

3. Изменения гуморального иммунитета при СГБ представлены дисгаммаглобулинемией и высокой частотой выявления повышенного содержания циркулирующих иммунных комплексов в сочетании с повышением уровня IgM.

4. У 75% больных ДП выявлено снижение числа Т лф. и Т хелперов, у каждого второго больного снижено число Т супрессоров. Среднее число Ts у больных ДП снижено, как по сравнению с контрольной группой (практически здоровых лиц), так и с группой больных СГБ. Отмечены разнонаправленные изменения РИ, причем снижение РИ обнаруживается значительно чаще, чем его повышение (соответственно у 40% и 15% больных).

5. Проявления гиперчувствительности клеток крови к ганглиозидам мозга при ДП обнаруживается в 2 раза реже, а к антигенам ОБМ в 3 раза реже, по сравнению с больными СГБ. По-видимому, иммунологические реакции клеточного типа в развитии ДП участвуют в меньшей степени, чем в патогенезе СГБ.

6. Гуморальный иммунитет больных ДП характеризуется выраженными изменениями в составе иммуноглобулинов. Более чем у 50% больных отмечается снижение IgG. Содержание IgA и IgM достоверно повышено, как по группе в целом, так и у подавляющего большинства больных. Повышенное содержание ИК обнаружено у 75% больных ДП.

7. Высокая частота выявления сниженных количественных показателей клеточного иммунитета, а также снижения уровня IgG у больных ДП, свидетельствует о развитии у этих больных иммунодефицитного состояния, наиболее вероятно, вторичного характера, причины развития которого нуждаются в специальном анализе.

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ФАРМАКОЭКОНОМИКИ

М.Ю.Татаринова, Т.Л.Демина, Е.А.Цибизова

Кафедра неврологии и нейрохирургии РГМУ

Рассеянный склероз – одна из наиболее тяжелых форм поражения органической нервной системы, развивающаяся преимущественно у лиц молодого, трудоспособного возраста. Стоимость лечения больных РС и размеры прямых, непрямых и косвенных затрат прямо и в большей мере зависят от длительности и степени нетрудоспособности больных, т.е. от тяжести и активности заболевания [1, 2, 3]. В среднем в странах Европы и Северной Америки ежегодный уровень потерь варьирует от 10 до 40 тыс. US \$ на одного больного [4].

Исследования проводились на кафедре неврологии и нейрохирургии РГМУ №1 лечебного факультета (зав. профессор Е.И. Гусев) на базе 1 ГКБ. Нами был проведен ретроспективный анализ 128 историй болезни больных РС, из них 102 истории болезни были отобраны для анализа обострений, проходивших курс лечения в 1 ГКБ г. Москвы в неврологических отделениях.

Критериями исключения для группы больных были: длительность РС до 6 месяцев, прием препаратов превентивного ряда, беременность. Общими критериями включения были: достоверный диагноз РС, ремитирующее и вторично-прогрессирующее течение РС. Средний возраст больных составлял $33,6 \pm 0,75$ лет, средняя длительность заболевания – $7,07 \pm 0,55$ лет. Обострение заболевания на момент госпитализации было у 79 % - 102 больных, вследствие

чего, средний уровень EDSS – $4,5 \pm 0,18$; средний уровень FS – $7,78 \pm 0,34$ балла; средний индекс прогрессирования – $1,1 \pm 0,07$; SCRIPSS – $49,8 \pm 5,6$ балла.

При анализе течения заболевания и длительности госпитализации выявилось, что меньшая часть больных (18,6 %) приходилась на долю пациентов с EDSS $1 \leq 3$, тогда как больных с EDSS $3 \leq 4$ и EDSS $4 \leq 6,5$ было практически равное количество: 39,2 % и 42,1 % соответственно, это объясняется тем, что тяжесть инвалидизации во время обострения возрастает. Больных с ремитирующим течением заболевания было 72,5 %, с вторично – прогрессирующим – 27,4 %. В работе произведен расчет длительности койко – дней в зависимости от степени инвалидизации: у больных с EDSS $1 \leq 3$ – 14,6 к/д, с EDSS $3 \leq 4$ – 18,2 к/д, с EDSS $4 \leq 6,5$ – 23,1 к/дня, что в значительной мере влияло на стоимость прямых медицинских затрат, как при подсчете стоимости обострения, так и в стоимости болезни.

В приведенных расчетах учитывались прямые медицинские затраты: цены на госпитализацию, койко/дни в неврологическом отделении, стоимость консультаций специалистов, стоимость обследований и немедикаментозное лечение. Из стоимости прямых немедицинских затрат учитывались памперсы для больных средней и тяжелой степени инвалидизации, костыли/инвалидная коляска – для больных с тяжелой степенью инвалидизации по шкале EDSS, затраты на транспорт. Из стоимости косвенных затрат – социальные выплаты, связанные с потерей нетрудоспособности (выплата по больничному листу), учитывались для больных с легкой степенью тяжести (работоспособные) и составляли 11,5 \$ в день; потери, связанные с утратой трудоспособности (упущенная выгода в производстве ВВП), учитывались для больных со средней и тяжелой степенью инвалидизации по шкале EDSS – за год и составляли 2 910 \$ за год, а для больных с легкой степенью тяжести – за время госпитализации – на 14,1 к/д составляли 65,5 \$ - за 1-ую госпитализацию.

При ретроспективном анализе стоимости обострения у 102 больных с различной степенью тяжести выявлено, что большая часть затрат приходится на стоимость койко/дня, которая возрастает с прогрессированием инвалидности (EDSS $1 \leq 3$ – 200 \$, EDSS $3 \leq 4$ – 257 \$, EDSS $4 \leq 6,5$ – 325 \$). Другие составляющие прямых медицинских затрат также зависели от степени EDSS и соответственно увеличивались, однако вклад этих затрат несомненно ниже, чем стоимость койко/дня с учетом длительности госпитализации. При проведении стратификационного анализа прямых медицинских затрат в зависимости от тяжести инвалидизации больных оказалось: у больных с EDSS $1 \leq 3$ они составляли 241 \$, с EDSS $3 \leq 4$ – 363 \$, с EDSS $4 \leq 6,5$ – 495 \$.

В результате проведенного анализа видно, что стоимость неуклонно возрастает по всем составляющим прямых медицинских затрат в зависимости от тяжести заболевания, которая, в свою очередь, имеет решающее значение в длительности госпитализации.

Анализ средней стоимости прямых и косвенных затрат на одного больного РС, за год в зависимости от степени тяжести по шкале EDSS также показал неуклонное возрастание затрат, которые за год составляли: у больных с EDSS $1 \leq 3$ – 949 \$; с EDSS $3 \leq 4$ – 4 533 \$; с EDSS $4 \leq 6,5$ – 4 808 \$ либо 4 973 \$.

Анализ «общей стоимости болезни» производился по формуле: $COI = DC + IC$

Где - COI – показатель стоимости болезни; DC – прямые затраты; IC - косвенные затраты.

При проведении сравнительного анализа прямых и косвенных затрат по всей группе у 102 больных, за год учитывалось количество больных с разными степенями тяжести: с EDSS $1 \leq 3$ – 19 больных, с EDSS $3 \leq 4$ – 40 больных, EDSS $4 \leq 6,5$ – 43 больных. Таким образом, средняя стоимость прямых и косвенных

затрат на одного больного РС с учетом тяжести заболевания, составляла: 3 978 \$; либо 4 047 \$.

Таким образом, впервые у нас в стране был проведен фармакоэкономический анализ с расчетом общей стоимости болезни, стоимости рассеянного склероза в зависимости от тяжести заболевания с учетом косвенных затрат. Анализ клинико-фармакоэкономических показателей выявил прямую зависимость стоимости лечения РС от частоты обострений и степени инвалидизации больных РС, причем размеры прямых и не прямых расходов были прямо пропорциональны увеличению степени инвалидности по шкале EDSS. Эти данные позволяют говорить о необходимости предупреждения обострений и снижения их тяжести, которые влияют на темп прироста по шкале инвалидизации и, следовательно, на прямые и косвенные затраты. К группе лекарственных средств для патогенетической терапии РС относится ряд иммуномодулирующих препаратов, способных реально снижать частоту обострений при ремитирующем и ремитирующе - прогрессирующем течении РС. К числу таких лекарственных средств относят препараты β – интерферона (интерферон – β 1 α (ребиф®), интерферон- β 1b (бетаферон®)) и глатирамер ацетата (копаксон®).

В работу включены результаты проспективного исследования за 247 больных РС, получавших иммуномодулирующую терапию (копаксон, ребиф-22, бетаферон) и не получавших иммуномодуляторы. Средний возраст больных составлял $35,2 \pm 0,75$ лет, средняя длительность заболевания – $9,9 \pm 0,55$ лет. По шкале FS средний балл составил $8,7 \pm 0,34$, по шкале SCRIPSS – $79,5 \pm 5,6$ балла, по шкале инвалидизации EDSS – $3,32 \pm 0,18$ балла (что указывает на преобладание больных со средней степенью тяжести заболевания).

Общими критериями включения для групп были: достоверный диагноз РС, наличие не менее 2-х обострений за последние 2 года. Больные, принимавших копаксон или ребиф-22, были только с ремитирующим течением заболевания - уровень инвалидизации не должен был превышать 5,5 балла, а больные, принимавших бетаферон и симптоматическую терапию – 6,5 балла; в последние две группы вошли больные со вторично-прогрессирующим течением РС - с сохраняющимися обострениями. Больные, получавшие симптоматическую терапию, не должны были находиться на иммуномодулирующем и гормональном лечении, по меньшей мере, 6 месяцев до начала исследования. Общими критериями исключения были: обострение на момент обследования, длительность РС до 6 месяцев, выраженные познавательные нарушения (деменция), тяжелые параллельные заболевания, влияющие на качество жизни, беременность.

Для решения вопроса экономической целесообразности применения таких дорогостоящих препаратов, как копаксон, ребиф-22, бетаферон был использован анализ по критерию «затраты – эффективность», позволяющий сопоставить различные методы лечения и выбрать наименее затратные. Согласно этой цели были выделены четыре вида терапии: 1. Лечение РС без применения препаратов превентивного ряда (в том числе гормонотерапия, симптоматическая и немедикаментозная терапия). 2. Лечение РС препаратом превентивного ряда копаксон. 3. Лечение РС препаратом превентивного ряда ребиф-22. 4. Лечение РС препаратом превентивного ряда бетаферон.

Анализ по критерию «затраты – эффективность» проводился с использованием модели Маркова. При обострении больным, находящимся на терапии превентивного ряда, при необходимости назначались короткие схемы гормонотерапии и другие виды лечения (плазмаферез, симптоматическая и немедикаментозная терапия), стоимость которых вошла в стоимость лечения препаратом.

Определение прироста по EDSS в группе, не получавших иммуномодулирующую терапию, проводилась на основе результатов

мультицентрового исследования препарата ребиф - динамики тяжести заболевания в контрольной группе больных (с EDSS от 0 до 5 баллов) в течение 2-х лет [5]. Тяжесть заболевания увеличилась на 11 % у контрольной группы (что в пересчете составляет чуть больше 0,5 баллов). Учитывая результаты собственных исследований и данные других авторов, исходно были приняты следующие допущения:

Увеличение тяжести инвалидизации по всей контрольной группе больных составляет 11% прироста от исходного уровня за год (то есть 51 балл или 12,75 баллов за 3 месяца у 102 больных), что соответствует 0,5 баллам по шкале EDSS.

Прирост по шкале инвалидизации соотносится с количеством обострений в каждой подгруппе, разделенных по тяжести инвалидизации.

В нашем исследовании пациент мог находиться в одном из четырех состояний: 1. Тяжесть по EDSS от $1 \leq 3$ баллов; 2. Тяжесть по EDSS от $3 \leq 4$ баллов; 3. Тяжесть по EDSS от $4 \leq 6,5$ баллов; 4. Ухудшение состояния, когда прогрессирование по EDSS составляет 1 балл и выше.

Смерть (в нашем исследовании – ухудшение по EDSS ≥ 1 балла) в модели Маркова носит название «абсорбирующего» («поглощающего») состояния, т.е. состояния, из которого пациент выйти не может. Вероятность перехода из одного Марковского состояния в другое определялась по собственным данным (для групп, получавших препараты превентивного ряда) и по данным литературы (для группы сравнения) [5]. При этом учитывалось влияние на эти вероятности наличия / отсутствия прироста по шкале инвалидизации (Табл.).

Расчет прироста инвалидизации в группах с различной степенью тяжести производился исходя из количества обострений в каждой группе. Соответственно, для больных с EDSS от $1 \leq 3$ баллов прирост составил 8,05 балла за год (2,01 – за 3 месяца), с EDSS от $3 \leq 4$ баллов – 22,2 балла за год (5,55 – за 3 месяца), с EDSS от $4 \leq 6,5$ баллов – 29,8 балла за год (7,45 – за 3 месяца). Учитывая то, что в «абсорбирующее» состояние больные переходят только с приростом EDSS ≥ 1 балла, передвижение больных по модели перешедших в это состояние (с учетом прироста по EDSS в каждой подгруппе) составляла в среднем 15 больных в каждый период времени Марковского состояния.

Таблица. Изменение частоты обострений и прогрессирования инвалидизации по шкале EDSS в зависимости от исходной EDSS для группы больных, не получавших иммуномодулирующую терапию

	Число больных	Кол-во обострений (среднее)	Кол-во обострений (всего) (%)	Прирост по EDSS за год (балл)	Прирост по EDSS за 3 месяца (балл)
Все больные	102	1,98	100	51	12,75
EDSS $1 \leq 3$	19	1,68	15,8	8,05	2,01
EDSS $3 \leq 4$	40	2,20	43,6	22,2	5,55
EDSS $4 \leq 6,5$	43	2,75	58,5	29,8	7,45

Коэффициент «затраты - эффективность» определяли по формуле: $CE = DC / Ef$, где CE – коэффициент «затраты - эффективность»; DC – суммарные прямые затраты на лечение больных за 15 месяцев; Ef – число сохраненных лет жизни.

Моделирование событий производилось в течение 15-месячного периода. За конечное состояние Марковской модели было принято прогрессирование по EDSS на 1 балл и больше («подтвержденное клиническое ухудшение»). При переходе из одного Марковского состояния в другое учитывалось влияние на эти вероятности наличия/ отсутствия прироста по шкале инвалидизации.

За показатель эффективности предотвращения прогрессирования по EDSS на 1 балл и больше было принято число сохраненных лет жизни. Был произведен расчет коэффициента «затрат/ эффективность» для каждой группы больных. Результат этого анализа показал, что применение препаратов превентивного ряда предотвращает “подтвержденное клиническое ухудшение” - увеличение EDSS на 1 балл и больше через 15 месяцев, по – сравнению с лечением без иммуномодулирующих препаратов: на 40,2 % при применении препарата Копаксон, на 35,5 % при применении препарата Ребиф-22, на 56,9 % при применении препарата Бетаферон.

Таким образом, проведенный фармакоэкономический анализ позволяет оценить стоимость определенных клинических эффектов иммуномодулирующих препаратов и говорить о целесообразности их использования при лечении пациентов с РС в Москве.

ЛИТЕРАТУРА

1. Татаринова М.Ю., Бойко А.Н., Смирнова Н.Ф. и др. Показатели качества жизни больных рассеянным склерозом в зависимости от тяжести состояния. В: Материалы к республиканскому рабочему совещанию «Вопросы диагностики и лечения демиелинизирующих заболеваний нервной системы». 1999; 204 –206
2. Татаринова М.Ю., Фокин И.В., Бойко А.Н. Качество жизни больных рассеянным склерозом к фармакоэкономическим исследованиям. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, приложение к журналу «Рассеянный склероз» 2002; 76-80
3. Татаринова М.Ю. Расчет общей стоимости лечения рассеянного склероза. Журнал «Качественная клиническая практика» 2003; 2: 44 – 47
4. Henriksson F, Jonsson B. The economic cost of multiple sclerosis in Sweden in 1994. Pharmacoeconomics 1998; 13: 597 – 606
5. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1b Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group Randomized double-blind, placebo-controlled study of Interferon-beta 1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. Lancet 1998, 352: 1498-1504

РЕГИСТР РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ (предварительные данные)

С.В.Котов, В.Ю.Лиждвой, С.А.Сергеев

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского

Распространенность рассеянного склероза варьирует от 1 до 5 случаев на 10000 населения в различных популяциях. Женщины болеют в 2,6 раза чаще мужчин. Средний возраст дебюта заболевания в популяции больных рассеянным склерозом составляет 31,7 лет, у 84% течение ремитирующее, вторичнопрогредиентное у 11%, у 5% – первичнопрогредиентное (1)

В последние годы появляются новые методы диагностики рассеянного склероза, которые дают возможность применения их на ранней стадии болезни. Поэтому изучение эпидемиологических показателей рассеянного склероза является актуальной задачей. Один из путей решения данной проблемы является создание регистра рассеянного склероза.

Регистр - это форма записи или метод учета достаточно важных и регулярно поступающих сведений. Регистры позволяют совершенствовать оказание лечебной и профилактической помощи больным. Их задачами является контроль течения болезни, оценка эффективности лечения, быстрое введение новых методов лечения или диагностики. Эпидемиологические регистры необходимы для изучения распространенности заболевания в популяции, определения роли генетических и средовых факторов в развитии мультифакторных заболеваний.