

ЭКОНОМИЧЕСКОЕ СРАВНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО РАКА ПОЧКИ. ПРЯМЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ЗАТРАТЫ В ОНКОЛОГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ

О.В. Зеленова, Л.В. Болотина, И.Г. Русаков, О.И. Ивахненко, И.С. Крысанов

ФГУ Центральный Научно-Исследовательский Институт организации и информатизации здравоохранения

ФГУ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. Герцена П.А.

ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

Научно-исследовательский Институт клинко-экономической экспертизы и фармакоэкономики

Российского национального исследовательского медицинского университета

им. Н.И. Пирогова

Зеленова Ольга Владимировна, старший научный сотрудник ФГУ

Центральный Научно-Исследовательский Институт организации

и информатизации здравоохранения, канд. мед. наук,

127254, Россия, г. Москва, ул. Добролюбова, д. 11,

тел. 8 (495) 619-00-70,

e-mail: olga_verde@mail.ru

Актуальность поиска современного и эффективного лечения больных раком почки не вызывает сомнений. Возрастающее значение патологии, растущая заболеваемость и резистентность опухоли к стандартным химиотерапевтическим средствам заставляет исследователей искать новые комбинации препаратов и методик. Определить значимость методики с точки зрения экономики, а также определить возможность ее рекомендации для использования в рутинной практике помогают методы фармакоэкономического анализа, наиболее значимым из которых является метод «затраты-эффективность», позволяющий сравнить с клинко-экономической точки зрения две методики, например, существующую и новую. В данной работе представлены расчёты инкрементального показателя для двух методик лечения генерализованного рака почки, а именно методы химиоиммунотерапии и иммунотерапии. Также произведены расчёты прямых медицинских затрат на диагностику и лечение данной группы пациентов. В результате прямые медицинские затраты на лечение больных раком почки при использовании метода химиоиммунотерапии составили 396 663 рублей, а стоимость лечения иммунотерапией составила 544 839 рублей.

Ключевые слова: рак почки, химиоиммунотерапия, иммунотерапия, прямые медицинские затраты, инкрементальный показатель «затраты-эффективность».

COMPARISON BETWEEN DIFFERENT KINDS OF THE TREATMENT OF ADVANCED RENAL CANCER. DIRECT COST INVESTIGATION FOR THE ONCOLOGICAL CLINIC

O.V. Zelenova, L.V. Bolotina, I.G. Rusakov, O.I. Ivakhnenko, I.S. Krysanov

Central Scientific Research Institute of Health care Management and Information

Hertsen Moscow Scientific Research Institute of Oncology

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Scientific Research Institute of clinic and economic examination and pharmacoeconomics of N.I. Pirogov

National Research University of Medicine of Russia

To research an effective and new treatment of renal cancer is very actual and important. The significance, increasing prevalence and treatment resistant force us to search the new schemes and combination of different kinds of methods. The health economics methods of analysis allow us to identify more cost-effective methods to implement into routine practice. More useful economics method is cost-effective one which allows us to

compare two methods: the current one and the new one. The data suggests to include in routine practice only method of chemo- immunotherapy and exclude high-dosages immunotherapy methods because ICER (incremental cost-effectiveness ratio) was much better for chemo- immunotherapy and direct cost was 396 663 rubles. The ICER for high-dosages immunotherapy method was worse and direct cost was 544 839 rubles.

The key words: renal cancer, chemo-immunotherapy method, high-dosages immunotherapy method, direct cost of the treatment, cost-effectiveness method, incremental cost-effectiveness ratio.

Доля рака почки в структуре онкологических заболеваний невелика, около 3%, однако четко прослеживается ежегодная тенденция к росту заболеваемости. Так, в США в 2006 году было зарегистрировано 38 890 новых случаев заболевания, а число умерших от этой патологии составило 12 840 человек [5]. За прошедшие 50 лет заболеваемость и смертность в США увеличились на 126% и 37% соответственно. В России в 2005 году РП диагностирован у 8778 человек, а прирост заболеваемости за десять лет составил 53,66% [4]. РП регистрируется у мужчин в два раза чаще, чем у женщин. Наибольшее число случаев заболевания РП наблюдается с четвертой по шестую декаду жизни, хотя РП может встречаться в любом возрасте. Однако значение данной патологии в структуре как заболеваемости, так и затрат на лечение существенно возросло в последние несколько лет. Это связано, прежде всего, как с возникновением новых таргетных препаратов для лечения метастатического рака почки, так и с доступностью традиционных схем полихимиотерапии (ПХТ). В связи с этим анализ эффективности затрат, которые чаще всего в исследованиях для плательщика за медицинское обслуживание ограничиваются прямыми медицинскими издержками, позволит более четко понимать финансовое бремя государства по обеспечению современными средствами данной категории больных.

Прямыми медицинскими затратами называются издержки, которые несет здравоохранение или пациент. К ним могут быть отнесены затраты на диагностические, лечебные, реабилитационные и профилактические медицинские услуги, манипуляции и процедуры, в том числе оказываемые на дому (включая оплату рабочего времени медицинских работников); затраты на лекарственные препараты; затраты на содержание пациента в лечебном учреждении; затраты на транспортировку больного санитарным транспортом; плата за использование медицинского оборудования, площадей и средств (распределение фиксированных затрат из статей бюджета) и прочие. Не всегда есть возможность подсчета всех прямых медицинских затрат, что связано с отсутствием единой информационной базы в стране. Вероятно, с приходом в систему ОМС страховых компаний ситуация будет меняться, и появится возможность полномасштабных исследований стоимости отдельных нозологий в рамках целой страны.

Прямые медицинские затраты, рассматриваемые в статье, состоят из затрат на постановку диагноза, лечение, промежуточные и подтверждающие диагностические манипуляции. К методам диагнос-

тики РП относится компьютерная томография (КТ) с контрастированием, которая позволяет провести дифференциальный диагноз между кистой и солидным образованием, получить информацию о состоянии лимфатических узлов и отношении опухоли к почечной вене и нижней полой вене. При подозрении на вовлечение в опухолевый процесс нижней полой вены выполняется венография или магнитно-резонансная томография. Чрезкожная пункция образований почки выполняется для проведения дифференциального диагноза между злокачественным и доброкачественным образованием, выявленным при ультразвуковом исследовании или компьютерной томографии. Данная процедура позволяет получить кистозную жидкость для анализа и оценить структуру образования после удаления жидкости. Жидкость при доброкачественном образовании обычно соломенного цвета с низким содержанием протеина, жира и ЛДГ, в то время как жидкость при злокачественном образовании геморрагического характера с высоким содержанием протеина, жира и ЛДГ. При установленном диагнозе рака почки в качестве дополнительных методов диагностики используются рентгенография или КТ органов грудной клетки, а также сцинтиграфия костей скелета, особенно если у больного есть симптомы костных метастазов или повышение уровня щелочной фосфатазы.

Диагностическое обследование, используемое в МНИОИ им. Герцена П.А. перед назначением медикаментозного лечения, состоит из комплексного обследования при помощи УЗИ, спиральной компьютерной томографии, МРТ органов брюшной полости, рентгенографии органов грудной полости в двух проекциях и цитологического исследования. Подробная информация о методах и стоимости представлена в таблице №1.

В исследование сравнения эффективности терапии больных раком почки химиоиммунотерапией и иммунотерапией было включено 90 больных метастатическим РП и 90 пациентов – с генерализованным раком почки в качестве группы сравнения. У всех пациентов зарегистрирована метастатическая форма заболевания с поражением легких, печени, костей скелета, наличием метастазов в лимфатических узлах, а также рецидивной опухоли в ложе удаленной ранее почки. Распространенность процесса устанавливалась на основании данных сканирования костей скелета, УЗИ (в том числе с применением ректального датчика) и КТ органов малого таза, брюшной полости, рентгенографии и КТ органов грудной клетки, цитологического исследова-

Таблица 1

Стоимость диагностических методов исследований, используемых в исследовании*

Исследование	Цена за услугу, руб.
УЗИ комплексное: органов малого таза (трансабдоминальное + трансректальное) у мужчин/органов малого таза (трансабдоминальное + трансвагинальное) у женщин	900,00
Спиральная компьютерная томография с в/в болюсным усилением	7000,00
Магнитно-резонансная томография брюшной полости	5000,00
Рентгенография органов грудной полости в двух проекциях	480,00
Цитологические исследования (средняя стоимость)	1006,00
Затраты на диагностическое исследование перед назначением медикаментозного лечения	14 386,00

*В качестве источника информации о ценах на оказание медицинских услуг использован прейскурант МНИОИ им. Герцена

ния пунктатов очаговых поражений висцеральных органов и лимфатических узлов. Диагностические исследования в обеих группах были одинаковыми и состояли из обследования до назначения лечения, в процессе лечения и после него. До назначения терапии это были: сканирование костей скелета, УЗИ органов малого таза, КТ органов малого таза, брюшной полости и грудной клетки, цитологическое исследование. После проведенной терапии: УЗИ органов малого таза, КТ органов малого таза, брюшной полости и грудной клетки. Таким образом, только для постановки диагноза рака почки ЛПУ или пациент должны потратить более 14 000 рублей. В процессе лечения пациент еще несколько раз проходит некоторые виды исследований, позволяющие подтвердить эффект от лечения и следить за развитием процесса.

Расчет стоимости диагностических исследований и частоты их назначения в период назначения терапии представлены в таблице 2.

Все исследования повторялись трижды, общая сумма на исследования составила более 43 000 рублей на одного пациента. После проведенного лечения каждому пациенту проведено УЗИ органов малого таза и КТ, что составило 7900 рублей.

К моменту постановки диагноза около 20-30% больных имеют отдаленные метастазы. У 25% диагностируется местно-распространенный процесс. Однако у одной трети из числа этих пациентов в послеоперационном периоде наблюдается прогрессирование заболевания с появлением отдаленных метастазов. Пятилетняя выживаемость больных, перенесших нефрэктомия при локализации опухоли в пределах почечной паренхимы (T1-T2), превышает 80%. Вовлечение в опухолевый процесс почечной вены при отсутствии поражения лимфа-

Таблица 2

Расчет общей стоимости диагностики для больного раком почки

Вид исследования	Частота проведения	Цена за ед., руб.	Стоимость исследования, руб.
УЗИ органов малого таза (трансабдоминальное + трансректальное у мужчин/трансабдоминальное + трансвагинальное у женщин)	3	900	2700
Спиральная компьютерная томография с в/в болюсным усилением	3	7000	21 000
Магнитно-резонансная томография брюшной полости	3	5000	15 000
Рентгенологические методы исследования (рентгенография грудной полости)	3	480	1440
Цитологическая верификация (средняя стоимость)	3	1006	3018
Общие затраты на диагностическое исследование			43 158

тических узлов не оказывает влияния на показатель выживаемости. Поражение лимфатических узлов или распространение опухоли за пределы капсулы органа сопровождается снижением показателя 5-летней выживаемости до 10-25%. Средняя продолжительность жизни больных с метастатическим процессом составляет один год, а показатель 5-летней выживаемости колеблется от 0% до 10%. Суммируя вышеизложенное, можно заключить, что на ранних стадиях РП является потенциально курабельным заболеванием. Это позволяет ограничиться только хирургическим методом лечения. Однако у большого числа больных с течением времени возникают отдаленные метастазы, а у четверти больных метастазы выявляются на момент диагностики РП. Таким образом, около 50% из всех больных РП рано или поздно будут нуждаться в проведении системного лечения.

До последнего времени больные метастатическим РП имели крайне неблагоприятный прогноз с уровнем 5-летней выживаемости, не превышающей 10% [8]. Это является отражением недостатка эффективных лекарственных средств системного воздействия. РП обладает устойчивостью к цитостатическим и гормональным препаратам. Эффективность применения химиотерапевтических средств также не превышает 10% [9].

В исследование эффективности и токсичности комбинированной химиоиммунотерапии на основе интерферона альфа (ИФН) в сочетании с таблетированным туморактивированным цитостатиком капецитабином было включено 90 больных метастатическим РП. У 38 пациентов (42,2%) отдаленные метастазы выявлены в момент первичной постановки диагноза рака почки, остальным 52 больным (57,8%) ранее выполнялось оперативное лечение и

лучевая терапия. Медиана времени до прогрессирования заболевания составила 27 месяцев (от девяти месяцев до семи лет). Группой сравнения являлись 90 больных генерализованным РП, которым в качестве лекарственной терапии первой линии проводилась иммунотерапия ИФНа. Из 90 больных метастатическая форма заболевания на момент постановки диагноза зарегистрирована у 56 человек (51,1%). Остальные 34 пациента (48,9%) ранее перенесли нефрэктомия в сроки от шести месяцев до шести лет. Медиана времени до прогрессирования заболевания у этой группы больных составила 38 месяцев. Возраст больных находился в пределах 29-72 лет, средний возраст составил 53 года. Средний возраст пациентов основной группы составил 55 лет с аналогичным соотношением заболевших мужчин к женщинам 70 к 30%. Схема терапии в основной группе состояла из ИФНа 6 млн. МЕ/м² три раза в неделю в течение трех недель плюс капецетабин 2,5 г/м² пять дней в течение двух недель. Схема терапии группы сравнения была ИФНа 9 млн. МЕ/м² три раза в неделю. Общее количество проведенных курсов лечения в обеих группах было равным и составило 530, среднее количество на пациента – 5,9.

По данным литературы, иммунотерапия с применением препаратов интерлейкина-2 (ИЛ-2) и интерферона альфа (ИФА) позволяет достичь объективного ответа у 10-20% больных [8]. Механизм противоопухолевого действия интерферонов не до конца известен, но считается, что он состоит в стимуляции фагоцитоза, который осуществляют макрофаги, активации Т-лимфоцитов и непосредственном цитотоксическом действии на опухолевую клетку. Применение рекомбинантного ИФНа в режиме монотерапии при метастатическом РП оценивалось в исследованиях разных авторов. Изучались различные режимы введения препарата от 3 млн. МЕ/м² до 18 млн. МЕ/м², которые вводились 3-5 раз в неделю. Средняя эффективность лечения составила около 12%. Наиболее часто объективного ответа удавалось добиться при наличии у больного изолированных очагов в легких. Дозы ИФНа, применяемого с лечебной целью, эмпирически были разделены на 3 категории: низкие (менее, чем 5 млн. МЕ), средние (5-20 млн. МЕ) и высокие (более чем 20 млн. МЕ). Интерлейкин-2, являясь природным цитокином, секретируется Т-хелперами периферических лимфоидных органов и тканей после их активации [3]. Лечение метастатического РП высокими дозами ИЛ-2 одобрено FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю за продуктами и лекарствами), в связи с тем, что по предварительным результатам исследования, опубликованного в 2001 году МакДермоттом с соавторами, при применении высоких доз ИЛ-2 в сравнении с низкими дозами ИЛ-2 в сочетании с ИФА у 255 больных удалось добиться увеличения числа объективных ответов в два раза (25% vs. 12%) [7]. Однако использованный лечебный режим оказался высокотоксичным. Основными проявлениями токсичности были фебрильная лихорадка, сердечно-сосудистые нарушения, гипотензия, требовавшая введения вазопрессоров.

Проведенное в МНИОИ им. Герцена исследование эффективности комбинированной химиоиммунотерапии с использованием ИФНа и капецетабина позволило получить результаты, сходные с данными международных исследователей [1]. Показатели непосредственной эффективности близки к данным исследования Пирхона с соавт., в котором изучалась эффективность комбинации ИФНа с винбластином (ПР + ЧР 16%) [10]. Также близки показатели общей продолжительности жизни (17 месяцев). В исследовании Кригмана с соавт. медиана продолжительности жизни при назначении ИФНа в сочетании с винбластином составила 16 месяцев [6].

Перед нами стояла цель: на основе полученных клинических данных произвести экономические расчеты, которые могли бы дать заключение об экономической целесообразности закупки различных ЛС для лечения метастатического и генерализованного рака почки.

Расчет инкрементального показателя методом «затраты/эффективность» начинается с расчета дозировки каждого препарата на курс терапии при использовании площади поверхности тела, равной 2 м² как максимально возможного для дозирования химиотерапевтических средств и показывающего максимальную стоимость каждого из препаратов. Таким образом, мы получили, что на 1 курс лечения пациенту необходимо 12 млн. МЕ интерферона, 5000 мг капецетабина и 18 млн. МЕ интерферона в случае монотерапии.

Для расчета стоимости препаратов на весь курс лечения нами была взята средняя оптовая цена за упаковку для каждого из препаратов, определенное количество на одного больного в упаковках на один курс терапии и общее количество единиц на весь курс лечения, что представлено в таблице №3. В качестве источника информации о ценах на препараты, используемые в процессе фармакотерапии, использованы доступные данные БД «Оптовый фармрынок» компании «ФармАналитик» [2].

Таблица 3
Расчет стоимости отдельных видов лечения

Схема терапии	Средняя рыночная цена	Кол-во упаковок на курс лечения	Кол-во курсов	Затраты на терапию, руб
Химиоиммунотерапия				
Интрон А р-р для инъекций 18 млн. МЕ 3 мл	6058,27	6	5,9	214 463
Капецетабин (Кселода) таб п/о 500 мг №120	15 020,58	0,83		73 556
Всего затраты на химиоиммунотерапию				288 019
Иммунотерапия				
Интрон А р-р для инъекций 18 млн. МЕ 3 мл*	6058,27	72	1	436 195
Всего затраты на иммунотерапию				436 195

*длительность лечения – 24 недели

Для оценки клинико-экономической эффективности анализируемых сценариев медикаментозной терапии рака почки использовался основной метод клинико-экономического анализа по критерию «затраты/ эффективность». В качестве критериев клинической эффективности рассматривались такие показатели, как непосредственный лечебный выигрыш от проведенной медикаментозной терапии (число пациентов, достигших полной, частичной регрессии или стабилизации) и показатели выживаемости.

Эффективность лечения и экономическую выгоду от применения одного из видов терапии мы рассчитывали, исходя из формулы коэффициента эффективности затрат $CER = DC / EF$, где CER (cost-effectiveness ratio) – соотношение (затраты/эффективность), DC – затраты на медикаментозную терапию, а EF – эффективность применения медицинской технологии (показатели клинической эффективности лечения).

Таблица 4

Расчет основных экономических показателей

Показатели клинической эффектив- ности	Вид терапии	Соотноше- ние “затра- ты-эффек- тивность”	Вид терапии	Соотноше- ние “затра- ты-эффек- тивность”
	ХИТ		ИТ	
Лечебный выигрыш, чел.				
Пациенты, достигшие полной регрессии	2	144 009	2	218 098
Пациенты, достигшие частичной регрессии	15	19 201	8	54 524
Пациенты, достигшие стабилизации	9	32 002	19	22 958
Выживаемость, чел.				
1-летняя выживаемость	69	4 174	53	8230
2-летняя выживаемость	9	32 002	14	31 157
3-летняя выживаемость	2	144 009	2	218 098

Для подсчета показателя приращения эффективности затрат использовалась формула $CER_{incr} = C1 - C2 / Ef1 - Ef2$, где C – затраты на терапию, Ef – эффективность применения терапии, CER – коэффициент эффективности затрат. При этом показатель разницы затрат для каждого пациента в группе получавших комбинированную терапию интерфероном с капецитабином составил 288 019 рублей против 436 195 рублей в группе получавших высокие дозы интерферонов.

Расчет стоимости госпитализации был построен на среднем количестве курсов, проведенных в основной группе: 5,9 умноженное на продолжительность госпитализации – экспертное мнение

исследователя, проводившего клиническую часть работы. За стоимость одного койко-дня в данном случае мы взяли 600 рублей как стоимость пребывания в амбулаторном отделении ЛПУ. При среднем количестве курсов 5,9 общая стоимость госпитализации одного пациента составила 43 200 рублей.

В исследовании проанализированы доступные для нас прямые затраты, которые включали в себя: стоимость пребывания в ЛПУ, стоимость всего комплекса диагностических исследований как на момент постановки диагноза, так и в ходе лечения, которые в сумме дали нам затраты на госпитализацию одного больного и затраты на медикаменты. Все прямые медицинские издержки представлены в таблице №5.

Таблица 5

Прямые медицинские затраты на диагностику и лечение пациента распространенным раком почки

Затраты на 1 больного, руб.	Вид терапии	
	ХИТ	ИТ
Затраты на пребывание в ЛПУ	43 200	43 200
Затраты на диагностическое обследование, в том числе:	65 444	65 444
до начала терапии	14 386	14 386
в процессе лечения	43 158	43 158
для оценки результатов лечения	7900	7900
Затраты на лекарственную терапию	288 019	436 195
Всего затраты, руб.	396 663	544 839

Лечение высокими дозами интерферонов на 28% более затратно, чем комбинация интерферона и капецитабина. Доля прямых медицинских затрат на лекарственную терапию среди всех затрат при методе иммунотерапии составляет 80%, а при химиоиммунотерапии – 72%, что также может служить поводом не рассматривать метод лечения высокими дозами интерферона для рутинной практики в связи с его большей стоимостью и меньшей эффективностью.

Закключение

Прямые медицинские затраты на лечение больных раком почки при использовании метода химиоиммунотерапии составили 396 663 рублей, а стоимость лечения иммунотерапией составила 544 839 рублей. Отметим еще раз, что лучший лечебный выигрыш был в группе, получавшей химиоиммунотерапию, эта же схема оказалась и экономически выгодной для онкологической клиники. В связи с этим мы можем рекомендовать заменить схему иммунотерапии высокими дозами Интрона А на комбинированную химиоиммунотерапию на основе интерферона альфа (ИФН) в сочетании с таблетированным туморактивированным цитостатиком капецитабином у больных генерализованным и метастатическим раком почки.

Список литературы

1. Болотина Л.В. Роферон А в комбинации с ксе-лодой у больных диссеминированным раком почки // Современная онкология. – 2005. – №4. – Т. 7. – С. 181-182.
2. Информация о ценах на лекарственные препараты, доступная в свободном электронном доступе // URL: <http://fbr.info/db/pr/>
3. Моисеенко В.М., Орлова Р.В., Балдуева И.А. Применение интерлейкина-2 в лечении онкологических больных: Пособие для врачей. – СПб., 2002.
4. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2005 году. – М., 2006. – 186 с.
5. American Cancer Society // Cancer Facts and Figures. – January 15, 2007.
6. Kriegmar M., Oberneder R., Hofstetter A. Interferon alpha-2a and vinblastine versus medroxyprogesterone acetate in the treatment of metastatic renal cell carcinoma // Urology. – 1998. – Vol. 45. – P. 758-762.
7. McDermott D.F., Regan M.M., Atkins M.B. Interleukin-2 therapy of metastatic renal cell carcinoma: update of phase III trials // Clin. Genitourinary Cancer. – 2006. – Vol. 5. – P. 114-119.
8. Motzer R.J., Russo P., Nanus D.M. et al. Current problems in cancer: renal cell carcinoma. – St. Louis: MO, Mosby, 1997. – P. 189-232.
9. Motzer R.J., Vogelzang N.J.: Chemotherapy for renal cell carcinoma, in Raghaven D., Scher H.I., Leibel S.A. et al. Principles and practice of genitourinary oncology. – Philadelphia: PA, Lippincott-Raven, 1997. – P. 885-896.
10. Pyrhonen S., Salminen E. et al. Recombinant interferon alpha-2a with vinblastine vs vinblastine alone in advanced renal cell carcinoma. A phase III study // Proc. Am. Assoc. Clin. Oncol. – 1996. – Vol. 15. – P. 244.