

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования

² Корпорация «Иркут», Иркутск

³ Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск

**Фармакоэкономический анализ
использования гепатопротекторов
в лечении лекарственного поражения печени
после химиотерапии лимфомы Ходжкина**

Д. Д. Мориков¹, Е. Г. Морикова², В. В. Дворниченко³

Источник:

журнал «Антибиотики и химиотерапия» 2015, 60; 7-8, с. 23-26

В работе представлены данные фармакоэкономического исследования применения Ремаксола в лечении лекарственного поражения печени, возникающего после химиотерапии онкологических больных. Исследование проводилось по методу «затраты – эффективность» в двух группах сравнения, распределённых по способу лечения лекарственного поражения печени. Исследование показало экономическую выводу применения Ремаксола.

Ключевые слова:

фармакоэкономика, Ремаксол, прямые затраты, эффективность.

Сведения об авторах:

- *Мориков Дмитрий Дмитриевич* – к.м.н., ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования», Иркутск
- *Морикова Е.Г.* – финансовый отдел ИАЗ – филиал ПАО «Корпорация «Иркут», Иркутск
- *Дворниченко В.В.* – д.м.н., Кафедра онкологии и лучевой терапии ГОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет», Иркутск

Введение

На настоящий момент наиболее эффективным методом лечения лимфомы Ходжкина является полихимиотерапия (ПХТ) [1, 2]. Проведение эффективной, интенсифицированной химиотерапии в 10% случаев ограничивается токсическим воздействием высоких доз цитостатиков, которые обладают выраженным негативным влиянием на печень, повышающим риск развития тяжёлой печеночной недостаточности, приводящей к летальному исходу [3].

Применяемые с целью профилактики и лечения лекарственного поражения печени (ЛПП) гепатопротекторы, несмотря на их разнообразие, остаются недостаточно эффективными. Чаще всего при ЛПП в онкологии используется сочетание гептрала и эссенциале Н.

Исходя из этого, целью настоящей работы являлось исследование фармакоэкономической эффективности применения гепатопротектора Ремаксола в лечении токсического ЛПП у больных лимфомой Ходжкина.

Материал и методы

В ретроспективном сравнительном клиническом исследовании больные были разделены на две группы в зависимости от способа коррекции печеночной недостаточности на этапе ПХТ:

- основная группа (ОГ) – больные (n=25), получившие лечение с использованием Ремаксола в интенсивной терапии ЛПП;
- группа клинического сравнения (ГКС) – больные (n=25), получившие лечение побочных эффектов химиотерапии с использованием эссенциале Н и гептрала.

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу и тяжести ЛПП. Клинические исследования показали, что терапия в ОГ оказалась более эффективной, по сравнению с ГКС. Уровни трансаминаз в ОГ достигли референтных значений к пятым суткам терапии, тогда как в ГКС только к седьмым суткам проводимого лечения.

Был проведён фармакоэкономический анализ по методу «затраты – эффективность» (cost – effectiveness analysis/CEA) [4]. За единицу эффекта, полученного в результате лечения ЛПП, в нашей работе выбрано количество дней, необходимых для купирования высокого уровня трансаминаз. Затраты выражены в рублях. Анализ «затраты – эффективность» проведён в два этапа.

Первый этап заключался в анализе результатов медицинских вмешательств в ОГ и ГКС и имел целью определение прямых медицинских затрат на одного больного на основе данных о стоимости препаратов и лечебных манипуляций на курс лечения по каждой из методик с учётом среднего веса больного (60 кг). Для расчёта затрат на медицинские услуги

использованы тарифы платных услуг по оказанию медицинской помощи и прейскурант цен на лекарственные препараты аптеки ГБУЗ «Областной онкологической диспансер» г. Иркутска на начало 2012 года.

Стоимость курса лечения цитолитического синдрома в группах сравнения рассчитана путём суммирования стоимости лечебных манипуляций и стоимости лекарственных средств.

Стоимость услуги рассчитывалась по формуле:

$$Y = C \times Ч, \text{ где}$$

Y – затраты на предоставление услуги,

C – стоимость услуги,

Ч – частота предоставления услуги.

Стоимость ориентировочной дневной дозы была рассчитана по формуле:

$$ОДД = C / (N \times n) \times K, \text{ где}$$

ОДД – стоимость ориентировочной дневной дозы,

C – стоимость упаковки препарата,

N – количество таблеток (ампул) в упаковке,

n – количество миллиграмм в таблетке (ампуле),

K – количество миллиграмм в ориентировочной дневной дозе.

Стоимость эквивалентной курсовой дозы была рассчитана по формуле:

$$ЭКД = C / (N \times n) \times K, \text{ где}$$

ЭКД – стоимость эквивалентной курсовой дозы,

C – стоимость упаковки препарата,

N – количество таблеток (ампул) в упаковке,

n – количество миллиграмм в таблетке (ампуле),

K – количество миллиграмм в эквивалентной курсовой дозе.

Общие прямые/средние затраты на лечение ЛПП у одного пациента в ОГ либо в ГКС рассчитывались следующим образом:

$$ДСОГ(ГКС) = (ДСог(гкс) \times P) / P, \text{ где}$$

ОСОГ(ГКС) – общие прямые/средние затраты на лечение пациента в ОГ, либо в ГКС без осложнений,

ДСог(гкс) – прямые затраты на курс лечения ЛПП в ОГ, либо в ГКС,

P – количество случаев.

Второй этап оценки по критерию «затраты – эффективность» заключался в расчёте экономической эффективности затрат. Главная цель данного этапа – сравнение затрат на единицу эффекта (день), получаемого в результате использования двух альтернативных методов лечения в ОГ и ГКС при помощи коэффициента эффективности. По результатам исследования была выявлена наиболее эффективная с точки зрения фармакоэкономики методика лечения ЛПП.

Расчёт коэффициента проводился по формуле:

$$CEA = C/Ef, \text{ где}$$

где CEA – соотношение «затраты/эффективность»,
C – затраты на лечение одного пациента,
Ef – эффективность лечения (вероятность достижения эффекта по выбранному критерию эффективности).

Расчёт показателя приращения эффективности затрат проводился по формуле:

$$CEA_{incr} = (C_1 - C_2)/(Ef_1 - Ef_2), \text{ где}$$

CEA_{incr} — показатель приращения эффективности затрат (показывает величину дополнительных вложений, необходимых для достижения дополнительного эффекта),
 C_1 и C_2 – затраты при первой и второй схемах лечения (Δ Расходы),
 Ef_1 и Ef_2 – эффективность при первой и второй схемах лечения соответственно (Δ Эффект).

На заключительном этапе рассчитывали экономию денежных средств при применении менее затратной методики (ΔC) как разницу между стоимостями использования более затратной и менее затратной терапии (Chigh и Slow соответственно) по формуле $\Delta C = Chigh - Slow$ и упущенные возможности при применении более затратной терапии (Q) по формуле: $Q = \Delta C / Slow$.

Упущенные возможности, рассчитанные на этапе сравнительной оценки экономической эффективности различных оригинальных методик, показывают, сколько дополнительно пациентов на один курс терапии ЛПП можно пролечить при переходе на менее затратный метод.

Результаты и обсуждение

Стоимость проведения лечебных манипуляций и лекарственных средств в зависимости от длительности терапии представлены в табл. 1.

Стоимость курса терапии ЛПП в ОГ составила $2660,90 + 3850,00 = 6510,90$ руб. на одного человека. Стоимость курса терапии цитолитического синдрома в ГКС составила $3641,96 + 4620,00 + 5040,00 = 13301,96$ руб. на одного человека.

Расчёт общих прямых затрат на лечение ЛПП в группах сравнения на курс ПХТ представлен в табл. 2.

Расчёты показали, что лечебный эффект ремаксола достигнут меньшими (6510,90 руб.), чем при стандартной терапии (13301,96 руб.) затратами. Экономия при использовании ремаксола составила 6791,06 руб.

**Таблица 1. Стоимость лекарственных средств и услуг
для лечения ЛПП в ОГ и ГКС**

Группа больных	Показатель	Лекарственные средства			Показатель	Услуги	
		Ремаксол (фл. 400 мл)	Эссенциале (амп. 5 мл)	Гептрал (фл. 400 мг)		в/в капельные инъекции	в/в струйные инъекции
ОГ	Количество дней назначения	5			Частота предоставления	10	
	ОДД, фл/ЭКД, фл	2/10			Среднее количество	10	
	ОДД, руб.	532,18			Цена, руб.	385,00	
	ЭКД, руб.	2660,90			Стоимость руб.	3850,00	
ГКС	Количество дней назначения		7	7	Частота предоставления		42
	ОДД, мг/ЭКД, мг		1000/7000	800/5600	Среднее количество		42
	ОДД, руб.		520,28	660,00	Цена, руб.		120,00
	ЭКД, руб.		3641,96	4620,00	Стоимость руб.		5040,00

Примечание:

ОДД – ориентировочная дневная доза;

ЭКД – эквивалентная курсовая доза.

**Таблица 2. Стоимость лечения пациентов на курс ПХТ
в исследуемых группах**

Параметры	ОГ (n=25)	ГКС (n=25)
Стоимость препаратов для лечения цитолитического синдрома, руб.	66522,50	206549,00
Стоимость услуг для лечения цитолитического синдрома, руб.	96250,00	126000,00
Итого:	162772,5	332549,00
Общие прямые/средние затраты на лечение 1 пациента, руб.	6510,90	13301,96
Величина экономии, руб.	6791,06	
Общие прямые/средние затраты на лечение 100 пациентов, руб.	651090,00	1330196,00
Величина экономии, руб.	679106,00	

Следующий этап, расчёт эффективности затрат или стоимостного анализа эффективности (CEA – cost-effectiveness analysis), проведён в ОГ и ГКС. Мы сравнили затраты на единицу эффекта (день), получаемого в результате лечения в ОГ и ГКС с использованием разных методик.

Курс лечения в ГКС при общих затратах в 13301,96 руб. на протяжении одного курса ПХТ снизил уровень трансаминаз в среднем за 7 дней. Курс лечения в ОГ при общих затратах в 6510,90 руб. на протяжении одного курса ПХТ снизил уровень трансаминаз в среднем за 5 дней.

Показатели соотношения «затраты – эффективность» составили в расчёте на 1 пациента в ГКС 1900,28 рубля (100 пациентов – 190028,00 руб.) на 1 единицу эффективности (13301,96/7); в расчёте на 1 пациента в ОГ 1302,18 руб. (100 пациентов – 130218,00 руб.) на 1 единицу эффективности (6510,90/5).

Расчет приращения эффективности затрат по группам сравнения выглядит следующим образом:

$$CEA_{incr} = (13301,96 - 6510,90) / (7-5), \text{ где}$$

6791,06 – это Δ расходы,

2 – это Δ эффект,

3395,53 – CEA_{incr} – приращение эффективности затрат.

Итог расчётов показал, что для достижения ещё одной дополнительной единицы эффективности лечения одного пациента потребуется в ГКС дополнительно затратить 3395,53 рубля.

Приращение затрат на единицу эффективности составляет 3395,53 рубля, это показывает, что при расширении использования препаратов эссенциале и гептрала следует ожидать прирост затрат в размере 3395,53 рубля на каждую дополнительную единицу эффективности. Однако при условии их использования клиническая эффективность ниже, чем при использовании ремаксола.

При расчёте усреднённых показателей (средняя стоимость лечения – 9906,43 рубля, средняя клиническая эффективность – 6 дней и среднее соотношение «затраты – эффективность» – 1651,07 рубля на одну дополнительную единицу эффективности) установлено, что при лечении пациентов с ЛПП ремаксолом эффективность больше в 1,2 раза (6 дн./5 дн.), чем средняя, а соотношение «затраты – эффективность» меньше на 348,89 руб. (1651,07 – 1302,18), чем среднее значение.

На заключительном этапе рассчитаем упущенные возможности при применении более затратной терапии (Q) как отношение разницы между стоимостями более затратной и менее затратной терапии ΔC (13301,96 - 6510,90=6791,06 руб.) и менее затратной терапии (Q_{ow} , равной 6510,90 руб.): $Q = 6791,06 / 6510,90$.

Показатель упущенных возможностей, равный 1,04, означает, что переход на менее затратный метод позволит сэкономить средства системы здравоохранения и в рамках выделенного бюджета пролечить больше пациентов (на 104%).

Выводы

1. Интенсивная терапия с использованием ремаксола при лечении лекарственных поражений печени, возникших после курса химиотерапии, с клинической и экономической точки зрения выгодна.
2. Эффект от проводимой терапии ремаксолом достигается быстрее в 1,4 раза, чем при использовании стандартных методов, что позволяет своевременно компенсировать уровень трансаминаз (а в сравнении со средними показателями – быстрее в 1,2 раза).
3. Сравнение затрат на проведение интенсивной терапии с использованием ремаксола показало преимущество использования данного препарата. Затраты на один день лечения ЛПП с применением ремаксола меньше на 31,5%, чем с использованием эссенциале и гептрала (а в сравнении со средними показателями – меньше на 18,7%).
4. Расчёт «упущенных возможностей» показал, что перераспределение средств в рамках выделенного бюджета в пользу Ремаксола позволит на 104% увеличить дополнительное количество пролеченных пациентов.

Литература

1. Демина Е. А. Злокачественные опухоли. 2013; 2: 18-22. / E.A. Demina, Zlokachestvennyye opuholi. 2013; 2: 18-22. [in Russian]
2. Шкжев С.С., Павлов В.В. Клинико-экономический анализ в онкологии. 2013; 2: 6: 139-147. / Shkljaev S.S., Pavlov V.V. Klin onkogematol 2013; 2: 6: 139-147. [in Russian]
3. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний 2-е изд. / Н. И. Переводчикова (ред.) Практическая медицина, М.: 2005. / Rukovodstvo po himioterapii opuholevyh zabolevanij 2-e izd. / N. I. Perevodchikova (red.) Prakticheskaja medicina, M.: 2005. [in Russian]
4. Применение клинико-экономического анализа в медицине. Учебное пособие / А.В. Решетников (ред.), ГЭОТАР-Медиа, М.: 2009. / Primenenie kliniko-jekonomicheskogo analiza v medicine. Uchebnoe posobie / A.V. Reshetnikov (red.), GJeOTAR-Media, M.: 2009. [in Russian]

РЕМАКСОЛ®

(REMAXOL®)

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
21.09.2015 № 614
Реєстраційне посвідчення
№ UA/14648/01/01

Склад:

діючі речовини: 1 л розчину містить кислоти янтарної – 5,280 г; меглюміну – 8,725 г;

інозину – 2,000 г; метіоніну – 0,750 г; нікотинамідну – 0,250 г;

допоміжні речовини: натрію хлорид, натрію гідроксид, калію хлорид, магнію хлорид гексагідрат, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин зі слабким характерним запахом.

Фармакотерапевтична група. Гепатотропні засоби. Код АТХ. А05В А.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. РЕМАКСОЛ® – збалансований інфузійний розчин, який чинить гепатопротекторну дію. Під дією препарату прискорюється перехід анаеробних процесів в аеробні, поліпшується енергетичне забезпечення гепатоцитів, збільшується синтез макроергів, підвищується стійкість мембран гепатоцитів до перекисного окислення ліпідів, відновлюється активність ферментів антиоксидантного захисту. РЕМАКСОЛ®

- знижує цитоліз, що проявляється в зниженні індикаторних ферментів: аспаратамінотрансфераз, аланінамінотрансфераз;
- сприяє зниженню білірубину і його фракцій, покращує екскрецію прямого білірубину в жовч. Знижує активність екскреторних ферментів гепатоцитів – лужної фосфатази і гамма-глутамілтранспептидази, сприяє окисленню холестерину в жовчні кислоти;
- не пригнічує цитохроми, що відповідають за метаболізм лікарських препаратів (СYP 1A2, СYP 3A4, СYP 2C9, СYP 2C19, СYP 2D6);
- не скасовує протипухлинну дію цитостатиків (препарати платини, антиметаболіти, алкалоїди), не посилює їх токсичну дію на організм, не стимулює ріст пухлин.

Фармакокінетика. При внутрішньовенному краплинному введенні природні компоненти, що входять до складу, включаються в клітинний метаболізм і швидко утилізуються. Продукти метаболізму виводяться з сечею і не накопичуються в організмі.

При внутрішньовенній інфузії зі швидкістю близько 2 мл/хв янтарна кислота утилізується практично миттєво і в плазмі крові не визначається.

Інозин метаболізується в печінці з утворенням глюкуронової кислоти й подальшим її окисненням. У незначній кількості виділяється нирками.

Нікотинамід швидко розподіляється по всіх тканинах, проникає крізь плаценту й у грудне молоко, метаболізується в печінці з утворенням N-метилнікотинаміду, виводиться нирками.

При одноразовому інфузійному введенні зі швидкістю 60 крапель на хвилину препарату обсягом 400 мл:

- для кислоти янтарної: $C_{max}=5,9\pm 0,8$ мкг/мл, $T_{max}=15,0\pm 0,0$ хв, $AUC_{0-t}=685,21\pm 144,5$ мкг*хв/мл, $C_{max}/AUC_{0-t}=0,009\pm 0,001$ хв-1;
- для інозину: $C_{max}=173,9\pm 62,9$ нг/мл, $T_{max}=2,6\pm 0,5$ год, $AUC_{0-t}=6014,3\pm 2243,2$ нг*год/мл, $C_{max}/AUC_{0-t}=0,0291\pm 0,0019$ год-1;
- для метіоніну: $C_{max}=5,9\pm 0,8$ мкг/мл, $T_{max}=2,2\pm 0,2$ год, $AUC_{0-t}=142,9\pm 20,6$ мкг*год/мл, $C_{max}/AUC_{0-t}=0,0418\pm 0,0033$ год-1;
- для S-аденозил-L-метіоніну: $C_{max}=61,4\pm 9,0$ нг/мл, $T_{max}=4,0\pm 0,8$ год, $AUC_{0-t}=142,9\pm 20,6$ нг*год/мл, $C_{max}/AUC_{0-t}=0,0435\pm 0,0091$ год-1;
- для нікотинаміду: $C_{max}=73,1\pm 14,8$ мкг/мл, $T_{max}=2,6\pm 0,3$ год, $AUC_{0-t}=2401,4\pm 714,9$ мкг*год/мл, $C_{max}/AUC_{0-t}=0,0314\pm 0,0051$ год-1.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Порушення функції печінки внаслідок гострого чи хронічного її пошкодження (токсичні, алкогольні, медикаментозні гепатити);
- Комплексне лікування вірусних гепатитів (додатково до етіотропної терапії).

Протипоказання.

Індивідуальна чутливість до компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Кислота янтарна, інозин, нікотинамід сумісні з іншими лікарськими засобами. Інозин при одночасному застосуванні з серцевими глікозидами може попереджати виникнення аритмій, підсилювати позитивну іотропну дію. При одночасному застосуванні інозину з бета-адреноблокаторами ефект інозину не зменшується. Інозин може посилювати ефекти гепарину, збільшуючи тривалість його дії.

Можливе одночасне застосування з нітрогліцерином, ніфедипіном, фуросемідом, спіронолактоном. Несумісний в одній ємності з алкалоїдами: при взаємодії з ними відбувається відділення основи алкалоїду та утворення нерозчинних сполук. З таніном утворює осад. Несумісний з кислотами та спиртами, солями важких металів. Несумісний з вітаміном В6 (піридоксину гідрохлоридом) через дезактивацію обох сполук.

Зменшує й попереджає побічні ефекти хлорамфеніколу (порушення гемопоезу, неврит зорового нерва).

Сумісний з препаратами, що стимулюють гемопоез, антигіпоксичними засобами, анаболічними стероїдами.

Особливості застосування. З обережністю: нефролітиаз, подагра, гіперурикемія.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Протипоказано.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Препарат застосовується тільки в умовах стаціонару. У разі виникнення запаморочення утриматись від керування автотранспортом та іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози: РЕМАКСОЛ® вводять тільки внутрішньовенно крапельно в добовій дозі від 400 мл до 800 мл протягом 3–12 днів, залежно від тяжкості захворювання. Швидкість введення 40-60 крапель (2-3 мл) на хвилину.

Діти. Протипоказано.

Передозування. Відомості про передозування препарату відсутні.

Побічні реакції.

При швидкому введенні розчину можлива поява небажаних реакцій (гіперемія шкірних покривів різного ступеня, відчуття жару, подразнення в горлі, сухість у роті), це не потребує відміни препарату. Можливі алергічні реакції у вигляді висипання і свербіжу, які усуваються застосуванням антигістамінних препаратів. До рідкісних небажаних реакцій належать нудота, головний біль і запаморочення.

Через активацію препаратом аеробних процесів в організмі можливе зниження концентрації глюкози і збільшення рівня сечової кислоти в крові.

Термін придатності. 3 роки. Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. В захищеному від світла місці при температурі не вище 25°C.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність. Не рекомендується змішувати в одному флаконі з іншими лікарськими засобами для внутрішньовенного введення.

Упаковка. Флакон скляний по 400 мл, у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Науково-технологічна фармацевтична фірма «ПОЛІСАН» (ТОВ «НТФФ «ПОЛІСАН»), Російська Федерація.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Російська Федерація, 192102, м.Санкт-Петербург, вул.Салова, 72, к.2, літ.А, т./ф.(812)710-82-25