

Клинико-экономический анализ различных видов комбинированного и комплексного лечения рака почки, рака предстательной железы и мочевого пузыря

О. В. Зеленова

ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздравсоцразвития России), отделение организации планирования и управления научными исследованиями, Москва, Россия

Растущая заболеваемость онкоурологическими патологиями, такими как рак предстательной железы, рак почки и мочевого пузыря, а также улучшающаяся диагностика данных патологий, приводит к более частому выявлению опухолей на ранних стадиях, предоставляет возможность производить органосохраняющие операции и использовать системное воздействие, что, в общем, приводит к увеличению продолжительности жизни данных пациентов. Однако при позитивном тренде необходимо учитывать те материальные издержки, которое несет система здравоохранения т.к. увеличение продолжительности жизни влечет за собой увеличение количества пациентов, нуждающихся в современных методах оперативного и лекарственного лечения. Проведение дополнительных клинико-экономических исследований позволит решить вопрос о целесообразности использования тех или иных методов лечения в рутинной практике врачей онкологов. Для решения этого вопроса нами проведено исследование методом «затраты-эффективность» различных комбинированных и комплексных методик лечения онкоурологических патологий, таких как рак предстательной железы, рак мочевого пузыря и рак почки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак предстательной железы, рак мочевого пузыря, рак почки, адьювантное лечение, неоадьювантное лечение, клинико-экономический анализ, инкрементальный показатель «затраты/эффективность».

Заболеваемость раком предстательной железы, раком почки и мочевого пузыря неизменно растет. Трудности с диагностикой на ранних стадиях в силу неоднозначности симптомов проявления, ведущие к выявлению запущенных форм и стадий, требует повсеместной онкологической настороженности. В то же время своевременная и точная диагностика дает возможность улучшить показатели общей и безрецидивной выживаемости за счет применения новых комбинированных и комплексных подходов в лечении этих сложных заболеваний на ранних стадиях. Основной целью нашего исследования было проведение клинико-экономического анализа различных методов лечения рака почки, предстательной железы и мочевого пузыря для предоставления практических рекомендаций к использованию методик в рутинной практике базируясь не только на клинической эффективности, но и на оценке затрат и их целесообразности при каждой патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования служили данные клинических исследований, проведенные в МНИОИ им. П. А. Герцена за период с 2005 по 2010 годы. Количество пациентов, принявших участие в исследовании, составило 450 человек, из них: рак почки (РП) – 140, рак предстательной железы (РПЖ) – 130 и рак мочевого

пузыря (РМП) – 180 пациентов. Нами были рассчитаны показатели прямых затрат на диагностику и лечение при каждой патологии и проведен анализ «затраты-эффективность» всех методов лечения, актуальных и применяемых в данное время в рутинной практике института.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

По данным ВОЗ РМП в структуре онкологических заболеваний составляет около 4 %, занимая лидирующее место (70 %) среди опухолей мочевого тракта и второе место среди опухолей мочеполовой системы. Сохраняется ежегодная тенденция к росту заболеваемости РМП, особенно в индустриально развитых странах. Ежегодно регистрируется более 73 000 новых случаев заболевания в Европе и более 60 000 в США, а умирает в мире от РМП около 132 000 человек в год [1]. В 2005 году в Российской Федерации число больных с впервые установленным диагнозом составило 11 939 человек, а прирост заболеваемости за 10 лет в абсолютном выражении превысил 2500 человек. В конце 2005 года в онкологических учреждениях Российской Федерации под наблюдением находились 65 339 больных РМП, и лишь 29 502 (45,2 %) из них в течение 5 лет [2]. Все чаще эта патология встречается у людей трудоспособного возраста, что делает

актуальной проблеме разработки новых подходов к ее лечению с возможностью выполнения органосберегающих операций.

Наиболее часто (70-80 %) встречаются поверхностные опухоли мочевого пузыря, распространяющиеся в пределах слизистого и подслизистого слоев – Tis, Ta, T1, которые в большинстве случаев (50-90 %) рецидивируют, причем у 50 % больных рецидивы возникают в течение первого года, после проведенного хирургического вмешательства, трансуретральной резекции (ТУР), что обусловлено вовлечением в процесс всей слизистой органа. До 80 % рецидивных опухолей остаются в пределах слизистого или подслизистого слоев, 20-30 % из них проникают в мышечный слой, увеличивая риск последующей лимфогенной и гематогенной диссеминации процесса [3]. Инвазивный РМП, на долю которого на момент первичного установления диагноза приходится около 30 % опухолей, характеризуется исходно агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом с высоким риском раннего возникновения экстраорганных очагов заболевания. Если больным инвазивным РМП не проводить противоопухолевого лечения, то более 85 % из них умрут в течение ближайших 2 лет от прогрессирования процесса [4]. Кроме того, несмотря на потенциальную curaбельность инвазивного РМП при использовании только оперативного лечения, у половины оперированных больных развиваются отдаленные метастазы, и они погибают от прогрессирования заболевания. Таким образом, более 50 % больных РМП в комплексе лечебных мероприятий на одном из этапов требуют назначения дополнительного системного воздействия. Цистэктомия оказывается неадекватным объемом лечения для 50 % больных [5]. Неудовлетворительные результаты лечения, в том числе в отношении обеспечения качества жизни больных, и низкая выживаемость обуславливают актуальность разработки комбинированных подходов к лечению инвазивного РМП с включением лекарственной противоопухолевой терапии на различных этапах. При этом химиотерапия может быть использована как до хирургического вмешательства (неoadъювантная химиотерапия), так и после операции (адъювантная химиотерапия). Ответ опухоли на проведенную неoadъювантную химиотерапию с последующим оперативным вмешательством является значимым прогностическим фактором в отношении выживаемости. Так, в исследовании T.A. Splinter [6] при медиане наблюдения 25 месяцев выживаемость больных инвазивным РМП, ответивших на предоперационную химиотерапию, составила 91 % в сравнении с 37 % больных в группе не получавших ее. Метаанализ 11 международных рандомизированных исследований, объединявших более 3000 больных, показал, что применение полихимиотерапии на основе платиновых производных до операции приносит дополнительный

выигрыш в плане 5-летней выживаемости у больных с местным распространением РМП. На 14 % снижается риск смерти, связанной с заболеванием и к 5 годам абсолютный прирост в выживаемости составляет 5 % [7]. Кроме того, достижение полной морфологической ремиссии после проведенной на 1-м этапе ПХТ является одним из наиболее важных прогностических факторов в отношении выживаемости.

В исследовании МНИОИ им. П. А. Герцена эффективности неoadъювантной химиотерапии с применением гемцитабина и платиновых производных с последующим выполнением органосберегающей операции было включено 140 человек из них 80 человек, образовали первую группу и 60 вторую [8]. Стадия процесса (в том числе оценка глубины инвазии), гистологическая структура опухоли, оценка противоопухолевого эффекта лечения определялись с помощью цистоскопии с биопсией, ультразвукового исследования, компьютерной томографии, **остеосцинтиграфии** костей скелета, рентгенологического исследования. В связи с тем, что всем больным выполнялся органосберегающий объем оперативного вмешательства (чрезбрюшинная резекция мочевого пузыря), на этапе первичного обследования производилась флуоресцентная диагностика с целью выявления дополнительных опухолевых очагов. Всем больным в первой группе после постановки диагноза и степени распространенности процесса назначалась предоперационная химиотерапия с включением гемцитабина и производных платины. 70 больным химиотерапия проведена в режиме: гемцитабин 1250 мг/м² в виде 30-минутной внутривенной инфузии в 1-й и 8-й дни, цисплатин в дозе 100 мг/м² в 1-й день с общепринятой методикой гипергидратации. 10 больным химиотерапия назначалась по схеме: гемцитабин 1250 мг/м² в виде 30-минутной внутривенной инфузии в 1-й и 8-й дни, оксалиплатин в дозе 100 мг/м², разведенный на 5 % глюкозе в виде 2-4-часовой внутривенной инфузии. Каждое введение химиопрепаратов сопровождалось назначением антиэметиков. Интервал между курсами составлял 3 недели. Всего проводилось 2 курса предоперационного лечения. Всего было проведено 160 курсов предоперационной химиотерапии, 140 из которых проведено комбинацией гемцитабина и цисплатина, а в 20 курсах цисплатин был заменен на оксалиплатин. Оценка лечебного эффекта проводилась через 2 недели после завершения 2-го курса терапии и включала контрольную цистоскопию, УЗИ органов малого таза, брюшной полости, забрюшинного пространства, паховых областей. Токсические реакции при проведении неoadъювантной химиотерапии были прогнозируемыми и не требующими коррекции. Гематологическая токсичность не зарегистрирована, что, вероятно, связано с небольшим количеством курсов лечения и общим хорошим состоянием больных. Отмечался некоторый

Таблица 1. Показатели выживаемости в двух группах различных подходов комбинированного лечения

Вид лечения	Годичная выживаемость		3-летняя выживаемость		5-летняя выживаемость	
	Общая	Безрецидивная	Общая	Безрецидивная	Общая	Безрецидивная
H + O + A	74 (100 %)	69 (93,2 %)	74 (100 %)	66 (89,2 %)	71 (95,9 %)	56 (75,7 %)
O + A	60 (100 %)	53 (88,3 %)	59 (98,3 %)	43 (71,7 %)	52 (86,6 %)	37 (61,7 %)

O – оперативное лечения; A – адьювантная ПХТ; H – неоадьювантная ПХТ

рост уровня гемоглобина, видимо, вследствие прекращения гематурии. Гриппоподобный синдром 1-й степени и тошнота 1-й степени, несмотря на применение антиэметиков развились на 30 (18,8 %) и 53 (33,1 %) курсах соответственно. Повышения уровня трансаминаз, мочевины и креатинина не наблюдалось ни в одном случае.

Вторая группа пациентов (60 человек) получала адьювантную химиотерапию после оперативного вмешательства, которое проводилось на 1 этапе комбинированного лечения. Всем больным химиотерапия назначалась в ранее приведенном режиме: гемцитабин 1250 мг/м² в 1-й и 8-й дни и цисплатин в дозе 100 мг/м² в 1 день с общепринятой методикой гипергидратации. Каждое введение химиопрепаратов сопровождалось назначением антиэметиков. Интервал между курсами составлял 3 недели. Всего проводилось 5 курсов послеоперационной химиотерапии. Оценка лечебного эффекта проводилась через 2 недели после завершения 2 и 5 курсов терапии, далее 1 раз в 3 месяца, и включала контрольную цистоскопию, УЗИ органов малого таза, брюшной полости, забрюшинного пространства, паховых областей. Больные обеих

групп получили абсолютно равное по объему химиотерапевтическое лечение.

Анализ показателей общей и безрецидивной выживаемости (табл. 1) в зависимости от вида комбинированного лечения показал, что комбинированное лечение с назначением 2 курсов неоадьювантной химиотерапии с последующим выполнением радикального хирургического вмешательства и дополнительными 3 курсами адьювантной химиотерапии имеет преимущество перед комбинированным лечением с выполнением на 1-м этапе радикальной операции и последующими 5 курсами адьювантной химиотерапии по показателям общей и безрецидивной выживаемости при общем равном количестве курсов лекарственной терапии, замена цисплатина на оксалиплатин является адекватной и не приводит к снижению лечебного эффекта [8].

Основной целью клинико-экономического анализа являлось проведение сравнительной оценки различных вариантов комбинированного лечения инвазивного рака мочевого пузыря на основе клинической эффективности, представленной в исследовании. Для оценки клинико-экономической эффективности альтернативных методов химиотерапевтического лечения РМП

Таблица 2. Затраты на проведение химиотерапии в зависимости от типа комбинированного лечения в расчете на 1 пациента

Вид лечения	Средняя цена, руб.	Количество курсов	Частота предоставления	Затраты на ПХТ на 1 пациента, руб.
Группа 1: H + O + A				
Неоадьювантная ПХТ				
Гемцитабин 1500 мг	6 458,10	2	1,00	12 916,20
Гемцитабин 1000 мг	4 775,76	2	1,00	9 551,52
Цисплатин 200 мг	909,23	2	0,90	1 636,61
Оксалиплатин 200 мг	14 894,57	2	0,10	2 978,91
Адьювантная ПХТ				27 083,25
Гемцитабин 1500 мг	6 458,10	3	1,00	19 374,30
Гемцитабин 1000 мг	4 775,76	3	1,00	14 327,28
Цисплатин 200 мг	909,23	3	1,00	2 727,69
				36 429,27
Всего затраты на ПХТ				63 512,52
Группа 2: O + A				
Гемцитабин 1500 мг	6 458,10	5	1,00	32 290,50
Гемцитабин 1000 мг	4 775,76	5	1,00	23 878,80
Цисплатин 200 мг	909,23	5	1,00	4 546,15
Всего затраты на ПХТ				60 715,45

O – оперативное лечения; A – адьювантная ПХТ; H – неоадьювантная ПХТ

Таблица 3. Расчет показателя приращения эффективности затрат (CER_{incr}) в гипотетической когорте пациентов при использовании различных ПХТ

Вид лечения	Затраты на ПХТ на 1 пациента, руб.	Число пациентов в группе	Эффективность терапии	Затраты на ПХТ в группе, руб.	Разница в затратах, руб.	Разница в эффективности, %	CER_{incr}
O+A	60 715,45	100	86,6	6 071 545	–	–	–
H+O+A	63 512,52	100	95,9	6 351 252	279 706,80	9,3	30 076

A – адьювантная ПХТ, H – неоадьювантная ПХТ, O – оперативное лечение.

был использован метод «затраты-эффективность» по показателю приращения эффективности затрат. При этом были учтены средние затраты на проведение химиотерапии в расчете на гипотетическую когорту пациентов из 100 человек и эффективность их лечения при использовании сравниваемых схем химиотерапии. Затраты на химиотерапевтическое лечение были рассчитаны с учетом назначенного режима ПХТ. В качестве источника информации о ценах использовались сведения государственного реестра о предельных отпускных ценах на препараты. Исходя из данных реестра, для каждого лекарственного средства была рассчитана средняя оптовая цена с учетом НДС (табл. 2).

Согласно полученным результатам, затраты на химиотерапевтическое лечение в режиме проведения 2 курсов неоадьювантной терапии до хирургического вмешательства и 3 дополнительных курсов адьювантной терапии после выполнения операции составили 63 512,52 руб. Стоимость 5 курсов адьювантной терапии, проводимых после операции, составила 60 715,45 руб. При этом каждый пациент в любой из групп получил всего 5 лечебных курсов терапии. С точки зрения экономической обоснованности для принятия решения был рассчитан инкрементальный показатель затрат, отражающий объем дополнительных финансовых вложений для достижения дополнительной единицы эффективности при использовании более дорогого метода лечения, которая определяется на основании показателя приращения затрат, рассчитанного по формуле:

$$CER_{incr} = (DC1 - DC2) / (Ef1 - Ef2),$$

где DC (direct cost) - затраты на терапию, Ef - эффективность применения терапии, CER_{incr} (incremental cost effectiveness ratio) – показатель приращения эффективности затрат [27].

Для расчета показателя приращения затрат в качестве критерия клинической эффективности была выбрана общая 5-летняя выживаемость, представленная выше в таблице 1.

Согласно полученным данным (табл. 3), дополнительные вложения на повышение эффективности лечения, достигаемое при использовании химиотерапии в режиме до и после проведения операции, составляют 30 076 руб.

Платиносодержащий препарат оксалиплатин уже давно занял свое место в схемах ПХТ различных онкологических патологий. Он является химическим аналогом цисплатина, но обладает иным спектром действия. Оксалиплатин – стереоизомер цисплатина, в его молекуле окружающие центральный атом платины лигандами (оксалат и диаминоциклогексан), расположенны в транс-положении. Как и многие другие производные платины, оксалиплатин взаимодействует с ДНК, образуя внутри- и межспиральные сшивки, что блокирует ее синтез и последующую репликацию. Клинически значимое увеличение общей и безрецидивной выживаемости заставляет клиницистов все чаще рассматривать возможность замены цисплатина на оксалиплатин. Единственным препятствием является цена препарата: как показано нами в табл. 2 стоимость упаковки цисплатина составляет 909 руб., в то же время стоимость оксалиплатина в 16 раз больше. Поэтому одним из интересующих нас вопросов был следующий: как изменится показатель приращения эффективности затрат при такой замене одного препарата на другой, причем только при проведении ПХТ до операции (неоадьювантная ПХТ).

Замена цисплатина на оксалиплатин при проведении химиотерапии до оперативного вмешательства потребует дополнительных вложений в размере 300 760 руб. в расчете на 1 пациента (табл. 4). Является ли данная сум-

Таблица 4. Расчет показателя приращения эффективности затрат (CER_{incr}) в гипотетической когорте пациентов при замене цисплатина на оксалиплатин в неоадьювантном режиме ПХТ

Вид лечения	Затраты на ПХТ на 1 пациента, руб.	Число пациентов в группе	Эффективность терапии	Затраты на ПХТ в группе, руб.	Разница в затратах, руб.	Разница в эффективности, %	CER_{incr}
O+A	60 715,45	100	86,6	6 071 545	–	–	–
H+O+A	88 686,13	100	95,9	8 868 613	2 797 068	9,3	300 760

A – адьювантная ПХТ, H – неоадьювантная ПХТ, O – оперативное лечение.

ма слишком большой или приемлемой должны решать специалисты онкологи и главные врачи. Возможно клинические улучшения и преимущества в эффективности оксалиплатина, которые могут быть выявлены в последующих клинических исследованиях, позволят окончательно решить вопрос о целесообразности закупки платиносодержащих препаратов для лечения больных раком мочевого пузыря.

Таким образом, комбинированное лечение, состоящее из двух курсов неоадьювантной химиотерапии, последующего радикального хирургического вмешательства и трех дополнительных курсов адьювантной химиотерапии имеет преимущество перед комбинированным лечением с выполнением на 1-м этапе радикальной операции и последующими 5 курсами адьювантной химиотерапии. При общем равном количестве курсов лекарственной терапии замена цисплатина на оксалиплатин влечет за собой значительные расходы, вопрос о необходимости которых должны решать клиницисты и управляющие ЛПУ.

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

РПЖ занимает 2-е место в структуре онкологической заболеваемости и смертности у мужчин в США и странах Западной Европы. Наблюдается исключительно быстрый прирост ежегодной заболеваемости РПЖ, составляющий 3 % в год. Такая динамика позволяет прогнозировать удвоение количества регистрируемых случаев к 2030 году. Заболеваемость в РФ также имеет неуклонный рост. По прогнозам онкологов из тысячи сорокалетних мужчин на протяжении предстоящей им жизни 10 рискуют заболеть РПЖ, а 7 умереть от этого заболевания. Смертность от РПЖ составляет 2,9 % и занимает 2-е место после рака легкого среди прочих онкологических заболеваний в нашей стране [9, 10]. Увеличение продолжительности жизни в большинстве экономически развитых стран создает тенденцию к общемировому старению населения и опосредованно к росту заболеваемости. В США в 2006 году выявлено 234 460 новых случаев РПЖ, а 27 350 больных умерли от этого заболевания [11].

Развитие РПЖ состоит из двух основных фаз: гормоночувствительной и гормонорефрактерной. Гормональная терапия в том или ином виде является первой линией терапии, приводящей к редукции опухоли. Продолжительность ответа на гормональ-

ную терапию в среднем составляет 12-18 месяцев, а последующие линии гормонального лечения обеспечивают незначительное клиническое улучшение с длительностью менее 6 месяцев и сомнительным влиянием на продолжительность жизни. Большинство опухолей становятся гормонально рефрактерными уже после первой линии гормональной терапии [12]. Развитие гормонорезистентного РПЖ является очередным этапом единого процесса, что в целом характерно для любой гормонально чувствительной опухоли при использовании гормональной терапии. За последние 10-15 лет предпринималось немало попыток улучшить результаты лечения больных РПЖ путем использования различных препаратов, активных при других видах злокачественных новообразований – винбластина, этопозиды, доксорубицина, 5-фторурацила в сочетании с лейковорином, гемцитабина, оксалиплатина. Однако стандартом лечения данной категории больных оставалась комбинация митоксантирона и преднизолона, которая позволяла добиться у 30 % больных, имеющих болевой синдром в костях, уменьшения уровня болей, при этом, не оказывая никакого влияния на продолжительность жизни по сравнению с симптоматической терапией [13, 14]. По результатам различных клинических исследований наилучшие перспективы оказались связаны с разработкой комбинаций на основе таксановых производных в сочетании с препаратами группы бисфосфонатов и препаратами общего действия. В 2004 году были опубликованы результаты 2-х рандомизированных международных исследований, продемонстрировавших преимущества лечебных комбинаций с включением доцетаксела, впервые позволивших не только добиться непосредственного лечебного эффекта, но и увеличить продолжительность жизни больных. По результатам исследования TAX 327 было показано, что доцетаксел, вводимый в 3-недельном режиме, позволяет добиться увеличения выживаемости больных на 24 % по сравнению с терапией паклитаксел + митоксантирон, назначение доцетаксела приводит к достоверному увеличению продолжительности жизни: 18,9 месяцев в 1-й группе; 17,4 месяца во 2-й группе по сравнению с 16,5 месяцев в 3-й группе [15].

На базе отделения химиотерапии МНИОИ им. П. А. Герцена было проведено исследование клиничес-

Таблица 5. Клиническая эффективность различных схем ПХТ на основе таксановых производных ГРПЖ

Показатели	Паклитаксел 135 мг/м ² + митоксантирон 12 мг/м ² + преднизолон	Таксотер 75 мг/м ² 1 раз в 3 недели	Таксотер 30 мг/м ² еженедельно
Медиана продолжительности жизни, мес.	16,3	19,0	17,3
Снижение ПСА > 50 %	32 %	45 %	48 %
Уменьшение болей	22 %	35 %	31 %

Таблица 6. Стоимость диагностических исследований до начала лечения в расчете на 1 пациента

Вид исследования	Стоимость диагностического комплекса, руб.
Остеосцинтиграфия костей скелета	2 000
КТ органов малого таза	3 000
КТ брюшной полости	3 000
КТ грудной клетки	3 000
Рентгенография грудной клетки	480
Цитологические исследования	1 006
Измерение уровня ПСА	400
Всего	12 886

кой эффективности и токсичности ХТ на основе таксановых производных, в которое вошли 130 больных гормонорезистентным РПЖ, после различных линий гормональной терапии [16]. Больным проводилась адекватная гормональная депривация: орхэтомия или введение гозерелина. Клиническая эффективность, полученная в ходе исследования, представлена в таблице 5. У всех пациентов зарегистрирована метастатическая форма заболевания с тотальным поражением костей скелета, наличием метастазов в висцеральных органах, лимфатических узлах, а также рецидивной опухоли в ложе удаленной ранее предстательной железы. Распространенность процесса устанавливалась на основании данных остеосцинтиграфии костей скелета, УЗИ (в том числе с применением ректального датчика) и КТ органов малого таза, брюшной полости, рентгенографии и КТ органов грудной клетки, цитологического исследования пунктатов очаговых поражений висцеральных органов, лимфатических узлов, костного мозга. До начала и в процессе лечения проводилось измерение уровня ПСА в крови. В последующем был проведен клинико-экономический анализ основной задачей которого рассчитать прямые медицинские затраты на различные схемы ПХТ у данной группы больных.

Нами проанализированы следующие виды затрат: диагностические, лечебные и госпитальные. Рассмотрим затраты на диагностику до лечения. Так как клиническое исследование проводилось на базе МНИОИ

им. П. А. Герцена, для расчета затрат на диагностические методы был взят прейскурант цен именно данного ЛПУ (табл. 6).

Исходя из объемов выполняемых исследований затраты на проведение диагностического комплекса до начала лечения в расчете на 1 пациента составили 12 886 руб. Затраты на диагностические исследования в процессе лечения были выше в два с половиной раза и составили 31 200 руб., т.к. исследования повторялись 1 раз в месяц или 1 раз в два месяца терапии (табл. 7). В итоге общие затраты на диагностику для всех групп в нашем исследовании составили 44 086 руб. на человека.

Пациенты, включенные в исследование, были разделены на 3 группы, с учетом назначенного химиотерапевтического лечения. Первой группе больных (50 человек) химиотерапия проводилась в режиме: паклитаксел 135 мг/м² в/в на фоне стандартной методики премедикации и митоксантрон 12 мг/м² в/в в первый день. Дополнительно все больные получали преднизолон 10 мг в сутки *per os*. Проводилось 6 курсов лечения с интервалом 3 недели. Вторая группа больных (50 человек) получала химиотерапию в режиме: доцетаксел 75 мг/м² в/в с общепринятой методикой премедикации. Всего проводилось 6 лечебных курсов с интервалом 3 недели. Больные этой группы также получали параллельно лечение преднизолоном и бисфосфонатами. Отдельную третью группу составили 30 больных старшей возрастной группы (старше 70 лет, ECOG > 1), которым лечение проводилось в еженедельном режиме доцетакселом 30 мг/м² в течение 5 недель с последующим 2-х недельным перерывом. Лечебные курсы повторялись трижды, так что общая продолжительность лечения составила 18 недель. Всем больным проводилось лечение бисфосфонатами и назначался преднизолон. Больным, у которых в начале лечения уровень гемоглобина составлял менее 100 г/л, параллельно с началом химиотерапии и на протяжении всего лечения вводился эритропоэтин.

Результаты лечения оценивались по динамике уровня ПСА, щелочной фосфатазы, объему анальге-

Таблица 7. Стоимость диагностических исследований, оценивающих результаты лечения, в расчете на 1 пациента

Вид исследования	Цена за услугу, руб.	Частота исследования	Стоимость диагностического комплекса, руб.
Измерение уровня ПСА	400	6	2 400
Измерение уровня щелочной фосфатазы	110	6	660
ТРУЗИ	900	3	2 700
Радионуклидная визуализация скелета	2 000	3	6 000
Рентгенография грудной клетки	480	3	1 440
КТ органов малого таза	3 000	3	9 000
КТ брюшной полости	3 000	3	9 000
Всего			31 200

зирующей терапии, а также данным скintiграфии или КТ при наличии изолированных костных метастазов. Дополнительно проводилось УЗИ или КТ брюшной, грудной полостей или малого таза, ТРУЗИ (трансуретральное ультразвуковое исследование) при наличии висцеральных очагов поражения и метастатически измененных лимфатических узлов. Уровень ПСА и щелочной фосфатазы оценивался перед каждым курсом лечения. УЗИ, рентгенография и КТ выполнялись после 2, 4 и 6 курсов терапии, скintiграфия костей скелета на старте лечения, далее через 4 и 7 месяцев от начала лечения. Результаты лечения оценивались после завершения 6 курсов лечения у больных 1 и 2 групп и после 18 недель лечения у больных третьей группы. Эффективность терапии оценивались после завершения курсов лечения. Лечебный выигрыш, включающий стабилизацию опухолевого процесса составил в 1-й группе 58 % (29 пациентов, в т.ч. 22 – с частичной регрессией и 7 – со стабилизацией процесса); во 2-й группе 76 % (38 пациентов, в т.ч. 23 – с частичной регрессией и 15 – со стабилизацией процесса); в 3-й группе 50 % (15 пациентов, в т.ч. 12 – с частичной регрессией, 2 – со стабилизацией процесса, 1 пациент с полной регрессией). Наибольшая медиана продолжительности жизни была зарегистрирована у больных, получавших лечение доцетакселом в 3-х недельном режиме. Наименьшая медиана продолжительности жизни наблюдалась в группе комбинированной химиотерапии паклитакселом и митоксантроном, которая составила 16,3 мес. Наилучшие клинические показатели были в группе монотерапии доцетакселом в дозе 75 мг/м² – 19,0 мес. Необходимо отметить, что у первой группы больных более часто отмечались обострения сердечно-сосудистых заболеваний, возможно, на фоне применения митоксантрона, который обладает кардиотоксическим действием. А третья группа больных, состоящая из пациентов старше 70 лет, ко-

торым назначался доцетаксел в дозировке 30 мг/м² в еженедельном режиме показала медиану продолжительности жизни 17,3 месяца, но ответа на лечение смогли добиться только у 50 % больных.

Для оценки эффективности химиотерапевтического лечения препаратами на основе таксановых производных был использован, так же как и в предыдущих анализах, метод «затраты-эффективность». В качестве показателя клинической эффективности рассматривались непосредственный лечебный выигрыш от проведенной химиотерапии, включающий частичную регрессию и стабилизацию процесса, и оценка средней продолжительности жизни. Затраты на медикаментозную терапию были рассчитаны с учетом проводимого режима терапии. Поскольку, применявшиеся препараты входят в Перечень ЖНВЛП и назначались в рамках оказания стационарной медицинской помощи, в качестве источника информации о ценах на препараты использовались сведения государственного реестра предельных отпускных цен. Общие затраты на терапию с учетом стоимости назначаемых препаратов и количества курсов лечения представлены в таблице 8.

Как видно из представленных данных, затраты на проведение химиотерапии в расчете на 1 пациента с гормонорезистентным РПЖ составили: в группе, получавшей паклитаксел/митоксантрон, 168 843 руб.; в группе пациентов, получавших доцетаксел в дозе 75 мг/м², 322 520 руб.; в группе, получавшей доцетаксел в дозе 30 мг/м², 260 877 руб. Согласно полученным расчетам затраты на проведение химиотерапевтического лечения в группе паклитаксел/митоксантрон составили 168 843 руб. в расчете на 1 пациента с гормонально рефрактерной формой рака предстательной железы. В группе пациентов, получающих доцетаксел в режиме 75 мг/м² затраты на медикаментозное лечение составили 322 520 руб. в расчете на 1 пролеченного пациента. Затраты на терапию в режиме доцета-

Таблица 8. Затраты на проведение химиотерапии при использовании разных схем лечения

Препарат	Максимальная оптовая цена с учетом НДС, руб.	Кол-во флаконов на 1 больного на курс лечения	Кол-во курсов лечения	Затраты на химиотерапию, руб.
ХТ на основе комбинации паклитаксела 135 мг/м² в/в и митоксантрона 12 мг/м² в/в				
Паклитаксел конц. для инфузии 6 мг/мл 35 мл (210 мг)	18 123	1	6	108 740
Паклитаксел конц. для инфузии 6 мг/мл 5 мл (30 мг)	3 362	2	6	40 349
Митоксантрон 2 мг/мл 10 мл (20 мг)	2 743	1,2	6	19 753
Итого				168 843
ХТ на основе доцетаксела 75 мг/м² в/в				
Доцетаксел конц. для инфузии 80 мг (фл) 2 мл №1	28 745	1,87	6	322 520
ХТ на основе доцетаксела 30 мг/м² в/в				
Доцетаксел конц. для инфузии 40 мг/мл (фл) №1	7 246	12	3	260 877

Таблица 9. Стоимость лечения, требующегося для коррекции токсических эффектов ПХТ, в расчете на 1 пациента

	Препарат	Максимальная оптовая цена с учетом НДС, руб.	Кол-во упаковок на 1 пациента	Затраты на поддерживающую терапию, руб.
Паклитаксел + Митоксантрон	Золедроновая кислота 4 мг	9 324	4	37 296
	Г-КСФ 30 млн по схеме	2 871,2	6	17 227,2
	Эритропоэтин 10 000 ед	27 922	96	2 680 512
				2 735 035,2
Доцетаксел 75 мг/м ²	Золедроновая кислота 4 мг	9 324	4	37 296
	Г-КСФ 30 млн по схеме	2 871,2	6	17 227,2
	Эритропоэтин 10 000 ед	27 922	96	2 680 512
				2 735 035,2
Доцетаксел 30 мг/м ²	Золедроновая кислота 4 мг	9 324	4	37 296
	Эритропоэтин 10 000 ед	27 922	96	2 680 512
				2 717 808

ксел 30 мг/м² составили 260 877 руб. в расчете на 1 пациента.

Клинический эффект ПХТ не смог бы реализоваться без вспомогательной терапии, необходимой для коррекции токсических осложнений лечения. Максимально токсичной показала себя схема в группе 1, в которой все больные получали гранулоцитарный колонцестимулирующий фактор (Г-КСФ) в каждый курс терапии и стимуляцию эритроидного ростка крови эритропоэтином, причем на каждого пациента было израсходовано 96 флаконов 10 000 ед препарата в течение всех 18 недель лечения. Во второй и третьей группе наблюдалась меньшая степень токсичности, при меньшем использовании Г-КСФ, однако коррекция эритропоэтином также требовалась многим пациентам. Мы отнесли к вспомогательному лечению и введение золедроновой кислоты 4 мг в/в в течение 15 минутной инфузии каждые 3-4 недели в течение 4 месяцев, т.к. все 130 человек имели метастазы в кости, многие с болевым синдромом. Исходя из этого к прямым затратам на ПХТ добавились существенные издержки на лечение токсических эффектов терапии.

Подобные расчёты представлены в таблице 9.

Нужно отметить, что наиболее пожилым пациентам, составлявшим третью группу и получавшим доцетаксел в еженедельном режиме, не потребовалась коррекция токсических осложнений с помощью Г-КСФ, что снизило, хотя и не существенно, общие затраты в данной группе на одного пациента.

Соотношение «затраты/эффективность» показывает, насколько затраты на то или иное вмешательство соответствуют его эффективности. Минимальное значение указывает на наиболее предпочтительную альтернативу. Как видно из представленных данных (табл. 10) соотношение «затраты/эффективность» было наиболее оптимальным у второй группы больных, получавших доцетаксел в дозе 75 мг/м².

Объем дополнительных финансовых вложений на 1 месяц продленной жизни при использовании более дорого метода лечения был определен на основании инкрементального показателя затрат.

Так же как и в первом случае, наилучшие результаты с экономической точки зрения получены в группе лече-

Таблица 10. Соотношение «затраты/эффективность» в группах при различных схемах терапии

Группа терапии	Затраты на лечение, руб.	Лечебный выигрыш*, число больных	Соотношение «затраты/эффективность»
1 группа (паклитаксел + митоксантрон)	2 968 843	29	102 374
2 группа (доцетаксел 75 мг)	3 121 717	38	82 151
3 группа (доцетаксел 30 мг)	3 032 809	15	202 187

*Лечебный выигрыш, включая стабилизацию процесса

Таблица 11. Показатель приращения эффективности затрат при различных схемах терапии

Группа терапии	Затраты на лечение, руб.	Медиана продолжительности жизни, мес	CER _{incr}
1 группа (паклитаксел + митоксантрон)	2 968 040	16,3	Терапия сравнения
2 группа (доцетаксел 75 мг)	3 121 717	19	56 917
3 группа (доцетаксел 30 мг)	3 032 809	17,3	64 769

Таблица 12. Прямые затраты на оказание медицинской помощи в зависимости от схемы ПХТ

Затраты на 1 больного, руб.	Вид химиотерапии		
	Паклитаксел 135 мг/м ² + митоксантрон 12 мг/м ²	Доцетаксел 75 мг/м ²	Доцетаксел 30 мг/м ²
Стоимость пребывания в ЛПУ	20 076	20 076	10 038
Стоимость диагностического обследования	44 086	44 086	44 086
до начала химиотерапии	12 886	12 886	12 886
для оценки результатов лечения	31 200	31 200	31 200
Затраты на госпитализацию	64 162	64 162	54 124
Затраты на химиотерапевтическое лечение	168 843	322 520	260 877
Затраты на вспомогательную терапию	2 735 035	2 735 035	2 717 808
Итого прямые затраты на медицинскую помощь	2 968 040	3 121 717	3 032 809

ния доцетакселом в дозировке 75 мг/м² в трехнедельном режиме. По сравнению с комбинацией паклитаксел + митоксантрон объем дополнительных вложений при использовании доцетаксела в трехнедельном режиме составит всего 56 917 руб. на каждого пациента, причем эти затраты включают и вспомогательную терапию во время проведения ПХТ.

Таким образом можно сделать следующее заключение о прямых затратах для больных гормонорезистентным РПЖ: прямые издержки клиники состоят на 10 % из расходов на госпитализацию и диагностику и на 90 % из стоимости лекарственной терапии. При этом стоимость вспомогательной терапии составляет до 90 % от стоимости всего лечения, включая затраты на химиотерапевтические препараты (табл. 12).

Анализируя полученные данные необходимо отметить, что наилучшие клинические результаты были получены во 2-й группе больных, среди которых не было ни одного человека с изолированным поражением костей. Лечебный выигрыш, включая стабилизацию опухолевого процесса, в этой группе составил 76 %. С экономической точки зрения, данный вариант лечения также нужно считать самым эффективным, позволяющим экономить бюджет ЛПУ, по сравнению с традиционной (двухкомпонентной) схемой терапии, примененной в 1-й группе. В этой группе, несмотря на незначительные различия в показателях частичной регрессии, уровень лечебного выигрыша был значительно ниже (58 %), а инкрементальный показатель свидетельствует о худших экономических показателях по сравнению с 2-й группой. Очень показательными оказались результаты лечения больных старшей возрастной группы, отягощенных серьезными сопутствующими заболеваниями. Объективный эффект лечения составил 43,3 % (полная регрессия + частичная регрессия), причем у одного больного этой лечебной группы удалось достичь полной регрессии опухоли. Однако данная схема лечения более затратна, чем традиционная (в первой группе), но при этом стоимость вспомогательной терапии оказывается несколько ниже. Поэтому для всех пациентов с РПЖ можно рекомендовать лечебные

режимы на основе доцетаксела, а для лиц старше 70 лет – его еженедельное применение, несмотря на разницу в затратах.

РАК ПОЧКИ

Доля РП 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 [17]. За прошедшие 50 лет заболеваемость и смертность в США увеличились на 126 % и 37 % соответственно. В России в 2005 году впервые РП диагностирован у 8 778 человек, а прирост заболеваемости за десять лет составил 53,66 % [18]. 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, с возникновением новых таргетных препаратов для лечения метастатического рака почки и с доступностью традиционных схем 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.

Прямые медицинские затраты при РП состоят из затрат на постановку диагноза, лечение, промежуточные и подтверждающие диагностические исследования. К методам диагностики РП относится 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

Таблица 13. Стоимость диагностических методов исследований, выполняемых до назначения терапии

Исследование	Цена за услугу, руб.
УЗИ комплексное: органов малого таза (трансабдоминальное + трансректальное) у мужчин / органов малого таза (трансабдоминальное+ трансвагинальное) у женщин	900
Спиральная компьютерная томография с в/в болюсным усилением	7 000
Магнитно-резонансная томография брюшной полости	5 000
Рентгенография органов грудной полости в двух проекциях	480
Цитологические исследования (средняя стоимость)	1 006
Затраты на диагностическое исследование до назначения терапии	14 386

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. При установленном диагнозе РП 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. П. А. Герцена перед назначением медикаментозного лечения, состоит из комплексного обследования при помощи УЗИ, спиральной КТ, МРТ органов брюшной полости, рентгенография органов грудной полости в двух проекциях и цитологического исследования. Подробная информация о методах и стоимости представлена в таблице 13.

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 исследования пунктатов очаговых поражений висцеральных органов и лимфатических узлов. Диагностические исследования в обеих группах были одинаковыми. До назначения терапии: 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 РП ЛПУ или пациент должны потратить более 14 000 руб. В процессе лечения пациент еще несколько раз проходит некоторые виды исследований, позволяющие подтвердить эффект от лечения и следить за развитием процесса.

Все исследования повторялись трижды, общая сумма на исследования составила более 43 158 руб. на одного пациента. После проведенного лечения каждому пациенту проведено УЗИ органов малого таза и КТ, что составило 7900 руб.

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 нефрэктомии при локализации опухоли в пределах почечной паренхимы (T1-T2), превышает 80 %. Вовлечение в

Таблица 14. Расчет общей стоимости диагностики для больного раком почки

Вид исследования	Частота проведения	Цена за услугу, руб.	Стоимость исследования, руб.
УЗИ органов малого таза (трансабдоминальное + трансректальное у мужчин / трансабдоминальное + трансвагинальное у женщин)	3	900	2 700
Спиральная компьютерная томография с в/в болюсным усилением	3	7 000	21 000
Магнитно-резонансная томография брюшной полости	3	5 000	15 000
Рентгенологические методы исследования (рентгенография грудной полости)	3	480	1 440
Цитологическая верификация (средняя стоимость)	3	1 006	3 018
Общие затраты на диагностическое исследование			43 158

опухолевый процесс почечной вены при отсутствии поражения лимфатических 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 вышесказанное, 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 нуждаются в проведении системного лечения.

До последнего времени больные метастатическим раком почки имели крайне неблагоприятный прогноз с уровнем 5-летней выживаемости не превышающей 10 % [19]. 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 % [20]. По данным литературы, иммунотерапия с применением препаратов интерлейкина-2 (ИЛ-2) и интерферона α (ИФНа) позволяет достичь объективного ответа у 10-20 % больных [19]. 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 изолиро-

ванных 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). ИЛ-2, являясь природным цитокином, секретируется Т-хелперами периферических лимфоидных органов и тканей после их активации [21]. Лечение метастатического РП высокими дозами ИЛ-2 одобрено FDA (Food and Drug Administration, USA), в связи с тем, что по предварительным результатам исследования, опубликованного в 2001 году D.F. McDermott с соавторами, при применении высоких доз ИЛ-2 в сравнении с низкими дозами ИЛ-2 в сочетании с ИФНа у 255 больных удалось добиться увеличения числа объективных ответов в два раза (25 % vs 12 %) [22]. Однако использованный лечебный режим оказался высокотоксичным. Основными проявлениями токсичности были фебрильная лихорадка, сердечно-сосудистые нарушения, гипотензия, требовавшая введения вазопрессоров. Как было сказано выше, в исследование эффективности и токсичности комбинированной химиоиммунотерапии на основе ИФНа в сочетании с таблетированным туморактированным цитостатиком капецитабином было включено 180 больных метастатическим РП, 90 из которых составили группу сравнения, и 90 – группа исследования. 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 нефрэктомии 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.

Таблица 15. Расчет стоимости отдельных видов лечения

Схема терапии	Средняя рыночная цена, руб.	Кол-во упаковок на курс лечения	Кол-во курсов	Затраты на терапию, руб.
Химиоиммунотерапия				
ИФНа р-р для инъекций 18 млн МЕ 3 мл	6 058,27	6	5,9	214 463
Капецитабин таб. 500 мг №120	15 020,58	0,83		73 556
Всего затраты на химиоиммунотерапию				288 019
Иммунотерапия				
ИФНа р-р для инъекций 18 млн МЕ 3 мл*	6 058,27	72	1	436 195
Всего затраты на иммунотерапию				436 195

*В анализ затрат на терапию был включен оригинальный препарат капецитабин - Кселода и оригинальный препарат ИФНа – Интрон А

Таблица 16. Расчет основных экономических показателей

Показатели клинической эффективности	Химиоиммунотерапия	Соотношение «затраты/эффективность»	Иммунотерапия	Соотношение «затраты/эффективность»
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	8 230
2-летняя выживаемость	9	32 002	14	31 157
3-летняя выживаемость	2	144 009	2	218 098

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 3 раза в неделю в течение трех недель плюс капецетабин 2,5 г /м² 5 дней в течение двух недель. Схема терапии группы сравнения была ИФНа 9 млн МЕ/м² 3 раза в неделю. Общее количество проведенных курсов лечения в обеих группах было равным и составило 530, среднее количество на пациента – 5,9. Проведенное исследование позволило получить результаты, сходные с данными международных исследователей [23]. Показатели непосредственной эффективности близки к данным исследования S. Puhonen с соавт., в котором изучалась эффективность комбинации ИФНа с винбластином (полная + частичная регрессия 16 %) [24]. Также близки показатели общей продолжительности жизни (17 месяцев). В исследовании M. Krieger с соавт. медиана продолжительности жизни при назначении ИФНа в сочетании с винбластином составила 16 месяцев [25].

Полученные клинические данные легли в основу клинико-экономического анализа, имеющего целью дать заключение об экономической целесообразности закупки тех или иных лекарственных средств для лечения метастатического и генерализованного РП. Определение инкрементального показателя «затраты/эффективность» начинается с расчета дозировки

каждого препарата на курс терапии; при вычислении дозировок мы использовали максимально возможную площадь поверхности тела, а именно 2 м², поэтому представленные величины расходования препаратов и затрат на каждый из них являются максимальными. Таким образом было вычислено, что на 1 курс лечения пациенту необходимо 12 млн МЕ интерферона и 5000 мг капецетабина либо 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 и определено количество упаковок на одного больного на один курс терапии, а также на весь курс лечения (табл. 15). В качестве источника информации о ценах использовались сведения государственного реестра о предельных отпускных ценах на препараты. Исходя из данных реестра, для каждого лекарственного средства была рассчитана средняя оптовая цена с учетом НДС.

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

Таблица 17. Прямые медицинские затраты на диагностику и лечение в расчете на 1 больного распространенным раком почки

Затраты на 1 больного, руб.	Вид терапии	
	Химиоиммунотерапия	Иммунотерапия
Затраты на пребывание в ЛПУ	43 200	43 200
Затраты на диагностическое обследование, в том числе до начала терапии	65 444	65 444
в процессе лечения	14 386	14 386
для оценки результатов лечения	43 158	43 158
Затраты на лекарственную терапию	7 900	7 900
Затраты на лекарственную терапию	288 019	436 195
Всего затраты, руб.	396 663	544 839

ти. Стоимость терапии каждого пациента в группе комбинированного лечения интерфероном с капецитабином составила 288 019 руб. против 436 195 руб. в группе получавших высокие дозы интерферона. Показатель «затраты/эффективность» в группе комбинированного лечения в два раза лучше, чем в группе моно терапии интерфероном.

Соотношение «затраты/эффективность» рассчитаны в исследовании для каждого вида терапии с учетом лечебного выигрыша и выживаемости (табл. 16).

Расчет стоимости госпитализации основывался на среднем количестве курсов и продолжительность госпитализации, последнее определялось экспертным мнением исследователя, проводившего клиническую часть работы. Стоимость одного койко-дня в данном случае была оценена в 600 руб., т.е. как стоимость пребывания в амбулаторном отделении ЛПУ. При среднем количестве курсов 5,9 общая стоимость госпитализации одного пациента составила 43 200 руб. В таблице 17 представлены основные прямые затраты: стоимость пребывания в ЛПУ (госпитализации), стоимость всего комплекса диагностических исследований как на момент постановки диагноза, так и в ходе лечения, а также затраты на медикаменты.

Лечение высокими дозами интерферона 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 интерфероном для рутинной практики в связи с его большей стоимостью и меньшей эффективностью.

ВЫВОДЫ

1. Клинико-экономический анализ комбинированного лечения больных раком мочевого пузыря, в состав которого входит неоадъювантная ПХТ, будет стоить всего на 31 000 руб. дороже, чем применение только адъювантной ПХТ, при этом 5-летняя выживаемость увеличится до 95 %. Замена цисплатина на оксалиплатин влечет за собой дополнительные затраты более чем 300 тыс руб. на одного пациента, и решение о замене должно остаться за клиницистами.

2. Для больных гормонорезистентным раком предстательной железы наиболее выгодной, как с клинической, так и с экономической точки зрения, является лечение доцетакселом в дозе 75 мг/м² в трехнедельном режиме, при этом необходимо ожидать и учитывать затраты на коррекцию токсических осложнений данной схемы. У больных же старшей возрастной группы целесообразно использование доцетаксела в еженедельном режиме, при данном виде терапии коррекции гематологической токсичности не требуется.

3. Прямые медицинские затраты на лечение больных раком почки при использовании метода химиоиммунотерапии составили 396 663 руб., а стоимость иммунотерапии составила 544 839 руб. Лучший лечебный выигрыш был в группе, получавшей химиоиммунотерапию, эта же схема оказалось и экономически выгодной для онкологической клиники. В связи с этим мы можем рекомендовать заменить схему иммунотерапии высокими дозами ИФН α на комбинированную химиоиммунотерапию на основе ИФН α в сочетании с таблетируемым цитостатиком капецитабином у больных генерализованным и метастатическим раком почки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A., Thomas A., Murray T. Cancer Statistics 2005. CA Cancer J. Clin. 2005; 52: 23-47.
2. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2005 году. М., 2006. 1-186 С.
3. Borden L. S., Clark P. E. Bladder Cancer. Curr. Opin. Oncol. 2003; 15: 227-33.
4. Prout G., Marshall V. F. The prognosis with untreated bladder tumors. Cancer. 1956; 9: 551-558.
5. Syed M., Weiss G. R. Management of locally advanced bladder cancer: early vs deferred chemotherapy. World J. Urol. 2002; 20: 175-82.
6. Splinter T. A., Sher H. I., Denis L. The prognostic value of the pathological response to combination chemotherapy before cystectomy in patients with invasive bladder cancer. EORTC – Genitourinary Group. J. Urol. 1992; 147: 606-608.
7. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration: Neoadjuvant Chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur. Urol. 2005; 48: 202-206.
8. Болотина Л. В., Русаков И. Г. Неоадъювантная и адъювантная химиотерапия в комбинированном лечении инвазивного рака мочевого пузыря. Российский онкологический журнал. 2007. № 2. С. 47-51.
9. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). М., 2010. С. 1-256.
10. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2005 году. М., 2006. С. 1-186.
11. Jemal A., Siegel R., Ward e. et al. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin. 2006; 56 (2): 106-130.
12. Yagoda A., Petrylak D. P. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. Cancer, 1993; 71: 1098-1109.
13. Kantoff P. W., Halabi S., Conaway M., et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 study. J. Clin. Oncol. 1999; 17: 2506-13.
14. Osoba D., Tannock I. F., Ernst D. S., Neville A. J. Health-related quality of life in men with metastatic prostate cancer treated with prednisone alone or mitoxantrone and prednisone. J. Clin. Oncol., 1999; 17: 1654-63.
15. Eisenberg M. A., de Wit R., Berry W. et al. A multicenter phase III trial of docetaxel + prednisone and mitoxantrone + prednisone in patients with hormone-refractory prostate cancer (HRPC). Proc. ASCO 2004, 23: 2 (abstract 3).
16. Болотина Л. В. Химиотерапия гормонорефрактерных форм генерализованного рака предстательной железы. Российский онкологический журнал. 2006. № 5. С. 36-39.
17. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2006. 4 Last accessed January 15, 2007; 1559-1565.
18. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2005 году. М., 2006. С. 1-186.

19. Motzer R. J., Russo P., Nanus D. M. et al.: Current problems in cancer: renal cell carcinoma. St. Louis, MO, Mosby, 1997. Pp. 189-232.
20. Raghaven D., Scher H. I., Leibel S. A. et al.: Principles and practice of genitourinary oncology. Philadelphia, PA, Lippincott-Raven, 1997. Pp. 885-896.
21. Монсеенко В. М., Орлова Р. В., Балдуева И. А. Применение интерлейкина-2 в лечении онкологических больных. Пособие для врачей. С-Пб. 2002.
22. 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; 5: 114-119.
23. Болотина Л. В. Роферон А в комбинации с кселодой у больных диссеминированным раком почки. Современная онкология. 2005. Т. 7. С. 181-182.
24. 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; 15: 244a.
25. Kriegmar M., Oberneder R., Hofstetter A. Interferon alpha-2a and vinblastine versus medroxyprogesterone acetate in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Urology 1998; 45: 758-762.
26. Информация о ценах на лекарственные препараты доступная в свободном электронном доступе. URL: <http://fbr.info/db/pr/>
27. Клинико-экономический анализ. Под редакцией Воробьева П.А. М.: Ньюдиамед. 2008. 778 с.

Сведения об авторе:

Зеленова Ольга Владимировна

канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения организации планирования и управления научными исследованиями, ФГБУ «ЦНИИ ОИЗ» Минздравсоцразвития России

Адрес для переписки:

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

Телефон: +7 (495) 619-0070

E-mail: olga_verde@mail.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Clinical and Economic Analysis

Clinical and economic analysis of various combination and complex therapies of kidney, prostate and bladder cancer

O. V. Zelenova

As a result of the growing prevalence of urologic cancers, such as prostate, kidney and bladder cancer, and the improvements made in diagnosing these conditions, the tumors are often detected at an early stage, when it is possible to perform organ-preserving surgery and apply systemic treatment, thus prolonging the life of such patients. However, despite this positive trend, we have to take into account the financial strain for health care system, since higher life expectancy translates into ever higher numbers of patients in need of modern drugs and interventions. Further clinical and economic studies are needed to decide whether various treatments should be incorporated into everyday clinical practice of oncologists. In order to explore this issue, we conducted a cost-effectiveness analysis for a number of combination and complex treatments of urologic cancers, such as prostate, bladder and kidney cancers.

KEYWORDS: prostate cancer; bladder cancer; kidney cancer; adjuvant therapy; non-adjuvant therapy; clinical and economic analysis; incremental cost-effectiveness ratio.