні: 1 728,51 грн 3) декстран 40+натрій хлорид (4-7 флаконів, залежно від обсягу флакону): максимальні: 676,48 грн середні: 581,66 грн мінімальні: 423,68 грн

Результати аналізу впливу на показники бюджету представлено з часовим горизонтом в один рік відповідно до наданих даних у зверненні МОЗ (таблиця 3).

Таблиця 3. Результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні альбуміну

	1 рік
Кількість пацієнтів	
Кількість пацієнтів, що можуть потребувати лікування (за даними, наданими у додатку до листа МОЗ)	7000

Альбумін для лікування пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки (зокрема викликаного унаслідок вірусних гепатитів) для підтримання об'єму циркуляції крові і при необхідності застосування колоїдів, 18.03.2022

України від 22.02.2022 №24-04/5231/2-22)	
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують поточну терапію (відсутність терапії альбуміном)	7000
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб (альбумін)	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують поточну терапію (відсутність терапії альбуміном)	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб (альбумін)	7000
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн	
Новий сценарій – витрати на заявлений лікарський засіб (альбумін), грн	Альбумін: Максимальні: 36 944 600,00 грн Середні: 29 396 795,56 грн Мінімальні: 17 672 900,00 грн
Діючий сценарій (відсутність терапії альбуміном), грн	1. Кровозамінники (АТХ-код: B05AA): 1) Гідроксиетилкрохмаль Максимальні: 11 491 200,00 грн Середні: 10 836 000,00 грн Мінімальні: 10 180 800,00 грн 2) Гідроксиетилкрохмаль+натрій хлорид Максимальні: 25 200 000,00 грн Середні: 16 759 558,67 грн Мінімальні: 12 099 570,00 грн 3) Декстран 40+натрій хлорид Максимальні: 4 735 360,00 грн Середні: 4 071 631,67 грн

Альбумін для лікування пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки (зокрема викликаного унаслідок вірусних гепатитів) для підтримання об'єму циркуляції крові і при необхідності застосування колоїдів, 18.03.2022

	Мінімальні: 2 965 760,00 грн 2. Відсутність застосування кровозамінників (АТХ-код: В05АА): витрати відсутні
Додатковий вплив на бюджет лікарського засобу альбумін, грн	1. У порівнянні з кровозамінниками (АТХ-код: В05АА): від 5 573 330,00 грн до 32 209 240,00 грн 2. У порівнянні з відсутністю застосування кровозамінників (АТХ-код: В05АА): від 17 672 900,00 грн до 36 944 600,00 грн

Результати модельного аналізу впливу на бюджет в Україні показали, що максимальні витрати на закупівлю альбуміну на курс лікування одного пацієнта за оптово-відпускну ціною з реєстру оптово-відпускових цін на лікарські засоби станом на 15.02.2022, складають 5 277,80 грн, середні витрати - 4 199,54 грн, а мінімальні витрати - 2 524,70 грн, максимальні витрати на закупівлю альбуміну для лікування когорти пацієнтів (7000 осіб) - 36 944 600,00 грн, середні витрати - 29 396 795,56 грн, а мінімальні витрати - 17 672 900,00 грн.

Встановлено, що потенційний вплив на бюджет на 1 рік лікарського засобу альбумін порівняно із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні, які представлено у Настанові «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів» СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2021, затвердженій наказом МОЗ України від 29.03.2021 № 593, буде помірним (знаходиться у діапазоні від 22 млн грн до 37 млн грн) або незначним (не перевищуватиме 22 млн грн), залежно від цін на препарати альбуміну за різними торговельними назвами.

5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з лікарським засобом або іншою медичною технологією порівняння (або його відсутності)

Відповідно до п.7 Порядку державна ОМТ за скороченою процедурою не передбачає проведення експертизи поданих заявником заяви і досьє, на підставі яких можна зробити висновок про коректність наданої інформації.

4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів), що закуповуються за кошти державного

бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, та (або) рекомендації щодо застосування для цілей охорони здоров'я лікарського засобу, оплата, закупівля або відшкодування вартості якого здійснюється з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю чи частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів, та (або) рекомендації щодо укладення або продовження дії (продлонгації) договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я

Станом на 18.03.2022 відповідно до звернення МОЗ України (листи від 31.12.2021 № 24-04/39384/2-21 та від 22.02.2022 № 24-04/5231/2-22) проведено ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу альбумін для лікування пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки (зокрема викликаного унаслідок вірусних гепатитів) для підтримання об'єму циркуляції крові і при необхідності застосування колоїдів. Відповідно до п. 22 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженої постановою КМУ від 23 грудня 2020 р. № 1300, висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

Як зазначено у зверненні МОЗ України, відповідно до п. 8 Порядку підставою для проведення державної ОМТ за скороченою процедурою є наявність потреби у лікарському засобі для використання під час надання медичної допомоги за станів, визначених у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я, зокрема для підвищення доступності основних (необхідних) лікарських засобів.

Показанням, що розглядається, є лікування пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки (зокрема викликаного внаслідок вірусних гепатитів) для підтримання об'єму циркуляції крові і при необхідності застосування колоїдів. Цироз печінки не включено до Пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я відповідно до наказу МОЗ України від 26.07.2019 №1708 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки”, водночас, віднесено вірусні гепатити В та С, що є однією з причин виникнення цирозу печінки.

За результатами аналізу наявності альбуміну для лікування пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки (зокрема викликаного унаслідок вірусних гепатитів) у галузевих стандартах у системі охорони здоров'я України встановлено, що лікарський засіб включено у Державний формуляр лікарських засобів, затверджений наказом МОЗ України від 22.04.2021 № 792 у 10 розділ «Анестезіологія та реаніматологія. Лікарські засоби». В Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги відсутній уніфікований клінічний протокол медичної допомоги при цирозі печінки, розроблений за Методикою розробки та впровадження медичних стандартів

Альбумін для лікування пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки (зокрема викликаного унаслідок вірусних гепатитів) для підтримання об'єму циркуляції крові і при необхідності застосування колоїдів, 18.03.2022

медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 року № 751, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2004/22316. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на цирози печінки, затверджений наказом МОЗ України від 13.06.2005 № 271, є застарілим та не містить рекомендацій щодо застосування альбуміну.

За результатами аналізу даних порівняльної клінічної ефективності та безпеки альбуміну для лікування пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки (зокрема викликаного унаслідок вірусних гепатитів) для підтримання об'єму циркуляції крові і при необхідності застосування колоїдів та пошуку третинних/вторинних джерел інформації щодо доказових даних знайдено наступну інформацію.

За рекомендацією **Настанови 00215, створеної DUODECIM Medical Publications, Ltd.** 2018 року у випадку резистентного асцити навіть великий лапароцентез (5-10 літрів протягом 6-8 годин) безпечний за умови інфузії 6-8 г альбуміну на кожний вилучений літр асцитичної рідини. **Британське товариство гастроентерології у співпраці з Британською асоціацією з вивчення печінки** в своїй настанові 2020 року рекомендує введення альбуміну (у вигляді 20% або 25% розчину) після проведення парацентезу об'ємом >5 л у дозі 8 г альбуміну/л видаленої рідини (якість доказів: висока; рекомендація: сильна). **Клінічні рекомендації Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), 2010 та 2018 року** рекомендують парацентез з видаленням великої кількості рідини (ОП) як метод вибору для лікування пацієнтів з асцитом 3 ступеня (рівень А1), який слід проводити разом із введенням альбуміну (8 г/л асцитичної рідини) для запобігання дисфункції кровообігу після ОП (рівень А1), оскільки альбумін є ефективнішим, ніж інші плазмозамінники, які не рекомендовані для цієї ситуації (рівень доказів I; 1). Пацієнтам, яким провели ОП з об'ємом понад 5 л, не рекомендується використання інших плазмозамінників (декстран-70 та полігелін), крім альбуміну, оскільки вони менш ефективні для запобігання циркуляторної дисфункції після парацентезу (рівень А1). Повторний ОП плюс альбумін (8 г/л видаленої асцитичної рідини) також є першою лінією лікування рефрактерного асцити (рівень А1). **Практичне керівництво Американської асоціації з вивчення захворювань печінки 2021 року** рекомендує ОП у поєднанні з гіперонкотичним альбуміном людини при об'ємі видаленої асцитичної рідини >5 л для пацієнтів із напруженим асцитом та рефрактерним асцитом як початковий метод лікування, навіть при наявності гіпонатріємії. Рекомендована доза альбуміну, заснована на експертному висновку, становить 6-8 г на кожний літр видаленої асцитичної рідини.

В кокранівському систематичному огляді **R.G. Simonetti et al., 2019**¹⁶, де проводилась оцінка користі та шкоди будь-яких плазмозамінників з відсутністю застосування плазмозамінників або в порівнянні з іншими плазмозамінниками після парацентезу у людей з цирозом і масивним асцитом (в тому числі рефрактерним) не було знайдено різниці в ефективності та безпеці між досліджуваними плазмозамінниками та альбуміном щодо смертності (RR 1,03, 95% СІ від 0,82 до 1,30; 1014 учасників; 14 досліджень; дуже низька достовірність доказів), серйозних побічних явищ (RR 0,89, 95% СІ від 0,10 до 8,30; 118 учасників; 2 дослідження; дуже низька достовірність доказів), порушення функції нирок (RR 1,17, 95% СІ від 0,71 до 1,91; 1107 учасників; 17 досліджень; дуже низька достовірність доказів), інших ускладнень, пов'язаних з печінкою (RR 1,10, 95% СІ від 0,82 до 1,48; 1083 учасника; 16 досліджень; дуже низька достовірність доказів) та несерйозних побічних явищ (RR 1,37, 95% СІ від 0,66 до 2,85; 977 учасників; 14 досліджень; дуже низька достовірність доказів). Інші плазмозамінники не впливали на частоту рецидивів асциту в порівнянні з альбуміном (RR 1,14, 95% СІ 0,96-1,36; 700 учасників; 12 випробувань; I²= 8%, p=0,36). Гіпонатріємія спостерігалась частіше в групі досліджуваних плазмозамінників, ніж у групі альбуміну (RR 1,49, 95% СІ 1,03–2,14; 1107 учасників; 17 досліджень; I²=0%), як і циркуляторна дисфункція після парацентезу (RR 1,98, 95% СІ від 1,31 до 2,99; p=0,001; I²=0%, достовірність доказів була оцінена як дуже низька).

Не було знайдено доказів різниці в ефекті між плазмозамінниками та відсутністю застосування плазмозамінників щодо смертності (RR 0,52, 95% СІ від 0,06 до 4,83; 248 учасників; 4 дослідження; дуже низька достовірність доказів); порушення функції нирок (RR 0,32, 95% СІ від 0,02 до 5,88; 181 учасник; 4 дослідження; дуже низька достовірність доказів); інших ускладнень, пов'язаних з печінкою (RR 1,61, 95% СІ від 0,79 до 3,27; 248 учасників; 4 дослідження; дуже низька достовірність доказів) та несерйозних побічних явищ (RR 1,04, 95% СІ від 0,32 до 3,40; 158 учасників; 3 дослідження; дуже низька достовірність доказів).

Метою систематичного огляду з мета-аналізом **D. Shrestha et al., 2021**¹⁷ результатів РКД був аналіз ефективності та безпеки альбуміну порівняно з плацебо, стандартною терапією (діуретики, обмеження натрію), судинозвужувальними засобами, іншими колоїдними лікарськими засобами, що збільшують об'єм плазми, у дорослих пацієнтів (≥ 18 років) з діагнозом напружений та/або рефрактерний асцит внаслідок цирозу печінки, яким проведений парацентез.

За результатами мета-аналізу альбумін порівняно з лікарськими засобами, що збільшують об'єм плазми: значно знижує циркуляторну дисфункцію після

¹⁶<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004039.pub2/full?highlightAbstract=albumin>

¹⁷<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665268121002465>

парацентезу (OR 0,34, 95% CI 0,22–0,52; 5 РКД; n=606; I²=0%); смертність пацієнтів у групі альбуміну була на 43% нижчою порівняно групою пацієнтів, які отримували інші колоїдні лікарські засоби, що збільшують об'єм плазми (OR 0,57, 95% CI 0,36–0,89; 7 РКД; n=771; I²=0%). Застосування альбуміну порівняно з іншими колоїдними лікарськими засобами, що збільшують об'єм плазми, не досягло статистичної значущості щодо повторної госпіталізації (OR 0,79, 95% CI 0,53–1,17; 5 РКД; n=414; I²=0%); щодо частоти гіпонатріємії (OR 0,66, 95% CI 0,41–1,06; 7 РКД; n=763; I²=0%); щодо розвитку ниркової недостатності (OR 1,06, 95% CI 0,59–1,92; 7 РКД; n=771; I²=0%), розвитку печінкової енцефалопатії (OR 0,91, 95% CI 0,49–1,67; 7 РКД; n=735; I²=0%) та шлунково-кишкових кровотеч (OR 0,97, 95% CI 0,48–1,99; 6 РКД; n=694; I²=0%).

За результатами мета-аналізу альбумін порівняно з плацебо або стандартною терапією: значно знижував частоту гіпонатріємії (OR 0,24, 95% CI 0,08–0,74; 3 РКД; n=212; I²=0%). При застосуванні альбуміну порівняно з плацебо або стандартною терапією не виявлено суттєвих відмінностей щодо смертності пацієнтів (OR 1,26, 95% CI 0,61–2,57; 3 РКД; n=218; I²=0%); щодо повторної госпіталізації (OR 0,67, 95% CI 0,36–1,25; 2 РКД; n=177; I²=0 %); щодо розвитку ниркової недостатності (OR 0,34, 95% CI 0,11–1,03; 4 РКД; n=253; I²=0%), розвитку печінкової енцефалопатії (OR 1,57, 95% CI 0,55–4,47; 4 РКД; n=181; I²=0 %) та шлунково-кишкових кровотеч (OR 1,01, 95% CI 0,25–4,15; 3 РКД; n=218; I²=0%).

Розчин альбуміну людини не включено до Національного переліку основних лікарських засобів (затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333 (в редакції постанови Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2021 р. № 1431)) та не включено до Базового переліку ВООЗ основних лікарських засобів для дорослих (22 версія, 2021 рік), для дітей (8 версія, 2021 рік).

Результати модельного аналізу впливу на бюджет в Україні показали, що максимальні витрати на закупівлю альбуміну на курс лікування одного пацієнта за оптово-відпускну ціною з реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 15.02.2022, складають 5 277,80 грн, середні витрати - 4 199,54 грн, а мінімальні витрати - 2 524,70 грн. Максимальні витрати на закупівлю альбуміну для лікування когорти пацієнтів (7000 осіб) складають 36 944 600,00 грн, середні витрати - 29 396 795,56 грн, а мінімальні витрати - 17 672 900,00 грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні у Настанові з державної оцінки медичних технологій, затвердженої наказом МОЗ України від 29.03.2021 № 593, аналіз впливу на показники бюджету в Україні показав, що при застосуванні альбуміну, вплив на бюджет буде помірним (знаходиться у діапазоні від 22 млн грн до 37 млн грн) або незначним (не перевищуватиме 22

Альбумін для лікування пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки (зокрема викликаного унаслідок вірусних гепатитів) для підтримання об'єму циркуляції крові і при необхідності застосування колоїдів, 18.03.2022

млн грн) залежно від цін на препарати альбуміну за різними торговельними назвами.

Отже, за результатами аналізу даних щодо порівняльної клінічної ефективності, безпеки та впливу на бюджет лікарського засобу альбуміну для лікування пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки (зокрема викликаного унаслідок вірусних гепатитів) для підтримання об'єму циркуляції крові і при необхідності застосування колоїдів на основі відкритих джерел інформації встановлені непослідовні дані щодо смертності та розвитку гіпонатріємії в порівнянні з іншими плазмозамінниками за даними двох мета-аналізів. Немає різниці в ефекті при застосуванні альбуміну в порівнянні з іншими плазмозамінниками щодо розвитку порушення функції нирок, інших ускладнень, пов'язаних з печінкою, рецидиву асцити та повторної госпіталізації. Альбумін статистично достовірно знижує прояви циркуляторної дисфункції після парацентезу порівняно з іншими плазмозамінниками за даними двох мета-аналізів. При застосуванні альбуміну вплив на бюджет буде помірним або незначним залежно від цін на препарати альбуміну за різними торговельними назвами.

Зважаючи на вищевикладене, за результатами проведеної державної ОМТ за скороченою процедурою рекомендовано розглянути можливість включення розчину альбуміну людини 20% та 25% до Національного переліку для лікування пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки (зокрема викликаного унаслідок вірусних гепатитів) та напруженим або рефрактерним асцитом для підтримання об'єму циркуляції крові і при необхідності застосування колоїдів після проведення ОП з видаленням більше 5 л асцитичної рідини.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу:

Відповідно до п. 21 Порядку висновків уповноваженого органу стосовно відповідної медичної технології вважається чинним до моменту проведення нової державної оцінки медичної технології.