

ОСОБЕННОСТИ ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНОГО РЕЖИМА ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА НА ОСНОВЕ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Н.П. Докторова, Л.Е. Паролина

(Саратовский областной противотуберкулезный диспансер, гл. врач — д.м.н., проф. Т.И. Морозова, Саратовский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., член-корр. РАМН, проф., П.В. Глыбочко, кафедра фтизиатрии ФПК и ППС, зав. — д.м.н., проф. Т.И. Морозова)

Резюме. На примере 83 больных инфильтративным деструктивным туберкулезом легких в возрасте 18-30 лет показана возможность выбора оптимальной тактики лечения с позиций не только клинической эффективности, но и экономической целесообразности. Установлено, что при равнозначной эффективности применяемых вариантов I режима химиотерапии туберкулеза инволюция туберкулезного процесса на фоне лечения комбинированными химиопрепаратами с фиксированными дозировками ведет к ограничению специфических изменений и формированию выраженного фиброза. У молодых пациентов комбинированные химиопрепараты с фиксированными дозировками на стационарном этапе лечения инфильтративного деструктивного туберкулеза легких являются экономически более затратными (на 17,3% для получения 1% эффективности).

Ключевые слова: туберкулез, лечение, фармакоэкономика.

Фармакоэкономические исследования являются обширным полем деятельности, поскольку расходы стационаров на лекарственные средства в среднем составляют 15-20% от их бюджета [7]. В настоящее время, несмотря на более широкое применение во фтизиатрической практике методов фармакоэкономического анализа [3,4,5,6,8,11,13], исследователями изучаются, как правило, общие аспекты лечения туберкулеза. Отсутствуют публикации об обоснованности использования различных вариантов этиотропной терапии у разных категорий больных. Наиболее перспективны для проведения фармакоэкономического анализа пациенты с туберкулезом легких в возрасте 18-30 лет, как наиболее активные члены социума с показателем заболеваемости в этой возрастной группе значительно выше общепопуляционной — 182,9 на 100 тыс. [1,10]. Существует ряд решений, позволяющих при сохранении высокой клинической эффективности сократить затраты на проведение антибактериальной терапии в стационаре. При проведении этиотропной терапии туберкулеза в последние годы используется как комбинация противотуберкулезных средств, так и комплексные препараты, содержащие фиксированные дозы противотуберкулезных компонентов. Во фтизиатрии не разработаны дифференцированные показания для назначения этих видов противотуберкулезных препаратов у молодых больных, нет их фармакоэкономического обоснования.

Наиболее актуально изучение этого вопроса у больных с инфильтративным туберкулезом легких, так как он имеет наибольший удельный вес в структуре клинических форм заболевания и в большинстве случаев выявляется с наличием деструкции легочной ткани [2,9,12].

Цель исследования. Фармакоэкономическая оценка различных схем этиотропной терапии у больных инфильтративным деструктивным туберкулезом легких в возрасте 18-30 лет.

Материалы и методы

Дизайн работы — проспективное рандомизированное исследование. Критерии включения: мужчины и женщины старше 18 и моложе 30 лет;

впервые выявленное заболевание; инфильтративная форма туберкулеза легких; наличие деструкции; наличие бактериовыделения; сохраненная лекарственная чувствительность к химиопрепаратам; менее 2-х социальных факторов риска заболевания туберкулезом. Критерии исключения: лица моложе 18 и старше 30 лет; перенесенный туберкулез в анамнезе; хроническое течение специфического процесса; отсутствие деструкции; отсутствие бактериовыделения; наличие внелегочных очагов туберкулеза; наличие сопутствующей патологии в стадии декомпенсации; наличие лекарственной устойчивости хотя бы к одному из химиопрепаратов, выявленное на любом этапе лечения; наличие более 3-х социальных факторов риска заболевания туберкулезом.

Исследование проводилось в соответствии с протоколом и явилось результатом наблюдения за 83 больными с впервые выявленным инфильтративным деструктивным туберкулезом легких в возрасте 18-30 лет, прошедших стационарное лечение. Все результаты наблюдения фиксировались в специально разработанную карту, включающую основные характеристики туберкулезного процесса при поступлении и в динамике, а также применяемые схемы лечения. Кроме того, критериями достигнутой эффективности лечения являлись прекращение бактериовыделения и заживление полостей распада. При проведении мониторинга эффективности проводимой терапии динамика исследуемых параметров ранжировалась как значительная, умеренная, незначительная положительная, отсутствие динамики, а также появление отрицательной направленности процесса. При анализе результатов использованы общепринятые статистические методики.

Всем больным в соответствии с Приказом № 109 от 21 марта 2003 года проводилось комплексное лечение по I режиму химиотерапии.

Все больные были разделены на 2 группы:

I — пациенты у которых применялись комбинированные химиопрепараты с фиксированными дозировками (fixed dose combination) — майрин-П, форкокс, комбитуб (n=37);

II — больные, в терапии которых использовался комплекс противотуберкулезных лекарственных средств — изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол/стрептомицин ($n=46$).

Фармакоэкономический анализ осуществлялся с помощью метода «затраты-эффективность» (cost effectiveness analysis). При подборе ценовых параметров использовались следующие источники: база данных MedLux (Internet), база данных фирмы «Акрихин», Россия. Цены на препараты выяснялись на момент проведения исследования. Клинико-экономический анализ заключался в расчете сравнительной стоимости лечения на основании суммарного расчета стоимости препарата, стоимости 1 койко-дня, стоимости дополнительных лечебных мероприятий. Данные о стоимости медицинских услуг были взяты из прейскуранта ОПТД, г. Саратова за 2004-2005 гг. Для оценки затрат использовались рубли.

Результаты и обсуждения

Все пациенты с инфильтративным деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением в возрасте 18-30 лет характеризовались рядом клинико-рентгенологических особенностей. У большинства пациентов специфические изменения в легких выявлены при флюорографическом обследовании (63,2%), регистрировалось малосимптомное течение заболевания (61,3%) с умеренно выраженным интоксикационным синдромом (71,2%). Практически у половины наблюдаемых больных деструктивный инфильтративный туберкулез легких не выходил за пределы двух сегментов, однако имел выраженную деструктивную морфологическую реакцию с преобладание множественных мелких полостей в легких. Бактериальная агрессия у 68,7% обследованных лиц характеризовалась скудным бактериовыделением. Наличие сопутствующей патологии, несмотря на молодой возраст, отмечалось у 61,3% человек.

Группы сравнения были сопоставимы по характеристикам изменений в легких и клиническим характеристикам. Несмотря на отсутствие достоверных различий между группами распространенный туберкулезный процесс несколько чаще наблюдался у пациентов I группы (24,3% ($n=9$)) против 15,2% ($n=7$) соответственно, $p>0,05$, что явилось причиной несколько большего удельного веса интоксикационного синдрома у этих больных (83,8% ($n=31$)) и 71,7% ($n=33$) соответственно, $p>0,05$). Каверны диаметром более 2 см чуть чаще регистрировались среди пациентов II группы (24,3% ($n=9$)) и 28,3% ($n=13$) соответственно, $p>0,05$, что явилось причиной незначительного превалирования у них катаральных явлений в легких (24,3% ($n=9$)) и 32,6% ($n=15$) в I и II группах соответственно, $p>0,05$). Однако все различия были статистически незначимыми.

Оценка результатов проводимой терапии показала, что исчезновение симптомов интоксикации опережающими темпами шло при лечении комплексом противотуберкулезных средств и наблюдалось у всех больных этой группы в первый месяц лечения (до получения 30 доз), $p<0,05$, в то время как среди пациентов, у которых применялись четырехкомпонентные химиопрепараты, значимого эффекта со стороны интоксикационного синдрома удалось достичь только

при получении 60 доз, $p>0,05$ (Рис. 1). Динамика параметров гемограммы у лиц с зафиксированными воспалительными изменениями в крови происходила аналогично в обеих группах, $p>0,05$. Катаральные явления в легких в первый месяц лечения исчезли у всех больных, принимавших комбинированные лекарственные вещества. Среди молодых людей, лечившихся комплексом химиопрепаратов, хрипы перестали регистрироваться у 67,4% ($n=31$), $p<0,05$. Значимого эффекта со стороны аускультативной картины в легких у них удалось добиться при приеме 60 доз.

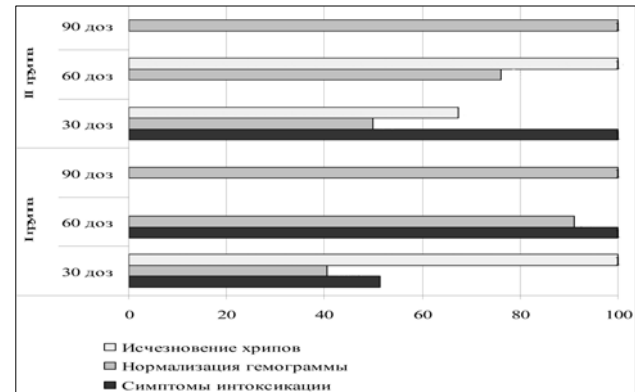


Рис. 1. Удельный вес пациентов с нормализацией отдельных клинико-лабораторных показателей

Таким образом, комплексные препараты оказали более выраженные сдвиги в течение специфического процесса при получении 30-60 доз, более быстрое исчезновение интоксикационного синдрома в течение первого месяца лечения, что обусловлено, вероятно, лучшим воздействием данного варианта терапии на неспецифический компонента воспаления. Тогда, как, при назначении комбинированных химиопрепаратов с фиксированными дозировками наиболее быстро реагируют хрипы.

Негативация мокроты при получении 30 доз зафиксирована у 67,6% ($n=25$) пациентов I группы и 50,0% ($n=23$) — во II группе ($p>0,05$).

Изучение динамики туберкулезного процесса в легких по данным рентгенодокументации продемонстрировало различный характер инволюции специфических изменений в легочной ткани и заживления деструкций в группах (Рис. 2). Через 60 доз (первый рентген — контроль) у 48,6% ($n=18$) больных, получавших комбинированные

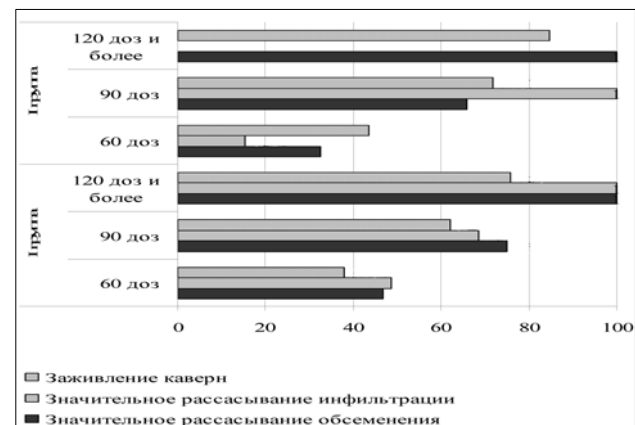


Рис. 2. Рентгенологическая динамика туберкулезных изменений в легких

химиопрепараты наблюдалось значительное рассасывание инфильтративных изменений (во II группе — 15,2% (n=7), $p<0,05$), у 48,6% (n=18) — очагов обсеменения (против 32,6% (n=15) у лиц, принимавших комплекс химиопрепаратов, $p<0,05$) и у 37,8% (n=14) заживление деструкций (43,5% (n=20) — в сравниваемой группе, $p>0,05$). У больных, получавших курс противотуберкулезной терапии с использованием изолированных химиопрепаратов, при получении 60 доз отмечалось преимущественно умеренная динамика со стороны специфических изменений в легких, в то время как у пациентов, при лечении которых использовались комбинированные химиопрепараты с фиксированными дозировками, при получении того же количества доз лекарственных веществ отмечалась значительное рассасывание перифокальной и перикавитарной инфильтрации.

При проведении терапии в количестве 90 доз у молодых людей с инфильтративным деструктивным туберкулезом легких продолжалось рассасывание инфильтративных изменений и уменьшение очагов обсеменения, однако стоит отметить тот факт, что при лечении комбинированными химиопрепаратами эти процессы происходили более активно. Заживление полостей распада зарегистрировано у 62,2% (n=23) пациентов I группы и 71,7% (n=33) пациентов II ($p>0,05$). При получении 120 и более доз прирост числа пациентов, у которых произошло заживление деструкций, в обеих группах статистически не различался (75,7% (n=28) и 84,8% (n=39) во I и II группах соответственно, $p>0,05$). То есть при назначении любого варианта химиотерапии по I режиму значимый эффект в виде заживления полостей распада наступил при получении пациентами 90 доз противотуберкулезных средств.

Нежелательные явления в процессе лечения комбинированными химиопрепаратами с фиксированными дозировками возникли у 24,3% (n=9) больных и у 28,3% (n=13) — при приеме комплекса противотуберкулезных средств ($p>0,05$). В большинстве случаев нежелательные явления носили устранимый характер и не требовали отмены препарата. Однако в группах наблюдения имел место различный тип побочных эффектов. В I группе преобладали аллергические реакции, на купирование которых требовалось меньше времени и средств (24,3% (n=9) пациентов), тогда как у 28,3% больных в процессе лечения комплексом противотуберкулезных лекарственных средств преобладали токсические реакции (25% пациентов), которые требовали проведения длительной дезинтоксикационной и симптоматической терапии.

В результате лечения комбинированными химиопрепаратами с фиксированными дозировками у 28,6% (n=8) эффективно пролеченных больных сформировались туберкулемы (15,4% (n=6) у пациентов II группы, $p<0,05$). Кроме того, у 14,3% (n=4) в легочной ткани зафиксирован значительный прирост фиброзных изменений. Благоприятные проявления заживления деструкций у пациентов, в лечении которых использовались одиночные туберкулостатики, нашли свое отражение в формировании в легочной ткани незначительных фиброзных изменений.

Для проведения курса стационарного лечения было использовано у молодых пациентов I и II группы $113\pm 18,6$ и $126,0\pm 37,9$ доз химиопрепаратов соответственно. Максимальной эффективности удалось добиться у 75,7% (n=28) и 84,8% (n=39) соответственно.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о равнозначной клинической эффективности различных форм противотуберкулезных средств у больных инфильтративным деструктивным туберкулезом легких в возрастной группе 18-30 лет. Однако, при приеме комбинированных химиопрепаратов с фиксированными дозировками выявлена склонность к ограничению специфических изменений и формированию выраженного фиброза, что создает условия для большего риска рецидива туберкулеза.

Стоимость введения парентеральных химиопрепаратов составила 9,64 руб./1 больного — внутримышечное, 18,22 руб./1 больного — внутривенное введение. Стоимость 1 койко-дня в Областном противотуберкулезном диспансере г. Саратова в среднем составляет 295,08 руб.

Анализ стоимости лечения проводили последовательно. Стоимость курса лечения сравниваемыми схемами для одного больного приведена в таблице 1.

Таблица 1

Стоимость курса больного с инфильтративным деструктивным туберкулезом

Стоимостной показатель	I — группа	II — группа
Среднее количество дней лечения	132,4	134,3
Режим дозирования	5 таб. + H — 0,3	H — 0,6, R — 0,45, Z — 1,5, E — 1,2/ S — 1,0.
Стоимость 1 дозы	29,23	19,98/40,6 в среднем — 30,29
Стоимость курса (препараты, с учетом введения), руб.	3870,05	2683,31/5452,58 в среднем — 4067,95

Анализ стоимости лечения представлен в таблице 2. В расчет включали стоимость стандартного курса дезинтоксикационной терапии при наличии у больного побочных реакций на химиопрепараты. Используемые при купировании побочных реакций антигистаминные препараты и гепатопротекторы приобретались больными самостоятельно, поэтому их стоимость не учитывалась в суммарном эквиваленте.

Соотношение «затраты-эффективность» (то есть, сколько необходимо затратить средств для получения 1% эффективности на стационарном этапе) составило 52 861,54 при применении комплекса туберкулостатиков и 63 848,2 — при применении комбинированных химиопрепаратов.

Таблица 2
Расчет стоимости терапии исследуемыми препаратами
на 100 пациентов (руб.)

Виды расходов на 100 пациентов	I — группа	II — группа
Стоимость препаратов на стационарном этапе (с учетом введения)	387 005	268 331/545 258 в среднем — 406 795
Стоимость терапии с учетом побочных реакций	388 923,50	408 724,66
Стоимость стационарного этапа (без препаратов)	4 252 840,50	3 962 924,40
Итого	4 641 764,0	4 371 649,06

Таким образом, особенностями инволюции туберкулезного процесса при лечении комбинированными химиопрепаратами с фиксированными дозировками являются наклонность к отграничению специфических изменений и формирование выраженного фиброза. У молодых пациентов комбинированные химиопрепараты с фиксированными дозировками на стационарном этапе лечения инфильтративного деструктивного туберкулеза легких являются экономически более затратными (на 17,3% для получения 1% эффективности).

ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородова Н.Г., Козлова А.В., Мишин В.Ю. Туберкулез у лиц молодого возраста в период напряженной эпидемиологической ситуации // Материалы VII Российского съезда фтизиатров. — М., 2003. — С. 6-7.
2. Игнатова Г.Л., Охтяркина В.В., Долгина А.Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика туберкулеза в Челябинске // Материалы Пульмонологического конгресса. — М., 2004. — №1480.
3. Изучение экономической эффективности мероприятий по борьбе с туберкулезом в Российской Федерации /К. Флорид, К. Дай, Н.В. Хуриева, А.Л. Винокур // Новые информационные технологии и мониторинг туберкулеза: Рос. конф. с междунар. участием — Москва, 2000. — С. 77-78.
4. Кораблев В.Н., Пригорнев В.Б. Методические подходы к оценке медицинской и экономической эффективности в противотуберкулезных учреждениях // Дальневосточный медицинский журнал. — 2001. — № 1. — С. 17-21
5. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Аксенова К.И. и др. Побочные эффекты при лечении впервые выявленных и больных рецидивами туберкулеза легких // Актуальные вопросы диагностики и лечения туберкулеза: Сб. науч. тр. — СПб., 2005. — С.158-160
6. Поливахо В.В. Медико-организационные аспекты деятельности фтизиатрической службы в изменившихся социально-экономических условиях: Дис. канд. ... мед. наук. — Томск, 2001. — с.145
7. Розенсон О.Л., Страчунский Л.С. Оценка стоимости и эффективности антибактериальной терапии // Русский медицинский журнал — 1998. — Т. 6. № 4. — с. 251-258.
8. Стоимость выявления и лечения больных туберкулезом в Ивановской области Российской Федерации /А.Г. Хоменко, В.В. Пунга, Л.Н. Рыбка и др. // Проблемы туберкулеза. — 1998. — №3. — С. 9-13
9. Тен М.Б., Лабутин И.В., Селюкова С.А. Эпидемиологический анализ показателей заболеваемости туберкулезом органов дыхания и внегочечным туберкулезом в Оренбурге // Актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики, клиники и лечения туберкулеза: Сб. науч. тр. — Саратов, 2005. — С. 80-83
10. Чубаков Т.Ч., Федорова С.В., Субенбеков М.Л. и др. Туберкулез у студентов ВУЗов Бишкека на современном этапе // Тез. докл. IV (XIV) съезд научно-медицинской ассоциации фтизиатров — М., 1999. — С.47
11. Чуканов В.И. Современные подходы к лечению больных туберкулезом органов дыхания // Туберкулез сегодня: проблемы и перспективы: Материалы Всерос. конф. — М., 2000. — С. 97-102
12. Шайнуров И.И., Полушкина Е.Е. Динамика основных эпидемиологических показателей в Удмуртской республике // Материалы VII Российского съезда фтизиатров — М., 2003. — С.30-31
13. Mitchison D. A. The Garrod Lecture: Understanding the chemotherapy of tuberculosis — current problems. // J. Antimicrob. Chemother. — 1992. — Vol. 29. — P. 477-493

PECULIARITIES OF CHOOSING AN OPTIMAL TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY ON THE BASIS OF PHARMACOECONOMICAL ANALYSIS

N.P. Doktorova, L.E. Parolina
(Saratov Regional antituberculous Clinic, Saratov State Medical University)

On an example of 83 patients with destructive lungs tuberculosis of 18-30 years old an ability of choosing an optimal treatment strategy from not only clinical effectiveness, but also from economical advisability side was demonstrated. It has been determined that in case of equal strategies effectiveness of 1st variant of chemotherapy involution of tuberculosis with combined medications treatment lead to delimitation of specific changes and to forming of marked fibrosis. For young patients use of combined therapy with fixed dosage in treatment of infiltrative destructive lungs tuberculosis is economically more expensive (17.3% to reach 1% of effectiveness)