

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

¹Кафедра хирургии № 1 ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского института,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4;

²МУЗ городская больница № 2 КМЛДО,
Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6/2. E-mail: zorg1975@bk.ru

Результаты, представленные в статье, свидетельствуют о том, что для уменьшения сроков подготовки пациентов с циррозом печени к операции в условиях высокого риска развития кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода целесообразнее использовать S-адеметионин. Стоимость 2 недель предоперационной подготовки S-адеметионином на 10,6% выше, чем УДХК, при этом нормализуются показатели цитолиза и холестаза и повышаются показатели КЖ.

Ключевые слова: цирроз печени, S-адеметионин, урсодезоксихолевая кислота, варикозно расширенные вены пищевода, предоперационная подготовка, качество жизни.

N. V. KOROCHANSKY^{1,2}, V. M. DURLESHTER^{1,2}, E. A. GOLUB², O. A. USOVA², D. S. MURASHKO²

KLINIKO-ECONOMIC EFFICIENCY PREOPERATIVE PREPARATIONS SICK OF A CIRRHOSIS HEPATOPROTEKTORS

¹Chair of surgery № 1 of Kuban state medical university,
Russia, 350063, Krasnodar, Sedina st., 4;

²city hospital № 2,
Russia, 350012, Krasnodar, street Red the Guerrilla, 6/2. E-mail: zorg1975@bk.ru

The results presented in article, testify that for reduction of terms of preparation patients of cirrhosis to operation in the conditions of high risk of development of bleedings from the varicose-dilated veins of an esophagus it is more expedient to use S-ademetionin. Cost of 2 weeks of preoperative preparation S-ademetionin on 10,6% above, than UDCA, cytolysis and cholestasis indicators are thus normalized and indicators quality of life raise.

Key words: cirrhosis, S-ademetion, ursodeoxycholic acid, quality of life, varicose expanded veins of an esophagus, preoperative preparation.

Цирроз печени (ЦП) занимает 4-е место среди причин госпитализации и утраты трудоспособности населения в возрасте 20–60 лет [9]. Увеличение продолжительности жизни больных ЦП остается важной медико-социальной проблемой. Наиболее частыми причинами смерти при ЦП являются кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП), печеночно-клеточная недостаточность, спонтанный бактериальный перитонит. Летальность при кровотечениях из ВРВП достигает 40%, обуславливая половину всех смертей больных ЦП [2, 11, 13].

На протяжении многих лет разработана целая серия малоинвазивных и больших абдоминальных вмешательств в лечении портальной гипертензии и ее осложнений. Профессорами В. И. Оноприевым и В. М. Дурлештером (1998) в Российском центре функциональной хирургической гастроэнтерологии (РЦФХГ) разработаны и внедрены в практику 2 новые технологии операций азигопортального разобщения: 1) суперселективная проксимальная ваготомия (ССПВ), продольная внеслизистая миотомия с прошиванием вен пищеводно-желудочного перехода, формирование арефлюксной кардии; 2) СПВ, полное поперечное пересечение пищевода с последующим анастомозированием, создание арефлюксной кардии. При спленомегалии с выраженным синдромом гиперспленизма дополнительно проводится спленэктомия [6].

Вместе с тем остаются недостаточно разработанными алгоритмы предоперационной подготовки больных с ЦП и ВРВП (с угрозой или ранее состоявшимся кровотечением), а также сроки ее проведения. Комплекс терапевтических мероприятий, составляющих основу предоперационной подготовки больных с кровотечением из ВРВП и желудка, должен способствовать снижению риска операции [10], вместе с тем не менее значима и экономическая целесообразность предоперационной подготовки.

Цель исследования – провести сопоставительный анализ клинической и экономической эффективности предоперационной подготовки у пациентов с ЦП и угрозой кровотечения из ВРВП, получавших два основных гепатопротектора: препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) и S-адеметионина.

Материалы и методы исследования

Проведено открытое проспективное исследование, в которое включены 42 больных ЦП, получивших комплексное (хирургическое и медикаментозное) лечение в РЦФХГ. Среди них 24 женщины и 18 мужчин, средний возраст 47±3,6 года. Преобладали вирусные ЦП (23 человека), у 9 больных отмечено сочетанное воздействие вирусов и алкоголя; у 5 пациентов – изолированное алкогольное поражение, у 2 больных – первичный билиарный цирроз, у 3 человек причина ЦП осталась неуточненной. Кровотечения из ВРВП были в анамнезе у 18 больных,

остальные пациенты имели ВРВП III–IV степени с угрозой кровотечения. Все пациенты готовились к операции азиатского разобщения вен пищевода-желудочного перехода с формированием арефлюксной кардии.

Методы исследования включали сбор жалоб и анамнеза, объективное исследование, клинико-биохимические анализы и исследование крови на маркеры вирусных гепатитов, ультразвуковое исследование внутренних органов, эзофагогастродуоденоскопию с прицельным осмотром вен пищевода, психометрическое тестирование для оценки наличия и степени выраженности печеночной энцефалопатии (ПЭ), изучение качества жизни (КЖ) с помощью опросника SF-36.

Для оценки клинико-экономической эффективности предоперационной подготовки проводили анализ общей (полной) стоимости болезни. Для анализа применяли формулу [1]:

$$COI=DC+IC,$$

где COI – показатель стоимости лечения ЦП; DC – прямые затраты; IC – непрямые затраты.

Прямые затраты (расходы) определяются как непосредственные расходы, связанные с оказанием медицинской помощи, и обозначаются как DC (direct cost). Прямые затраты можно разделить на медицинские и немедицинские. Прямые медицинские затраты включают в свой состав все издержки, понесенные системой здравоохранения. В нашем исследовании мы не учитывали прямых немедицинских затрат и косвенных затрат на оказание медицинской помощи.

При анализе «затраты – полезность» учитывали мнение самих больных о достигнутом результате, оцениваемое с использованием параметров КЖ. С учетом КЖ рассчитывали приобретенные в результате медицинских вмешательств годы качественной жизни – quality adjusted life-year (QALY). Для расчета индекса QALY оценивали КЖ больного в диапазоне от 0 до 1. За единицу брали КЖ здорового человека. Далее показатель КЖ умножали на число лет, прожитых в состоянии нездоровья. Таким образом, получали «скорректированные на качество годы жизни». Индекс QALY дает возможность получить интегральную оценку проводимого лечения. Расчет показателя производили по формуле:

Таблица 1

Динамика биохимических показателей крови пациентов с циррозом печени при применении S-адеметионина (n=17)

Показатели биохимического анализа крови	Сроки лечения														
	До лечения					Через 2 недели					Через 4 недели				
	Min	Q 0,25	Me	Q 0,75	Max	Min	Q 0,25	Me	Q 0,75	Max	Min	Q 0,25	Me	Q 0,75	Max
Билирубин: – общий	14,3	22,1	37,0	48,0	50,3	13,0	19,0	21,0*	24,1	35,0	13,0	16,0	17,0*^	20,0	28,0
– прямой	2,0	5,8	12,0	25,0	36,0	2,0	3,0	4,0*	10,0	16,0	2,0	2,0	3,0*	4,0	7,0
АСТ	20,0	88,0	142,0	236,0	895,0	15,0	44,0	77,0*	105,0	276,0	15,0	31,0	40,0*^	53,0	132,0
АЛТ	24,0	69,0	102,0	218,0	1090,0	13,0	45,0	60,0*	104,0	445,0	20,0	28,0	40,0*^	57,0	178,0
ГГТ	23,0	45,0	78,0	99,0	450,0	23,0	45,0	55,0	68,0	243,0	22,0	34,0	50,0*	56,0	107,0
ЩФ	45,0	112,0	155,0	185,0	355,0	45,0	68,0	121,0*	154,0	190,0	45,0	66,0	110,0*	132,0	165,0

Таблица 2

Динамика биохимических показателей крови пациентов с циррозом печени при применении урсодезоксихолевой кислоты (n=25)

Показатели биохимического анализа крови	Сроки лечения														
	До лечения					Через 2 недели					Через 4 недели				
	Min	Q 0,25	Me	Q 0,75	Max	Min	Q 0,25	Me	Q 0,75	Max	Min	Q 0,25	Me	Q 0,75	Max
Билирубин: – общий	23,9	33,2	43,4	69,0	107,4	21,0	28,9	35,5	62,8	98,0	17,0	19,0	22,5*^	34,2	50,0
– прямой	4,0	9,8	18,0	32,5	54,4	3,0	7,3	13,5	22,0	48,0	1,0	4,0	6,5*^	11,0	28,0
АСТ	3,0	45,0	66,0	100,0	214,0	12,0	42,5	56,0	87,0	160,0	13,0	32,3	42,0*^	54,8	102,0
АЛТ	12,0	37,3	67,5	95,0	195,0	15,0	35,8	64,5	77,8	178,0	15,0	29,8	40,5*^	49,5	108,0
ГГТ	45,0	56,0	69,5	144,5	560,0	41,0	55,0	66,0	111,3	488,0	34,0	47,0	59,5*	80,3	188,0
ЩФ	25,0	135,0	166,0	269,0	477,0	34,0	129,8	155,0	196,8	312,0	40,0	115,5	136,0*^	145,8	189,0

Примечание: * – достоверные отличия от показателей до лечения ($p < 0,05$),

^ – достоверные отличия от показателей 2-й недели лечения ($p < 0,05$).

$$CUA = \frac{DC + IC}{Ut},$$

где CUA – соотношение «затраты – полезность/утилитарность», которое следует понимать как стоимость единицы полезности, а именно одного года качественной жизни (QALY); DC – прямые расходы; IC – непрямые расходы; Ut – полезность (утилитарность) – QALY.

Клинико-экономический анализ проводили в 2 этапа. 1-й этап – анализ клинико-экономической эффективности лечения в дневном стационаре УДХК и S-адеметионином, 2-й этап – анализ клинико-экономической эффективности амбулаторного медикаментозного лечения этими же препаратами. Показатели стоимости были представлены в ценах на июнь-июль 2007 г.

Для оценки клинико-экономической эффективности предоперационной подготовки мы проводили расчет следующих показателей: стоимость каждого посещения врача в оговоренный период; стоимость лабораторно-инструментальных исследований; стоимость медикаментов (в том числе приобретаемых пациентом самостоятельно); затраты работодателя на оплату больничных листов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «STATISTICA 6.0». Достоверность отличий сравниваемых признаков оценивалась критерием Манна-Уитни. Анализ различий качественных признаков проводился с использованием точного критерия Фишера [8]. Полученные различия считались достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования

Все лечебные мероприятия, проводимые нами, были направлены на основные звенья патогенеза ЦП и включали в себя: оценку и коррекцию нутритивного статуса обследованных пациентов; компенсацию цирроза печени (терапия синдромов холестаза, цитолиза, печеночно-клеточной недостаточности, гиперспленизма); коррекцию синдрома портальной гипертензии (консервативную профилактику кровотечений из ВРВП бета-блокаторами и нитратами, устранение асцита мочегонными препаратами и профилактику спонтанного бактериального перитонита, лечение печеночной энцефалопатии). Этиологическое лечение проводилось в условиях Краснодарской городской инфекционной больницы.

Все пациенты с ЦП получали гепатопротекторы с учетом патогенетических механизмов развития заболевания. 17 больных с синдромами цитолиза и холестаза получали S-адеметионин в дозе 400–800 мг внутривенно 1–2 раза в день, 10 дней, с последующим переходом на таблетированные формы в течение 1 месяца; 25 пациентов принимали препараты УДХК в дозе 10–15 мг/кг в сутки, 1 месяц. Предоперационная подготовка считалась эффективной и оперативное лечение проводилось при достижении следующих показателей: эритроциты не ниже $2,0 \times 10^{12}/л$, гемоглобин не ниже 85 г/л, тромбоциты не ниже 30 000 в мл; общий билирубин не выше 25 мкмоль/л, альбумин не ниже 30–32 г/л, ПТИ не ниже 60%, ГГТ не выше 65 Ед/л, ЩФ не выше 132–140 Ед/л, АЛТ и АСТ не выше 3 норм;

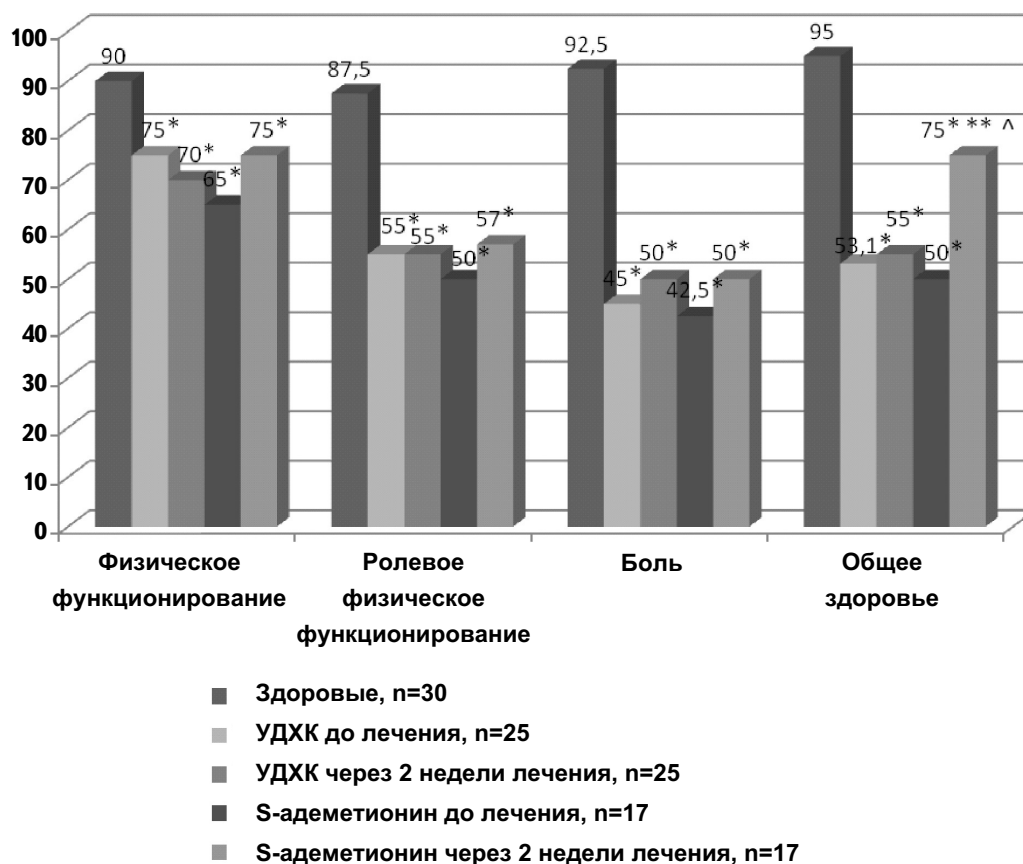


Рис. 1. Параметры физического здоровья больных циррозом печени до и после 14 дней лечения гепатопротекторами

Примечание: здесь и в рис. 2 звездочкой (*) отмечены достоверные ($p < 0,05$) отличия от параметров КЖ у здоровых добровольцев, (**) отмечены достоверные ($p < 0,05$) отличия от параметров КЖ до лечения S-адеметионином, (^) – достоверные отличия от параметров КЖ через 2 недели после лечения УДХК.

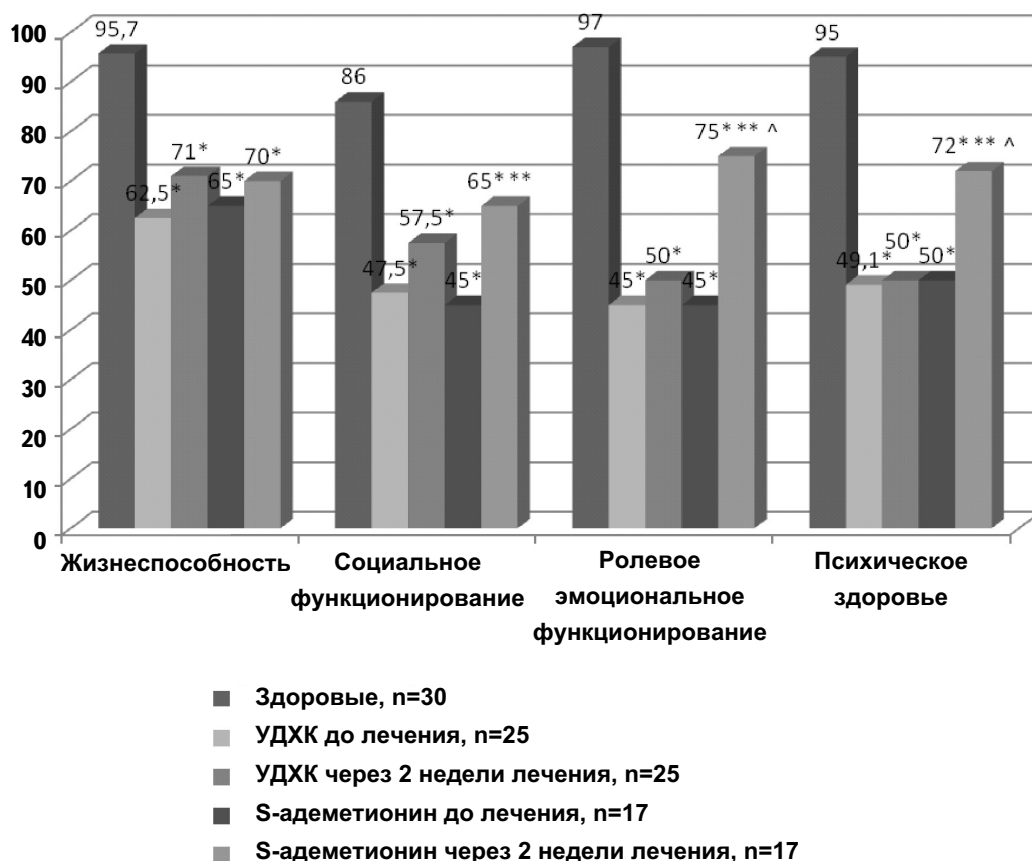


Рис. 2. Параметры психического здоровья больных циррозом печени до и после 14 дней лечения гепатопротекторами

при эпителизации эрозивно-язвенных поражений пищевода, желудка; коррекции асцита до минимальных значений; ПЭ не выше 0–I стадии.

Контроль биохимических показателей крови проводился пациентам с ЦП через 2 и 4 недели после назначения S-адemetионина и УДХК (табл. 1, 2). Было продемонстрировано, что снижение билирубина и его фракций, показателей цитолиза, холестаза в 2 раза зарегистрировано уже через 2 недели курсового приема S-адemetионина, а к 4-й неделе лечения у большинства больных данные параметры приближались к нормальным значениям ($p < 0,05$), в то время как при приеме УДХК достоверное улучшение тех же показателей отмечалось только к концу месяца ($p < 0,05$).

При анализе «затраты – полезность» учитывали мнение самих пациентов о достигнутом результате, оцениваемое с использованием параметров КЖ (рис. 1, 2). У больных с ЦП параметры КЖ были снижены по сравнению со здоровыми добровольцами по всем шкалам ($p < 0,05$). Значимых отличий между пациентами до лечения УДХК и S-адemetионином по оцениваемым шкалам не было. После курса терапии S-адemetионином показатели КЖ больных увеличились по шкалам «общее здоровье», «социальное функционирование», «ролевое эмоциональное функционирование» и «психическое здоровье». Достоверные отличия между группами пациентов, принимающих УДХК и S-адemetионин, были выявлены по шкалам «социальное функционирование», «ролевое эмоциональное функционирование» и «психическое здоровье» ($p < 0,05$). У пациентов, принимавших УДХК в течение указанного срока, достоверного повышения КЖ выявлено не было.

Влияние S-адemetионина на параметры КЖ объяснялось не только гепатопротекторным действием, но и антидепрессивным, что сказывалось на психоэмоциональном состоянии больных с ЦП и улучшении субъективных показателей КЖ.

Далее рассчитывали показатель QALY, который дает возможность провести интегральную оценку предоперационной подготовки в указанные сроки.

Мы установили, что затраты при лечении в дневном стационаре S-адemetионином составляют 51 490 рублей на 1 человека, а УДХК – 46 008 рублей на 1 человека за 14 дней. Целевые значения предоперационной подготовки быстрее достигались при терапии S-адemetионином по сравнению с курсом УДХК, что видно из таблиц 1, 2. Пациенты с субкомпенсированным ЦП переводились под наблюдение в амбулаторно-поликлинические условия. Больных с компенсированным ЦП оперировали в хирургическом отделении.

Далее был проведен сравнительный анализ медико-экономической эффективности консервативного ведения больного ЦП в условиях дневного стационара и в амбулаторных условиях в предоперационном периоде, основанный на соотношении приращения затрат к приращению КЖ в указанные сроки лечения.

За интегральный показатель КЖ (ИКЖ) был принят показатель, полученный при тестировании пациентов с помощью опросника SF-36. Из рисунка 3 видно, что ИКЖ после лечения в течение 2 недель S-адemetионином выше, чем после лечения УДХК в эти же сроки ($p < 0,05$), а к 4-й неделе лечения эти показатели выравниваются.

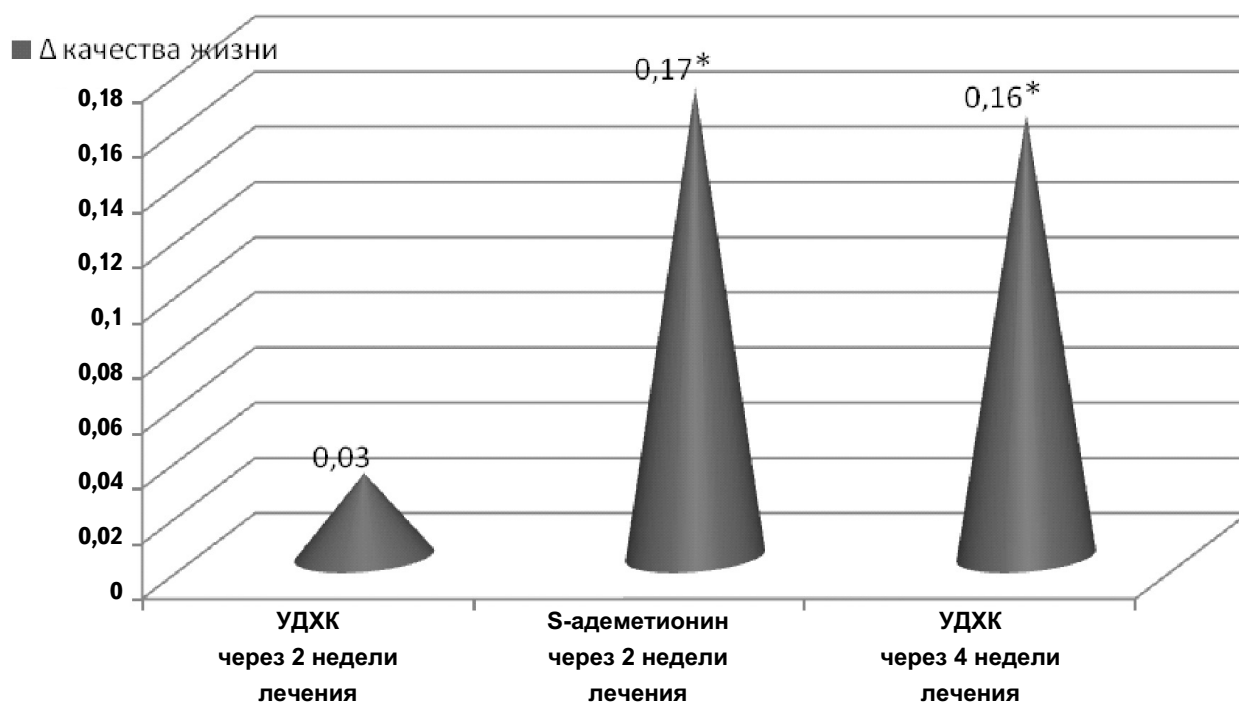


Рис. 3. Параметры прироста качества жизни больных циррозом печени после двух и четырех недель лечения гепатопротекторами

Примечание: * – достоверные ($p < 0,05$) отличия от показателей ИКЖ через 2 недели лечения УДХК.

Таблица 3

Медико-экономическая эффективность предоперационной подготовки гепатопротекторами

Параметры	S-адеметионин за 2 недели приема в дневном стационаре	УДХК за 2 недели приема в дневном стационаре	УДХК через 4 недели приема в условиях поликлиники
Удельные прямые затраты (руб.) в расчете на 1 пациента	51 490	46 008	9 910,2
Качество жизни (QALY):			
до лечения	0,56	0,59	0,59
после лечения	0,73*	0,62	0,75**
приращение	0,17^	0,03	0,16^
Показатель «затраты/полезность»	70 534	74 206	13 214
Итого	–	87 420	

Примечание: * – достоверные ($p < 0,05$) отличия от показателей качества жизни до лечения S-адеметионином,
 ** – достоверные отличия ($p < 0,05$) от показателей качества жизни до лечения УДХК,
 ^ – достоверные отличия приращения качества жизни от значения через 2 недели лечения УДХК.

Результаты, представленные в таблице 3, свидетельствуют о том, что стоимость 2-недельной предоперационной подготовки УДХК на 5% выше аналогичного показателя при приеме S-адеметионина при неизменном уровне КЖ, а при подготовке в течение месяца с повышением КЖ стоимость повышается на 15,1%; увеличиваются сроки предоперационной подготовки и риск развития осложнений ЦП. Коррекция синдрома холестаза и цитолиза достигается за 14 дней терапии S-адеметионином и за 28 дней УДХК; при предоперационной подготовке S-адеме-

тионином показатель «затраты – полезность» на 19,3% ниже, чем при подготовке УДХК ($p < 0,05$).

Обсуждение

Проведенный клинко-экономический анализ эффективности предоперационной подготовки больных ЦП показал, что целевые значения биохимических показателей достигаются обоими гепатопротекторами, но S-адеметионином за 14 дней, а УДХК – за 1 месяц. При этом стоимость 2 недель предоперационной

подготовки S-адеметионином на 10,6% выше, чем УДХК, целевые значения при подготовке S-адеметионином в эти сроки сопровождаются достоверным повышением показателей КЖ по шкалам «общее здоровье», «социальное функционирование», «ролевое эмоциональное функционирование» и «психическое здоровье». Нормализации биохимических показателей при приеме УДХК за 14 дней не наступает, при этом показатель «затраты – полезность» при подготовке УДХК повышается на 5%. В связи с представленными результатами считаем целесообразным с клинической и экономической точек зрения проводить предоперационную подготовку S-адеметионином за 14 дней.

Насколько нам известно, в литературе не проводились сравнительные исследования эффективности предоперационной подготовки больных ЦП различными гепатопротекторами. Вместе с тем, по мнению ряда авторов, терапия S-адеметионином сопровождается улучшением субъективных симптомов, повышением КЖ и нормализацией лабораторных показателей на 2-й неделе его применения [3, 5], а при применении УДХК повышение КЖ и нормализация показателей синдрома холестаза и цитолиза достигаются к концу 1-го месяца приема [4, 7]. Укорочение сроков предоперационной подготовки в условиях угрозы кровотечения из ВРВП является наиболее приемлемым подходом для описываемого контингента больных. С учетом изложенного мы использовали S-адеметионин в инъекционной форме в дооперационном периоде для более эффективной и кратковременной подготовки пациентов с ЦП с высоким риском угрозы кровотечения из вен пищевода, а затем S-адеметионин и УДХК в раннем послеоперационном периоде и более позднем сроке наблюдения в качестве патогенетической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев П. А., Вялков А. И., Сквирская Г. П. и соавторы. Роль экономических обоснований при создании протоколов ведения больных // Тезисы I Всероссийского конгресса «Фармакоэкономика на рубеже третьего тысячелетия». – М., 1999. – С. 12.
2. Ерамишанцев А. К. Хирургическое лечение синдрома портальной гипертензии в России // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – № 4. – С. 75–77.

3. Ивашкин В. Т., Буевров А. О. Патогенетическое и клиническое обоснование применения адеметионина в лечении больных с внутрипеченочным холестазом // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2009. – № 5. – С. 17–22.

4. Клименко Н. И., Шапошникова Ю. Н., Клименко Н. Н. Комбинированное применение урсодезоксихолевой кислоты в лечении хронических гепатитов: Материалы тринадцатой Российской гастроэнтерологической недели // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. Прил № 30. – 2007. – № 5. – С. 79.

5. Лазуткина Е. Л., Барсукова Л. М., Труслова Л. А., Долгая Н. Г. Опыт применения гептрала в лечении алкогольной болезни печени: Материалы тринадцатой Российской гастроэнтерологической недели // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. Прил № 30. – 2007. – № 5. – С. 82.

6. Оноприев В. И., Дурлештер В. М., Усова О. А., Ключников О. Ю. Хирургическое лечение кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2005. – № 1. – С. 38–42.

7. Подымова С. Д. Адеметионин: фармакологические эффекты и клиническое применение препарата // Российский медицинский журнал. – 2010. – Т. 18. № 13. – С. 800–806.

8. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2003. – 312 с.

9. Хазанов А. И. Из полувекового опыта наблюдения за больными циррозом печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – Т. 8. № 2. – С. 50–56.

10. Ханевич М. Д., Хрупкин В. И., Жерлов Г. К. и др. Кровотечения из хронических гастродуоденальных язв у больных с внутрипеченочной портальной гипертензией. – Новосибирск: Наука, 2003. – 198 с.

11. Depolo A., Dobrila-Dintinjana R., Uravi M. et al. Upper gastrointestinal bleeding – review of our ten years results // Zentralbl. chir. – 2001. – Vol. 126. № 10. – P. 772–776.

12. Huet P. M., Vincent C. et al. Портальная гипертензия и первичный билиарный цирроз: эффект длительного лечения урсодезоксихолевой кислотой: Пер. с англ. // Клиническая гастроэнтерология и гепатология (русское издание). – 2009. – Т. 2. Vol. 3. – С. 203–210.

13. Ruiz D., Farran L., Ramos E. et al. Results of the management of upper gastrointestinal bleeding from gastroesophageal varices // Rev. esp. enferm. dig. – 2001. – Vol. 93. № 7. – P. 433–444.

Поступила 27.09.2010

Б. А. КОСЯКОВ, Ю. Л. ШАЛЬКОВ

ГАСТРОСТОМА: ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ, ОПЕРАТИВНО-ТЕХНИЧЕСКИЕ И ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Кафедра хирургии медицинского факультета

Приднестровского государственного университета им. Т. Г. Шевченко,

MD-3300, г. Тирасполь, ул. 25 Октября, 107, тел. (+373 533) 2-38-49. E-mail: b.kos@list.ru

Авторы рассматривают проблему гастростомии у больных обструктивным неоперабельным раком желудка, пищевода в трех аспектах. Первый: организационно такие больные направляются онкологами в общехирургические отделения; второй: данная операция сопровождается частыми осложнениями (выпадение трубки, подтекание); третий: современные альтернативные методы (стентирование) требуют высокой технической оснащенности выполняемых манипуляций, специализированной подготовки хирурга-эндоскописта и проводятся в специализированном отделении. Остается открытым вопрос: возможно ли в ближайшей перспективе добиться повсеместного внедрения современных методов, когда имеется масса обреченных больных.

Ключевые слова: рак желудка, рак пищевода, гастростома, оригинальный метод.