

Сравнительная оценка экономической эффективности применения современных ингаляционных анестетиков

Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Ефремова Е.А.

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва, www.HealthEconomics.ru

Резюме. Целью данного анализа являлось ретроспективное выявление и оценка экономической выгоды, которая может возникать при сравнении затрат использования десфлурана или севофлурана для обеспечения наркоза во время хирургического вмешательства. Формализация и оценка результатов производились в соответствии с отраслевым стандартом «Оценка медицинских технологий», утвержденным и введенным в действие 14 июня 2014 г. Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии Российской Федерации №568-ст ГОСТ и рекомендациями ISPOR, и отвечают требованиям статистической достоверности, позволяя получить рекомендательные выводы по использованию каждого из препаратов в той или иной ситуации.

Фармакоэкономическая оценка основана на данных официальных регистрационных документов и инструкций по медицинскому применению, данных рандомизированных контролируемых клинических исследований и сведениях о стоимости, ценообразованию и затратах, собранных из открытых независимых источников.

В соответствии с целями, показаниями и ограничениями по применению препаратов для наркоза, целевой популяцией данного исследования стали пациенты различных возрастных групп, которым в рамках проводимых хирургических вмешательств требуется применение ингаляционной анестезии: пациенты с физиологическим статусом не выше класса I (ASA I) по шкале Американской ассоциации анестезиологов. Сравнимые медицинские технологии: ингаляционные анальгетики III поколения Севоран и Супран. Был проведен анализ эффективности затрат ингаляционных анестетиков, в ходе которого была оценена стоимость достижения минимальной альвеолярной концентрации (МАК) сравнимых ингаляционных средств для наркоза.

Анализ показал, что разница в пользу десфлурана составляет 155,72 руб. за одну четырёхчасовую операцию.

На прямые медицинские затраты, связанные с применением ингаляционной анестезии, в наиболее значительной степени влияли стоимость ингаляционного анестетика (газа) за 1 мл, концентрация газа, скорость потока свежего газа, длительность анестезии. Анализ чувствительности подтвердил полученные данные.

При текущих условиях ретроспективной оценки предполагаемый переход с севофлурана на десфлуран у 1000 пациентов в возрасте от 12 до 60 лет и старше, которым требуется проведение ингаляционной анестезии, будет сопровождаться экономией затрат от 102 907 руб. до 155 720 руб., а с применением индукции анестезии пропофолом до 162 900 руб.

В свою очередь, при проведении анестезии у новорожденных и пациентов старше 60 лет замена десфлурана на севофлуран у 1000 пациентов позволит снизить затраты на 266 354 руб. и 225 672 руб. соответственно.

Таким образом, экономическая польза от применения одного единственного ингаляционного анестетика и в качестве индукционного препарата, и в качестве препарата, поддерживающего анестезию, не доказана как с клинической, так и с экономической точки зрения, что может потребовать индивидуальной оценки затрат на основе данных того или иного субъекта РФ или конкретного учреждения.

Ключевые слова: ингаляционная анестезия, низкотоочная анестезия, десфлуран, севофлуран, оценка медицинских технологий, анализ эффективности затрат, анализ влияния на бюджет

Comparative evaluation of economic efficiency of modern inhaled anesthetics

Belousov D.U., Afanasieva E.V., Efremova E.A.

Center of Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Moscow

Abstract. The purpose of presented retrospective analysis was to identify retrospectively and estimate the economic benefits that can occur when comparing the costs of using desflurane or sevoflurane for anesthesia during surgery. Formalization and evaluation were carried out in accordance with the industry standard "Health technology assessment", approved and signed into law June 14, 2014 by Order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology of the Russian Federation GOST №568-art and ISPOR recommendations, and meet the requirements of statistical significance, allowing to develop recommendation conclusions on the use of each product in any given situation.

Pharmacoeconomic evaluation is based on data from official registration licenses and patient information leaflets, randomized controlled clinical trials data and information on value, pricing and costs obtained from the public independent sources.

In accordance with the objectives, indications and limitations on the use of these drugs for anesthesia, the target population of this study were patients of different ages, who required the use of inhalation anesthesia during the ongoing surgical procedures: patients with physiological status not higher than Class I (ASA I) on the scale of the American Association of Anesthesiologists. Compared medical technologies were III generation inhalation analgesics Sevoflurane and Desflurane. There was conducted a cost-effectiveness analysis of the inhalation anesthetics, during which cost of achieving the minimum alveolar concentration (MAC) using compared inhaled anesthetic drugs was estimated.

The analysis showed that the difference in favor of desflurane is 155.72 rub for a four-hour operation.

The most significant influence on the direct medical costs associated with the use of inhalation anesthesia was shown by the cost of inhalation anesthetic (gas) per 1 ml, the concentration of the gas, the flow rate of fresh gas, duration of anesthesia. Sensitivity analysis confirmed the data obtained.

In the current situation of the retrospective evaluation the assumed shift from sevoflurane to desflurane in 1 000 patients aged 12 to 60 years that require inhalation anesthesia, will be accompanied by cost savings of 102,907 rub to 155,720 rub, and with the use of induction of anesthesia with propofol up to 162 900 rub.

Whereas during anesthesia in newborns and patients older than 60 years shift of desflurane to sevoflurane in 1 000 patients will reduce the cost by 266,354 rub and 225,672 rub respectively.

Therefore the economic benefit from the use of a single inhalation anesthetic both as an induction drug and as a drug anesthetic drug has not been proved clinically and from an economic point of view that may require individual assessment of costs on the basis of regions of the Russian Federation or a particular institution.

Key words: inhalation anesthesia, low flow anesthesia, desflurane, sevoflurane, health technology assessment, cost-effectiveness analysis, budget impact analysis

Автор, ответственный за переписку:

Белоусов Дмитрий Юрьевич — генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва; e-mail: clinvest@mail.ru, тел. +7 (910) 449-22-73, www.HealthEconomics.ru

Введение

Миллионы людей в мире ежегодно подвергаются воздействию общей анестезии, которая является искусственно индуцированным блокированием, нарушением всех функций нервной системы в целях достижения абсолютно нефизиологического состояния организма: аналгезии, амнезии (сон или неprisутствия пациента на собственной операции), тотальной миоплегии. Сама общая анестезия достигается применением различных анестетиков. Компоненты анестетиков выключают сознание, полностью блокируют болевую перцепцию. Мышечные релаксанты исключают возможность самостоятельно дышать и обеспечивают неподвижность пациента на операционном столе. Ингаляционные анестетики обеспечивают утрату сознания, но обладают и рядом других свойств, включая анальгезию и миорелаксацию. Все ингаляционные анестетики представляют собой сжиженные под давлением газы или летучие жидкости.

Первый ингаляционный препарат — закись азота — был синтезирован в 1772 г. и до сих пор используется в клинической практике [25]. В 1846 г. William Morton (Бостон, Массачусетс) публично продемонстрировал анестетическое действие эфирного наркоза [17]. Благодаря выдающимся отечественным хирургам Н.И. Пирогову и Ф.И. Иноземцеву Россия безоговорочно и практически вслед за открытием W. Morton в феврале 1847 г. приняла использование эфирного наркоза при проведении хирургических операций. Появление галотана в нашей стране в 1958 г. также было встречено с энтузиазмом, а

препарат, в свою очередь, до сих пор используется. Таким образом, разработка и внедрение в клиническую практику галотана стали серьезным шагом вперед в обеспечении безопасности пациента [21]. Новым этапом в обеспечении безопасности стало синтезирование новых галогенизированных ингаляционных анестетиков: в 1981 г. появился изофлуран, в 1992 г. — десфлуран, а в 1995 г. — севофлуран [25].

Однако, несмотря на длительный опыт изучения, молекулярные механизмы действия ингаляционных анестетиков до сих пор не вполне понятны. Исторически первым наблюдением, внесшим заметный вклад в понимание феномена ингаляционной анестезии, стала гипотеза Мейера-Овертона, согласно которой действенность анестетика выражается в виде минимальной альвеолярной концентрации (МАК), которая повышается в прямой зависимости от его коэффициента распределения масло/газ (рис. 1) [18]. Это наблюдение позволило прийти к выводу, что точкой приложения действия ингаляционных анестетиков является двойной липидный слой мембраны нейрона. Анестезия наступает при растворении в мембране достаточного количества анестетика. Полностью концепция МАК была сформирована к концу 1980-х гг.

Действенность ингаляционных анестетиков (контроль глубины анестезии) измеряется величиной МАК — это мера активности (эквивалентности) ингаляционных анестетиков, которая определяется как минимальная концентрация в альвеолярном газе в фазе насыщения (steady-state), которой достаточно для предотвращения двигательной реакции у

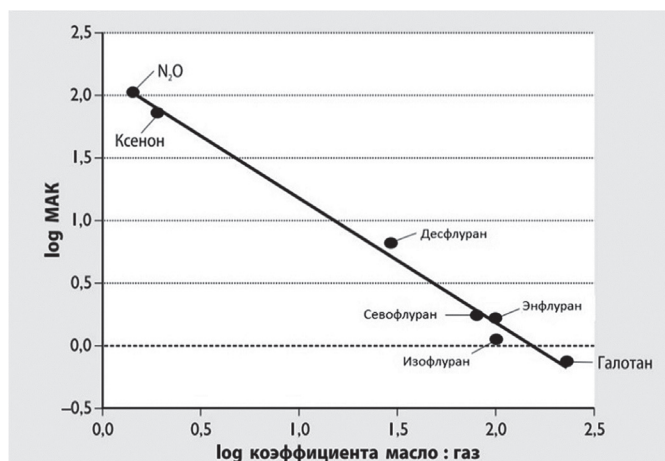


Рис. 1. Соотношение между минимальной альвеолярной концентрацией (МАК) и коэффициентом распределения масло/газ [18]

50% больных на стандартный болевой хирургический раздражитель (разрез кожи или электрический импульс), находящихся на уровне моря (1 атм. = 760 мм рт.ст. = 101 кПа). МАК является постоянной величиной.

МАК-концепция чётко продемонстрировала, что необходимая для предотвращения двигательных реакций концентрация анестетиков должна быть

выше, чем для выключения сознания или проводниковой чувствительности [21].

МАК зависит от разнообразных физиологических и фармакологических факторов. Используемые в анестезии лекарства снижают МАК, чем оправдывается их применение в целях уменьшения дозы основного анестетика. Например, закись азота уменьшает МАК всех используемых в настоящее время анестетиков [21].

Величина МАК служит весьма надёжным количественным критерием действия ингаляционного анестетика, и эта концепция стала важным шагом на пути разработки методов контроля глубины анестезии, установив взаимосвязь между дозой анестетика и его эффектом [21].

На сегодняшний день российские анестезиологи располагают широким спектром ингаляционных анестетиков, эффективность и безопасность которых хорошо изучена. Ограничиваясь рамками темы, мы не будем затрагивать морально устаревшие, либо не представляющие на сегодня практический интерес ингаляционные анестетики, а остановимся лишь на современных представителях, которые широко применяются в общей анестезии во всём мире.

«Идеальный ингаляционный анестетик» должен обладать рядом свойств, которые представлены в табл. 1.

Таблица 1

«Идеальный ингаляционный анестетик»

Свойства	Описание
Физико-химические	- стабильность — не должен разрушаться под воздействием света и тепла - инертность — не должен вступать в химические реакции с металлом, резиной и натриевой известью - отсутствие консервантов - не должен быть легковоспламеняющимся или взрывоопасным - должен обладать приятным запахом - не должен накапливаться в атмосфере - иметь высокий коэффициент распределения масло/газ (т.е. быть жирорастворимым), соответственно низкий МАК - иметь низкий коэффициент распределения кровь/газ (т.е. низкая растворимость в жидкости) - не метаболизироваться — не иметь активных метаболитов и выводиться в неизменном виде - быть не токсичным
Клинические	- иметь анальгетический, противорвотный, противосудорожный эффекты - отсутствие респираторной депрессии - бронхолитические свойства - отсутствие отрицательного влияния на сердечно-сосудистую систему - отсутствие снижения коронарного, почечного и печёночного кровотока - отсутствие влияния на мозговой кровоток и внутричерепное давление - не триггер злокачественной гипертермии - не обладать epileptогенными свойствами
Экономические	- относительная дешевизна - доступность для системы здравоохранения - приемлемость по показателям эффективности затрат и полезность затрат - экономическая целесообразность применения для системы здравоохранения - экономия затрат бюджета здравоохранения

Далее будут рассмотрены основные ингаляционные анестетики и проведено сравнение их действия на системы организма (дыхательную, сердечно-сосудистую, центральную нервную систему, печень, почки), фармакокинетики, фармакодинамики и эффективности.

По данным исследователей, затраты на ингаляционные анестетики составляют от 6% [12] до 20% [24] от общей стоимости анестезиологического пособия.

Несмотря на столь незначительный вклад анестетиков в сумму общих затрат, для крупных клиник речь идёт о миллионах рублей, что обуславливает внимание, оказываемое проблеме рационализации бюджета системы здравоохранения на различных уровнях.

В настоящее время сохраняется потребность в клинко-экономических исследованиях различных вариантов анестезиологического пособия как в стационаре, так и в «хирургии одного дня». При этом следует брать в расчёт не только стоимость самой анестезии, но и расходы, вызванные отсроченным пробуждением или госпитализацией больных вследствие развития нежелательных явлений анестетика, а также скорость возвращения пациента к обычной повседневной деятельности [21].

Кроме того, в последнее время в России регуляторные органы требуют не только доказательства клинической эффективности, безопасности и полезности, но и оценки экономической эффективности применения медицинской технологии.

Цель

Целью данной оценки ингаляционных анестетиков являлось определение клинко-экономической целесообразности их применения в условиях системы здравоохранения Российской Федерации.

Задачи

- определить современные подходы к ингаляционной анестезии;
- провести информационный поиск результатов рандомизированных контролируемых клинических исследований, посвящённых изучению эффективности современных методов ингаляционной анестезии для определения наиболее релевантных критериев сравнения клинической эффективности и безопасности;
- провести информационный поиск проведённых фармакоэкономических исследований средств, используемых для проведения ингаляционной анестезии;
- провести оценку средств наркоза, применяемых для ингаляционной анестезии с использованием анализа прямых медицинских затрат, эффективности затрат, чувствительности, влияния на бюджет.

Методология

Целевой популяцией являются российские больные в возрасте от 12 до 60 лет и старше, которым в рамках проводимых хирургических операций требуется применение ингаляционной анестезии. В контексте данной оценки медицинских технологий рассматривались пациенты с физиологическим статусом не выше класса I (ASA I) по шкале Американской ассоциации анестезиологов (ASA — American Society of Anesthesiologists).

Целевая аудитория. Данная оценка медицинских технологий (ОМТ) проводится с позиции Министерства здравоохранения РФ и рассматривает лишь прямые медицинские затраты. Основной аудиторией являются заведующие отделениями хирургического профиля, главные специалисты — анестезиологи-реаниматологи, хирурги, организаторы здравоохранения, специалисты по экономике здравоохранения, территориальные фонды обязательного медицинского страхования.

Перспектива анализа. Оценка медицинских технологий проведена с точки зрения перспективы российской системы здравоохранения на федеральном и региональном уровне.

Временной горизонт оценки был принят за 1 день, исходя из предположения, что в течение этого периода времени пациенты получают максимальную пользу или вред от применяемой медицинской технологии, или разовьются осложнения или нежелательные явления (НЯ).

Сравниваемые медицинские технологии: ингаляционные анестетики III-го поколения: севофлуран и десфлуран.

Источники данных:

- был проведён литературный поиск результатов рандомизированных контролируемых клинических исследований, мета-анализов и систематических обзоров в специализированных библиотеках и базах данных EMBASE, Medline, ScienceDirect, российской научной электронной библиотеке eLibrary.ru по следующим ключевым словам: sevoflurane, desflurane, cost effectiveness, cost, pharmacoeconomics, cost analysis;
- цены на лекарственные препараты, по данным аналитической компании IMS Health Россия, май 2014 г. и данные о тендерных закупках госпитальных препаратов за 2013-2014 гг.;
- другие публичные открытые источники информации.

Применяемые методы ОМТ:

- анализ прямых медицинских затрат;
- анализ эффективности затрат;
- анализ чувствительности полученных результатов;
- анализ влияния на бюджет.

Клиническая эффективность оценивалась на основании достижения минимальной альвеолярной концентрации (МАК). МАК характеризует анестетическую силу (действенность) ингаляционных анестетиков: чем МАК выше, тем ниже анестетическая активность.

Параметры использования ресурсов здравоохранения: концентрация газа (Fd, %) и скорость потока свежего газа (FGF, л/мин).

Обзор клинико-экономической модели. Предполагалось, что пациенты стационаров, которым необходимо проведение общей ингаляционной анестезии, входят в модель. В течение всего временного горизонта для каждого ингаляционного анестетика регистрируется набор параметров эффективности, а также использования ресурсов здравоохранения.

Анализ прямых медицинских затрат. Были рассчитаны прямые медицинские затраты (DC — Direct Costs) на анестезиологическое пособие госпитальным больным хирургического профиля, нуждающимся в проведении ингаляционной анестезии.

В **основной модели** в отношении премедикации, вводной анестезии было сделано допущение, что все пациенты всех групп лечения получали единый индукционный ингаляционный анестетик в одинаковой дозировке, следовательно, их экономический эффект в основной модели не учитывался. Аналогичным образом не учитывались затраты на установку и использование испарителей и адсорбентов. Таким образом, экономический расчёт премедикации и вводной анестезии не проводился.

Средние цены на ингаляционные анестетики были взяты за май 2014 года из данных аналитической компании IMS Health Россия.

Прямые медицинские затраты, связанные с ингаляционным анестетиком, были оценены путём определения стоимости одного часа анестезии, который рассчитывается на основании концентрации газа (Fd, %), скорости потока свежего газа (FGF, л/мин), стоимости анестетика (мл/руб.), длительности ингаляции анестетика (60 мин), молекулярной массе (в граммах), фактора учёта молярного объёма газа при 21°C (2412) и плотности (в грамм/мл).

Общепринятая формула для расчета, предложенная Dion P, 1992 г. [26], выглядит следующим образом:

Стоимость анестезии, руб. = концентрация газа (Fd, %) × скорость потока свежего газа (FGF, л/мин) × стоимость анестетика (руб./мл) × K,

где K = [(длительность ингаляции, мин) × (молекулярная масса, грамм)] ÷ [(фактор учёта молярного объёма газа при 21°C (2412)) × (плотность, грамм/мл)]

Анализ эффективности затрат. В рамках данного ОМТ был проведён анализ эффективности затрат (CEA — Cost-Effectiveness Analysis) ингаляционных анестетиков.

Так как эффективность ингаляционных анестетиков выражалась в достижении 1 минимальной альвеолярной концентрации (МАК), то был проведён анализ минимизации затрат (CMA — Cost Minimization Analysis), который является частным случаем анализа эффективности затрат, при котором проводят сравнительную оценку двух и более вмешательств, характеризующихся идентичной эффективностью и безопасностью, но разной стоимостью. При проведении таких исследований учитывают все виды медицинского обслуживания, которые относят к каждому методу лечения, и определяют затраты на них [27-36].

CMA рассчитывается по следующей формуле:

$$CMA = DC_1 - DC_2,$$

где CMA — Cost Minimization Analysis — показатель разницы затрат;

DC₁ и DC₂ — прямые затраты при применении одного или другого ингаляционного анестетика.

Дисконтирование. Дисконтирование стоимости медицинских услуг, препаратов, исходов заболевания и результатов не производилось, т.к. временной горизонт анализа менее одного года, а именно одни сутки [23].

Анализ чувствительности (SA — Sensitivity Analysis). Для оценки адекватности построенной экономической модели, определения устойчивости и достоверности полученных результатов был проведён многофакторный анализ чувствительности, путём варьирования входных данных модели. Проводилась оценка трёх факторов:

1. показателя концентрации ингаляционного анестетика (Fd, %) в четырёх стратифицированных возрастных группах (объём свежего газа изменялся в зависимости от возраста и усреднённой массы тела в данной возрастной группе):
 - a. 12 лет,
 - b. 25 лет,
 - c. 45 лет,
 - d. 60 лет и старше;
2. стоимости ингаляционного анестетика, путём изменения цены по закупкам ингаляционных препаратов по госпитальному рынку (IMS Health Россия, май 2014 г.) на данные в тендерных закупок по регионам РФ за 2013-2014 гг.;

3. включения в расчёт затрат на индукцию анестезии со следующими допущениями:

- при применении масочного наркоза меняется FGF до 4 л/мин,
- увеличивается концентрация ингаляционного анестетика (Fd, %),
- без применения масочного наркоза назначается пропофол в дозе 2,5 мг на 70 кг массы пациента в возрасте 45 лет.

Анализ «влияния на бюджет» (BIA — Budget Impact Analysis). В ходе проведения BIA для расчёта показателя «экономии затрат» на 1000 операций использовалась следующая формула:

$$BIA = (C^{\text{high}} - C^{\text{low}}) \times 1000$$

где: BIA — экономия затрат при применении менее затратного анестезиологического препарата на 1000 операций, руб.;

C^{high} — затраты на лечение более затратного анестезиологического препарата, руб.;

C^{low} — затраты на лечение менее затратного анестезиологического препарата, руб.

Прочее. Все расчёты произведены в MS Excel, 2010 г., доступны и «прозрачны» для анализа. Окончательные данные выражены в рублях.

Результаты

Обзор сравниваемых медицинских технологий

Механизм действия

Существует ряд теорий о молекулярных механизмах действия ингаляционных анестетиков, но каждая из них имеет свои ограничения.

Так, при применении галотана, изофлурана и севофлурана отмечается потенцирование эффектов γ -аминомасляной кислоты (ГАМК_A), действующей на этот тип рецепторов [18].

Заметно воздействие на глициновые рецепторы ЦНС, локализация которых схожа с ГАМК-рецепторами. Глициновые рецепторы играют особую роль в центрах ствола головного мозга и спинном мозге. Потенцирование глициновых рецепторов отмечается при использовании всех ингаляционных анестетиков в низких концентрациях [18].

Ингаляционные анестетики действуют на двухпорные калиевые каналы, которые состоят из субъединиц, активирующиеся при воздействии на них, и моделируют возбудимость мембран. Распределение этих каналов в ЦНС носит сложный характер [18].

Прочие возможные мишени ингаляционных анестетиков включают NMDA-рецепторы, HCN-каналы и некоторые типы Na⁺-каналов [18].

Фармакокинетика ингаляционных анестетиков

При применении ингаляционного метода введения анестетика фармакокинетика препаратов зависит от:

- концентрации препарата;
- скорости потока свежего газа;
- альвеолярной вентиляции;
- сердечного выброса.

Концентрация ингаляционного анестетика и скорость потока свежего газа полностью контролируются анестезиологом; кроме того, врач способен влиять на сердечный выброс (используя β -блокаторы и инотропные вещества) [21].

Когда ингаляционный анестетик достигает стабильного состояния, его парциальное давление в альвеолах (P_A) приходит в состояние равновесия с парциальным давлением анестетика в артериальной крови (P_a) и ткани мозга (P_m). Таким образом, парциальное давление ингаляционных анестетиков в альвеолах опосредованно отражает его давление в тканях мозга. Вместе с тем, устойчивое равновесное состояние редко достигается в клинической практике, поскольку этот процесс может занять несколько часов в зависимости от используемого анестетика и разнообразия представленных ниже физиологических факторов (табл. 2) [18].

Вентиляция. Усиление альвеолярной вентиляции приводит к быстрому росту парциального давления анестетика в альвеолах и, соответственно, росту его давления в ткани мозга, что в свою очередь сокращает время развития достаточного уровня анестезии. Функциональная остаточная ёмкость лёгких (ФОЕ) также значительно влияет на течение ингаляционной анестезии. Большая остаточная ёмкость способствует эффективному разведению анестетика, что замедляет наступление анестезии, тогда как при сниженной ФОЭ P_A будет расти быстрее [18].

Концентрация анестетика на вдохе. Увеличение концентрации анестетика на вдохе позволяет достичь высокого P_A в альвеолах, что ускоряет наступление анестезии [18].

Сердечный выброс. Изменения сердечного выброса влияют на время прохождения крови через капилляры лёгких. Во время вводной анестезии снижение сердечного выброса уменьшает захват анестетика, но, тем не менее, повышает P_A и, как следствие, ускоряет наступление анестезии. Этот эффект наблюдается лишь при использовании анестетиков с высоким коэффициентом распределения кровь/газ [18].

Коэффициент распределения кровь/газ определяется как соотношение количества анестетика, растворённого в крови и газовой смеси при равных объёмах, давлении и температуре 37°C. Можно предположить, что препараты с высоким коэффициентом распределения (и, следовательно, высокой растворимостью) характеризуются быстрым началом действия. Тем не менее, это не так, поскольку

анестетики с высокой растворимостью будут создавать низкое парциальное давление в крови даже при поступлении в большой концентрации. Ключевым фактором, определяющим скорость наступления анестезии, является парциальное давление анестетика в крови и, следовательно, в головном мозге (Рм). Таким образом, препараты с низким коэффициентом распределения кровь/газ будут создавать высокое Ра и обеспечивают более быстрое начало и прекращение анестезии [18].

Метаболизм. Ионы галогенов, образующиеся в процессе метаболизма в печени при участии системы цитохрома P₄₅₀, обладают потенциальным токсическим действием на печень и почки. Связь углерода и фтора (C–F) относительно стабильна и слабо метаболизируется, тогда как комплексы с хлором (C–Cl), бромом (C–Br) и йодом (C–I) легче подвергаются метаболизму [8, 16, 18]. Как видно из табл. 3, десфлуран обладает наименьшим потенциальным гепато- и нефротоксическим действием.

Таблица 2

Факторы, влияющие на минимальную альвеолярную концентрацию ингаляционных анестетиков

Факторы	Влияние на МАК
Физиологические и метаболические	
<i>Возраст</i>	
младенчество и детство	↑
неонатальный период и пожилой возраст	↓
Беременность	↓
Гипертермия	↑
Гипотермия	↓↓
Гипертиреоз	↑
Гипотиреоз	↓
Гипернатриемия	↑
Фармакологические	
Катехоламины и симпатомиметики	↑
α ₂ -агонисты	↓
Седативные препараты	↓↓
<i>Опиоидные анальгетики</i>	
использование при острой боли	↓
постоянный приём	↑
<i>Алкоголь</i>	
острая интоксикация	↓
хроническое употребление	↑
<i>Амфетамины</i>	
острая интоксикация	↑↑↑
хроническое употребление	↓
Препараты лития	↓

Примечание: МАК — минимальная альвеолярная концентрация.

Таблица 3

Метаболизм ингаляционных анестетиков

Анестетик	Метаболизм, %	Метаболиты
Галотан	> 20	Трифторуксусная кислота, ионы Cl ⁻ , Br ⁻
Севофлуран	< 5	Неорганические и органические фториды. В присутствии натриевой извести и тепла — субстанция А (также субстанция В, С, D и Е)
Изофлуран	< 0,2	Трифторуксусная кислота и ионы F ⁻
Десфлуран	0,02	Трифторуксусная кислота

*Особенности отдельных ингаляционных
анестетиков*

Химическая структура современных ингаляционных анестетиков различна — от галогенизированных углеводородов (галотан), до галогенизированных этилметилэфиров (изофлуран, энфлуран, десфлуран) и полифторированных изопропилметилэфиров (севофлуран) (рис. 2).

Сравнительные физико-химические свойства современных ингаляционных анестетиков различны (табл. 4) [7, 18, 20-21].

Галотан нестабилен на свету, вызывает коррозию некоторых металлов и адсорбируется резиной. Для предотвращения его распада с высвобождением свободного брома анестетик стабилизируется 0,01% тимолом. Эффекты галотана показаны в табл. 6 [18]. Применение галотана не столь безопасно, прежде всего из-за вероятности развития транзиторной гепатотоксичности (до 25%) и галотанового гепатита (1 случай на 6000-35000 проведённых анестезий) из-за образования трифторуксусной кислоты [21].

Изофлуран широко применяется как ингаляционный препарат для поддержания анестезии. Необ-

ходимо использовать испарители, откалиброванные специально под изофлуран, для поддержания точно нужной концентрации. Изофлуран образует трифторуксусную кислоту в процессе биотрансформации, однако описаны лишь единичные случаи развития острого некроза печени [21].

Эффекты изофлурана показаны в табл. 7.

Севофлуран широко применяется в отечественной анестезиологии. Он был синтезирован в 1970-гг., но клиническое применение препарата началось в 1995 г. [25], в значительной мере из-за опасения проявления нефротоксического эффекта из-за флуорид-иона (F^-), образующегося в процессе биodeградации. Однако дальнейшие исследования на добровольцах этого не подтвердили. Высокие уровни F^- в сыворотке после анестезии севофлураном не связаны с нефротоксичностью, т.к. его биотрансформация в почках минимальна. Севофлуран разлагается с образованием вещества А и В, относящихся к нефротоксичным у крыс, тогда как о повышении частоты клинически значимой нефротоксичности у людей после анестезии не сообщалось. В процессе биотрансформации не образует трифторуксусную кислоту, поэтому не оказывает влияние на функцию печени [21].

Таким образом, ограничений, связанных с органо-токсичностью севофлурана, не существует, последний может быть использован у пациентов со скомпрометированной функцией печени и почек [21].

Севофлуран обладает меньшим раздражающим действием и весьма эффективен для индукции как у взрослых, так и у детей. Он подходит для амбулаторной практики, т.к. для осуществления быстрого вводного наркоза можно использовать сравнительно высокие концентрации препарата [21].

Случаев симпатической стимуляции при наркозе севофлураном не описано, однако широко известна его нестабильность при контакте с адсорбентами CO_2 , в связи с чем рекомендуется использовать скорость потока свежих газов на уровне 2 л/мин, и не менее 1 л/мин [21].

Препарат хорошо переносится и практически не связан с развитием нежелательных явлений, хотя может быть более высокая вероятность развития послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР) по сравнению с пропофолом [21]. Тошнота развивается в 25% случаев анестезии, рвота в 18% [19].

Эффекты севофлурана показаны в табл. 8 [18].

Десфлуран обладает более благоприятными физико-химическими свойствами по сравнению с другими ингаляционными анестетиками, т.к. его коэффициент распределения кровь/газ наименьший (табл. 3), что позволяет быстро реагировать на изменения его концентрации во вдыхаемой смеси, точно титровать глубину анестезии, достичь наиболее быстрого послеоперационного пробуждения пациента и раннего возвращения к нормальной повседневной жизни.

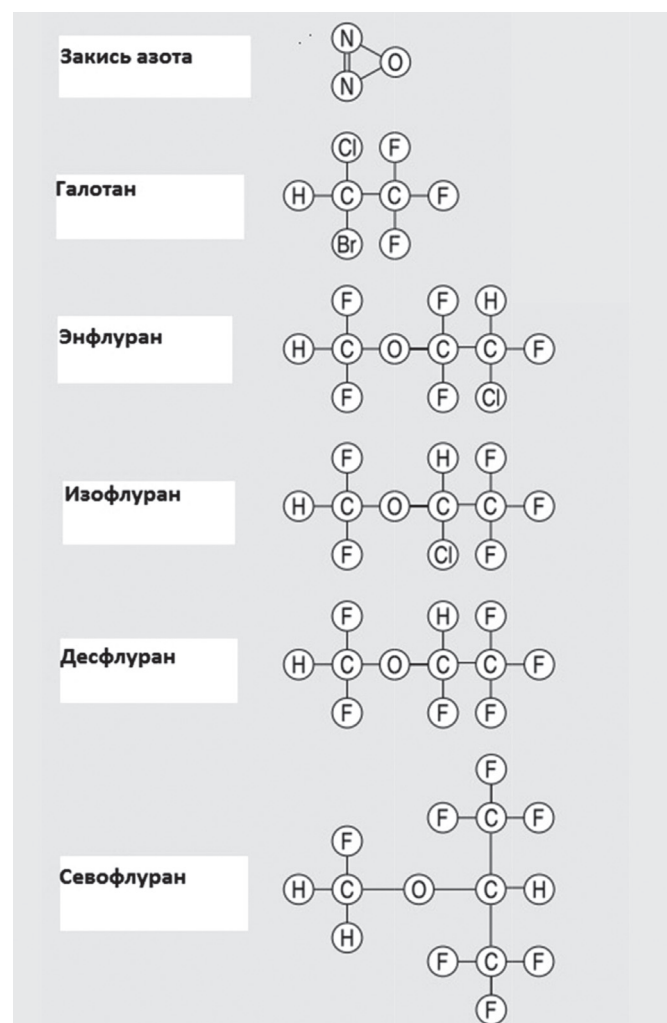


Рис. 2. Химическая структура ингаляционных анестетиков

Все эти качества делают десфлуран одним из «идеальных ингаляционных анестетиков» для длительных операций, при которых необходимо быстрое пробуждение для неврологической оценки пациента (например, в нейрохирургии, амбулаторной хирургии).

Также десфлуран обладает наименьшим коэффициентом распределения масло/кровь (табл. 3), что обуславливает потенциальное преимущество у хи-

рургических больных, страдающих ожирением [14], и пожилых [4, 10], которые имеют относительно большее содержание жира в организме, за счёт снижения массы мышечной ткани в процентах от массы тела во время нормального процесса старения [8].

У десфлурана относительно низкая точка кипения = 23,5°C, что делает этот анестетик чрезвычайно летучим. Так как это значение близко к температуре во многих операционных, то гарантировать полное

Таблица 4

Физико-химические свойства ингаляционных анестетиков

Свойства	Галотан	Изофлуран	Севофлуран	Десфлуран
Молекулярный вес, граммы	197,0	184,5	200,1	168,0
Точка кипения, °C	50,2	48,5	58,5	23,5
Давление насыщения паров при 20°C	32,3	33,2	22,7	89,2
Концентрация (Fd) при дыхании 100% O ₂ , об. % *	0,77	1,15	2,1	6,0
Концентрация (Fd) при дыхании 60-70% N ₂ O, об. % *	0,29	0,50	0,66	2,83
Коэффициент распределения кровь/газ **	2,40	1,40	0,65	0,45
Коэффициент распределения масло/газ	224	50	52	29
Запах	Не раздражает	Раздражает	Не раздражает	Раздражает

Примечания:

* — максимальное возможное давление пара при данной температуре;

** — при температуре 37°C в 1 литре крови при 1 атм. будет растворено 2,4 литра галотана, 0,65 л севофлурана, 1,4 л изофлурана и 0,45 л десфлурана; чем нерастворимее в крови анестетик, тем быстрее изменения вдыхаемой концентрации (поворот ручки испарителя) приводят к изменениям артериальной концентрации;

— расчёт произведён для 45-летнего возраста.

Таблица 5

Физико-химические свойства ингаляционных анестетиков

Свойства	Галотан	Севофлуран	Изофлуран	Десфлуран
<i>Влияние на сердечно-сосудистую систему</i>				
Сократимость	↓↓↓	↓	↓	минимальное
ЧСС	↓↓	↓	↑↑	↑↑
Сосудистое сопротивление	↓	↓	↓↓	↓↓
Артериальное давление	↓↓	↓	↓↓	↓↓
«Коронарное обкрадывание»	нет	нет	возможно	нет
Спланхничный кровоток	↓	не влияет	не влияет	не влияет
Сенситизация к катехоламинам	↑↑↑	не влияет	не влияет	не влияет
<i>Влияние на дыхательную систему</i>				
Частота дыхания	↑	↑↑	↑↑	↑↑
Дыхательный объём	↓	↓	↓↓	↓↓
pCO ₂	не влияет	↑	↑↑	↑↑
<i>Влияние на ЦНС</i>				
Церебральный кровоток	↑↑↑	↑	↑	↑
Потребность мозга в кислороде	↓	↓	↓	↓
ЭЭГ-активность	подавление	подавление	подавление	подавление
Внутричерепное давление	↑↑	↑	↑	↑↑
<i>Прочие эффекты</i>				
Расслабление матки	умеренное	умеренное	умеренное	умеренное
Потенцирование миоплегии	умеренное	значимое	значимое	значимое
Анальгезия	умеренная	умеренная	умеренная	умеренная

Примечания: ЧСС — частота сердечных сокращений; pCO₂ — парциальное давление углекислого газа; ЭЭГ — электроэнцефалография.

Таблица 6

Эффекты галотана

Влияние на системы организма

Дыхательная	- Минутный объём вентиляции значительно снижается за счёт уменьшения дыхательного объёма, при этом нормальная реакция на гипоксию и гиперкапнию притупляется - Является бронходилататором и может применяться при бронхиальной астме - Имеет нераздражающий сладковатый запах и может использоваться для вводной анестезии
Сердечно-сосудистая	- Брадикардия обусловлена повышением тонуса блуждающего нерва с угнетением синоатриального и атриовентрикулярного узлов - Прямое кардиодепрессивное действие и понижение сосудистого сопротивления - Повышает чувствительность сердца к действию катехоламинов, что может приводить к развитию аритмий
ЦНС	В большей степени, чем другие ингаляционные препараты, увеличивает церебральный кровоток, что сопровождается ростом внутричерепного давления, но вместе с тем и значительным уменьшением потребности мозга в кислороде
Токсичность	
Повреждение печени	- Лёгкая субклиническая транзиторная гепатотоксичность - Острый некроз печени (галотановый гепатит)

Таблица 7

Эффекты изофлурана

Влияние на системы организма

Дыхательная	- Спонтанное дыхание угнетается более выражено по сравнению с галотаном, но в меньшей степени, чем при анестезии энфлураном - Минутный объём вентиляции уменьшается, при этом частота дыхания и $p\text{CO}_2$ растут - Имеет резкий запах и может вызвать раздражение верхних дыхательных путей и задержку дыхания, поэтому не применяется при ингаляционной вводной анестезии - Может вызвать небольшую бронходилатацию
Сердечно-сосудистая	- Снижение периферического сосудистого сопротивления, которое компенсируется развитием тахикардии - Отмечается незначительное снижение сократимости миокарда - Может оказывать кардиопротективное действие за счёт изменения активности АТФ-зависимых калиевых каналов
ЦНС	Обеспечивает лучшие условия для церебрального кровотока — при снижении потребности в кислороде наблюдается минимальное его увеличение
Токсичность	
Образование СО	Возможно образование СО вследствие реакции CHF2 группы анестетика и сухой натриевой (или бариевой) извести

Примечание: $p\text{CO}_2$ — парциальное давление углекислого газа; СО — угарный газ.

Таблица 8

Эффекты севофлурана

Влияние на системы организма

Дыхательная	- Вызывает рост $p\text{CO}_2$ и уменьшает минутный объём вентиляции - Имеет нераздражающий запах, подходит для вводной анестезии
Сердечно-сосудистая	- ЧСС и сократимость миокарда не изменяются - Системное сосудистое сопротивление и артериальное давление снижаются
ЦНС	В сравнении с галотаном чаще вызывает у детей делирий и возбуждение в послеоперационном периоде
Токсичность	
Почки	При использовании в закрытом дыхательном контуре с натриевой или бариевой взвесью, образуется ряд токсичных веществ (вещества А-В), однако это не приводит к повреждению почек

Примечания: $p\text{CO}_2$ — парциальное давление углекислого газа; ЧСС — частота сердечных сокращений; вещество А — пентафторизопрופןил-фторметил эфира; вещество В — пентафторметоксиизопрופןил-фторметил эфира.

насыщение пара при использовании стандартного испарителя невозможно. В связи с этим, применяется специальный испаритель, калиброванный исключительно для десфлурана. Нагревание анестетика до 39°C под давлением 2 атм. обеспечивает точное дозирование.

Десфлуран образует трифторуксусную кислоту в процессе биотрансформации в минимальных количествах, однако был описан лишь один казуистический случай развития острого некроза печени [21].

Препарат хорошо переносится.

Эффекты десфлурана показаны в табл. 9.

Таким образом, десфлуран имеет несколько выгодных характеристик по сравнению с другими ингаляционными анестетиками, к которым относятся:

- самая быстрая скорость выхода из наркоза (минимальное среднее время интра- и послеоперационного пробуждения), позволяющая хирургу раньше оценить состояние больного и реализовать концепцию ранней активации пациента;
- самый быстрый возврат защитных рефлексов дыхательных путей — среднее время послеоперационного восстановления функции глотания и защитных рефлексов дыхательных путей — кратчайшие сроки, необходимые для пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) или блоке интенсивной терапии (БИТ), и потенциал для более раннего возвращения к нормальной повседневной жизни;

перационного восстановления функции глотания и защитных рефлексов дыхательных путей — кратчайшие сроки, необходимые для пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) или блоке интенсивной терапии (БИТ), и потенциал для более раннего возвращения к нормальной повседневной жизни;

- самый низкий метаболизм, что предупреждает развитие гепато- и нефротоксичности;
- особые преимущества при применении его у пожилых и тучных людей из-за низкой растворимости в крови и жировой ткани; эти свойства также позволяют быстро титровать глубину анестезии.

Таким образом, для дальнейшего анализа мы отобрали два ингаляционных препаратов, близких по своим свойствам к «идеальным ингаляционным анестетикам»: севофлуран и десфлуран, которые отвечают современным требованиям эффективности и безопасности.

Их сравнительная характеристика при выходе из наркоза показана в табл. 10 [2, 6, 10, 13].

Таблица 9

Эффекты десфлурана

Влияние на системы организма	
Дыхательная	• Вызывает рост $p\text{CO}_2$ и уменьшает минутный объём вентиляции • Имеет сильный запах и может провоцировать кашель, задержку дыхания, поэтому не подходит для вводной анестезии
Сердечно-сосудистая	• Увеличивает ЧСС • Сердечный выброс, сократимость миокарда, системное сосудистое сопротивление и артериальное давление снижаются • При концентрации >1 МАК может вызвать гипертензию и тахикардию

Примечания: $p\text{CO}_2$ — парциальное давление углекислого газа; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 10

Сравнительная характеристика при выходе из наркоза [2, 6, 10, 13]

Среднее время, мин	Севофлуран	Десфлуран
	[ссылки]	
Экстубация трахеи	18,0 [6] 9,0 [10] Ср. = 13,5	8,9 [6] 5,0 [10] Ср. = 7,0
Послеоперационное пробуждение *	13,7 [6] 11,0 [10] Ср. = 12,4	7,2 [6] 5,0 [10] Ср. = 6,1
Послеоперационное восстановления функции глотания и защитных рефлексов дыхательных путей	4,5 [13] Ср. = 4,5	0,2 [13] Ср. = 0,2
Способность к общению после пробуждения (ответ на команды свести пальцы вместе, ориентации в месте нахождения, годе, дате, времени)	12,0 [10] 12,0 [2] Ср. = 12,0	7,0 [10] 5,0 [2] Ср. = 6,0

Примечания: * — раннее пробуждение особенно важно для амбулаторной анестезиологии, где минуты при пробуждении могут превратиться в часы при выписке, а послеоперационная реабилитация во многом лимитирует выписку больных в день операции. Во всех остальных случаях различия между сравниваемыми методами анестезии интересны лишь с научной точки зрения.

Медицинские затраты на анестезиологическую помощь

Стоимость анестезиологической помощи включает два основных компонента [9]:

1. *прямые медицинские затраты*, которые включают расходы на:
 - анестезиологические препараты,
 - медицинские изделия и приборы (испарители), вспомогательные материалы,
 - медицинский персонал;
2. *непрямые затраты*, которые включают расходы, связанные с исходами. Эти последствия могут быть преднамеренными или непреднамеренными (например, длительное пребывание в операционной, ОРИТ или БИТ).

В данном расчёте мы принимали во внимание только прямые медицинские затраты, было сделано предположение, что затраты, связанные с длительностью пребывания пациентов в операционной и различных отделениях ЛПУ, различались между изучаемыми технологиями незначительно и были равными, и в оценку включены не были.

Прямые медицинские затраты на анестезию делятся на постоянные затраты и переменные издержки. Некоторые переменные затраты зависят от решений, принимаемых закупщиком в рамках действия Федерального закона от 05.04.2013 №44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд». Примером является выбор ингаляционных анестетиков и испарителя, а также расходных материалов (например, адсорбентов углекислого газа), применяемых для обеспечения общей анестезии у пациентов, перенёвших операцию или другие инвазивные процедуры. Эти переменные затраты являются потенциальными мишенями для экономии средств бюджета.

Анестезиологические препараты. В настоящее время моноанестезия на основе ингаляционных анестетиков практически не используется. Теоретически можно обеспечить все необходимые компоненты общей анестезии только севофлураном или десфлураном. На практике данный подход не используется в силу двух обстоятельств:

- для получения выраженного анальгетического эффекта требуются достаточно высокие концентрации;
- в стремлении обеспечить все компоненты одним препаратом мы идём на чрезмерное угнетение ЦНС, что нежелательно из соображений безопасности [21].

Значительно целесообразнее, безопаснее и дешевле использовать комбинированную общую анестезию на основе севофлурана или десфлурана и, например, болюса фентанила (1-2 мкг/кг/ч для поддержания анестезии). При этом ингаляционные ане-

стетики обеспечивают гипнотический компонент, фентанил — истинный анальгетик [21].

Как уже было сказано выше, одно из преимуществ ингаляционной анестезии — это возможность быстрого управления альвеолярной концентрацией анестетика (глубиной анестезии). Такая возможность чаще всего реализуется путём подачи в контур большого количества летучих анестетиков за короткий промежуток времени, т.е. при высокой скорости потока свежего газа. Вместе с этим, традиционная ингаляционная анестезия с высокой скоростью потока газа имеет и свои серьёзные недостатки, которые состоят в большом расходе анестетика, значительных потерях тепла и влаги из дыхательных путей, загрязнении окружающей среды и воздуха в операционной. Снижение газового потока в дыхательном контуре позволяет избежать всех этих негативных явлений, что определяет значительный интерес анестезиологов к методам ингаляционной анестезии на основе низких потоков свежего газа [1].

Если поток свежего газа в контуре превышает 4 л/мин, то такую систему принято называть контуром с высоким газотоком. Ингаляционная анестезия с высоким газотоком (high flow anesthesia) до недавнего времени оставалась по сути дела традиционной, поскольку нашла самое широкое распространение как у взрослых, так и у детей [39].

Снижение газотока в контуре во время анестезии до отметки менее 1 л/мин означает переход к использованию низких потоков свежего газа [39]. В этом диапазоне принято выделять 3 основных функциональных режима:

1. анестезию с низким газотоком (low flow anesthesia);
2. анестезию с минимальным газотоком (minimal flow anesthesia);
3. анестезию по закрытому контуру (closed system anesthesia).

Если газоток в контуре варьирует в пределах от 0,5 до 1,0 л/мин, то такую систему принято называть контуром с низким газотоком. Далее следует контур с минимальным газотоком (0,5 л/мин). В отличие от систем с высоким газотоком, которые относятся к полукрытым контурам, контуры с низким и минимальным газотоком функционируют как полузакрытые. Если же поток свежего газа ниже «минимального» и равен суммарному поглощению газов и паров анестетика в данный момент времени, то такой контур принято называть закрытым [39].

С точки зрения экономики преимуществом анестезии при использовании низкопоточной анестезии является экономия медицинских газов и ингаляционных анестетиков [21].

Использование метода низкопоточной вентиляции является ярким примером решения глобальной фармакоэкономической задачи — снижения стоимости ингаляционной анестезии при сохранении её высо-

кой клинической эффективности и безопасности [21]. Данная методика позволяет сэкономить от 70 до 90% дорогостоящих парообразующих анестетиков [5].

Ингаляционные анестетики оказывают наибольшее влияние на общую стоимость лекарств при анестезии.

Четыре фактора определяют стоимость ингаляционных анестетиков:

1. затраты на их приобретение выражаются в рублях, и как правило, фиксированы условиями тендерных закупок на основе согласованной стоимости контракта;
2. стоимость объёма пара, образующегося на миллилитр жидкости, основана на физических и химических свойствах анестетика;
3. концентрация анестетика может изменяться в зависимости от характеристик пациента (например, возраст, наличия ожирения, сопутствующих анестетиков и других препаратов, заболеваний) и глубины наркоза. Глубина анестезии может быть увеличена или уменьшена на различных этапах операции или процедуры, в зависимости от её сложности;
4. часть стоимости вдыхаемого анестетика тратится впустую за счёт растворения в дыхательном контуре и не полного всасывания в лёгких пациента.

Концентрация вдыхаемого анестетика, необходимого для обеспечения общей анестезии, определяется количественно с помощью концепции МАК. МАК отражает дозировку анестетика, необходимую для получения требуемой глубины анестезии. МАК варьируется в зависимости от желаемой реакции. Например, альвеолярная концентрация 1,2-1,3 МАК требуется для последовательного предотвращения подвижности пациента во время хирургических манипуляций, тогда как альвеолярная концентрация ниже 0,4-0,5 МАК позволяет пациентам открыть глаза по команде врачей в конце операции.

Как было сказано выше, концентрации (F_d , об. %) для ингаляционных анестетиков различаются (см. табл. 4). Так у 45-летних пациентов F_d при дыхании 100% O_2 у десфлурана — 6,0%, севофлурана — 2,1%,

то F_d при дыхании 60-70% N_2O у десфлурана — 2,83%, севофлурана — 0,66% [19, 20].

Количество вдыхаемого анестетика напрямую зависит от скорости потока свежего газа. Избыток ингаляционного анестетика выпускают в атмосферу (т.е. он потрачен впустую), что приводит к более высоким затратам.

Стоимость отобранных для экономического анализа ингаляционных анестетиков была взята из данных аналитической компании IMS Health Россия за май 2014 г.

Как было сказано выше, низкий коэффициент распределения кровь/газ у десфлурана (0,45) и севофлурана (0,65) позволяет использовать их без применения закиси азота.

Средняя скорость потока свежего газа (FGF , л/мин) была взята из рекомендаций FDA [38], а также из исследований [9, 37], в которых было показано, что для:

- севофлурана FGF составляет:
 - 1 л/мин при <2 МАК час,
 - 2 л/мин при >2 МАК час,
- десфлурана FGF составляет:
 - 0,5 л/мин при <2 МАК час,
 - 1 л/мин при >2 МАК час.

Затраты на заправку баллона с чистым медицинским кислородом (99,5%) были взяты из прейскуранта оптового медицинского поставщика «Центр технических газов «Артон» и не включали доставку и оптовые скидки [11]. В нашем анализе средняя длительность анестезии равна 4 часам и взята из исследования *Vecil M., et al., 2008 г.*, который рассчитал среднюю продолжительность 200 ингаляционных анестезий на одно операционное отделение в год [15].

Расчёт объёма свежего газа в течение анестезии рассчитывается по следующей формуле:

Объём свежего газа, л =

$4 \text{ мл/мин} \times \text{масса тела, кг} \times \text{длительность анестезии, мин} \times FGF, \text{ л/мин} / 1000$

Пример расчёта объёма потока свежего газа за 4 часа анестезии (в литрах) у разной возрастной популяции пациентов показан в табл. 11.

Таблица 11

Приблизительный расчёт объёма свежего газа при 4-х часовой анестезии, в зависимости от скорости потока свежего газа, возраста пациента и его массы тела

Средний возраст	Ср. масса тела, кг	FGF, л/мин		
		2	1	0,5
		Объём, л		
3 мес.	3,5	6,72	3,36	1,68
12 лет	38,0	72,96	36,48	18,24
25 лет	60,0	115,20	57,60	28,80
45 лет	70,0	134,40	67,20	33,60
60 лет и старше	75,0	144,00	72,00	36,00

Основной расчёт

Был проведён анализ минимизации затрат (СМА), являющийся частным случаем анализа эффективности затрат, с использованием наиболее реалистичной и легко воспроизводимой формулы *Dion P, 1992 г.* [26]; результаты показаны в табл. 12.

Расчёт произведён при условии подачи чистого кислорода в полузакрытый низкочастотный дыхательный контур для 40-45-летних больных со средней массой тела 70 кг.

Как видно из табл. 12, СМА показал, что разница в пользу десфлурана составляет 155,72 руб. за одну четырёхчасовую операцию. На прямые медицинские затраты, связанные с применением ингаляционной анестезии, в наиболее значительной степени влияют:

- стоимость газа за 1 мл/руб.,
- концентрация газа (Fd, об. %),
- скорость потока свежего газа (FGF, л/мин),
- длительность анестезии (мин или часах).

Медицинские изделия, приборы и другие вспомогательные материалы. Единственная дополнительная статья расходов при проведении низкочастотной анестезии — использование адсорбента [21]. *Вант J.A.* показал, что при работе по полузакрытому контуру с минимальным газотоком затраты на натриевую известь у взрослых составляют в среднем 0,3-0,6 долларов США в час, т.е. несопоставимы с общей экономической выгодой от использования метода [3], поэтому их стоимость в данный экономический расчёт не вошла.

Как уже было сказано выше, для севофлурана и десфлурана необходимы специальные откалиброванные испарители (с ограниченной пропускной способностью: для севофлурана дозиметрическая шкала отградуирована до 8 об. %, десфлурана — до 18 об. %). Вводя такие ограничения (максимальная пропускная способность ~3 МАК), фирмы-производители руководствовались соображениями безопасности пациента, пытаясь предупредить возможность передозировки анестетика [21].

Испарители стоят до 7000 евро, но обычно поставляются в клинику бесплатно производителем ингаляционных анестетиков, поэтому их стоимость в данный экономический расчёт не вошла.

Медицинский персонал. Так как время проведения анестезии в нашей модели равно 4 часам, и меньше рабочего графика специалиста (8 ч/сут), таким образом, дополнительное влияние на затраты данный фактор не оказывает, поэтому мы не включили его — фактор в анализ затрат.

Анализ чувствительности

Показатель концентрации. Для определения устойчивости полученных результатов у сравниваемых медицинских технологий был произведён многофакторный анализ чувствительности, путём варьирования

в модели показателя концентрации ингаляционного анестетика (Fd, %) в 5-и стратифицированных возрастных группах (табл. 13). Объём потока свежего газа менялся в зависимости от возраста пациента и массы тела (табл. 11).

Полученные данные анализа чувствительности показаны в табл. 14.

Таким образом, при изменении концентрации (Fd, % об.) и объёма потока свежего газа в разных возрастных группах, севофлуран является менее затратной технологией в группах новорождённых и старше 60 лет, а десфлуран — в группах от 12 до 60 лет и старше.

Изменение стоимости анестетиков. Также был проведён анализ чувствительности к изменению стоимости ингаляционного анестетика путём применения средних тендерных цен на закупки ингаляционных анестетиков по всем регионам РФ (была взята из данных IMS Health РФ за 2013-2014 гг., тендерные закупки).

Условия анализа: возраст — 45 лет; концентрация (Fd, % об.) — 2,1% для севофлурана, 6% для десфлурана.

Результаты показаны в табл. 15.

Таким образом, при изменении цены препаратов на тендерные закупки выгода от применения на стороне севофлурана. Однако, поскольку десфлурана в момент расчётов не было в перечне жизненно-необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП), то влияние тендерной цены на ингаляционный анестетик трудно интерпретировать, т.к. она не согласована с регулирующими органами страны, т.е. является свободной.

Включение в затраты вводной анестезии. Также был проведён анализ чувствительности путём включения затрат на индукционную анестезию со следующими допущениями:

- масочная индукция — у севофлурана, индукция пропофолом — у десфлурана;
- при применении масочного наркоза:
 - меняется FGF до 4 л/мин,
 - увеличивается концентрация ингаляционного анестетика (Fd, %) до 6%,
 - длительность ингаляционной индукции принята за 2 минуты,
- без применения масочного наркоза назначается пропофол:
 - расчёт дозы пропофола для индукции рассчитывается по формуле 2,5 мг/кг (в данном случае — это возраст 45 лет, массой тела равной 70 кг), т.е. 175 мг или 1 ампула;
 - средняя стоимость пропофола была взята из данных IMS Health Россия за май 2014 г., тендерные закупки 5 ампул в уп. по всем регионам РФ.

Результаты анализа показаны в табл. 16.

Таким образом, стоимость вводной анестезии увеличивает общую стоимость у севофлурана.

Таблица 12

**Стоимость применения ингаляционных анестетиков при дыхании чистым кислородом
в закрытом низкопоточном дыхательном контуре**

Показатели	Севофлуран (Севоран® 250 мл)	Десфлуран (Супран 240 мл)	Разница
Цена за фл. (алюминиевый), руб.	9 436,76	7 645,40	1 791,36
Стоимость газа за 1 мл, руб.	37,75	31,86	5,89
Концентрация (Fd), об. % *	2,10	6,00	-3,90
Скорость потока свежего газа (FGF), л/мин #	2,00	1,00	-1
Допущение: средняя длительность ингаляционной анестезии, мин †	240	240	-
Плотность, грамм/мл	1,51	1,45	-
Молекулярная масса, грамм	200,1	168	-
Стоимость за 1 МАК часа, руб.	522,61	550,88	-28,27
Стоимость ингаляционных анестетиков, руб.	2 090,43	2 203,51	-113,08
Объём свежего газа за время анестезии, л	134,40	67,20	48,00
чистого кислорода, л	67,20	33,60	24,00
Цена за баллон 40 л (заправка), руб.	320,00		
стоимость чистого кислорода, руб.	537,60	268,80	268,80
ИТОГО: ингаляционные анестетики с 100% O₂, руб.	2 628,03	2 472,31	155,72

Примечания: * — Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата СЕВОРАН [19]; Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата СУПРАН [20]; расчёт произведён для 45-летнего возраста и массой тела = 70 кг. FGF — величина потока свежего газа, л/мин; # — из источников [9, 37, 38]; † — Vecil M., et al., 2008 г. [15].

Таблица 13

Изменения концентрации с возрастом пациента

Возраст	Средняя концентрация (Fd, %)	
	Севофлуран	Десфлуран
3 мес.	3,15	9,30
6 мес. — 12 лет	2,65	7,30
25 лет	2,60	7,30
40 — 45 лет	2,10	6,00
60 лет и старше	1,55	5,60

Таблица 14

Анализ чувствительности: влияние изменения концентрации на стоимость применения ингаляционных анестетиков

Препараты сравнения	Возраст				
	3 мес.	12 лет	25 лет	45 лет	> 60 лет
Севофлуран (Севоран® 250 мл), руб.	3 162,53	2 929,77	3 048,96	2 628,03	2 118,94
Десфлуран (Супран 240 мл), руб.	3 428,88	2 826,86	2 911,34	2 472,31	2 344,61
Разница затрат в пользу, руб.	266,35	102,91	137,62	155,72	225,67
	Севоран	Супран	Супран	Супран	Севоран

Таблица 15

Анализ чувствительности: влияние изменения цен по тендерным закупкам на стоимость применения ингаляционных анестетиков

Показатели	Севофлуран (Севоран® 250 мл)	Десфлуран (Супран 240 мл)	Разница
Цена за фл. (алюминиевый), руб.	8 655,00	8 540,00	115,00
Стоимость 1 мл, руб.	34,62	35,58	0,96
ИТОГО ингаляционные анестетики с O₂, руб.	2 454,86	2 730,15	275,29

Анализ «влияния на бюджет»

В ходе проведения ВИА для расчёта показателя «экономии затрат» на 1000 операций были получены следующие результаты (табл. 17).

Таким образом, при гипотетическом учёте перехода с севофлурана на десфлуран у 1000 пациентов в возрасте от 12 до 60 лет и старше, требующих ингаляционную анестезию, будет сопровождаться экономией затрат от 102 907 руб. до 155 720 руб., а с применением индукции анестезии пропофолом до 162 900 руб.

С другой стороны, замена применения десфлурана на севофлуран у 1000 пациентов позволит снизить затраты на ингаляционную анестезию у новорождённых на 266 354 руб., больных старше 60 лет — на 225 672 рублей.

Применение в качестве вводной аналгезии пропофола, а поддерживающей — десфлурана у 1000 пациентов позволит сэкономить 162 900 рублей.

Основные выводы

1. Сегодня на российском рынке существуют два ингаляционных препарата, близких по своим свойствам к «идеальным ингаляционным анестетикам»: севофлуран и десфлуран, которые отвечают современным требованиям эффективности и безопасности.
2. В клинической анестезиологии широкое распространение получает полужакрытый тип дыхательного контура, при котором поток свежего газа меньше или равен минутной вентиляции лёгких.
3. Сравнительная характеристика ингаляционных анестетиков при выходе из наркоза показала более быструю экстубацию трахеи, быстрое послеоперационное пробуждение, послеоперационное восстановление функции глотания и защитных рефлексов дыхательных путей,

Таблица 16

Анализ чувствительности: влияние индукционной анестезии на стоимость применения ингаляционных анестетиков

Показатели	Севофлуран (Севоран® 250 мл)	Десфлуран (Супран 240 мл)	Разница
Цена за фл. (алюминиевый), руб.	9 436,76	7 645,40	1 791,36
Стоимость 1 мл, руб.	37,75	31,86	5,89
Индукция пропофолом 2,5 мг х 70 кг, руб.	-	92,36	-
Концентрация газа (Fd), %	6,0	6,0	-
Средний расход свежего газа (FGF), л/мин	4,00	1,00	-
Длительность индукции мин	2,00	90	-
Плотность, грамм/мл	1,51	1,45	-
Молекулярная масса, грамм	200,1	168	-
Стоимость индукции, руб.	99,54	92,36	-6,01
Стоимость ингаляционных анестетиков за время операции, руб.	2 090,43	2 203,51	-113,08
Стоимость чистого медицинского кислорода (99,5%), руб.	537,60	268,80	268,80
ИТОГО ингаляционные анестетики с O₂, руб.	2 727,58	2 564,68	162,90

Таблица 17

Анализ «влияния на бюджет» у сравниваемых препаратов на 1000 операций

Возраст пациентов	Севофлуран (Севоран® 250 мл)	Десфлуран (Супран 240 мл)	Экономия затрат, руб.	В пользу
Стратификация по возрасту пациентов				
3 мес.	3 162,53р.	3 428,88р.	266 354,28р.	Севоран
12 лет	2 929,77р.	2 826,86р.	102 907,62р.	Супран
25 лет	3 048,96р.	2 911,34р.	137 615,40р.	Супран
45 лет	2 628,03р.	2 472,31р.	155 720,88р.	Супран
60 лет и старше	2 118,94р.	2 344,61р.	225 672,66р.	Севоран
При применении тендерных цен				
	2 454,58р.	2 730,15р.	275 290,98р.	Севоран
Применение индукционной анестезии				
	2 727,58р.	2 564,68р.	162 900,99р.	Супран

способность к общению после пробуждения у десфлурана. Раннее пробуждение особенно важно для амбулаторной анестезиологии и в случаях, когда нужно оценить неврологический статус пациента сразу после вмешательства — например, в нейрохирургии и в сосудистой хирургии, во всех остальных случаях различия между сравниваемыми методами анестезии интересны лишь с научной точки зрения.

4. Стоимость анестезиологической помощи включает два основных компонента: прямые медицинские и непрямые медицинские затраты. Однако в данный анализ были включены только прямые затраты.
5. С точки зрения бюджета преимуществом анестезии при использовании низких потоков свежих газов является экономия медицинских газов и ингаляционных анестетиков.
6. В стоимости препаратов, применяемых для общей анестезии, основная доля приходится на ингаляционные анестетики.
7. Анализ минимизации затрат показал, что разница в пользу десфлурана составляет 155,72 руб.
8. На прямые медицинские затраты, связанные с применением ингаляционной анестезии, влияют:
 - a. стоимость газа за 1 мл/руб.,
 - b. концентрация газа,
 - c. скорость потока свежего газа,
 - d. длительность анестезии (мин или час).
9. На прямые медицинские затраты, связанные с применением ингаляционной анестезии, не влияют:
 - a. медицинские изделия,
 - b. испарители,
 - c. адсорбенты,
 - d. другие вспомогательные материалы,
 - e. затраты на медицинский персонал.
10. Проведённый анализ чувствительности показал, что при изменении:
 - a. концентрации (Fd, % об.) и объёма потока свежего газа в разных возрастных группах, севофлуран менее затратен в группах новорождённых и старше 60 лет, а десфлуран — в группах от 12 до 60 лет и старше;

- b. цены препаратов на тендерные закупки за 2013-2014 гг. выгода от применении на стороне севофлурана;
- c. при включении в затраты стоимость индукции анестезии, стоимость вводной анестезии увеличивает общую стоимость ингаляционной анестезии у севофлурана на 162,90 руб.

11. Проведённый анализ «влияния на бюджет» показал, что гипотетический переход с севофлурана на десфлуран у 1000 пациентов в возрасте от 12 до 60 лет и старше, которым требуется проведение ингаляционной анестезии, будет сопровождаться экономией затрат от 102 907 руб. до 155 720 руб., а с применением индукции анестезии пропофолом до 162 900 руб. С другой стороны, замена применения десфлурана на севофлуран у 1000 пациентов позволит снизить затраты на ингаляционную анестезию у новорождённых на 266 354 руб., больных 60 лет и старше — на 225 672 рублей.

Ограничения исследования

При выборе ингаляционного анестетика в клинической практике, помимо факторов, которые отражены в любом клинико-экономическом сравнении медицинских вмешательств, значимыми также являются и другие факторы, такие как сопутствующие препараты, принимаемые пациентом, сопутствующие заболевания, а также то, какие анестетики пациенту назначали ранее.

Заключение

Разработанная нами методология может быть применена для экономической оценки других ингаляционных анестетиков, а также при проведении наблюдательных (обсервационных) неинтервенционных или фармакоэпидемиологических исследований.

Конфликт интересов

Настоящий экономический анализ был профинансирован фармацевтической компанией «Бакстер», однако это не оказало влияние на результаты данного исследования.

Литература

1. Baum J.A. Low-flow anaesthesia. // Eur. J. Anaesthesiol. — 1996 Sep. — Vol. 13(5). — P.432.
2. Bilotta F, Doronzio A., Cuzzone V., et al. Early Postoperative Cognitive Recovery and Gas Exchange Patterns After Balanced Anesthesia With Sevoflurane or Desflurane and Obese Patients Undergoing Craniotomy. // J NeurosurgAnesthesiol. 2009 Jul;21(3):207-13.
3. Brain market research on behalf of Baxter Healthcare, March 2011. Baxter, data on file 2012.
4. Chen X. et al. The recovery of cognitive function after general anesthesia in elderly patients: a comparison of desflurane and sevoflurane. // AnesthAnalg 2001;93:1489-1493.
5. Droh R., Rolly G., Schepp R. Practical experience with more than 60,000 closed circuit anesthetics. Traditional and future implications of the closed circuit concept // ActaAnaesthesiol. Belg. — 1984/ — Vol/ 35(4)/ — P. 265-272.
6. Dupont J., Tavernier B., Ghosez Y., et al. Recovery after anaesthesia for pulmonary surgery: desflurane, sevoflurane and isoflurane. // Br J Anaesth. 1999 Mar;82(3):355-9.
7. Eger E.I., Saidman L.J. Illustrations of inhaled anesthetic uptake, including intertissue diffusion to and from fat. // AnesthAnalg 2005; 100:1020-1033.
8. Eger El II., Weiskopf R.B., Eisenkraft J.B. The pharmacology of inhaled anesthetics, An Antonio, Texas; 2002.
9. Golembiewski J. Economic considerations in the use of inhaled anesthetic agents. // Am J Health-Syst Pharm—Vol 67 Apr 15, 2010 Suppl 4.
10. Heavner J.E., Kaye A.D., Lin B.K., et al. Recovery of elderly patients from two or more hours of desflurane or sevoflurane anaesthesia. Br J Anaesth 2003;91:502-506.
11. <http://www.artongas.ru/medicine.html>
12. Macario A., Vitez T.S., Dunn B., McDonald T. Where are the costs in perioperative care? Analysis of hospital costs and charges for inpatient surgical care // Anesthesiology. — 1995/ — Vol. 83(6). — P.1138—1144.
13. McKay R.E., Malhotra A., Cakmakaya O.S., et al. Effects of increased body mass index and anaesthetic duration on recovery of protective airway reflexes after sevoflurane vs. desflurane. // Br J Anaesth 2010 Feb; 104(2):175-82.
14. Strum E., Szenohradzki J., Kaufman W., et al. Emergence and recovery characteristics of desflurane versus sevoflurane in morbidly obese adult surgical patients: A prospective, randomized study. // AnesthAnalg 2004;99:1848-1853.
15. Vecil M., Di Stefano C., Zorzi F., et al. Low flow, minimal flow and closed circuit system inhalational anesthesia in modern clinical practice. Signa Vitae 2008;3:S33-S36.
16. Young C.J., Apfelbaum J.L. Inhalational anesthetics: desflurane and sevoflurane. J ClinAnesth 1995;7:564-577.
17. Анестезиология: национальное руководство / Под общей ред. А.А. Бунатяна, В.М. Мизикова. — М.:ГЕОТАР-Медиа, 2011. — 1104 с.
18. Базовый курс анестезиолога. / Руководство Всемирной федерации общества анестезиологов (WFSA). Под общей редакцией Макормика Б., Недашковского Э.В., Кузькова В.В., 2013., http://far.org.ru/files/Update_in_Anaesthesia_base.pdf.
19. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата СЕВОРАН.
20. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата СУПРАН.
21. Практическое руководство по анестезиологии / Под ред. В.В. Лихванцева. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. — 552 с.:ил.
22. Тарифы на медицинские услуги Московского городского фонда ОМС, введенные в действие с 01.04.2014 г. <http://www.mgfoms.ru>.
23. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. // Фармакоэкономика. 2009; №4: с.10-13.
24. Odin I, Feiss P. Low flow and economics of inhalational anesthesia. Balliere'sBestPracticeinClinicalAnesthesiology. 2005;19:399-413.
25. Meyer T. Managing inhaled anesthesia: challenges from a health-system pharmacist's perspective. AmericanJournalofHealth-SystemPharmacy. 2010;67:S4-S8.
26. Dion P. The cost of anaesthetic vapors. Canada Journal of Anaesthesia. 1992;39(6):633.
27. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств, г. Москва, 2000 г. ООО «Издательство ОКИ», под ред. Ю.Б. Белоусова.
28. Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю. Учебное пособие «Основы фармакоэкономических исследований», М.2000 г. Национальный фонд содействия научным и клиническим исследованиям при РГМУ.
29. Клинические испытания лекарств, под ред. Мальцев В.И., Ефимцева Т.К., Белоусов Ю.Б. Киев. Морион: 2002 г.
30. Мальцев В.И., Ефимцева Т.К., Белоусов Д.Ю. Типы и методы проведения фармакоэкономических исследований. // Украинский медицинский журнал. 2002. № 5. С. 59.
31. Основы клинической фармакотерапии: Рук. для практикующих врачей / Ю.Б. Белоусов, М.В. Леонова, Д.Ю. Белоусов, А.Н. Вялков и др.; Под общ. Ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леоновой. — М.: Бионика, 2002. — 368 с. — (Рациональная фармакотерапия: Сер. Рук. практикующих врачей; Т.1).
32. Белоусов Ю.Б., Вялков А.И., Белоусов Д.Ю. Клинический проектный менеджмент: учебное пособие / Под ред. Вялкова А. И., Белоусова Ю. Б., -М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. -448 с.
33. Белоусов Д.Ю., Куликов А.Ю., Колбин А.С., Карнов О.И., Быков А.В., Толкушин А.Г. Фармакоэкономика: зачем, где и как проводить фармакоэкономические исследования? // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2010 г. Т. 3. № 2, стр. 19-21.
34. Колбин А.С., Павлыш А.В., Курылев А.А., Белоусов Д.Ю. Исследования сравнительной эффективности. // Качественная клиническая практика, 2013 г., №1, стр. 70-77.
35. Колбин А.С., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю. Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод. пособие / под общ. ред. Колбина А. С., Зырянова С. К., Белоусова Д. Ю. — Москва: Издательство ОКИ, 2013. — 42 с.: ил.
36. Колбин А.С., Павлыш А.В., Курылев А.А., Белоусов Д.Ю. Сравнительный анализ оценки медицинских технологий. // Армянский медицинский реферативный журнал, Ереван, №10, 2013 г., стр. 160-166.
37. Weinberg L., Story D., Nam J., McNicols L. Pharmacoeconomics of volatile inhalational anaesthetic agents: an 11-year retrospective analysis. Anaesthesia and Intensive Care. 2010; 38(5):849-854.
38. Ultane (sevoflurane) volatile liquid for inhalation. Food and Drug Administration. From http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/020478s016lbl.pdf. Accessed 8/31/2012.
39. White D.C. Closed and Low Flow System Anaesthesia. // Curr. Anaesth. Crit. Care. — 1992. — v. 3. — pp. 98-107.