

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕЧЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Парфенов А.И., Васильев Ю.В., Ильченко А.А., Гусейн-Заде М.Г., Князев О.В., Ручкина И.Н., Ефремов Л.И., Орлова Ю.Н., Быстровская Е.В., Машарова А.А., Ли И.А., Делюкина О.В., Кожурина Т.С., Лазебник Л.Б.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Парфенов Асфольд Иванович
 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
 E-mail: asfold@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В статье приводятся данные фармакоэкономического анализа (затраты — эффективность) лечения язвенной болезни, язвенного колита, болезни Крона, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, билиарного сладжа и желчнокаменной болезни. Показано, что наиболее целесообразной схемой лечения является та, которая характеризуется меньшими затратами на единицу эффективности. Анализ «затраты — эффективность» позволяет дать экономическую оценку клинической эффективности, сравнить альтернативные методы лечения и выбрать тот метод, при котором эффективность растет быстрее, чем уровень затрат.

Ключевые слова: фармакоэкономический анализ; стоимость лечения; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; ГЭРБ; ВЗК; язвенный колит; болезнь Крона; ЖКБ; мезенхимальные стромальные (стволовые) клетки.

SUMMARY

The article provides data of the pharmacoeconomic analysis (cost/effectiveness) of treatment of peptic ulcer, ulcerative colitis, Crohn's disease, gastroesophageal reflux disease, biliary sludge and cholelithiasis. It was shown that the most appropriate treatment scheme is one that characterized by lower costs per unit of effectiveness. Analysis of cost/effectiveness can give an economic assessment of clinical efficacy, compare alternative treatments and help to choose the method by which the efficiency increases faster than the level of costs.

Keywords: pharmacoeconomic analysis; the cost of treatment; stomach and duodenal ulcers; GERD; IBD; ulcerative colitis; Crohn's disease; cholelithiasis; mesenchymal stromal (stem) cells.

Одной из глобальных проблем России, как и большинства стран, независимо от политического и экономического путей их развития, является необходимость постоянного увеличения социальных расходов, в том числе и на здравоохранение. Однако увеличение затрат может оказаться абсолютно неэффективным без четкой схемы оптимизации распределения финансовых средств, основанной на результатах доказательной медицины и экономической целесообразности медицинских вмешательств. В связи с этим в последние годы наблюдается рост интереса во всем мире, в том числе и в России, к проблемам экономической оценки эффективности диагностики, лечения и профилактики различных заболеваний. С этой целью в 1995 году было создано Международное общество

фармакоэкономических исследований и результатов лечения (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research — ISPOR), которое внедряет в практику результаты фармакоэкономических исследований с целью гарантированного распределения ограниченных ресурсов здравоохранения для наилучшего удовлетворения потребности больного.

С учетом низкого уровня доходов населения России результаты фармакоэкономических анализов оказались особенно важны в отечественном здравоохранении, так как сложная экономическая ситуация в нашей стране обуславливает необходимость рационального расходования ресурсов еще в большей степени, чем в других странах. Своевременным оказалось и введение в России

в действие отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения», определившего методологическую, правовую и нормативную базу организации и проведения отечественных клинико-экономических (фармакоэкономических) исследований [5]. В настоящее время в мировой практике принципы фармакоэкономического анализа широко внедряются в различных областях медицины, в том числе в гастроэнтерологии.

Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в России, как и во всем мире, продолжают оставаться актуальными. В частности, несмотря на совершенствование профилактических и лечебно-диагностических методов, среди болезней органов пищеварения язвенная болезнь (ЯБ) продолжает оставаться одной из наиболее частых причин обращения больных за медицинской помощью как в России, так и во всем мире. Ее высокая распространенность, подтверждаемая убедительными статистическими данными, является одним из факторов большого материального ущерба для любого государства, поскольку на диагностику, лечение и реабилитацию больных ЯБ расходуется значительная часть бюджета здравоохранения города, региона и в целом страны. Кроме того, ЯБ имеет большое социально-экономическое значение, поскольку данная патология, как правило, вызывает длительную временную, а иногда и стойкую утрату трудоспособности, является причиной выплат в масштабах государства огромных денежных сумм по листкам нетрудоспособности и по инвалидности. В связи с этим фармакоэкономический анализ лечения ЯБ представляется актуальным для здравоохранения.

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ [1–3; 10; 15]

Для фармакоэкономической оценки эффективности различных вариантов АХТ нами были изучены и проанализированы истории болезни 385 больных ЯБДК, ассоциированной с *H. pylori*, средний возраст $37,8 \pm 11,1$ года. Больные были распределены на 6 групп в зависимости от класса антисекреторных препаратов, входящих в состав различных вариантов АХТ. В свою очередь, каждая из 6 групп в зависимости от получаемых комбинаций антибактериальных препаратов была разделена на подгруппы.

В качестве антисекреторных препаратов были использованы представители блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов (ранитидин или фамотидин) или ингибиторы протонной помпы (омепразол, или рабепразол, или эзомепразол). В VI группу входили больные, одновременно получавшие и омепразол, и коллоидный субцитрат висмута (де-нол). Для эрадикации *H. pylori* были использованы представители различных классов антибактериальных препаратов с положительным клиническим эффектом, доказанным в различных отечественных и зарубежных исследованиях.

В нашем исследовании при анализе частоты эрадикации *H. pylori* в зависимости от антисекреторного препарата, входящего в состав АХТ, было выявлено, что высокая эрадикация *H. pylori* достигалась у больных, пролеченных рабепразолом (96,0%) или эзомепразолом (91,4%), ($p = 0,7$). В сравнении с этими группами достоверно ($p_1 = 0,03, p_2 = 0,05$) самая низкая (68,1%) эрадикация *H. pylori* имела место у больных, получавших в качестве антисекреторного препарата ранитидин. Сказанное является свидетельством того, что более глубокое подавление желудочной секреции на фоне лечения ИПП — рабепразолом и эзомепразолом — способствовало повышению эффективности АХТ.

Кроме того, результаты нашего исследования еще раз доказывают, что на фоне проведения различных вариантов АХТ частота эрадикации *H. pylori* значительно различается и зависит от комбинации антибиотиков. Самая высокая частота эрадикации *H. pylori* (93,8%) достигнута у больных, пролеченных в течение недели амоксициллином (2000 мг/сут) в комбинации с кларитромицином (1000 мг/сут), самая низкая частота эрадикации *H. pylori* (63,7%), $p = 0,003$ — у больных, пролеченных в течение 10 дней амоксициллином (2000 мг/сут) в комбинации с тетрациклином (2000 мг/сут). Частота эрадикации *H. pylori* на фоне лечения комбинацией амоксициллина с метронидазолом и кларитромицина с метронидазолом составила 67,9% и 69,1% соответственно ($p = 0,9$). Причиной неуспешной эрадикации *H. pylori*, как указывается в различных исследованиях, чаще всего является применение заведомо неэффективных лекарственных комбинаций, когда не принимаются во внимание биологические особенности *H. pylori*, среда обитания и другие факторы, делающие их малодоступными для терапии. Снижение эффективности АХТ у части наших больных, возможно, связано также с ростом штаммов *H. pylori*, резистентных к метронидазолу, макролидам, тетрациклину и др.

В нашем исследовании при использовании квадротерапии эрадикация *H. pylori* составила 80,0%. Такой эффект объясняется синергизмом между де-нолом и метронидазолом по отношению к *H. pylori*. Важным преимуществом препаратов висмута, в том числе де-нола, по сравнению с другими антихеликобактерными средствами является отсутствие к ним резистентных штаммов *H. pylori*, а недостатком — слабая эрадикация *H. pylori*, расположенных в глубине ямок слизистой оболочки. Вероятно, этим фактом можно объяснить, почему антихеликобактерная эффективность при монотерапии препаратами висмута составляет всего 15–45%. Данное обстоятельство послужило основанием для применения этих ЛП лишь в составе комплексной терапии, с учетом ряда преимуществ: низкая стоимость и в связи с этим доступность для широких слоев населения. Коллоидный субцитрат висмута (480 мг/сут), метронидазол (1000 мг/сут) и тетрациклин (1000 мг/сут) можно с успехом использовать,

как показали наши исследования, в терапии ЯБДК, ассоциированной с *H. pylori*.

Основным критерием лечения ЯБЖ и ДПК считается заживление язвенного дефекта. Современные противоязвенные ЛП позволяют успешно решать этот вопрос. Так, результаты нашего исследования показали, что через 2 недели от начала лечения в среднем у 65,7% больных ЯБДК наблюдалось рубцевание язвенного дефекта, в том числе: у 47,8% больных — при использовании ранитидина, у 61,1% — фамотидина, у 60,6% — омепразола, у 76,0% — рабепразола, у 77,1% — эзомепразола и у 71,4% — омепразола в сочетании с де-нолом.

Наивысшая частота заживления язвы была отмечена у больных ЯБДК через 4 недели лечения эзомепразолом (97,2%) и рабепразолом (96,0%), а наименьшая (86,7%) — у больных, пролеченных в течение этого же срока ранитидином. Высокая терапевтическая эффективность ИПП обусловлена выраженной антисекреторной активностью данных препаратов, которая в 2–10 раз превышает таковую у блокаторов H_2 -рецепторов гистамина [Морозов И. А. и др., 2002; Ивашкин В. Т., 2001; Breiter J., 2000; Dekkers C., 1999]. Кроме того, причиной низкой эффективности блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов могут быть резистентные к ним больные, что встречается в 5–15% случаев [Komazawa Y., Adachi K., Mihara T. et al., 2003].

В нашем исследовании через 4 недели от начала лечения при повторной ЭГДС было выявлено, что рубцевание язвы у 97,7% больных ЯБДК наступило при использовании омепразола в сочетании с де-нолом в составе квадротерапии. Наши данные согласуются с данными других авторов, утверждающих, что заживление язвенного дефекта у больных ЯБДК при применении указанного варианта лекарственной терапии составляет примерно 92%.

Итак, нами подтверждено, что наиболее эффективным вариантом АХТ (от 80,6% до 96,5%) является применяемая в ее составе в течение 7 дней комбинация кларитромицина (1000 мг/сут) с амоксициллином (2000 мг/сут), наименее эффективным — комбинации амоксициллина (2000 мг/сут) с фуразолидоном (400 мг/сут) — 69,1%, или амоксициллина (2000 мг/сут) с тетрациклином (2000 мг/сут) — 63,7% в течение 10 дней.

Таким образом, внедрение в широкую врачебную практику современных методов выявления *H. pylori* и применение АХТ, приводящей к успешной эрадикации *H. pylori* при ЯБ (рабепразол или эзомепразол (40 мг/сут), амоксициллин (2000 мг/сут) и кларитромицин (1000 мг/сут) — 96,0% и 91,4% соответственно в течение 1 недели), способствует значительному снижению частоты рецидивов (менее 4,8%) в течение года и избавляет больных от возможных тяжелых и опасных для жизни осложнений. В итоге это приводит к снижению распространенности заболевания в популяции. В то же время у больных с недостигнутой эрадикацией *H. pylori* рецидив ЯБ в течение года наблюдается чаще — до 77,8%.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ [1–3; 10; 15]

В настоящее время в мировой практике используются следующие основные методы клинико-экономического анализа: анализ «минимизации затрат», анализ «затраты — эффективность», анализ «затраты — полезность (утилитарность)», анализ «затраты — выгода (прибыль)» и анализ «стоимость болезни».

АВС-, VEN- и частотный анализ. Для оценки реальных затрат на медикаменты в ЛПУ может быть использован один из видов клинико-экономического анализа: АВС-, VEN- и частотный анализ. С этой целью нами был проведен анализ историй болезни 162 больных ЯБДК, выписанных из стационара в стадии ремиссии. Полученные нами данные показали, что лекарственная терапия ЯБДК, ассоциированной с *H. pylori*, характеризовалась большим разнообразием. Основными затратными фармакологическими группами оказались антибиотики (41,7%) и антисекреторные ЛП (ИПП и блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов) — 39,8%.

Как показал АВС-анализ назначений лекарственных средств, 74,8% затрат пришлось на 5 препаратов группы А, что составило всего лишь 8,7% всего списка применявшихся лекарств. Максимальная доля расходов (30,1%) была связана с использованием кларитромицина и его дженериков. Второе место по затратам занял рабепразол, который был назначен 32 больным, но из-за высокой стоимости на него пришлось 28,2% затрат. Третьим по объему расходов был амоксициллин (9,1%) — его получали 136 больных. Далее шли омепразол и эзомепразол (8,9% и 3,5% соответственно).

Следует отметить, что все перечисленные ЛП, составляющие группу А, входят в перечень жизненно важных ЛП, показаниями для назначения которых являются, в частности, кислотозависимые заболевания верхнего отдела пищеварительного тракта.

Расходы на остальные ЛС составили не более 2% на каждое в отдельности. На лекарственные препараты классов В и С пришлось не более 14% и 5% затрат соответственно.

Частотный анализ, проведенный нами, показал, что у больных ЯБДК, ассоциированной с *H. pylori*, наиболее часто применялись 9 препаратов: на первом месте оказались амоксициллин и его дженерики (у 83,9% больных). Второе место занял антисекреторный препарат — омепразол (70,3%). На третьем месте — фамотидин (у 30,8% больных), который применялся под различными торговыми наименованиями: фамотидин, квамател и гастроцидин.

Следующее место занимали метронидазол (29,6%), фуразолидон (29,5%) и гасстал (25,9%) и др. Остальные

препараты в целом применялись менее чем у 10% больных.

Таким образом, ABC-, VEN- и частотный анализ на примере лечения ЯБ в профильном стационаре показали объективность и рациональность распределения расходов на ЛП различных классов. В целом же спектр ЛП, используемых в профильном стационаре, и объем затрат на них соответствовали принятым стандартам; на препараты, входящие в перечень жизненно необходимых ЛС, потрачено 83,3% средств, на менее важные и второстепенные лекарства — менее 16% средств.

Из вышеприведенных данных следует вывод о необходимости проведения ABC-, VEN- и частотного анализа ЛП для оценки лечения различных нозологий, что существенно облегчит задачи по объективному распределению ограниченных финансовых ресурсов. Это позволит руководителям здравоохранения принимать обоснованные решения по использованию материально-технических и финансовых ресурсов. Кроме того, на основе ABC-, VEN- и частотного анализа можно разрабатывать рекомендации по составлению и дальнейшему совершенствованию формуляров медицинских учреждений.

Анализ «общей стоимости язвенной болезни». С учетом данных о средней стоимости лечения и длительности пребывания больных ЯБ в стационаре нами были рассчитаны прямые затраты (затраты на гостиничные услуги, обследование и на ЛП) и непрямые затраты для всех подгрупп. Полученные данные имели значительный разброс. По нашим данным, в среднем полная стоимость лечения (COI) (прямые и непрямые затраты) больных ЯБ, ассоциированной с *H. pylori*, в стационаре составляет 21258,9 руб./бол. При анализе структуры полной стоимости ЯБДК, ассоциированной с *H. pylori*, было выявлено, что 25,7% составляют непрямые расходы (IC), из них 13,7% — стоимость недополученного общественного продукта и 11,9% — выплата по листкам нетрудоспособности, 74,3% приходится на прямые затраты (DC), из них на гостиничные услуги — 43%, на заработную плату сотрудникам — 14,9%, на обследования — 11,2% и на ЛП — 5,4%. Как известно, полная стоимость стационарного лечения ЯБ зависит от числа койко-дней, которое в свою очередь в основном определяется эффективностью варианта избранной терапии. Использование современных высокоэффективных ЛП для лечения ЯБДК, ассоциированной с *H. pylori*, приводит к значительному снижению затрат, что еще раз подтверждает необходимость широкого применения современных высокоэффективных противоязвенных ЛП, не оставиваясь перед их высокой стоимостью, которая многократно окупается в отдаленном периоде.

Анализ «минимизации затрат» был проведен относительно тех вариантов лечения, где частота заживления язвенного дефекта ДПК через 4 недели после начала лечения была одинакова или статистически достоверно не различалась.

При анализе результатов лечения больных по схеме Ом40Амо2000Мет1000 или Фам40Амо2000Мет1000 частота заживления статистически достоверно не различалась и составила 94,3% и 94,1%, ($p = 0,9$) соответственно. Однако, если лечить больных ЯБ Фам40Амо2000Мет1000, экономия затрат составит 1100 руб. на 1 больного. Таким образом, учитывая одинаковую клиническую эффективность различных вариантов лечения ЯБДК, при их выборе в соответствии с данными анализа «минимизации затрат» отдавать предпочтение нужно наименее затратному варианту лечения.

Анализ «затраты — эффективность». Если двумя или более медицинскими вмешательствами различной степени эффективности преследуется одна и та же лечебная цель, то в этих случаях наиболее целесообразно провести анализ «затраты — эффективность» и рассчитать коэффициент эффективности прибавочных (дополнительных) затрат (incremental cost — effectiveness ratio), и выбор критерия эффективности является важным моментом при данном анализе [5; 17].

При лечении больных ЯБДК оценка эрадикации *H. pylori* относится к промежуточным критериям эффективности, так как во многих международных исследованиях доказано, что эрадикация *H. pylori* у больных ЯБ ускоряет заживление язвы, уменьшает количество рецидивов ЯБ и улучшает качество жизни больных. При этом важнейшим аргументом такой тактики лечения является ее экономический эффект. При расчете коэффициента «затраты — эффективность» (CEA) и «эффективности прибавочных затрат» по частоте эрадикации *H. pylori* оказалось, что они были оптимальными у больных, отнесенных к IV (Ра640Амок2000Клар1000) подгруппе.

Определенный интерес представляет проведение фармакоэкономического анализа с целью выбора наиболее приемлемого («идеального») варианта противоязвенной терапии, который обеспечивал бы более длительную ремиссию и рубцевание язвы в кратчайшие сроки, с наибольшей частотой и с наименьшими затратами. Проведенный нами фармакоэкономический анализ различных вариантов лечения ЯБДК, ассоциированной с *H. pylori*, показал, что частота заживления язвы в течение 4 недель от начала лечения колеблется от 80% до 100% и наименьший показатель CEA — у больных V (Эз40Амок2000Клар1000) подгруппы. Следовательно, применение такого варианта противоязвенной терапии, как Эз40Амок2000Клар1000, оказалось наименее затратным и в то же время наиболее эффективным.

Анализ «затраты — эффективность» и коэффициент «прибавочных затрат» по критерию «частота ремиссии в течение года» показал, что целесообразнее применение схемы лечения, при которой клиническая эффективность наибольшая, а коэффициент «затраты — эффективность» — наименьший. Таким требованиям удовлетворяет

вариант лечения, проводившийся у больных в IV (Раб40Амок2000Клар1000) подгруппе.

Таким образом, анализ «затраты — эффективность» показал, что наиболее приемлемой (с точки зрения фармакоэкономики) комбинацией антибиотиков для эрадикации *H. pylori* во всех подгруппах признано сочетание амоксициллина (2000 мг/сут) с кларитромицином (1000 мг/сут), длительностью 7 дней. Из антисекреторных препаратов, входящих в состав противоязвенной терапии, наиболее затратно-эффективные — рабепразол или эзомепразол. Кроме того, при выборе варианта АХТ в конкретном ЛПУ следует учитывать также имеющиеся финансовые средства.

Анализ «затраты — полезность». В этом методе мерой эффективности обычно являются годы качественно сохраненной жизни — QALY (Quality Adjusted Life Years). Индекс QALY — это годы жизни больного с учетом влияния лечения и прогрессирования заболевания на качество жизни (КЖ). Для решения данной задачи больные ЯБ, ассоциированной с *H. pylori*, были распределены на 3 группы. Было изучено соотношение затраты и индекса QALY у больных на фоне различной противоязвенной терапии. С этой целью рассчитывался индекс QALY (путем умножения показателя КЖ на количество лет наблюдения — 1 год).

Используя данные о полной стоимости лечения ЯБ в стационаре и величину индекса QALY, нами был рассчитан коэффициент «затраты — полезность». Этот коэффициент оказался самым высоким у больных, пролеченных только антисекреторными ЛП (фамотидином). Интересно отметить, что, несмотря на высокую стоимость лечения больных, у которых была достигнута эрадикация *H. pylori*, коэффициент «затраты — полезность» вопреки ожиданиям оказался низким, то есть для достижения высокого качества жизни требовались меньшие затраты.

Математическое (марковское) моделирование применяется для прогнозирования результатов различных вариантов медицинских вмешательств. С этой целью нами были построены и проанализированы 3 модели ведения больных ЯБ, ассоциированной с *H. pylori*. Эффективность исследуемых вмешательств оценивалась по данным аналитического обзора литературы. Источником информации для построения моделей послужили результаты рандомизированных исследований эффективности АХТ и АСТ при лечении ЯБ, проведенных в Европе, Азии, США и в России, включая собственные расчеты. Следует также отметить, что результаты, полученные в разных исследованиях и в разных странах, весьма близки, что позволяет говорить о стандартном ответе на лекарственную терапию при ведении больных ЯБ и о возможности использования полученных результатов для моделирования данной клинической ситуации в других странах.

Таким образом, полученные нами с помощью математического моделирования результаты убеждают в целесообразности использования АХТ

в качестве базисной терапии у больных ЯБ, ассоциированной с *H. pylori*, и обязательном ее включении в стандарты лечения, несмотря на ее высокую стоимость. Однако темпы возвращения инвестиций при использовании АХТ нарастают медленно, особенно в начальный период. В связи с этим в большинстве случаев при выборе вариантов терапии ЯБ целесообразно ориентироваться на коэффициент «затраты — эффективность» (СЕА), рассчитанный не для ближайших, а для более отдаленных периодов прогнозирования результатов лечения и связанного с ними возвращения инвестиций.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ [2; 9; 14]

Одной из распространенных патологий желудочно-кишечного тракта является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Ее общественно-социальное значение заключается в том, что при регулярных обострениях больной утрачивает способность к качественной работе, снижается настроение из-за изжоги, боли, диспепсии, дисфагии в течение длительного времени. Наличие симптомов ГЭРБ существенно снижает качество жизни больных, увеличивается риск возникновения стриктуры, кровотечения и рака пищевода.

Учеными разработаны различные диагностические и лечебные алгоритмы для лечения ГЭРБ с учетом того, что заболевание характеризуется хроническим рецидивирующим течением и требует долгосрочной, а зачастую и пожизненной терапии. Проведение лекарственной терапии ГЭРБ требует выбора препаратов из нескольких альтернативных. Целью такого выбора является использование препарата, обладающего приемлемой эффективностью и по возможности наименьшей стоимостью. В этих условиях выбор метода лечения ГЭРБ и его эффективность должны базироваться на тщательном фармакоэкономическом анализе.

Для решения данной задачи нами был проведен фармакоэкономический анализ «затраты — эффективность» лечения больных ГЭРБ с разными группами лекарственных препаратов. Задачи исследования включали: изучение клинической эффективности применения различных вариантов лекарственных препаратов у больных с ГЭРБ, определение стоимости лечения и коэффициента «затраты — эффективность» для каждого варианта лечения, сравнительную фармакоэкономическую оценку между разными вариантами лечения и выбор оптимального варианта лечения у больных с ГЭРБ. В нашем исследовании в качестве основного критерия эффективности для фармакоэкономического анализа был выбран процент вылеченных больных



(клиническая и эндоскопическая ремиссия). Более дорогие и менее эффективные варианты лечения были исключены. С экономической точки зрения более целесообразной схемой лечения оказалась та, которая характеризовалась меньшими затратами на единицу эффективности. Речь идет в варианте лечения больных ГЭРБ (СОI/Ef — 5601,56) включением эзомепразол (нексиум) + метоклопрамид (церукал), несмотря на то что стоимость препарата в предлагаемых схемах была самой высокой.

В данной работе рассмотрена также возможность минимизации затрат применением теста с ингибитором протонной помпы (омепразолом) и альгинатом для своевременной постановки диагноза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Использование острой фармакологической пробы с альгинатом в качестве диагностического теста ГЭРБ обеспечивает минимизацию затрат по сравнению с омепразоловым (–34,83 и –9,68 руб. на 1 человека) в сравнении с лансоприловым тестом. По соотношению «стоимость/эффективность» тест с альгинатом является оптимальным.

Таким образом, анализ «затраты — эффективность» у больных с ГЭРБ позволяет дать экономическую оценку клинической эффективности и сделать выбор лечения в пользу наиболее экономичного с точки зрения медицины метода лечения. Кроме того, он позволяет сравнить альтернативы методов лечения и выбрать тот метод, при котором рост эффективности преобладает над ростом затраты.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ СТВОЛОВЫМИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫМИ КЛЕТКАМИ [9; 11]

Среди воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) особое место занимает язвенный колит (ЯК). Распространенность данной патологии колеблется от 28 до 117 больных на 100000 населения в зависимости от этнической принадлежности и географической зоны проживания. Лечение ЯК представляет одну из сложнейших проблем клинической гастроэнтерологии [16]. Одним из альтернативных путей подавления мишеней воспаления может быть замещение поврежденных клеток в стенке кишки мезенхимальными стромальными (стволовыми) клетками (МССК), которая рассматривается как потенциально новое стратегическое направление терапии ВЗК [18; 19].

В ЦНИИ гастроэнтерологии в 2008–2009 гг. (39 больных ЯК, 1-я группа) было проведено исследование с целью разработки и формирования экономически обоснованного решения об использовании МССК-терапии у больных ЯК. Трансплантацию МССК осуществляли однократно. В группу сравнения было включено 30 больных ЯК (2-я группа), пролеченных стандартной терапией. Возраст больных находился в пределах от 19 до 60 лет (медиана (Me) — 30 лет), большинство (26) составляли

мужчины. Продолжительность болезни колебалась от 6 месяцев до 10 лет (Me 2 года). Существенных различий в группах больных по этим показателям не было. Все 69 больных получали по показаниям препараты 5-АСК (сульфасалазин, месалазин), кортикостероиды (метипред, преднизолон), иммунодепрессанты (азатиоприн, метотрексат) и другие противовоспалительные средства. Больным 1-й группы за 2–3 дня до введения МССК отменяли иммунодепрессанты, снижали дозу кортикостероидов до 15–20 мг/сут, дозу аminosалицилатов оставляли на уровне 2,0 г/сут.

Клиническую активность ЯК оценивали в баллах с помощью индекса Rachmilevitz. Всем больным проводили общеклинические и биохимические анализы крови, мочи и кала, а также исследовали онкомаркеры (СА19-9). Эндоскопическое исследование проводили на видеосистеме EVE W-88А фирмы «Фуджинон». Эндоскопическую картину ЯК оценивали с помощью шкалы Мейо. Оценку гистологических препаратов ЯК осуществляли по шкале Гебса.

У больных 1-й группы, получавших МССК-терапию, исходный индекс клинической активности в среднем составил $7,58 \pm 0,3$ балла, у больных 2-й группы, получавших только стандартную терапию, — $7,65 \pm 0,4$ балла ($p > 0,05$). Таким образом, обе группы были сопоставимы по основным клиническим показателям. Показатели эндоскопической активности ЯК в каждой из них находились в пределах от 5 до 11 баллов и в среднем составляли $8,36 \pm 0,17$ и $5,96 \pm 0,03$ балла соответственно. Контроль за динамикой клинических симптомов и лабораторных показателей, включая исследование онкомаркеров (СА 19–9 и СА 242), осуществляли ежемесячно. Через каждые 2 месяца больным проводили эндоскопическое исследование с множественной биопсией патологически измененной слизистой оболочки кишечника. Для количественной оценки использовали средние величины указанных выше индексов клинической активности Rachmilevitz, шкал Мейо и Гебса. Наблюдение за больными продолжалось в зависимости от даты введения МССК в сроки от 2 до 8 месяцев.

Нами был проведен фармакоэкономический анализ МССК-терапии больных ЯК в сравнении с стандартной терапией. Результаты исследования показали, что у 33 больных 1-й группы и у всех 30 больных, получавших стандартное лечение (2-я группа), наблюдался положительный клинический эффект. Через 8 месяцев ни у одного из больных 1-й группы рецидивов ЯК не наступило, индекс клинической активности снизился до $1,8 \pm 0,3$ балла; во 2-й группе у одного из больных развился рецидив ЯК, а величина индекса в среднем была выше, чем в 1-й группе, и составила $2,9 \pm 0,35$ балла ($p < 0,05$). Как известно, наиболее полную информацию об активности, протяженности и патологических изменениях кишки при ЯК дают эндоскопические и гистологические методы исследования. Величина

индекса у больных 1-й группы составляла $8,36 \pm 0,17$, 2-й группы — $5,96 \pm 0,03$ балла. Через 2 месяца индекс достоверно снизился в 1-й и 2-й группах до $1,16 \pm 0,09$ и $1,43 \pm 0,15$ балла ($p < 0,05$) соответственно, объективно подтверждая уменьшение морфологических признаков воспаления слизистой оболочки толстой кишки. В дальнейшем индекс эндоскопической активности ЯК уже значительно отличался: у больных 1-й группы — через 4 и 8 месяцев, данный индекс продолжал снижаться до $0,7 \pm 0,15$ и $0,76 \pm 0,15$ балла, приближаясь к уровню ремиссии. У больных 2-й группы индекс Мейо за этот же период повысился до $2,4 \pm 0,25$ и $2,6 \pm 0,35$ балла ($p < 0,005$), несмотря на отсутствие клинических симптомов рецидива.

У 30 из 39 больных ЯК, леченных МССК, на протяжении последующих 8 месяцев отмечалось постепенное восстановление морфологической картины слизистой оболочки толстой кишки (по шкале Гебса), исчезли очаги деструкции, спонтанная и контактная кровоточивость. У больных 2-й группы наблюдалась обратная картина: у 18 из 30 больных постепенно увеличивалась нейтрофильная инфильтрация, в том числе в зоне поверхностного эпителия, деструктивные изменения крипт и слизистой оболочки толстой кишки.

Из 39 больных, которым была осуществлена трансплантация МССК, у 24 в течение 4 месяцев наблюдения удалось постепенно отменить глюкокортикостероиды. Поддерживающую терапию осуществляли препаратами 5-АСК (сульфасалазин или месалазин) и пробиотиками. У 9 больных дозу преднизолона постепенно снизили до 5 мг/сут, однако у 2 в связи с развившимся рецидивом она была вновь увеличена. У 6 больных этой группы улучшения не наступило: сохранялся частый жидкий стул с примесью крови, лихорадка. Двум из них был назначен инфликсимаб, а остальным вновь увеличили дозу преднизолона до 1 мг/кг м. т. Больные 2-й группы на протяжении всего периода наблюдения продолжали получать преднизолон в дозе от 10 до 25 мг/сут и азатиоприн от 100 до 150 мг/сут.

Таким образом, трансплантация МССК достоверно способствовала снижению клинической активности и уменьшению воспалительного процесса в кишечнике у больных ВЗК, что происходило на фоне снижения потребности в глюкокортикостероидах. У больных в группах сравнения для достижения и поддержания ремиссии традиционно требовались довольно значительные дозы преднизолона. У 12 больных после введения МССК наблюдалась слабая трансфузионная реакция. Она характеризовалась появлением субфебрильной температуры, артралгий и миалгии, сохранявшихся несколько часов. У двух больных развилась аллергическая реакция по типу крапивницы и отека Квинке, которую купировали введением антигистаминных препаратов и глюкокортикостероидов.

Фармакоэкономический анализ, проведенный нами, показал, что прямые затраты лечения больных

ЯК стандартной и МССК + стандартной терапией в стационаре 1 больного с ЯК, составили $26645,97 \pm 1776,1$ и $35395 \pm 6532,1$ руб. соответственно.

Для выполнения анализа «затраты — эффективность» необходим выбор критериев в эффективности медицинского вмешательства, в качестве которых были избраны оценка клинической активности по Рахмилевичу, длительность ремиссии, оценка эндоскопической активности по Мейо. Несмотря на высокую стоимость лечения больных в группе МССК + стандартная терапия, коэффициент «затраты — эффективность» в данной группе больных оказался низким в сравнении со стандартной терапией. Результаты расчета коэффициента «затраты — эффективность» по длительности ремиссии ЯК, показывают, что, используя МССК + стандартную терапию, можно добиться увеличения длительности ремиссии болезни и одновременно экономии расходов до 214,5 руб./1 больн./1 день. Экономическая и клиническая эффективность применения МССК на фоне стандартной терапии в сравнении с результатами только стандартной терапии также подтверждается расчетами коэффициентов «затраты — эффективность» и индексов Рахмилевича и Мейо. Кроме того, у 24 больных данной группы в течение 4 месяцев наблюдения удалось постепенно отменить глюкокортикостероиды, прием которых, как известно, часто вызывает различные осложнения, увеличивает стоимость лечения и ухудшает качество жизни больных. Трансплантация МССК способствовала достоверному снижению клинической активности и уменьшению воспалительного процесса в кишечнике у больных ЯК, что сопровождалось снижением потребности в глюкокортикостероидах и других ЛП и приводило к дополнительной экономии расходов на лечение ЯК.

Таким образом, экономические оценки, основанные на результатах исследований, проведенных в ЦНИИ гастроэнтерологии в 2008–2009 гг., показали, что МССК-терапия является эффективной по показателю «затраты/эффективность» (в сравнении со стандартной терапией). Это дает основание утверждать, что настоящее время актуально использование новой технологии МССК-терапии, поскольку она обладает жизнесохраняющими свойствами и экономически оправданна.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЛЕЧЕНИЯ БИЛИАРНОГО СЛАДЖА И ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ [4–6]

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) относится к числу наиболее часто встречающихся заболеваний органов пищеварения. В мировой практике по числу оперативных вмешательств холецистэктомия,



проведенная по поводу ЖКБ, занимает второе место после аппендэктомии. Это связано с тем, что ЖКБ длительное время может протекать бессимптомно и диагностироваться лишь на стадии ЖКБ, когда медикаментозная терапия практически неэффективна.

С патогенетической точки зрения ЖКБ принято рассматривать как многостадийный процесс, при котором периоду камнеобразования предшествуют физико-химические сдвиги, приводящие к повышению литогенности желчи и нарушению сократительной способности желчного пузыря в условиях дисфункции желчевыводящих путей. Согласно классификации ЖКБ, предложенной А. А. Ильченко и утвержденной на 3-м съезде Научного общества гастроэнтерологов России, билиарный сладж (БС) рассматривается как предкаменная стадия. Выделение указанной стадии обусловлено тем, что при адекватном консервативном лечении больного БС претерпевает полное обратное развитие. Это позволяет предотвратить прогрессирование заболевания и избежать оперативного вмешательства. А. А. Ильченко и соавт. выделяют патогенетические подходы к медикаментозной коррекции предкаменной стадии ЖКБ.

Для клинического и экономического обоснования медикаментозной коррекции БС был проведен анализ результатов лечения 100 больных с БС (I группа), леченных в отделении патологии желчных путей ЦНИИ гастроэнтерологии в период с 2003 по 2006 год. При диагностике и лечении больных **I группы** использовались различные схемы медикаментозного лечения БС, при этом ликвидация БС отмечена в 70–95% наблюдений.

II группа — 1000 больных с ЖКБ, перенесших холецистэктомию. Разница в численности сравниваемых групп определяется необходимостью учета затрат на лечение осложнений и отрицательных последствий холецистэктомии, наблюдающихся у менее 1% больных. Затем проведено вычисление средних затрат на 1 больного в каждой группе.

У больных **II группы** оперативное вмешательство, согласно средним статистическим данным, выполняется в 21% случаев (210 человек); у 12 пациентов (1,2%) развивается острый билиарный панкреатит, требующий оперативного лечения. Из 210 операций по поводу холецистолитиаза 152 холецистэктомии выполняются эндоскопическим методом, а 58 — по классической методике. Послеоперационная летальность составляет 0,3%.

Стоимость гостиничных услуг в рассматриваемых группах была прямо пропорциональна продолжительности стационарного лечения, а также сроку пребывания больных в реанимационном отделении, где стоимость койко-дня максимальна. Доли стоимости общеклинических методов диагностики в обеих группах не превышали 0,7% суммы прямых расходов этого этапа. Доля расходов на специальные методы диагностики в обеих группах варьировала от 2,25% до 5,38% в зависимости от стоимости стационарного лечения, однако сумма этих расходов

в I группе была на 22% выше, чем во II группе. Это обусловлено госпитализациями для оценки эффективности избранного варианта медикаментозного лечения БС и проведением повторных исследований (трансабдоминальная ультрасонография, этапное хроматическое дуоденальное зондирование, определение биохимического состава желчи и др.).

Сопоставление уровней **прямых расходов и достигнутого клинического эффекта** при различных методах лечения показало, что на 1 больного I группы затраты составили **21420,8 руб.**, а полученный клинический результат можно расценивать как положительный (выздоровление отмечено у 70–95% больных). На 1 больного II группы было затрачено **21339,5 руб.** При этом у больных с постхолецистэктомическим синдромом качество жизни в 27,5–34,3% наблюдений становится худшим, чем до оперативного вмешательства. Отдельно стоит группа больных с явлениями острого билиарного панкреатита. Из 10 больных умирает 2, у остальных среднее число дней нетрудоспособности составляет $76,3 \pm 6,7$. Как показано выше, у больных в I группе были достигнуты клинические результаты, лучшие по сравнению со II группой.

Средний показатель продолжительности временной нетрудоспособности в I группе составил 17,6 дня, во II группе — 41,5 дня.

Результаты расчетов расходов системы социального страхования показали, что при среднем уровне заработной платы 6685 руб. (Госкомстат РФ, средние показатели в период с 2001 по 2005 год) по сравнению с данными по I группе суммарный показатель размера выплат во II группе соответствовал 237,9%. Таким образом, данный показатель во II группе на **5808,5 руб. (137,9%)** превышал таковой в I группе.

Расчет суммы трудовых потерь был произведен с учетом дневного подушевого значения ВВП в 2003 году для работающего населения, равного 331,40 руб.

Совокупные непрямые затраты на стационарном этапе складывались из суммы значений «социальных выплат» и потерь, возникающих вследствие непроизводства продукции (недопроизведенный ВВП, трудовые потери). Таким образом, **непрямые расходы** вследствие снижения производительности труда составили на 1 больного **10584,3 руб./1 больной** в I группе и **34923,1 руб./1 больной** в II группе.

Экономический ущерб, связанный с летальностью, рассчитывали по методике, разработанной О. Ю. Качановым и соавт. (2006), согласно которой «стоимость жизни» гражданина РФ значительно ниже, чем при использовании других способов ее исчисления, однако именно эти значения наиболее близки к истине. Ущерб, понесенный от смерти одного экономически активного гражданина страны, в среднем составляет 3665550 руб.

В I группе больных летальных исходов не было, во то время как во II группе летальность составила 0,3%. Величина экономического ущерба от летальности в II группе в перерасчете на 1 больного составила $3665550 \times 3 : 1000 = 10996,5$ руб.

Таким образом, была определена величина затрат на 1 больного при лечении больных выделенных клинических групп. Для больных I группы затраты составили: 21 420 руб. (прямые расходы) + 10 584,3 руб. (непрямые расходы) = **32 004 руб.** Для больных II группы. затраты составили: 21 339,5 руб. (прямые расходы) + 34 923,1 руб. (непрямые расходы) + 10 996,5 руб. (ущерб вследствие летальности) = **67 259,1 руб.**

Таким образом, применение активной лечебной тактики при БС позволяет сэкономить **35 255 руб.** (67 259,1 – 32 004) в пересчете на 1 больного. В связи с этим можно заключить, что целесообразность лечения при БС обоснованна как с медицинской, так и с экономической точки зрения.

Таким образом, полученные с помощью метода фармакоэкономического анализа и математического моделирования результаты убеждают в целесообразности использования современных высокотехнологичных методов лечения при различной патологии органов желудочно-кишечного

тракта в качестве базисной терапии и обязательном их включении в стандарты лечения, несмотря на их высокую стоимость. Однако темпы возвращения инвестиций при их использовании незначительны: чем меньше продолжительность исследования, тем выше коэффициент эффективности дополнительных затрат, свидетельствующий о низком уровне возвращения инвестиций в первые годы течения заболевания. В связи с этим, с нашей точки зрения, в большинстве случаев при выборе препаратов для терапии болезней с хроническим течением (при бюджетном финансировании) целесообразно ориентироваться на коэффициент эффективности дополнительных затрат, характерный не для настоящего времени, а для большой продолжительности исследования, в течение которого мы ожидаем возвращения инвестиций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусейнзаде М. Г. Клинико-экономическое и фармакоэпидемиологическое обоснования оптимизации диагностики и фармакотерапии больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки: Автореф. дис.... докт. мед. наук. — М., 2007.
2. Гусейнзаде М. Г., Ли И. А., Лазебник Л. Б. Фармакоэкономическая оценка (анализ «затраты — эффективность») лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 4. — С. 31–37.
3. Гусейнзаде М. Г. Фармакоэкономические анализы (ABC, VEN и частотный анализ) лечения неосложненной ЯБДК, ассоциированной с Хеликобактер пилори, в профильном стационаре // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2005. — № 2. — С. 88–94.
4. Делюкина О. В. Моторные дисфункции желчных путей и особенности биохимического состава желчи при билиарном сладже: методы их коррекции (клинико-экономическое исследование): Автореф. дис.... канд. мед. наук. — М., 2007.
5. Ильченко А. А. Желчнокаменная болезнь. — М., 2004. — 200 с.
6. Ильченко А. А., Вихрова Т. В., Орлова Ю. Н. и др. Билиарный сладж: от патогенеза к лечению: Методические рекомендации. — 2006. — С. 42.
7. Клинико-экономический анализ/Под ред. П. А. Воробьева. — М.: Ньюдиамед, 2004.
8. Князев О. В. Лечение воспалительных заболеваний кишечника аллогенными мезенхимальными стромальными клетками: Автореф. дис.... докт. мед. наук. — М., 2010.
9. Кожурин Т. С. Острая фармакологическая проба в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — М., 2010.
10. Лазебник Л. Б., Гусейнзаде М. Г., Ефремов Л. И. Оценка общей стоимости стационарного лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori* // Качественная клин. практика. — 2008. — № 2. — С. 62–70.
11. Лазебник Л. Б., Гусейнзаде М. Г., Князев О. В., Ефремов Л. И. Фармакоэкономический анализ лечения больных язвенным колитом мезенхимальными стромальными (стволовыми) клетками // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2010. — № 3. — С. 5–10.
12. Лазебник Л. Б., Максимов В. А., Ильченко А. А. и др. Билиарная недостаточность // Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение: Методические рекомендации. — М., 2006. — 36 с.
13. Лазебник Л. Б., Ефремов Л. И., Гусейнзаде М. Г. Анализ стоимости (прямых затрат) стационарного лечения больных с неосложненным язвенным колитом (гендерные и возрастные аспекты) // Клин. геронтол. — 2009. — № 2. — С. 17–21
14. Ли И. А. Медикаментозная терапия гастроэзофагеальной болезни в стадии рефлюкс-эзофагита: Автореф.... дис. канд. мед. наук. — М., 2004.
15. Лазебник Л. Б., Гусейнзаде М. Г. Клинико-экономический анализ применения ранитидина и фамотидина для лечения ЯБДК // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2005. — № 4. — С. 92–101.
16. Парфенов А. И. Энтерология. — М.: Триада X, 2002.
17. Филипс С., Томпсон Г. Что такое затратная эффективность? // Клин. фармакол. и терапия. — 1999. — Т. 8. — № 1. — С. 51–53.
18. Oyama Y., Craig R. M., Traynor A. E. et al. // Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory Crohn's disease // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 128, № 3. — P. 552–563.
19. Ward F. M., Bodger K., Laly M. G., Heatley R. V. Clinical economic review: medical management of inflammatory bowel disease // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1999. — Vol. 13, № 1. — P. 15–25.

