

никновению не только РЩЖ, но и другой тироидной патологии. Кроме того, следует отметить, что влияние радиационного фактора на мужчин и жен-

щин неоднозначно. Достоверно высока его роль при развитии одноузлового зоба и аутоиммунного тироидита у мужчин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mettler, F.A. Thyroid nodules in the population living around Chernobyl / F.A.Mettler [et al.] // JAMA. – 1992. – Vol.288. – P.616–619.
2. Stsjazhko, V.A. Childhood thyroid cancer since accident at Chernobyl / V.A.Stsjazhko [et al.] // BJM. – 1995. – Vol.310. – P.801.
3. Герасимов, Г.А. Чернобыль: двадцать лет спустя / Г.А.Герасимов, Д.Фиге // Международный эндокринологический журнал. – 2007. – №1(7). – С.34–37.
4. Demidchik, E.P. Thyroid cancer in children after the Chernobyl accident: Clinical and epidemiological evaluation of 251 cases in the Republic of Belarus / E.P.Demidchik, V.S.Kazakov, L.N.Asthakova // Nagasaki Symposium on Chernobyl: Update and Future / S.Nagasaki, ed. – Amsterdam: Elsevier, Nagasaki, 1994. – P.21–30.
5. Залуцкий, И.В. Эпидемиология злокачественных новообразований в Беларуси / И.В.Залуцкий [и др.]. – Минск: Зорны верасень, 2006. – 206 с.
6. Лауберг, П. Международный опыт изучения заболеваний щитовидной железы / П.Лауберг // Thyroid international. – 2004. – 24 с.
7. Ron, E. A population-based case – control study of thyroid cancer / E.Ron [et al.] // J.Natl. Cancer Inst. – 1987. – Vol.79. – P.1–12.
8. De Groot, L.S. Retrospective and prospective study of radiation induced thyroid disease / L.S.De Groot [et al.] // Am. J. Med. – 1983. – Vol.74. – P.852–862.
9. Okayasu, I. Association of chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid papillary carcinoma. A study of surgical cases among Japanese, and white and African Americans / I.Okayasu [et al.] // Cancer. – 1995. – Vol. 76, No.11. – P.2312–2318.
10. Shibata, Y. A comparative study on thyroid diseases among children in Gomel region, Belarus / Y.Shibata, V.B.Masyakin, G.D.Panasyuk, S.P.Gomanova, V.N.Arhipenko, K.Ashizawa, M.Ito, N.Takamura, S.Yamashita // International Congress Series 1234 (2002) 121 – 126, ELSEVIER, 2002.

Поступила 21.12.2008 г.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЗАТРАТ НА ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА

¹Е.Н.Смирнова, ^{1,2}А.С.Шмаргун, ²О.В.Алейникова

¹Белорусский государственный университет, г. Минск

²Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии, г. Минск

*Исследованы данные ретроспективного анализа 30 историй болезни детей с острым лимфобластным лейкозом, получавших лечение по протоколу МВ-2002, которым на этапах консолидации вводилась нативная *Coli*-аспарагиназа (L-ASP) в дозе 5000 или 10000 Ед. При сравнительной фармакоэкономической оценке затрат и эффективности терапии ОЛЛ по протоколу МВ-2002 установлено, что наиболее оптимальным и эффективным с экономической точки зрения является использование L-ASP в дозе 5000 Ед.*

В условиях трансформационной экономики система здравоохранения Республики Беларусь испытывает острую необходимость в фармакоэкономических исследованиях, позволяющих определять оптимальную тактику ведения больных и наиболее эффективно использовать бюджетные средства, выделяемые на нужды здравоохранения. Одним из основных методов подобных исследований является анализ "затраты – эффектив-

ность", позволяющий оптимизировать выбор режима фармакотерапии с максимальным клиническим эффектом и наименьшим коэффициентом затратной эффективности.

Цель исследования: провести сравнительный фармакоэкономический анализ использования L-аспарагиназы в различных дозах по протоколу МВ-2002.

Задачи исследования: в зависимости от ветви рандомизации:

- рассчитать стоимость прямых медицинских затрат на различных этапах лечения;
- проанализировать структуру прямых медицинских затрат;
- оценить бессобытийную выживаемость и продолжительность полной ремиссии;
- рассчитать коэффициент затратной эффективности.

Материалы и методы исследования

Исследованы данные ретроспективного анализа 30 историй болезни детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) стандартной группы риска, находившихся на лечении в ГУ "Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии" (РНПЦДОГ) в период с мая 2002 по октябрь 2007 г. и получавших лечение по протоколу MB-2002.

В соответствии с протоколом лечения все больные были рандомизированы на две группы в зависимости от дозы введения нативной Coli-аспарагиназы (L-ASP) (5000 или 10000 Ед.), которая вводилась на этапах консолидации.

Истории болезни детей были отобраны методом простой случайной выборки и также разделены на две группы. В историях болезни первой группы отражены результаты диагностики и лечения пациентов, которым вводилась L-ASP в дозе 5000 Ед., второй группы – в дозе 10000 Ед.

Возрастной состав больных в обеих группах был практически одинаков и составил 6 и 6,3 лет соответственно.

В ходе исследования оценивали прямые медицинские затраты на химиотерапию, сопутствующую, инфузионную терапию, клинико-диагностические исследования и расходный материал. Расходы на сопутствующую терапию включали издержки на проведение противогрибковой, противорвотной, противовирусной, антибактериальной и трансфузионной терапии, а также на другие лекарственные средства.

Прямые немедицинские затраты (транспортные расходы на дорогу к месту лечения и др.), а также непрямые медицинские затраты (финансовые издержки при невыходе родителей пациентов на работу) в рамках ретроспективного анализа оценить не представлялось возможным.

Для последовательного и качественного учета затраты рассчитывались в соответствии с приведенными ниже формулами:

$$\text{Cost}_{1\text{мг}} = \frac{\text{Cost}_{\text{уп}}}{n \times d};$$

где $\text{Cost}_{1\text{мг}}$ – стоимость 1 мг лекарственного средства (ЛС); $\text{Cost}_{\text{уп}}$ – стоимость упаковки ЛС; n – количество единиц ЛС в упаковке (таблеток,

флаконов, ампул); d – дозировка ЛС в упаковке;

$$\text{Cost}_{\text{бол.}} = \text{Cost}_{1\text{мг}} \times m,$$

где $\text{Cost}_{\text{бол.}}$ – стоимость ЛС на одного пациента; m – масса тела пациента;

$$\text{Cost}_{\text{общ.}} = \text{ХТ} + \text{СТ} + \text{ИТ} + \text{КДИ} + \text{РМ} + \text{ПХТ},$$

где $\text{Cost}_{\text{общ.}}$ – общая стоимость лечения одного пациента; ХТ – затраты на проведение химиотерапии; СТ – затраты на проведение сопроводительной терапии; ИТ – затраты на проведение инфузионной терапии; КДИ – затраты на проведение клинико-диагностических исследований; РМ – затраты на расходный материал; ПХТ – затраты на проведение поддерживающей химиотерапии;

$$\text{СТ} = \text{АТ} + \text{ПВТ} + \text{ПГТ} + \text{ПРТ} + \text{ТТ} + \text{ЛГ},$$

где АТ – затраты на антибактериальную терапию; ПВТ – затраты на противовирусную терапию; ПГТ – затраты на противогрибковую терапию; ПРТ – затраты на противорвотную терапию; ТТ – затраты на трансфузионную терапию; ЛГ – затраты на другие лекарственные группы;

$$\text{Cost}_{\text{ср.}} = \frac{\sum \text{Cost}_{\text{общ.}}}{N},$$

где $\text{Cost}_{\text{ср.}}$ – средняя стоимость терапии по группе; N – число пациентов в группе.

В целях сопоставления затрат и эффективности сравниваемых ветвей рандомизации и выбора наиболее оптимального (с экономической точки зрения) варианта лечения применен анализ "затраты – эффективность". Для каждой альтернативной схемы лечения рассчитан коэффициент затратной эффективности, который представляет собой удельную стоимость в расчете на единицу эффекта:

$$\text{Keff} = \frac{\text{Cost}_{\text{ср.}}}{S} \div 100,$$

где S – функция выживаемости.

Расчет бессобытийной/безрецидивной выживаемости (как показатель эффективности лечения) проведен с помощью метода Каплана-Майера.

Цены на услуги взяты из прейскуранта цен на платные медицинские услуги РНПЦДОГ. При расчете затрат на лекарственные средства учитывались торговые наименования препаратов. Общая сумма расходов на медикаментозное лечение для каждого пациента определялась дозой каждого конкретного препарата, кратностью его использования и длительностью применения.

Расчет стоимости лечения был проведен с учетом индексации в долларах США по курсу Национального банка Республики Беларусь на 15.10.2007 г.

Для анализа полученных результатов применен расчет средней и предельной ошибок.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования с вероятностью 95% установлено, что прямые медицинские затраты в первой группе составили 11195,6±887,9 долл. США, во второй – 11622,4±918,6 (табл. 1).

Средняя стоимость прямых медицинских затрат при назначении L-ASP в дозе 10000 Ед. незначительно (на 3,7%) превышает расходы на лечение по сравнению с использованием данного препарата в меньшей дозе. Превышение издержек обусловлено более высокими расходами на проведение химио- (на 45,3%) и сопутствующей терапии (на 16%).

Установлено, что при применении L-ASP в дозе 5000 Ед. расходы на инфузионную и поддерживающую терапию (на 23,1% и 28,7% соответственно), проведение диагностических и клинико-лабораторных исследований (на 4,5%), расходные материалы (на 31,8%) больше, чем при введении препарата в дозе 10000 Ед.

Сравнительная оценка средней стоимости прямых медицинских затрат на проведение сопутствующей терапии показала (табл. 2), что расходы в группе с использованием L-ASP в дозе 10000 Ед. выше на 16% по сравнению с первой за счет издержек на противовирусную (на 6,8%), трансфузионную (на 9,9%) терапию, а также использования других лекарственных средств (на 58,1%).

Анализ структуры прямых медицинских затрат (рис. 1) показал, что в обеих группах преобладают расходы на проведение сопутствующей терапии (32,3% и 37,1%), а также на диагностические и клинико-лабораторные исследования (38,8% и 35,7%). Удельный вес затрат на проведение химиотерапии (ХТ) при назначении L-ASP в дозе 10000 Ед. в 1,7 раза больше, чем соответствующий показатель при использовании этого же препарата в меньшей дозе (13 и 7,4% соответственно).

Для поиска возможных путей снижения издержек на лечение пациентов была рассчитана

Таблица 1

Стоимость прямых медицинских затрат в зависимости от дозы введения L-ASP

Вид затрат	Стоимость				Разница	
	L-ASP 5000 Ед.		L-ASP 10000 Ед.		абсолютная**, \$	%
	абсолютная, \$	уд. вес,* %	абсолютная, \$	уд. вес,* %		
Химиотерапия	826,3±75,8	7,4	1509,65±148,34	13	683,35	45,3
Сопутствующая терапия	3620,4±419,9	32,3	4310,7±674,4	37,1	690,3	16
Инфузионная терапия	147,1±21,3	1,3	113,1±13,08	0,9	-34	23,1
Диагн. и клин.-лаб. исследования	4339,8±320,3	38,8	4143,4±247,6	35,7	-196,4	4,5
Расходные материалы	2157,9±271,9	19,3	1471,3±186,9	12,7	-686,6	31,8
Поддерживающая терапия	104±14,3	0,9	74,2±10,7	0,6	-29,8	28,7
Итого:	11195,6±887,9	100	11622,4±918,6	100	426,8	3,7

*удельный вес рассчитан исходя из общей стоимости прямых медицинских затрат;

**при расчете абсолютной разницы за основу взята абсолютная стоимость L-ASP 10000 Ед.

Таблица 2

Стоимость прямых медицинских затрат на проведение сопутствующей терапии в зависимости от дозы введения L-ASP

Вид затрат	Стоимость				Разница	
	L-ASP 5000 Ед.		L-ASP 10000 Ед.		абсолютная**, \$	%
	абсолютная, \$	уд. вес,* %	абсолютная, \$	уд. вес,* %		
Антибактериальная терапия	754,2±154,5	20,8	519,6±160,8	12,1	-234,6	1,1
Противовирусная терапия	187,3±173,3	5,2	296,2±277,9	6,9	108,9	6,8
Противогрибковая терапия	667,2±79,2	18,5	544,2±124	12,6	-123	8,4
Противорвотная терапия	152,2±37,6	4,2	122,1±38,3	2,8	-30,1	9,8
Трансфузионная терапия	1260,7±216,9	34,8	1398,6±263,6	32,4	137,9	9,9
Другие лекарственные группы	598,8±83	16,5	1430±285,5	33,2	831,2	58,1
Итого:	3620,4±419,9	100	4310,7±674,4	100	690,3	16

*удельный вес рассчитан исходя из общей стоимости прямых медицинских затрат на проведение сопутствующей терапии;

**при расчете абсолютной разницы за основу взята абсолютная стоимость L-ASP 10000 Ед.

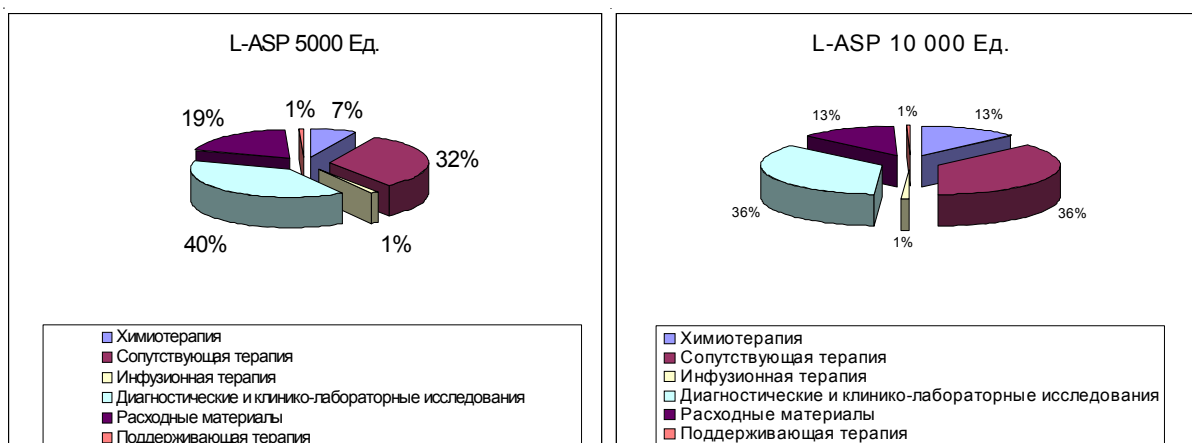


Рис. 1. Структура прямых медицинских затрат в зависимости от ветви рандомизации

стоимость прямых медицинских затрат в зависимости от этапа ХТ и дозы введения L-ASP (табл. 3).

В соответствии с приведенными данными общие расходы всех этапов ХТ выше во второй исследуемой группе на 3,8%.

Сопоставление степени затратности выявило более высокие издержки на проведение ИР, курсов реиндукции (P₁₋₃), ПТ у пациентов первой группы и курсы консолидации (K₁₋₃) – во второй. При этом максимальная доля затрат на этапах консолидации пришлась на K₃, а на этапах реиндукции – на P₁.

Дальнейшие исследования показали (табл. 4), что превышение расходов у больных, которым вводилась L-ASP в дозе 10000 Ед., обусловлено преимущественно издержками на химио- и сопутствующую терапию, а также на проведение клинико-лабораторных исследований. Установлено также, что наибольший вклад в формирование затрат на сопутствующую терапию вносит сто-

имость других лекарственных средств, противовирусной и трансфузионной терапии, особенно на этапе K₃. Среди же затрат на противорвотную, антибактериальную и противогрибковую терапию преобладают расходы на этапе K₁.

Данные, представленные в табл. 5, свидетельствуют о том, что более высокие затраты на этапе P₁ обусловлены расходами на клинико-лабораторные исследования, сопутствующую (преимущественно антибактериальную и трансфузионную) терапию и расходные материалы.

В соответствии с представленными выше данными стоимости сопутствующей терапии наиболее частое использование антибиотиков отмечается на этапах K₁ в обеих группах и P₁ – в первой. Максимум затрат на противорвотную терапию пришелся на этап K₁ при применении L-ASP в дозе 10000 Ед. и на K₂ – при введении ее в дозе 5000 Ед. Основные расходы на трансфузионную терапию в обеих группах приходятся на курсы консолидации, причем у пациентов, которым вводи-

Таблица 3

Стоимость прямых медицинских затрат в зависимости от этапа химиотерапии и дозы введения L-ASP

Этап протокола МБ-2002	Стоимость				Разница	
	L-ASP 5000 Ед.		L-ASP 10000 Ед.		абсолютная, **\$	%
	абсолютная, \$	уд. вес, * %	абсолютная, \$	уд. вес, * %		
ИР	2550,7	23,9	2208,5	20	-342,2	13,4
K ₁	1494,0	14,0	2231,0	20,2	737,0	33,0
P ₁	835,9	7,9	303,0	2,7	-532,9	63,8
K ₂	1226,7	11,5	1892,7	17,1	666,0	35,2
P ₂	309,0	2,9	297,2	2,7	-11,8	3,8
K ₃	1317,2	12,4	2431,2	22,0	1114	45,8
P ₃	349,1	3,3	248,8	2,2	-100,3	28,7
ПТ	2564,5	24,1	1451	13,1	-1113,5	43,4
Итого:	10647,1	100	11063,4	100	416,3	3,8

*удельный вес рассчитан исходя из общей стоимости прямых медицинских затрат;

**при расчете абсолютной разницы за основу взята абсолютная стоимость L-ASP 10000 Ед.

Таблица 4

Прямые медицинские затраты на этапах консолидации

Вид затрат	Этап консолидации					
	K ₁		K ₂		K ₃	
	L-ASP 5000 Ед.	L-ASP 10000 Ед.	L-ASP 5000 Ед.	L-ASP 10000 Ед.	L-ASP 5000 Ед.	L-ASP 10000 Ед.
Химиотерапия	239,41	466,20	239,45	466,97	243,75	474,43
Сопутствующая терапия:	400,32	731,19	375,66	801,71	425,14	1060,22
противогрибковая	41,65	92,16	75,68	39,89	60,14	79,35
антибактериальная	91,44	141,28	69,05	62,36	47,42	80,58
противовирусная	0,7	1,05	0,57	8,82	1,79	61,20
противорвотная	17,25	43,43	30,25	11,96	12,70	18,38
др. лекарственные группы	47,53	200,9	35,05	400,95	45,26	468,89
трансфузионная терапия	201,75	252,37	165,06	277,73	257,83	351,82
Инфузионная терапия	16,71	22,77	5,13	4,78	11,46	12,67
Клин.-лаб. исследования	492,17	745,68	451,78	443,85	410,74	624,98
Расходные материалы	345,39	265,16	154,68	175,39	226,11	258,9

Таблица 5

Прямые медицинские затраты на этапах реиндукции

Виды затрат	Этапы реиндукции					
	P ₁		P ₂		P ₃	
	L-ASP 5000 Ед.	L-ASP 10000 Ед.	L-ASP 5000 Ед.	L-ASP 10000 Ед.	L-ASP 5000 Ед.	L-ASP 10000 Ед.
Химиотерапия	13,5	12,97	12,84	13,18	12,79	13,43
Сопутствующая терапия:	403,46	91,5	101,28	108,95	123,23	56,97
противогрибковая	22,98	13,29	24,16	18,11	52,43	29,71
антибактериальная	144,84	6,58	6,19	21,23	4,59	3,95
противовирусная	1,62	13,46	1,0	3,79	9,06	2,11
противорвотная	7,56	7,3	6,38	7,51	10,11	5,63
др. лекарственные группы	59,68	24,95	20,05	23,18	34,13	11,81
трансфузионная терапия	166,78	25,92	43,5	35,13	12,91	3,76
Инфузионная терапия	12,53	9,4	2,17	3,01	3,03	1,67
Клин.-лаб. исследования	244,19	118,88	134,87	115,18	157,55	139,39
Расходные материалы	162,22	70,25	57,84	56,88	52,5	37,34

лась L-ASP в дозе 10000 Ед., отмечается стойкое увеличение издержек от K₁ к K₃. Подобная тенденция к увеличению издержек на другие лекарственные средства также установлена во второй исследуемой группе.

В ходе дальнейших исследований было выявлено, что в структуре затрат основная доля расходов в обе

их группах приходится на этап индукции (22,9 и 19%) и этапы консолидации: 13,3, 11 и 11,8% – в первой группе; 19,2, 16,3 и 20,9% – во второй (рис. 2).

В целях сопоставления затрат и эффективности сравниваемых ветвей рандомизации изучена бессобытийная выживаемость с помощью метода Каплана-Майера (рис. 3).

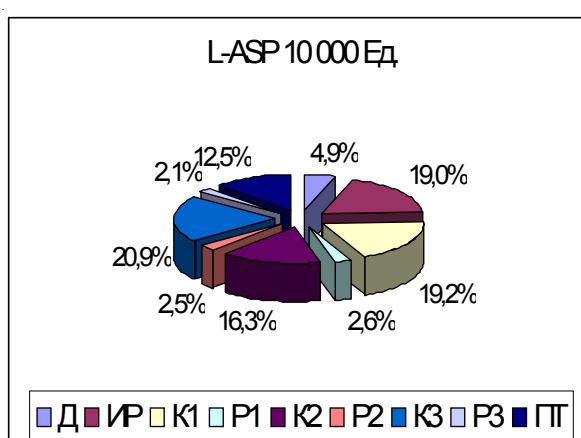
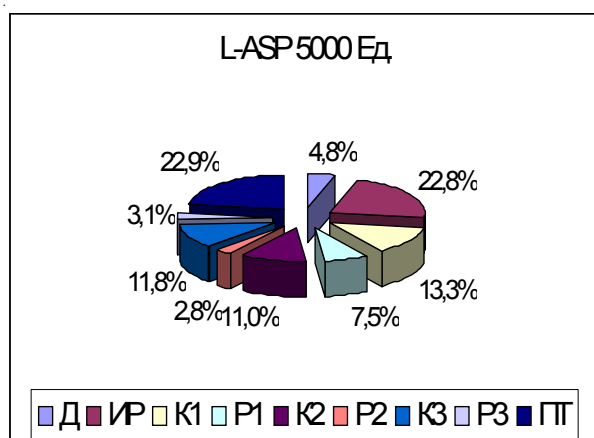
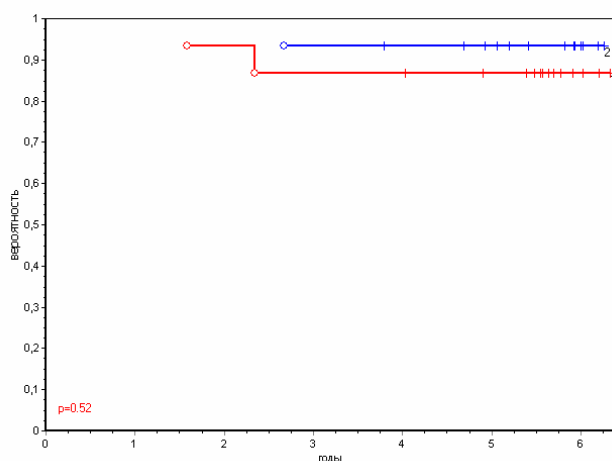


Рис. 2. Структура прямых медицинских затрат в зависимости от этапа химиотерапии и дозы введения L-ASP



1. L-ASP в дозе 10 000 Ед. – 15 в ППР – 13 $S=0,87\pm 0,09$
2. L-ASP в дозе 5000 Ед. – 15 в ППР – 14 $S=0,93\pm 0,06$

Рис. 3. Бессобытийная выживаемость в зависимости от дозы введения L-ASP

Согласно результатам исследования, выживаемость детей в течение 5 лет после окончания поддерживающей терапии незначительно выше в группе пациентов, в процессе лечения которых использовалась L-ASP в дозе 5000 Ед. При этом функция выживаемости (S) в данной группе составила 0,93, в то время как во второй – 0,87.

Результаты исследования продолжительности полной ремиссии (ППР) свидетельствуют, что в первой группе этот показатель составил 14 месяцев, в то время как во второй 13 ($p=0,52$).

Расчет коэффициента затратной эффективности (K_{eff}) показал, что удельная стоимость в расчете на единицу эффекта при использовании в процессе лечения L-ASP в дозе 5000 Ед. составляет 1,2, в то время как при применении этого же препарата в более высокой дозе – 1,3. Полученные результаты отражены на рис. 4.

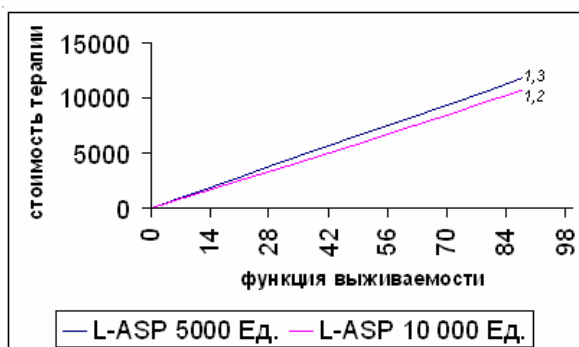


Рис. 4. Стоимость – эффективность

Согласно представленным данным, величина тангенса угла, образованного отрезком, соединяющим точку, соответствующую терапии, при которой L-ASP вводилась в дозе 5000 Ед., с началом координат и осью функции выживаемости меньше, чем при введении препарата в более высокой дозе. Таким образом, чем меньше коэффициент затратной эффективности и величина тангенса угла, тем меньшую стоимость надо заплатить за единицу эффекта, т.е. при использовании L-ASP в дозе 5000 Ед. за единицу эффекта необходимо заплатить меньшую стоимость по сравнению с применением этого же препарата в дозе 10000 Ед.

Выводы:

1. Прямые медицинские затраты больше при использовании L-ASP в дозе 10000 Ед. за счет превышения издержек на проведение химио- и сопутствующей терапии.

2. Сопоставление степени затратности выявило более высокие издержки на проведение ИР, курсов реиндукции (P_{1-3}), ПТ у пациентов первой группы и курсы консолидации (K_{1-3}) – во второй. При этом максимальная доля затрат на этапах консолидации пришлось на K_3 , а на этапах реиндукции – на P_1 .

3. Анализ структуры прямых медицинских затрат показал, что в обеих группах преобладают расходы на проведение диагностических и клинико-лабораторных исследований, сопутствующую терапию. Удельный вес затрат на проведение ХТ при назначении L-ASP в дозе 10000 Ед. в 1,7 раза больше, чем соответствующий показатель при использовании этого же препарата в меньшей дозе.

4. Бессобытийная выживаемость и продолжительная полная ремиссия выше у детей, в процессе лечения которых назначалась L-ASP в дозе 5000 Ед.

5. Коэффициент затратной эффективности, а, значит, и стоимость единицы эффекта наименьшие при назначении L-ASP в дозе 5000 Ед.

Таким образом, при сравнительной фармакоэкономической оценке затрат и эффективности терапии ОЛЛ по протоколу МВ-2002 установлено, что наиболее оптимальным и эффективным с экономической точки зрения является использование L-ASP в дозе 5000 Ед.

Поступила 26.11.2008 г.