

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

№1
2012 г.



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Белоусов Ю.Б.

Зам. главного редактора
Леонова М.В.

Редакционная коллегия:

Аверков О.В.	Кошкин В.М.
Акопян А.С.	Лазебник Л.Б.
Арутюнов Г.П.	Лобов М.А.
Барт Б.Я.	Майорова О.А.
Батищева Г.А.	Маликов А.Я.
Батурич В.А.	Морозова Т.Е.
Бондарева И.Б.	Мохов О.И.
Быков А.В.	Мухин К.Ю.
Вертин А.Л.	Незнанов Н.Г.
Власов П.Н.	Никанорова М.Ю.
Вольская Е.А.	Никитин И.Г.
Гельфанд Б.Р.	Огородова Л.М.
Грацианский Н.А.	Омельяновский В.В.
Гуревич К.Г.	Прохорович Е.А.
Гучев И.А.	Самсыгина Г.А.
Егоров Е.А.	Семернин Е.Н.
Ермаков А.Ю.	Сидоренко С.В.
Звартау Э.Э.	Скворцов В.В.
Зенков Л.Р.	Соколов А.В.
Зырянов С.К.	Трофимов В.И.
Игнатов Ю.Д.	Хохлов А.Л.
Карпов О.И.	Шляхто Е.В.
Колбин А.С.	Щербаков П.Л.
Кобалава Ж.Д.	Явелов И.С.
Котовская Ю.В.	

Издательская группа:

Научный редактор: Белоусов Д.Ю.
Дизайн, верстка: Смоленцев А.И.
Подписано в печать: 08.06.2012 г.
Отпечатано: ООО «Код-полиграф»
Тираж: 3700 экз.

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ
по печати 28.05.2001 г.
Свидетельство о регистрации средства
массовой информации ПИ №779142.

Авторские материалы не обязательно
отражают точку зрения редакции.
Редакция не несет ответственности
за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах.

e-mail: clinvest@mail.ru
www.izdat-okl.ru; www.clinvest.ru
Тел.: +7 (910) 449-22-73

Приложения к журналу:

- «Атеротромбоз»
www.atherotrombоз.ru
- «Клиническая эпилептология»
www.epileptology.ru
- «Фармакокинетика и Фармакодинамика»
www.pharmakokinetica.ru
- «Клиническая фармация»
www.clinical-pharmacy.ru

СОДЕРЖАНИЕ

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Клинико-экономический анализ севеламера при хронической почечной недостаточности

(Колбин А. С., Курылев А. А., Балыкина Ю. Е.,
Проскурин М. А.) 2

Клинико-экономический анализ оригинального левофлоксацина при туберкулезе

(Белоусов Д. Ю., Гучев И. А.) 15

Гефитиниб для лечения немелкоклеточного рака лёгкого: анализ экономической эффективности во второй линии терапии

(Белоусов Д. Ю., Поддубная И. В., Афанасьева Е. В.,
Белоусов Ю. Б.) 21

Экономическая эффективность применения гефитиниба в качестве терапии 1-й линии у пациентов с распространённым немелкоклеточным раком лёгкого при наличии мутации в гене EGFR

(Белоусов Д. Ю., Афанасьева Е. В., Бекетов А. С.,
Белоусов Ю. Б.) 33

Фармакоэкономический анализ применения Гемопюра® в условиях плановых ортопедических операций

(Жибурт Е. Б., Белоусов Д. Ю., Шестаков Е. А.,
Белоусов Ю. Б.) 44

БЕЗОПАСНОСТЬ

Накануне глобальной мировой биологической войны

(Бобылов Ю. А.) 56

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Основные подходы к диагностике и фармакотерапии метаболических остеопатий при урологических заболеваниях

(Яровой С. К., Шимановский Н. Л., Карева Е. Н.,
Максудов Р. Р., Александров Н. С.) 65

Подходы к диагностике и лечению тромбоэмболии ветвей лёгочной артерии

(Скворцов В. В., Тумаренко А. В., Зотова А. А.) 71

Современные аспекты фармакотерапии сахарного диабета 2 типа — фокус на ингибиторы ДПП-4

(Скворцов В. В., Тумаренко А. В.) 76

Клинико-экономический анализ севеламера при хронической почечной недостаточности

Колбин А. С.¹, Курылев А. А.², Балыкина Ю. Е.³, Проскурин М. А.³

¹ — лаборатория клинической фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского Государственного Университета

² — Санкт-Петербургский Государственный Университет, медицинский факультет, кафедра фармакологии, лаборатория клинической фармакологии

³ — Санкт-Петербургский Государственный Университет, факультет Прикладной математики — процессов управления

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) представляет собой актуальную проблему современной медицины в связи с полиэтиологичностью, прогрессирующим течением, отсутствием фармакотерапевтических средств, радикально улучшающих состояние больных и необходимостью проведения гемодиализа, являющегося высокозатратным мероприятием. Единственным шансом для выживания таких больных была и остается трансплантация донорской почки, что сопряжено с большими трудностями медицинского, этического, социального и экономического порядков. Сама операция по трансплантации — это только половина успеха, немаловажно проведение последующей высокотехнологической медицинской помощи, направленной на предупреждение отторжения трансплантата. Определяющую роль играют правильно подобранная фармакотерапия, кондиции аллотрансплантата, а также состояние сосудов реципиента, до этого находившегося на, возможно, длительном гемодиализе [1]. При нарушении совокупности вышеперечисленных условий велика вероятность потери пересаженной почки даже при филигранной оперативной технике [2].

Как известно, при ХПН нарушаются многие виды обмена веществ и минералов, в том числе и фосфорный. В результате нарушения выведения фосфора из организма, нарушения всасывания кальция из кишечника и развития вторичного гиперпаратиреоза развиваются не только нарушения остеосинтеза, но и значительно увеличивается риск летального исхода [3]. Еще в 2003 г. было рекомендовано для гемодиализных пациентов контролировать уровень

фосфора в крови с удержанием его на значениях 1,12–1,77 ммоль/л [4]. В дальнейшем критерии фосфатемии для таких больных были ужесточены в связи с сохранявшимся высоким риском смертельного исхода до 0,81–1,45 ммоль/л, что соответствует нормальным значениям этого показателя [5]. В настоящее время достичь таких значений предлагается с помощью трех стратегий (или их комбинаций): диетические мероприятия, удаление излишнего фосфора при гемодиализе и использование специальных лекарственных средств (ЛС), нарушающих всасывание фосфора в кишечнике, так называемых фосфат-связывающих препаратов (ФСП) [6]. Не отрицая необходимости гипофосфатной диеты (поскольку 60–70 % фосфора попадает в организм с пищей), исследователи подчеркивают трудности соблюдения диеты не только из-за низкого следования больными этой рекомендации, но также вследствие отсутствия реальной информации о содержании фосфора в тех или иных продуктах и напитках [7]. Большое количество фосфора, как оказалось, содержится в различного рода консервантах, используемых в пищевой промышленности, предоставление детальной информации о составе которых на потребительской упаковке не требуется в большинстве стран [8].

Применение ФСП в сочетании с диетой представляется более реальным и эффективным способом контроля фосфорного обмена при ХПН, что уменьшает риск развития атеросклероза сосудов и связанных с ним сердечно-сосудистых осложнений [9, 10]. Еще более актуально применение ФСП у больных, у которых к моменту развития ХПН уже имелся атеросклероз сосудов для замедления его прогрессиро-

вания, поскольку у таких больных риск смертельного исхода повышается почти в 2 раза по сравнению с теми, у кого атеросклероза изначально не было [11]. Атеросклероз сосудов протекает с их кальцификацией, являющейся независимым неблагоприятным прогностическим фактором у пациентов, находящихся на диализе, в плане общей и сердечно-сосудистой смертности (увеличение риска в 5 раз по сравнению с пациентами с ХПН без диализа) [12].

Идеальный ФСП должен отвечать следующим условиям: эффективно снижать уровень фосфора в крови за счет блокировки всасывания в кишечнике, не оказывать системного действия, действовать длительно, приниматься 1–2 раза в сутки, не иметь нежелательных побочных реакций (НПР) и, наконец, быть экономически оправданным, учитывая, как правило, то обстоятельство, что предоставление ЛС этим категориям больных обеспечивается за счет государственных или страховых средств [13]. Применяющиеся в настоящее время ЛС для коррекции гиперфосфатемии при ХПН в той или иной мере отвечают этим условиям (табл. 1).

В нашей стране преимущественное распространение в рутинной практике ведения больных с ХПН, находящихся на гемодиализе, имеют ЛС кальция и севеламер. Из препаратов кальция в настоящее время применяется только кальция карбонат, а не кальция ацетат, как в большинстве других стран. Кальция ацетат в меньшей степени абсорбируется из кишечника, тем не менее, это обстоятельство никак не сказывается на частоте гиперкальцемии,

способствующей кальцинозу сосудов с повышением риска сердечно-сосудистой смерти [14]. Именно поэтому средства кальция не рекомендуются в качестве ФСП у больных ХПН с установленным диагнозом кальциноза сосудов, гиперкальцемией или низкой минеральной плотностью костей [5].

Севеламер (Ренагель, фирмы Джензайм) — это не содержащий кальция ФСП, действующий в тонком кишечнике, не всасывающийся, обладающий высоким индексом связывания фосфатов, замедляющий развитие атеросклероза сосудов, что снижает риск смертельного исхода у пациентов на гемодиализе [15]. Подобный подход позволяет пролонгировать время ожидания трансплантата и, предупреждая кальцификацию почечных артерий реципиента, способствовать (при соблюдении всех условий хирургической техники) адекватной гемодинамике пересаженной почки. Это тем более важно, что в случае тяжелого атеросклеротического процесса почечных сосудов приходится прибегать к их реваскуляризации до пересадки почки [16]. Потеря трансплантата вследствие атеросклеротического процесса ведет к дополнительным вмешательствам и, соответственно, расходам здравоохранения.

Таким образом, севеламер является более перспективным с клинической точки зрения ФСП, основными преимуществами которого перед другими ЛС являются:

- предупреждение кальцификации сосудов;
- снижение риска сердечно-сосудистой и общей смертности;

Таблица 1

Основные фосфат-связывающие лекарственные средства

Лекарственные средства	Потенциальные преимущества	Потенциальные недостатки
Алюминия гидроксид	Эффективный, дешевый	Токсичность при ХПН — анемия, деменция, нарушения минерального обмена
Кальций	Эффективный, дешевый	Передозировка кальция (увеличение кальцификации сосудов, повышение риска сердечно-сосудистой смерти, нарушения минерального обмена)
Магний	Нет воздействия на сосуды, свойственного препаратам кальция, дешевый	Низкая эффективность, гастроинтестинальные побочные эффекты
Лантан	Эффективный, нет воздействия на сосуды, свойственного препаратам кальция	Высокая стоимость, выраженные гастроинтестинальные побочные эффекты, накопление в тканях
Никотиновая кислота	Иной механизм действия, чем у ФСП	Выраженные побочные эффекты
Севеламер	Нет воздействия на сосуды, свойственного препаратам кальция, снижение холестерина липопротеидов низкой плотности, замедление прогрессии атеросклероза, снижение риска смертельного исхода	Умеренно выраженные гастроинтестинальные побочные эффекты, стоимость

- позволяет продлить период ожидания трансплантации почки;
- снижение атерогенного холестерина.

Вместе с тем, применение севеламера сдерживается его более высокой стоимостью по сравнению с дешевыми, но потенциально менее перспективными при ХПН, ЛС кальция. Клинико-экономический анализ севеламера проведен пока только за рубежом, где стоимость препарата также существенно выше, чем кальция [17]. Тем не менее, за счет клинических преимуществ севеламера существенной разницы в стоимости программ с его применением и с использованием кальция не выявлено. Расходы на севеламер для системы возмещения оправданны, поскольку в течение года у больных на гемодиализе с его помощью удастся предотвратить 9 тяжелых сердечно-сосудистых катастроф (на каждые 100 больных), что, с учетом стоимости препарата, дает экономию ресурсов [18].

В отечественных условиях клинико-экономическая оценка севеламера до настоящего времени не проводилась. Тем не менее, подобные расчеты представляются важными для принятия решения о возможности/отсутствии возможности государственного (страхового) возмещения за севеламер у больных с терминальной ХПН (ТХПН), находящихся на гемодиализе. Подобная экспертиза важна в сравнении с имеющимися в обращении препаратами кальция, обладающими более низкой утилитарной стоимостью, но меньшей, как было представлено выше, эффективностью.

При методологии клинико-экономического анализа были использованы отраслевые стандарты «Клинико-экономического исследования» применяемые в Российской Федерации (РФ) [19–21]. Для фармако-экономического анализа был применен анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis — CEA)

с определением показателя «затраты-эффективность» (cost-effectiveness ratio — CER) по следующей формуле:

$$CER = DC \div Ef, где$$

DC — *прямые затраты (Direct Costs);*

Ef — *эффективность (Effectiveness), выраженная в количестве лет общей выживаемости, количестве выполненных операций по трансплантации почки и QALY.*

Данные по затратам и эффективности были получены в результате Марковского моделирования. Также проводился экономический анализ с подсчетом инкрементального показателя «стоимость-эффективность» (ICER — incremental cost-effectiveness ratio) по следующей формуле:

$$ICER = (DC_1 \text{ метода} - DC_2 \text{ метода}) \div (Ef_1 \text{ метода} - Ef_2 \text{ метода}).$$

Данный анализ отражает дополнительные затраты для предотвращения 1 случая смерти и/или 1 года сохраненной жизни. В случае, если он меньше порога готовности общества платить, то стратегия признается приемлемой для государственного (страхового) возмещения. Этот порог, в свою очередь, рассчитывают как 3-кратный внутренний валовой продукт (ВВП) на душу населения [22].

Под прямыми затратами понимали:

- стоимость лечения основного заболевания (ТХПН) — затраты на гемодиализ, периодические госпитализации;
- стоимость курса лекарственной терапии, направленной на коррекцию гиперфосфатемии;
- стоимость терапии осложнений ТХПН.

Затраты на лечение и ЛС были оценены на основании данных «Фарминдекс», официального сайта

Таблица 2

Базовые характеристики пациентов, включенных в анализ

Признак	Единицы измерения	Севеламер	Соли кальция	P
Возраст	Лет	73,1±5,7	73,7±6,2	0,22
Пол	% мужчин	48,4	50,6	0,51
Сахарный диабет	Количество	204	217	0,74
<i>Заболевание, приведшее к ХПН</i>				
Диабет	Количество	212	213	0,61
Гипертензия	Количество	158	166	
Гломерулонефрит	Количество	28	34	
Другие	Количество	57	59	
Длительность диализа	Месяцев	30,8±31	28,9±29,1	0,47

информации о размещении заказов в РФ [24] и других источников [25].

Затраты на терапию НПР, вызванных приемом севеламера или солей кальция, отдельно не оценивали, поскольку такие реакции отнесены к реакциям легкой степени тяжести, не требующим фармакологической коррекции [26].

Под эффективностью понимали:

- количество лет общей выживаемости (ОВ);
- количество выполненных операций по трансплантации почки;
- количество добавленных лет качественной жизни (QALY) [27].

Использовали модель «анализа принятия решений» для клинко-экономической оценки севеламера по сравнению с препаратами солей кальция в соответствии с рекомендациями международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR, 2002) [28].

Для построения модели был проведен анализ литературы по критерию: «рандомизированные многоцентровые клинические исследования севеламера и солей кальция у пациентов с ТХПН и находящихся на диализе». В качестве характеристик сравниваемых групп использовали параметры возраста, пола, длительности диализа, сведения о сопутствующей патологии. Для оценки эффективности применяли критерий ОВ, оцениваемый по методу Каплана-Мейера [29].

Для последующего анализа в базу данных занесли следующие параметры клинических исследований: дизайн; количество исследуемых пациентов; возраст пациентов; используемые ЛС; доза в расчете мг/кг/сутки; критерии эффективности использования, базовые характеристики пациентов, включенных в исследования [26, 30, 31] (табл. 2).

Структура модели

Фармакоэкономическая модель анализа решений была построена таким образом, что в каждой из ветвей модели были проанализированы затраты и эффективность в группе из 1000 пациентов. Базовые характеристики и популяционные данные сравниваемых групп приведены в табл. 2. Затем для каждой из групп была рассчитана стоимость лечения одного пациента.

Модель начинали с выбора ФСП для коррекции гиперфосфатемии. Средствами фармакотерапии были:

- севеламер в суточной дозе — 4,8 г/сут;
- кальция карбонат в суточной дозе — 4,9 г/сут.

Терапию продолжали сколь угодно долго до момента трансплантации почки или летального исхода. Далее пациенты входили в цикл Маркова (рис. 1–2).

Конечным состоянием цикла Маркова считали летальный исход. Длительность цикла — 4 месяца, горизонт моделирования — 15 лет. Данные исследований показывают, что трансплантация почки существенно повышает продолжительность и качество жизни пациентов [32]. Таким образом, в настоящем исследовании при оценке QALY исходили из того, что время с момента пересадки почки и до конца горизонта моделирования признается как количество лет жизни с улучшением ее качества.

Оценка эффективности

По анализу выживаемости по методу Каплана-Мейера была определена частота переходов в марковских циклах. Модель начинается с того, что все пациенты находятся на гемодиализе, затем через один цикл часть пациентов продолжает получать

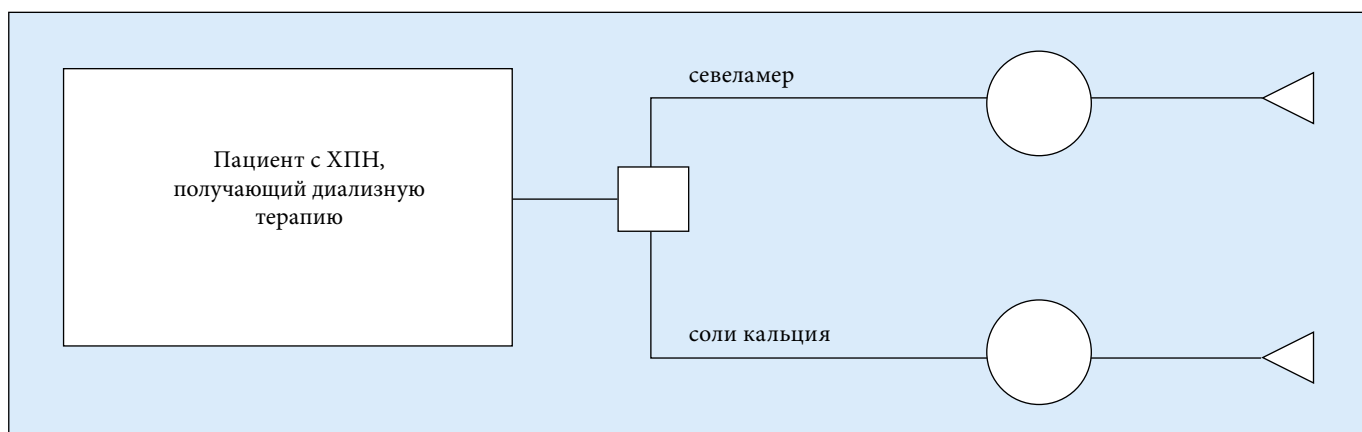


Рис. 1. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки применения севеламера и препаратов кальция у пациентов с терминальной ХПН, находящихся на гемодиализе

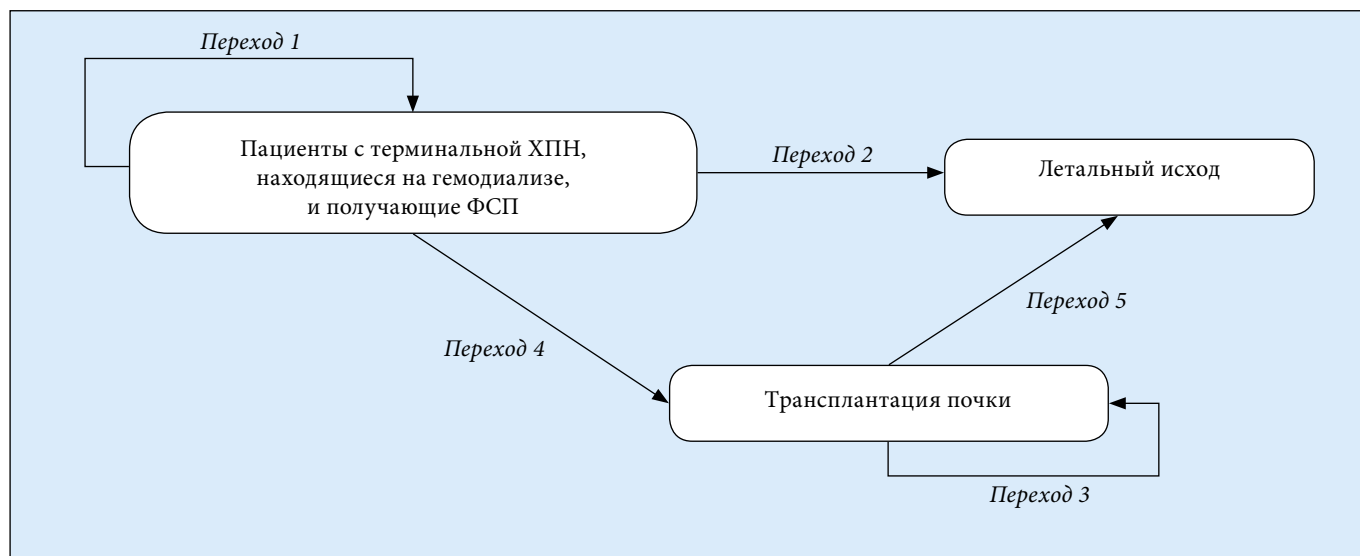


Рис. 2. Последовательность переходов в цикле Маркова

лечение, часть умирает, а в ряде случаев производится трансплантация почки. В новый цикл модель вступает из предыдущего состояния. Поскольку данные клинических исследований показывают, что вероятности переходов из одного состояния в другое могут меняться в зависимости от течение времени, то для каждого цикла характерны собственные вероятности.

Источники данных для математического моделирования

Оценочная модель определяет стоимость болезни, вероятность развития тех или иных событий в различных моделях — частоту эффективного лечения, а также частоту осложнений. Результаты модели включают общую стоимость лечения. В табл. 3–5 суммируются все параметры модели и источники данных.

В перечень прямых затрат также включены затраты на стационарную помощь сердечно-сосудистых осложнений — острого инфаркта миокарда, мозгового инсульта, сердечной аритмии (табл. 5). Данные по частоте кардиоваскулярных осложнений рассчитывали на основании, как данных клинических исследований [34], так и опосредовано, опираясь на зна-

чения индекса кальцификации коронарных артерий [38, 39].

Известно, что наиболее частой причиной осложнений диализной терапии пациентов являются инфекционные осложнения, которые также выходят на первое место и по причинам смертности у таких пациентов [34]. Однако развитие инфекционных осложнений в большей степени связано с процедурой диализа. Поэтому в клинко-экономической экспертизе исходили из того, что частота инфекционных осложнений в группах сравнения не отличалась, а также эти осложнения не учитывали в структуре прямых затрат.

Основной сценарий. Стоимость болезни была оценена для каждой стратегии лечения в целевой группе. Если менее дорогостоящая стратегия была также более эффективна, то она считалась «доминирующей» альтернативой. Все затраты и результаты дисконтированы в размере 5 % за каждый год.

Альтернативный сценарий. Рассмотрен альтернативный сценарий, при котором эффективность стратегий с применением севеламера и кальция была искусственно уравнена.

Анализ чувствительности. Были проведены многократные односторонние исследования чув-

Таблица 3

Прямые затраты на лечение севеламером и солями кальция

Лекарственный препарат	Суточная доза (г/сут)	Форма выпуска	Стоимость (руб.)	Суточная стоимость (руб.)
Севеламер (Ренагель)	4,8	Таб. п/о 800 мг № 180	12 615,29	1 050
Кальция карбонат (Аддитива кальций)	4,9	Таб. 500 мг № 10	256	256

Таблица 4

Частота, длительность и стоимость стационарной, амбулаторной помощи и гемодиализа в группах [33]

Параметр	Севеламер	Соли кальция
Стационарная помощь		
Частота госпитализаций (количество/пациент/год) [34]	2,1±2,8	2,9±6,7
Длительность госпитализаций [34]	16,6±27,9	21,8±36,0
Стоимость 1 койко-дня [35]	1 380,6 руб.	
Амбулаторная помощь		
Частота амбулаторного лечения [36]	1 раз в 30 дней	
Стоимость [35]	218,1 руб.	
Гемодиализ		
Частота гемодиализа [36]	Через день	
Стоимость одной процедуры [35, 37]	4 138,48 руб.	

Таблица 5

Частота и стоимость госпитализаций при развитии сердечно-сосудистых событий у больных ХПН

Событие	Частота (% пациентов в год)		Стоимость стационарного лечения одного случая (руб.) [42]
	Севеламер	Соли кальция	
Нестабильная стенокардия	5,33	8,00	177 572,12
Острый инфаркт миокарда	2,13	3,2	230 613,18
Мозговой инсульт	2,13	3,2	275 218,65
Аритмия сердца	1,07	1,60	9 526,00

ствительности для проверки устойчивости полученных результатов при моделировании к изменениям в таких ключевых параметрах, как частота летальности и затраты. Это было сделано путем изменения параметров по одному от 75 до 125 % от их исходных величин и последующего определения результатов.

Результаты

Основной сценарий. В основном сценарии была оценена стоимость каждой стратегии лечения — с севеламером и с кальцием. Расходы на лечение включали в себя: стоимость лечения основного заболевания (ХПН) — затраты на гемодиализ и периодические

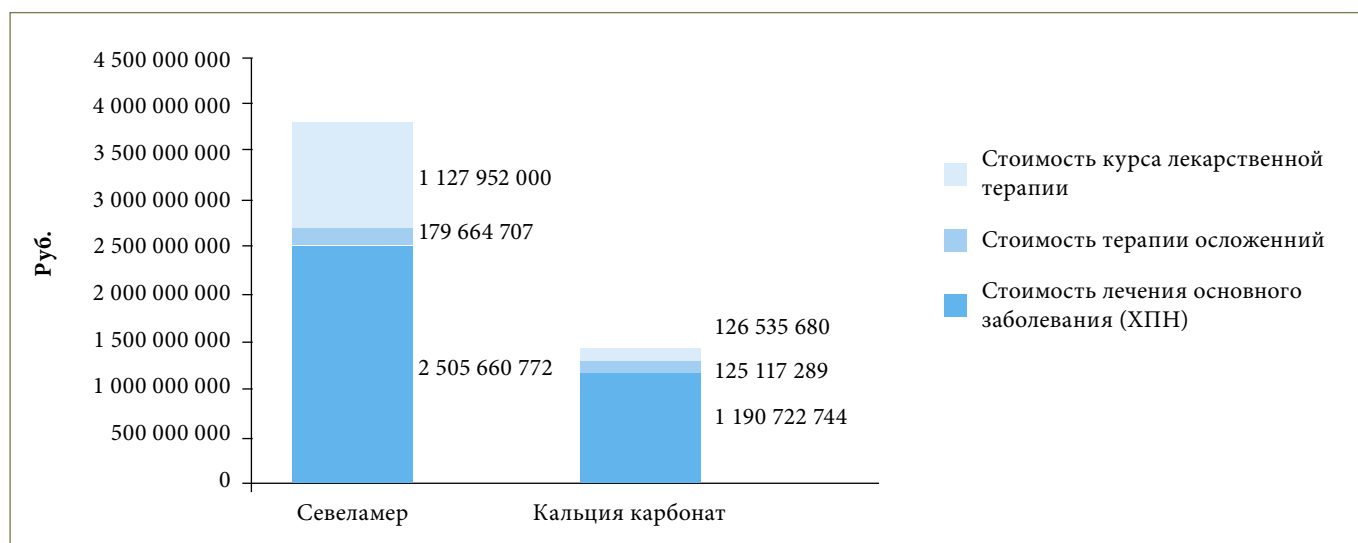


Рис. 3. Прямые затраты в группах, исчисленные на момент дожития с учетом большей продолжительности жизни в группе севеламера (на 1000 больных)

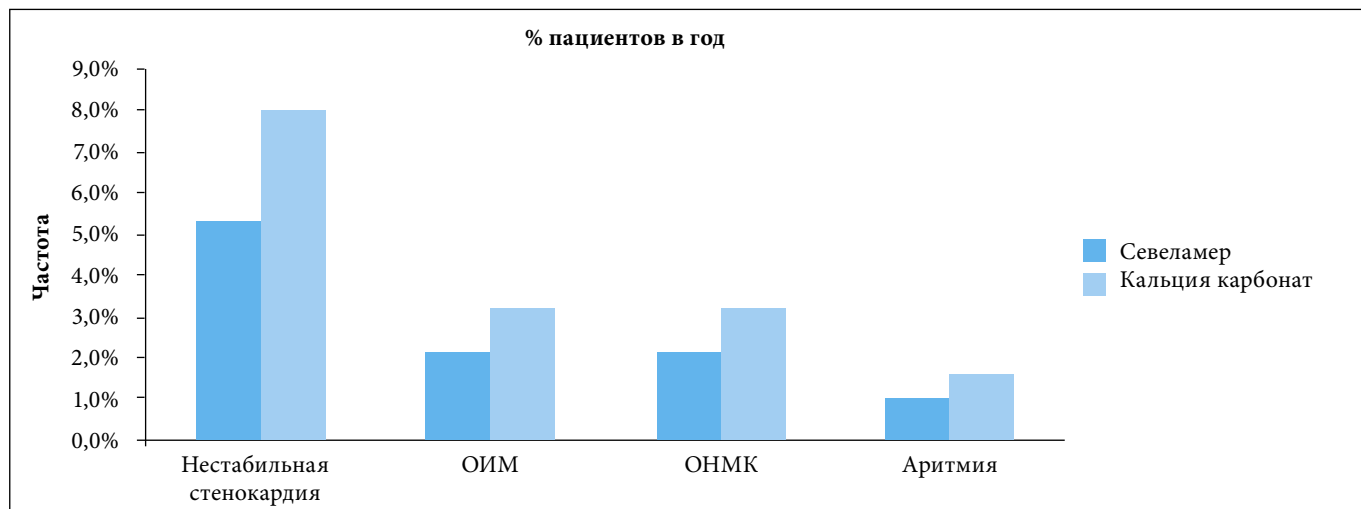


Рис. 4. Частота возникновения сердечно-сосудистых событий

госпитализации; стоимость ФСП; стоимость фармакотерапии осложнений гемодиализа (рис. 3).

Как видно из данных рис. 3, затраты на основное ЛС терапии при применении севеламера превысили затраты на основное ЛС терапии при использовании карбоната кальция и составили 1 127 952 000 руб. и 126 535 680 руб. соответственно, на всю группу сравнения за весь период моделирования (1000 пациентов за 15 лет). Сопоставлять результаты по группам достаточно сложно, поскольку общая выживаемость в группе кальция меньше, чем в группе севеламера, соответственно расходы в этой группе будут выше. С учетом продолжительности моделирования на 15 лет (с условием меньшего количества сохраненных жизней к концу 15-летнего периода моделирования) общие прямые затраты на 1000 пациентов при использовании севеламера составили 3 813 277 479 руб. Затраты при применении солей кальция составили 1 442 375 713 руб. в расчете на 1000 пациентов.

При этом следует отметить значительную разницу в частоте сердечно-сосудистых осложнений у больных (рис. 4). Тем не менее, в группе севеламера прямые затраты на лечение осложнений составили 179 664 707 руб. на 1000 пациентов за 15 лет, что на 30 % выше суммы на аналогичное лечение в группе кальция. Это связано с тем, что меньшее расчетное число пациентов умирает при терапии севеламером при одинаковом периоде моделирования для обеих групп.

Таким образом, при лечении 1000 пациентов увеличение суммарных прямых затрат, включающих затраты на препараты, терапию осложнений и лечение ХПН, в случае использования Севеламера составит 2 370 901 765 руб. на 15 лет, или 227 101 руб. в расчете на одного пациента в год.

В качестве критерия эффективности рассматривали количество лет общей выживаемости (ОВ), QALY, а также количество выполненных операций по трансплантации почки.

На рис. 5 приведены показатели эффективности для сравниваемых стратегий терапии.

Данные табл. 6. свидетельствуют о том, что средняя продолжительность жизни одного пациента выше в группе севеламера на 117 %, чем в группе карбоната кальция. Таким образом, для того чтобы увеличить продолжительность жизни одного пациента на 1,62 года при переходе с солей кальция на севеламер, необходимо дополнительно потратить 140 517 руб./пациент/год или 11 709 руб./пациент/мес. Эти затраты значительно ниже расчетного порога готовности общества платить (на 921 992 руб., или

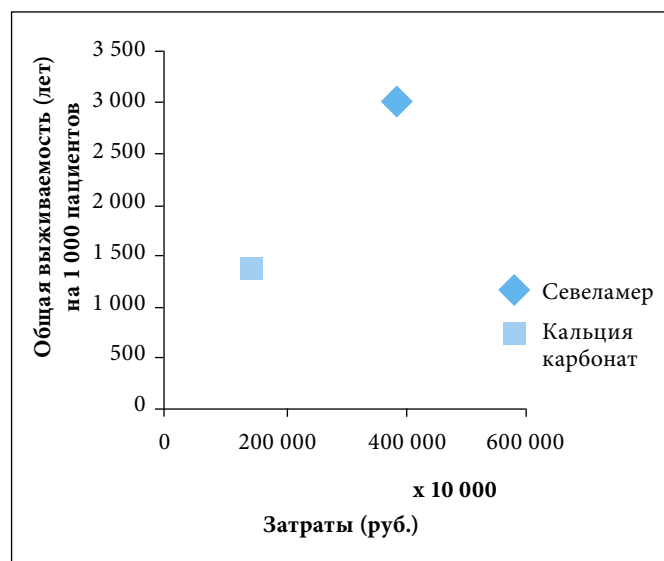


Рис. 5. Соотношение затрат и общей выживаемости в расчете на 1000 пациентов

Таблица 6

Соотношение суммарных затрат и общей выживаемости (из расчета на 1 пациента)

Медицинская технология	Прямые затраты, руб./год	Прирост, руб./год	Продолжительность жизни, лет	Изменение, лет	ICER, руб./лет
Севеламер	1 273 239	227 101	2,99	1,62	140 517
Соли кальция	1 046 138	—	1,38	—	—

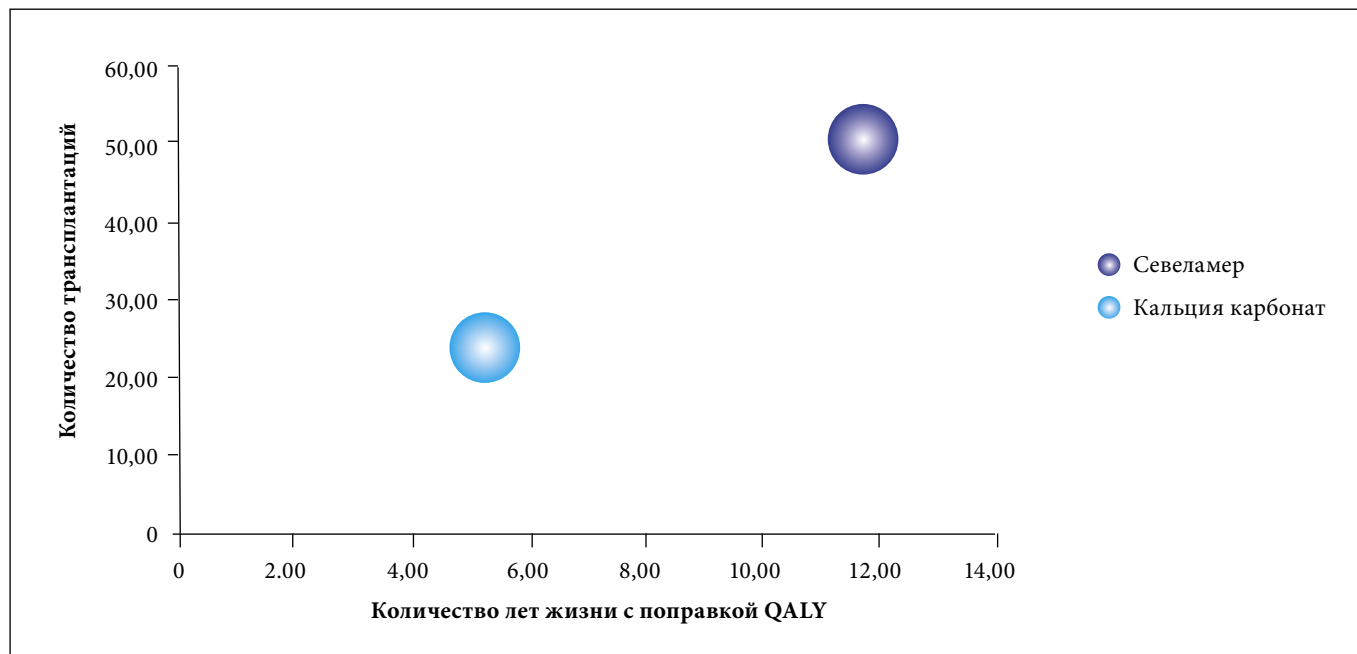


Рис. 6. Соотношение количества трансплантаций почки и QALY (на 1000 пациентов)

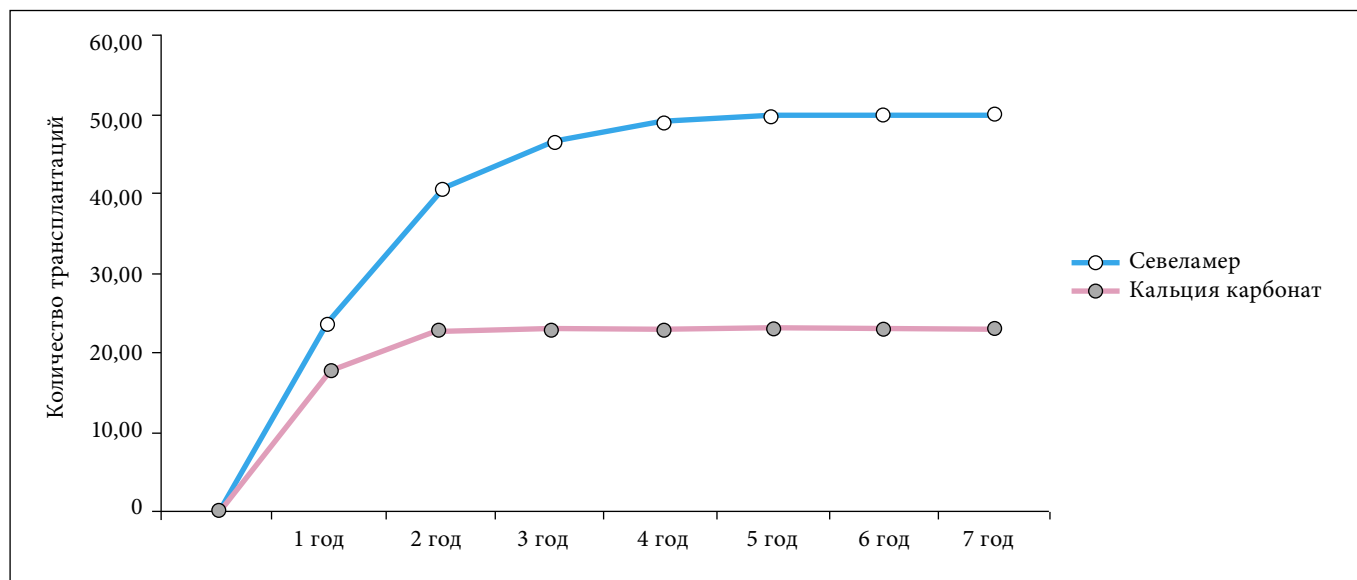


Рис. 7. Расчетная динамика количества трансплантаций по годам в группах

в 7,6 раза). Таким образом, применение севеламера является экономически выгодным, несмотря на то, что требует дополнительных затрат государственного (страхового) возмещения.

В группе севеламера количество трансплантаций и QALY выше на 117 и 123 % соответственно,

чем в группе кальция (рис. 6). Поскольку трансплантация почки для таких пациентов является мерой существенно продлевающей жизнь и улучшающей ее качество, крайне важным представляется оценка времени ожидания до необходимой трансплантации. В группе применения севеламера расчетное макси-

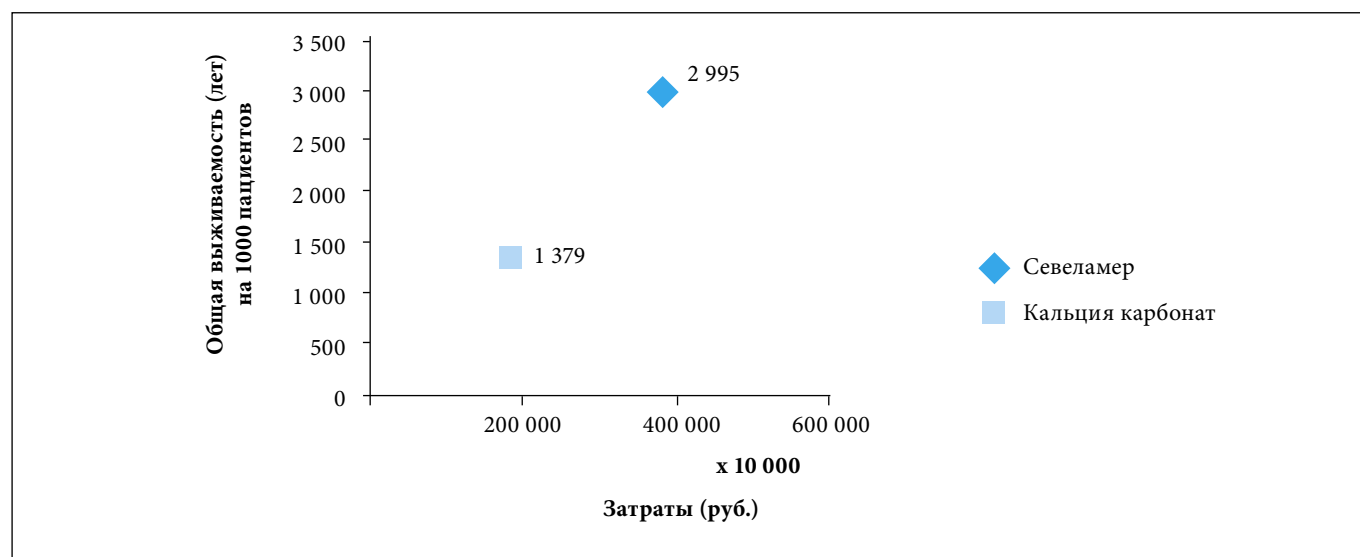


Рис. 8. Соотношение затрат и количества лет общей выживаемости в расчете на 1000 пациентов (при одинаковой стоимости препаратов)

Таблица 7

Расчет коэффициента ICER при отклонении частоты летальности и стоимости препаратов

Медицинская технология	Изменение параметра «летальность» в каждом цикле Маркова, %		ICER в меньшую сторону, руб.	ICER в большую сторону, руб.
Севеламер	-35	+35	1 389 237	1 576 857
Карбонат кальция	-35	+35	1 696 109	1 400 528
Медицинская технология	Изменение параметра «стоимости» в каждом цикле Маркова, %		ICER в меньшую сторону, руб.	ICER в большую сторону, руб.
Севеламер	-35	+35	1 222 710	1 711 249
Карбонат кальция	-35	+35	1 494 382	1 439 577

мальное число лет до трансплантации составило 15 лет, в группе солей кальция — только 5 лет (рис. 7).

Альтернативный сценарий. В альтернативном сценарии показатели эффективности сравниваемых стратегий лечения и стоимости были искусственно уравнены.

На рис. 8 представлены результаты сравнения эффективности стратегий лечения препаратом севеламер и карбонатом кальция при одинаковой стоимости.

При искусственно выровненной стоимости препаратов применение севеламера остается более эффективным, чем солей кальция. При этом суммарные прямые затраты на севеламер так же остаются выше.

Анализ чувствительности. Было проведено многократное одностороннее исследование чувствительности полученных результатов к изменению таких параметров как стоимость препаратов и вероятность

летального исхода. Сравнение коэффициентов ICER, рассчитанных при изменении параметров, представлено в табл. 7.

Одностороннее изменение параметров (стоимость препаратов, а также частота летальных исходов) не оказывает влияния на результаты, полученные в основном сценарии. Анализ чувствительности подтверждает результаты, полученные в основном сценарии: стратегия лечения севеламером являлась более эффективной, но при этом более затратной.

Таким образом, севеламер обеспечивает большую эффективность в сравнении с препаратами кальция, что выражается в увеличении общей выживаемости в среднем на 1,62 года для каждого пациента. Увеличение общей выживаемости в целевой группе пациентов является критическим параметром, поскольку определяет возможность проведения трансплантации почки, обеспечивая

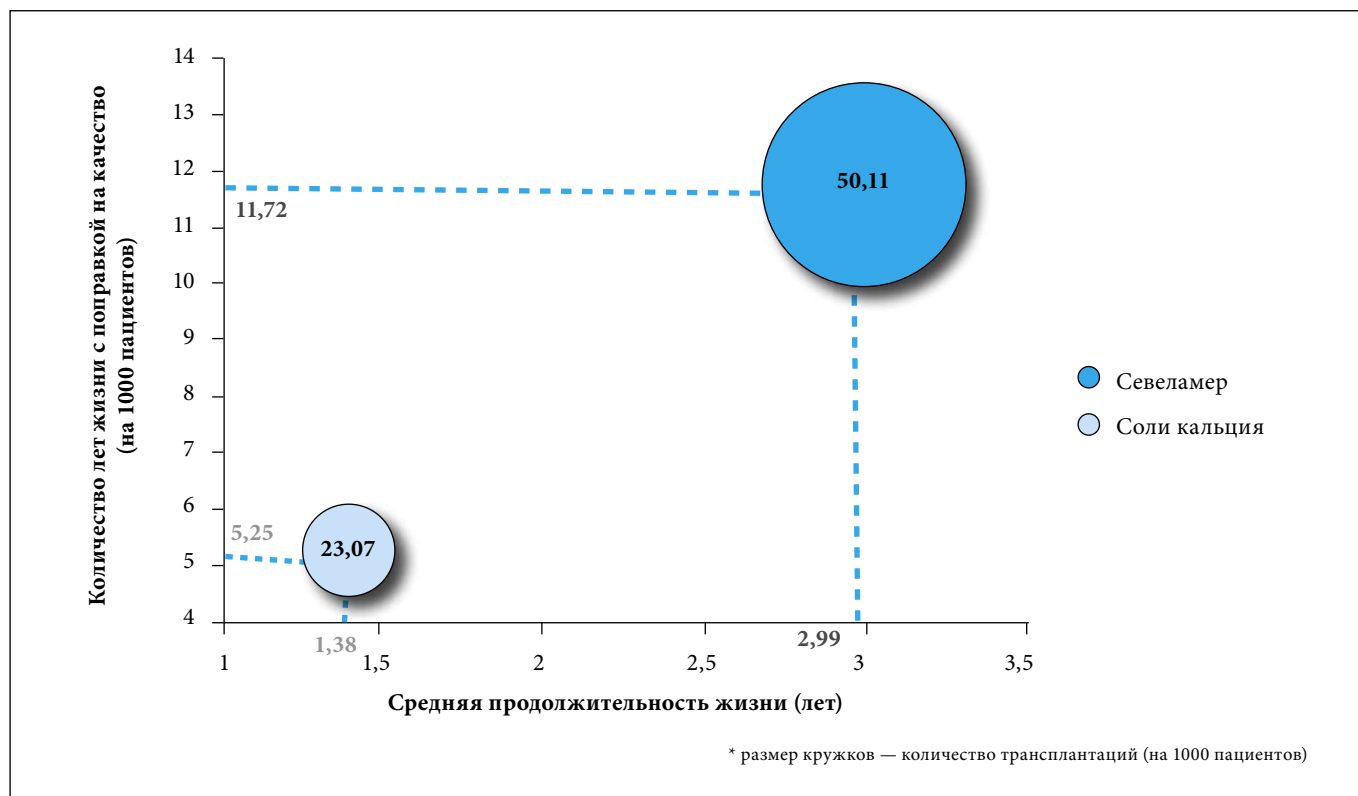


Рис. 9. Суммарные показатели эффективности по группам сравнения

тем самым существенное повышение качества жизни таких пациентов. В результате моделирования было так же показано, что при применении севеламера возможно увеличить количество трансплантаций.

Применение севеламера более затратно, по сравнению с кальцием на 22 %. Терапия севеламером по оценке числа НПР безопаснее, количество сердечно-сосудистых событий так же меньше, чем при использовании кальция. Применение севеламера делает возможным увеличение числа трансплантаций вдвое (на 117 %) при сохранении жизни и увеличении ее качества. При этом максимальное расчетное количество лет до трансплантации для одного пациента увеличилось на 10 лет по сравнению с препаратами кальция. Для того чтобы продлить жизнь пациента на 1,62 года при переходе с солей кальция на севеламер, необходимо дополнительно потратить 11 709 руб./мес. Эти затраты в течение года в 7,6 раз меньше порога готовности общества платить. Результаты альтернативного сценария и анализа чувствительности подтвердили результаты основного сценария. При этом с точки зрения чистой денежной выгоды применение севеламера становится более выгодным, чем применение кальция. Критерии

эффективности по группам сравнения приведены на рис. 9.

Анализ расходов при различных уровнях пересадки почки

Для определения сравнительных точек эффективности при использовании севеламера и препаратов кальция при различных целевых уровнях пересадок (5–25 %) сделано моделирование дожития в каждый год в течение 5-ти лет с учетом стоимости пересадки почки и последующей иммуносупрессивной терапии, направленной на предупреждение отторжения трансплантата [40, 41]. Исходя из стоимостных параметров пересадки почки, отраженных в нормативах высокотехнологичной медицинской помощи, в 808,5 тыс. руб./трансплантация и стоимости иммуносупрессивной терапии: лечение острого криза отторжения — 79,8 тыс. руб. и прием ЛС в течение года 175,1 тыс. руб./больной, общая сумма расходов на 1 трансплантацию составит 1 063 тыс. руб./трансплантация. Севеламер в сравнении с кальцием позволяет у большего количества больных осуществить жизнеспасующую пересадку почки, вследствие чего применение

Таблица 8

Сравнительные экономические параметры севеламера и препаратов кальция при ТХПН в зависимости от различного уровня трансплантации почки (в расчете на 100 больных за 5 лет)

Вероятность трансплантации (%)	Трансплантации (n)		Затраты на 1 трансплантацию (тыс. руб.)*		Затраты на 1 выжившего без трансплантации (тыс. руб.)**		Стоимость 1 сохраненной жизни (тыс. руб.)***		Разница в стоимости одной сохраненной жизни на севеламере в сравнении с кальцием (тыс. руб.)
	СЕВ	Са	СЕВ	Са	СЕВ	Са	СЕВ	Са	
5	24	18	2 311	2 063	1 262	1 021	2 054	2 091	- 37
10	38	30	2 309	2 062	1 260	1 017	2 211	2 255	- 43
15	49	40	2 308	2 062	1 257	1 014	2 352	2 424	- 71
20	56	46	2 308	2 063	1 255	1 011	2 476	2 566	- 89
25	61	50	2 308	2 063	1 253	1 008	2 596	2 676	- 79

Примечание: СЕВ — севеламер; Са — кальций; * — включают стоимость трансплантации, иммуносупрессивной терапии, осложнений ХПН и стоимость препарата; ** — включают стоимость препарата, осложнений ХПН; *** — включают средневзвешенные расходы на 1 больного из общей группы

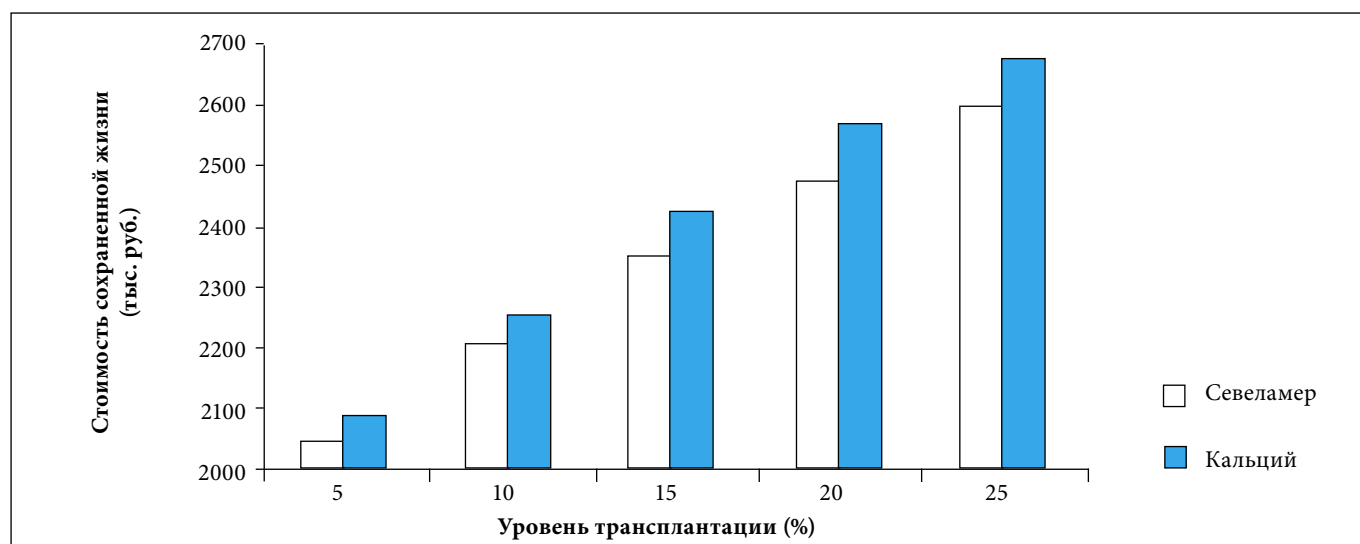


Рис. 10. Стоимость сохраненной жизни при различном уровне трансплантаций почки при ТХПН

севеламера становится более выгодным, чем кальция (табл. 8, рис. 10).

Выводы и рекомендации:

1) применение севеламера у пациентов с ХПН для коррекции гиперфосфатемии позволяет достигнуть повышения средней продолжительности жизни одного пациента на 1,62 года без трансплантации почки в сравнении с препаратами кальция;

2) необходимые дополнительные затраты при замене менее эффективных солей кальция на севеламер составляют всего 14 % от порога готовности общества платить, что оправданно, поскольку ожидаемые

экономические выгоды превосходят дополнительные затраты;

3) севеламер позволяет увеличить число трансплантаций почки на 117 % и количество добавленных лет качественной жизни на 123 % в сравнении с препаратами кальция;

4) в широком диапазоне доступности пересадок почки при ТХПН (от 5 до 25 %) применение севеламера является более экономически выгодным, чем использование кальция, поскольку стоимость сохраненной жизни при использовании севеламера меньше, чем кальция;

5) в виду экономической выгоды применения севеламера он может быть рекомендован к возме-

щению в государственных (страховых) программах комплексного лечения больных с ХПН.

Ограничения исследования

Для оценки эффективности использовали данные одного открытого исследования. Данные об эффективности были взяты из клинических

исследований, в которых наряду с гемодиализом и коррекцией гиперфосфатемии пациенты получали наилучшее поддерживающее лечение. Поддерживающая терапия в известной степени оказывает влияние на показатели общей выживаемости у таких пациентов. Определенные обоснованные предположения допущены при оценке QALY.

Литература

1. Sambuis C., Dugardin F., Barbier S. et al. Retrospective analysis of vascular complications in renal allograft after five years: single center study. *Prog Urol.* 2010;20 (1):40–48.
2. Nankivell B. J., Kuypers D. R. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. *Lancet.* 2011;378 (9800):1428–1437.
3. Tentori F., Blayney M. J., Albert J. M. et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2008;52:519–530.
4. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42: S1–201.
5. CKD-MBD Work Group. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009;113: S1–130.
6. Barreto F. C., de Oliveira R. A., Oliveira R. B., et al. Pharmacotherapy of chronic kidney disease and mineral bone disorder. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12 (17):2627–2640.
7. Mathewson A. M., Fouque D., Toft A. J. Dietary phosphate assessment in dialysis patients. *J Ren Nutr.* 2010;20:351–358.
8. Shutto Y., Shimada M., Kitajima M. et al. Lack of awareness among future medical professionals about the risk of consuming hidden phosphate-containing processed food and drinks. *PLoS One.* 2011;6 (12): e29105.
9. Spaia S. Phosphate binders: Sevelamer in the prevention and treatment of hyperphosphataemia in chronic renal failure. *Hippokratia* 2011;15 (Suppl. 1): 22–26.
10. Ellam T. J., Chico T. J. Phosphate: The new cholesterol? The role of the phosphate axis in non-uremic vascular disease. *Atherosclerosis* 2012; 220 (2):310–318.
11. Ossareh S. Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. Mechanisms and Clinical Implications. *IJKD* 2011;5:285–299.
12. London G. M., Guerin A. P., Marchais S. J. et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1731–1740.
13. Bessette R. W., Carter R. L. Relating illness complexity to reimbursement in CKD patient. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2011;4:121–130.
14. Goodman W. G., Goldin J., Kuizon B. D. et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2000;342:1478–1483.
15. Di Iorio B., Bellasi A., Russo D. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: A Randomized Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22241819>).
16. Davins M., Llagostera S., Jimenez R. et al. Aortofemoral bypass to bridge end-stage renal disease patients with severe iliac calcification to kidney transplantation. *Vascular.* 2009;17 (5):269–272.
17. Taylor M. J., Elgazzar H. A., Chaplin S. et al. An economic evaluation of sevelamer in patients new to dialysis. *Curr Med Res* 2008; 24 (2) 601–608.
18. Huybrechts K. F., Caro J., Wilson D. A. et al. Health and economic consequences of sevelamer use for hyperphosphatemia in patients on hemodialysis. *Value Health* 2005;8:549–561.
19. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Приказ № 163 от 27.05.2002. Отраслевой стандарт клинико-экономического исследования. Общие положения 91500.14.0001–2002.
20. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений. Ред. В.Б. Герасимов, А.Л. Хохлов, О.И. Карпов. — М.: Медицина, 2005. — 352 с.
21. Walley T., Naus Cox A., Boland A. Pharmacoeconomics — Elsevier Health Sciences, 2004. — 216 p.
22. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ//Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — 2011; 4 (1):7–13.
23. Сигитова О. Н. Хроническая болезнь почек и хроническая почечная недостаточность: современные подходы к терминологии, классификации и диагностике//Вестник современной клинической медицины. 2008; 1 (1): 87.
24. www.zakupki.gov.ru по состоянию на 1 декабря 2011 г.
25. Бюллетень для оптовых покупателей и поставщиков медикаментов «Фарминдекс». — 2012 (www.pharmindex.ru на 11 января 2012 г.).
26. Suki W. N. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients: results of a randomized clinical trial. *J Ren Nutr.* 2008; 18 (1):91–98.
27. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Литвиненко М. М. QALY: история, методология и будущее метода//Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — 2010; 3 (1):7–11.
28. Weinstein M. C., O'Brien B., Hornberger J. et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices — Modeling Studies. *Value Health.* 2003;6 (1):9–17.
29. Kaplan E. L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457–481.
30. Block G. A., Raggi P., Bellasi A. et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007; 71 (5):438–441.
31. Borzecki A. M., Lee A., Wang S. W. et al. Survival in end stage renal disease: calcium carbonate vs. sevelamer. *J Clin Pharm Ther.* 2007; 32 (6): 617–624.
32. Molnar-Varga M., Molnar M. Z., Szeifert L. et al. Health-related quality of life and clinical outcomes in kidney transplant recipients. *Amer J Kidney Dis* 2011; 58 (3): 444–452.

33. Министерство Здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Приказ № 150 от 13.03.2006. Стандарт медицинской помощи больным с хронической почечной недостаточностью.
34. Suki W.N., Zabaneh R., Cangiano J.L. *et al.* Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007; 72 (9):1130–1137.
35. Министерство Здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Постановление Правительства № 782 от 04.10.2010. Программа государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2011 г.
36. Комитет по здравоохранению Администрации г. Санкт-Петербурга. Распоряжение № 240-р от 04.05.2010. Об утверждении Порядка оказания специализированной медицинской помощи гражданам, нуждающимся в проведении заместительной почечной терапии.
37. Комитет по здравоохранению Администрации г. Санкт-Петербурга. Закон Санкт-Петербурга № 766–9 от 09.01.2011. Приложение № 4 е к Генеральному тарифному соглашению ОМС на 2011 г.
38. Ammirati A. L., Dalboni M. A., Cendoroglo M. *et al.* The progression and impact of vascular calcification in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2007; 27 (3): 340–346.
39. Jamal S. A., Fitchett D., Lok C. E. *et al.* The effects of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality among patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24 (10): 3168–3174.
40. Приказ Минздравсоцразвития России от 1 сентября 2011 г. № 1010 н «О порядке формирования и утверждении государственного задания на оказание в 2011 году высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета».
41. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Толкушин А. Г., Столяревич Е. С. Фармакоэкономические аспекты иммуносупрессивной терапии Сандиммуном Неоралом и генерическими препаратами циклоспорина при трансплантации почки//Нефрология и диализ. — 2007; 9 (4): 395–400.
42. Колбин А. С., Бисерова И. Н., Балыкина Ю. Е., Проскурин М. А., Татарский Б. А., Белоусов Д. Ю., Загородникова К. А. Социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в Российской Федерации//Клиническая фармакология и терапия. 2010; 19 (4):17–22.

Клинико-экономический анализ оригинального левофлоксацина при туберкулезе

Белоусов Д. Ю.¹, Гучев И. А.²

¹ — Центр фармакоэкономических исследований, Москва

² — Терапевтическое отделение ФГУ «421 Военный госпиталь МВО» МО РФ, Смоленск

Туберкулез представляет сегодня одну из самых серьезных мировых проблем вследствие высокой распространенности, несмотря на интенсивные меры профилактики и лечения. Во многом очередную волну заболевания поднимает распространяющаяся ВИЧ-инфекция, при которой туберкулез является практически 100 %-ной оппортунистической инфекцией. По оценкам ВОЗ ежегодно заболевает туберкулезом не менее 8 млн человек, а 2 млн человек умирает от этой болезни, он лидирует среди всех инфекционных заболеваний по параметру смертности [1]. Российская Федерация включена в число 22 стран, несущих наибольшее бремя заболевания, поскольку при относительно невысоком показателе заболеваемости (77,4 чел. на 100 тыс. населения) абсолютное число больных велико и по оценкам 2010 г. составляет 109 904 чел., а всего на диспансерном учете стоят более четверти миллиона человек (табл. 1) [2]. Наиболее тяжелая ситуация в Уральском, Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. Именно поэтому предпринимаются неординарные меры для уменьшения прессинга заболевания, в том числе, финансовые, направленные на повышение его выявления, качества лечения и реабилитации больных туберкулезом. В федеральном бюджете на 2012 год и плановый период 2013 и 2014 годов на мероприятия по борьбе с туберкулезом определено 2,822 млрд руб., в том числе 2,22 млрд руб на лекарственные препараты [3].

Особую проблему представляет лекарственно-устойчивый туберкулез, обусловленный резистентностью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам (ПТП). Из-за отсутствия эффекта у таких больных фаза бактериовыделения затягивается, а окружающие подвергаются высокому риску заражения, даже в случае напряженного противотуберкулезного иммунитета. По данным

Центрального НИИ туберкулеза РАМН, у каждого второго пациента с впервые выявленным туберкулезом легких из мокроты выделяли резистентные микобактерии, при этом в одной трети случаев неэффективными были сразу 3 противотуберкулезных препарата [4]. При хроническом течении заболевания резистентность микобактерий определяется у 90 % больных.

По классификации ВОЗ выделяют следующие виды резистентности возбудителя туберкулеза [5]:

- монорезистентные штаммы (к одному ПТП);
- полирезистентные штаммы (к 2 и более ПТП, за исключением сочетания изониазид — рифампицин);
- множественно лекарственно-резистентные (как минимум, к сочетанию изониазид — рифампицин).

Формирование приобретенной резистентности к ПТП — главная причина неэффективной химиотерапии, что существенным образом сказывается на выборе режимов фармакотерапии и отражает их многообразие. Рецидивы туберкулеза легких в подавляющем большинстве случаев обусловлены резистентностью микобактерий к ПТП, нередко формирование хронических и неизлечимых форм и летальных исходов [6]. Кроме того, у таких больных имеет место более частое присоединение неспецифической патогенной бронхолегочной инфекции, что значительно утяжеляет клиническую картину, требует дополнительного назначения антибиотиков, ухудшает переносимость лечения и не гарантирует благоприятного прогноза на выздоровление, особенно у молодых и пожилых больных [7]. Поэтому рационально применять антибиотики, обладающие одновременно активностью в отношении возбудителя туберкулеза, в том числе и резистентных, и наиболее часто присоединяющихся к процессу неспецифи-

Таблица 1

Заболееваемость и контингенты больных активным туберкулезом с впервые установленным диагнозом в Российской Федерации

Субъекты Федерации	Число больных							
	всего				в том числе дети (0—17 лет) включительно			
	абсолютные числа		на 100 000 населения		абсолютные числа		на 100 000 населения	
	2009	2010	2009	2010	2009	2010	2009	2010
Российская Федерация	117227	109904	82.6	77.4	262718	253555	185.1	178.7
Центральный федеральный округ	22456	20576	60.5	55.4	43503	41030	117.2	110.5
Северо-Западный федеральный округ	8500	7750	63.2	57.7	17185	16031	127.9	119.3
Южный федеральный округ	10771	10607	78.5	77.3	29912	28644	218.1	208.9
Северо-Кавказский федеральный округ	5659	5198	61.4	56.2	19123	18047	206.6	195.0
Приволжский федеральный округ	22946	21146	76.1	70.2	49599	47829	164.7	158.9
Уральский федеральный округ	12068	11894	98.4	96.9	27485	27305	223.8	222.4
Сибирский федеральный округ	25247	23738	129.1	121.4	56197	55033	287.3	281.3
Дальневосточный федеральный округ	9568	8979	148.3	139.4	19668	19588	305.4	304.1

ческих возбудителей. К таким препаратам относятся фторхинолоны последнего поколения, эффективно дополняющие комбинации ПТП узконаправленного действия [8].

Основным достоинством фторхинолонов является иной механизм воздействия на микобактерии, чем у традиционных ПТП, что обеспечивает бактерицидный эффект, в том числе и на резистентные штаммы. Фторхинолоны ингибируют хромосомную и плазмидную ДНК-гиразу, фермента, ответственного за стабильность пространственной структуры микробной ДНК, что вызывает деспирализацию ДНК микробной клетки и ведет к гибели бактерии. Эффект распространяется как на вне-, так и внутриклеточно локализованные формы возбудителя.

Среди фторхинолонов особое место занимает левофлоксацин — левовращающий изомер офлоксацина. Левофлоксацин позиционируется как препарат выбора для второй группы препаратов, в которой и представлены фторхинолоны [9]. Важным свойством левофлоксацина является в два раза большая активность в отношении микобактерий и лучшая переносимость в сравнении с офлоксацином [10]. Кроме

того, большой объем распределения в организме, высокий уровень пенетрации в различные ткани (легочную, мышечную, печеночную и др.) делает его одним из препаратов эффективного выбора при туберкулезе, в том числе и при параканкрозной пневмонии. Особое внимание в связи с длительным лечением мультирезистентного туберкулеза уделяется вопросам переносимости лекарственной терапии. В сравнении с офлоксацином, левофлоксацин значительно реже оказывает негативное действие на систему органов пищеварения, мышцы и ЦНС, в сравнении с моксифлоксацином — на ЦНС и кожу [11]. Эффективность левофлоксацина при мультирезистентном туберкулезе, оцененная более чем за 6 летний период постоянного наблюдения у больных с тяжелым распадом легочной ткани, составляет не менее 78 % [12].

В отечественной практике левофлоксацин при множественно устойчивом туберкулезе в сравнении с другими режимами химиотерапии был изучен в Центральном НИИ туберкулеза РАМН [13]. В одной из групп больных (группа 1, n = 40 чел.) активным легочным туберкулезом с бактериовыделением в качестве средств для лечения лекар-

ственно-устойчивого варианта болезни применялись левофлоксацин (Таваник, Санофи Винтроп Индустрия, Франция) в дозе 500 мг в сутки, амикацин из расчета 16 мг/кг/сутки, пипразинамид 25 мг/кг/сутки, этамбутол — 20 мг/кг/сутки, протионамид — 10 мг/кг на протяжении 6 месяцев. В группе 2 (40 чел.), сопоставимой с группой 1 по демографическим, клиническим характеристикам больные вместо левофлоксацина и амикацина получали капреомицин из расчета 16 мг/кг и циклосерин по 10 мг/кг/сутки. Остальные компоненты лечения были такими же, как в группе 1, одинаковыми были также их дозировки. Использованные амикацин, капреомицин, циклосерин, пипразинамид, этамбутол и протионамид были различных производителей.

Эффективность лечения проанализирована по прекращению бактериовыделения методом микроскопии и посева мокроты на питательные среды через 3 и 6 мес., а также по динамике инфильтративных и деструктивных изменений в легких через 6 мес. интенсивной фазы химиотерапии. К концу шестого месяца химиотерапии закрытие каверн в легких было у большего количества больных в группе 1, чем в группе 2 (у 17 из 40 больных и у 9 из 40 больных соответственно, $p < 0,05$). Прекращение бактериовыделения было отмечено у 95 % больных группы 1, где применялся левофлоксацин, в сравнении с 77,5 % больных из группы 2, прекративших выделять микобактерии через 6 мес. (табл. 2). Обращает на себя внимание, что уже через 3 мес. в группе 1 было значительно большее количество больных без бактериовыделения, чем в группе 2 (в 2 раза). Средняя продолжительность госпитализации до получения положительного результата в группе 1 (с левофлоксацином) была $3,7 \pm 1,2$ мес., в группе 2 — $4,6 \pm 1,5$ мес. Немаловажно, что у больных группы 1 при лечении в динамике сбора мокроты и определения чувствительности микобактерий формирования вторичной лекарственной устойчивости к левофлоксацину не выявлено. Снижение абсолют-

ного риска (ARR) сохранения бактериовыделения через 6 мес. при применении режима 1 (с левофлоксацином) по сравнению с режимом 2 составило 17,5 %, а относительного (RRR) — 18,4 %. Те же параметры, оцененные на более раннем этапе — через 3 мес. терапии — показывают AAR 37,5 %, а RRR 51,7 %. Отношение шансов (OR) при 95 %-ном уровне достоверности составило 0,18 (доверительный интервал 0,03—0,90), что подтверждает существенно большую эффективность режима 1 перед режимом 2 через 6 мес.

Существенных различий в частоте нежелательных лекарственных реакций (клинически и лабораторно) по группам не выявлено — в группе 1 такие реакции были у 22 чел., в группе 2 — у 21 чел. Основные нежелательные эффекты — головные боли, нарушения сна и аппетита, тошнота, боли в животе, повышение уровня трансаминаз — с примерно равной частотой встречались как в той, так и в другой группе.

Сравнительный фармакоэкономический анализ упрощен за счет того, что расходы на общие для двух групп препараты — пипразинамид, протионамид и этамбутол — могут не приниматься во внимание. Поэтому оценка произведена для комбинации левофлоксацин + амикацин для группы 1 в сравнении с комбинацией капреомицин + циклосерин для группы 2 (табл. 3).

Для расчетов стоимости Таваника взята максимальная цена упаковки таблеток, покрытых пленочной оболочкой, по 500 мг № 5 в аптечной сети с использованием калькулятора на ЖНВЛП с учетом всех надбавок по г. Москва [14]. Поскольку амикацин, капреомицин и циклосерин производятся различными фармацевтическими компаниями, произведено определение средневзвешенной цены за упаковку также с использованием этого калькулятора. Далее был произведен расчет стоимости дня лечения по группам, с добавлением средней стоимости госпитализации из расчета 1 360,8 руб. за койко-день [15]. В результате вычислений ока-

Таблица 2

Частота и сроки прекращения бактериовыделения по результатам микроскопии мокроты

Группа	Количество больных (%)	Сроки прекращения бактериовыделения (месяцы от начала химиотерапии)		Количество больных, у которых сохранено бактериовыделение через 6 мес. (%)
		3	6	
Группа 1	40 (100 %)	29 (72,5 %)*	9 (22,5 %)	2 (5,0 %)*
Группа 2	40 (100 %)	14 (35,0 %)	17 (42,5 %)	9 (22,5 %)

Примечание. * $p < 0,05$ между группами 1 и 2

Таблица 3

**Сравнительный фармакоэкономический анализ различных режимов химиотерапии
лекарственно-устойчивого туберкулеза легких**

Параметр	Режим 1 (левофлоксацин + амикацин)	Режим 2 (капреомицин + циклосерин)
Дозировки (в сутки)	Левифлоксацин — 500 мг Амикацин — 16 мг/кг (1 г в сутки)	Капреомицин — 16 мг/кг Циклосерин — 10 мг/кг
Стоимость единицы (руб.)	Таваник 500 мг № 5—727,72 Амикацин 1,0—89,2	Капреомицин 1,0—712 Циклосерин 250 мг № 100—5 940
Стоимость лечения (руб./сутки)	Таваник — 145,54 Амикацин — 89,2 Всего — 234,7	Капреомицин — 712 Циклосерин — 237,6 Всего — 949,6
Разница в стоимости (руб./сутки)		+ 714,9
Стоимость лечения в течение 6 мес. (тыс. руб./больной)	21,12	85,46
Средняя длительность госпитализации (дней/больной)	111	138
Стоимость госпитализации (тыс. руб./больной)	153,2	190,5
Стоимость лечения и госпитализации (тыс. руб./больной)	174,32	275,96
Стоимость-эффект (тыс. руб.)	183,49	356,07
Стоимость эффективного лечения в течение 6 мес. (тыс. руб. на 100 больных)*	2006	6623
Стоимость неэффективного лечения в течение 6 мес. (тыс. руб. на 100 больных)*	105,6	1922
Эффективность затрат (коэффициент)*	18,9	3,4
Параметр NNT	1	5,7

Примечание. * — без затрат на госпитализацию

залось, что режим 2 стоит дороже режима 1 почти в 1,6 раза. К тому же режим 1 с использованием левофлоксацина достоверно эффективнее режима 2, поэтому произведен подсчет показателя «стоимость/эффективность» по формуле:

CER = прямые затраты/эффективность, где

CER — показатель «стоимость/эффективность» (cost-effective ratio);

прямые затраты — стоимость лекарственных препаратов на 6 мес. на 100 больных;

эффективность — количество больных (в %), у которых прекратилось бактериовыделение после 6 мес. фармакотерапии.

Показатель CER лучше при использовании режима с левофлоксацином, чем режима без него, почти

вдвое. Таким образом, большей эффективности при лекарственно-устойчивом туберкулезе легких можно достичь меньшими затратами, используя левофлоксацин в сочетании с амикацином, в сравнении с режимом капреомицин + циклосерин. Эффективность затрат, определенная как отношение стоимости фармакотерапии у тех, у кого бактериовыделение закончилось через 6 мес., к стоимости таковой у тех, у кого подобный эффект отсутствовал, выше при режиме 1. Как показывает анализ, оба режима являются экономически эффективными с точки зрения вложений в здоровье. Тем не менее, вследствие более высокой эффективности режима с левофлоксацином, экономическая отдача при использовании режима 1 выше, чем режима 2.

Определение параметра NNT (Number Needed to Treat), интерпретируемого как количество больных, которое надо пролечить режимом 2, чтобы получить

такой же результат по прекращению бактериовыделения у одного больного на режиме 1, произведено по формуле:

$$NNT = 1/AAR, \text{ где}$$

AAR — уменьшение абсолютного риска при сравнении режима 1 с режимом 2

Параметр NNT для режима 2 через 6 мес. в 5,7 раз выше, чем для режима 1, а это означает, что расчетная эффективность режима с левофлоксацином значительно выше, чем режима без него, что влияет на прогнозные экономические значения, разница в которых становится еще более заметной в пользу режима с левофлоксацином.

Еще одним немаловажным аргументом в пользу включения левофлоксацина в схемы лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких следует считать обнаружение у таких больных неспецифической бронхо-легочной инфекции почти в трети случаев, особенно у больных с ВИЧ [16]. Большинство таких неспецифических патогенов чувствительно к левофлоксацину, что делает возможным эффективное лечение, как туберкулеза, так и сопровождающих его неспецифических инфекционных процессов. Опасения, что широкое применение левофлоксацина при внебольничной пневмонии в эпидемически неблагоприятных по туберкулезу очагах может привести к формированию устойчивости микобактерий к этому фторхинолону, не находят своего подтверждения [17].

Фторхинолоны, в первую очередь левофлоксацин, также могут использоваться в индивидуальных режимах химиотерапии у больных туберкулезом легких с сопутствующими заболеваниями, при которых некоторые основные ПТП не показаны. Так, например, у больных с патологией печени в остром периоде заболевания не показан рифампицин, тогда как фторхинолоны не имеют противопоказаний. Это касается также больных с ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом, сопутствующими заболеваниями нервной и сердечно-сосудистой системы, больных с наркоманией и алкоголизмом, а также больных пожилого и старческого возраста, у которых применение изониазида вызывает большое число нежелательных реакций [18]. В современных эпидемиологических условиях при значительном росте первичной лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза и утяжелении клинических форм впервые выявленного туберкулеза легких в Российской Федерации ре-

жим химиотерапии с фторхинолонами (IIb режим согласно Приказа МЗ РФ № 109 от 21 марта 2003 г.) должен являться основным стандартным режимом у впервые выявленных и больных с рецидивом заболевания, до получения данных микробиологического исследования лекарственной чувствительности [19]. Основная роль в эффективности IIb режима по Приказу МЗ отводится именно фторхинолонам и их синергидным действием с другими ПТП, в то время как режим I по Приказу МЗ, при котором предусматривается применение только старых ПТП, постепенно теряет свою эффективность в нашей стране, даже у больных с чувствительными формами микобактерий. Эксперты предупреждают, что применение режима I (без фторхинолонов) может нанести урон и так непростой эпидемиологической ситуации и привести к распространению неизлечимых форм туберкулеза [20].

Внутривенная форма левофлоксацина используется в схемах ступенчатой (вначале парентерально, затем — внутрь) антибактериальной терапии ослабленных больных в комплексных схемах лечения туберкулеза, в том числе и лекарственно-устойчивого.

Заключение

Левофлоксацин (Таваник) является важным компонентом комплексного лечения туберкулеза легких, в том числе лекарственно-устойчивого, поскольку обеспечивает подавление бактериовыделения у большинства больных.

Применение левофлоксацина совместно с амикацином в комплексных схемах терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза легких имеет клинические и экономические преимущества перед капреомицином и циклосерином.

Включение левофлоксацина в современные схемы лечения туберкулеза дает отчетливый экономический эффект по сравнению с традиционными препаратами, поскольку обеспечение более надежной эрадикации, а, следовательно, прерывание цепочки передачи инфекции, потенциально дает существенную социально-экономическую отдачу.

Ограничения

Клинико-экономическая экспертиза проведения для оригинального левофлоксацина (Таваник) и не может быть автоматически перенесена на его воспроизведенные копии.

Литература

1. Перельман М. И. Туберкулез в Российской Федерации. — Лекарственный менеджмент во фтизиатрии. — М.: РЦ Фармединфо. — 2009. — 240 с.
2. Социально значимые заболевания населения России в 2010 году (статистические материалы) — МЗ и СР РФ, 2011 <http://ru58.fmbaros.ru/2504/news/item/5018> по состоянию на 21.02.2012)
3. <http://www.minzdravsoc.ru/health/prevention/37> по состоянию на 21.02.2012
4. Мишин В. Ю. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких//Мед вестник. — 2003. — № 15. — С. 10
5. World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: 2010 global report on surveillance and response. Geneva: World Health Organization, 2010.
6. Lee J., Lim H. J., Cho Y. J. *et al.* Recurrence after successful treatment among patients with multidrug-resistant tuberculosis//Int J Tuberc Lung Dis. 2011; 15 (10):1331—1333.
7. Schaaf H. S., Collins A., Bekker A., Davies P. D. Tuberculosis at extremes of age//Respirology. 2010;15 (5):747—763.
8. Pranger A. D., Alffenaar J. W., Aarnoutse R. E. Fluoroquinolones, the cornerstone of treatment of drug-resistant tuberculosis: a pharmacokinetic and pharmacodynamic approach//Curr Pharm Des. 2011;17 (27):2900—2930.
9. Caminero J. A., Sotgiu G., Zumla A., Migliori G. B. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis//Lancet Infect Dis. 2010;10 (9):621—629.
10. Levofloxacin//Tuberculosis. — 2008;88 (2) 119—121.
11. Tomé A. M., Filipe A. Quinolones: review of psychiatric and neurological adverse reactions//Drug Saf. — 2011;34 (6):465—488.
12. Lee J., Lee C. H., Kim D. K. *et al.* Retrospective comparison of levofloxacin and moxifloxacin on multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes//Korean J Intern Med. 2011;26 (2):153—159.
13. Мишин В. Ю., Пунга В. В., Белоусов Ю. Б., Белоусов Д. Ю. Клинико-экономическая оценка лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких//Качественная клиническая практика. — 2004; 3:39—52.
14. <http://www.pharmvestnik.ru/calculator.html> по состоянию на 29 февраля 2012 г.
15. Министерство Здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Постановление Правительства № 782 от 04.10.2010. Программа государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2011 г.
16. Pérez C., García P., Calvo M. *et al.* Etiology of pneumonia in Chilean HIV-infected adult patients//Rev Chilena Infectol. 2011;28 (4):343—348.
17. Shen G. H., Tsao T. C., Kao S. J. *et al.* Does empirical treatment of community-acquired pneumonia with fluoroquinolones delay tuberculosis treatment and result in fluoroquinolone resistance in Mycobacterium tuberculosis? Controversies and solutions//Int J Antimicrob Agents. 2012;39 (3):201—205.
18. Мишин В. Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких. М.: МИА, 2007, 248 с.
19. Мишин В. Ю. Оптимизация лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких на основе принципов доказательной медицины//Consilium Medicum. 2008;10 (3): 20—25.
20. Мишин В. Ю., Мякишева Т. В., Мишина А. В. Эффективность различных методов введения противотуберкулезных препаратов во Пб режиме химиотерапии у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с позиций медицины доказательств//Практическая медицина. 2011;51:63—67.

Гефитиниб для лечения немелкоклеточного рака лёгкого: анализ экономической эффективности во второй линии терапии

Белоусов Д. Ю.¹, Поддубная И. В.², Афанасьева Е. В.¹, Белоусов Ю. Б.³

¹ — Центр фармакоэкономических исследований, Москва

² — Кафедра онкологии Российской медицинской академии последипломного образования Минздравсоцразвития РФ на базе Российского онкологического научного центра им. академика Н. Н. Блохина РАМН, Москва

³ — Кафедра клинической фармакологии Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова, Москва

ВВЕДЕНИЕ

Рак лёгкого — наиболее распространённое в мировой популяции злокачественное новообразование. С начала XX века заболеваемость населения раком лёгкого выросла в несколько десятков раз. Особенно выражен её рост в индустриально развитых странах. В структуре заболеваемости населения злокачественными новообразованиями (ЗНО) трахеи, бронхов, лёгкого занимает 4,3% [2]. Мужчины болеют значительно чаще, чем женщины [1].

Распространённость ЗНО трахеи, бронхов, лёгкого в России в 2010 г. составила 85,2 больных на 100 тыс. населения [2].

Абсолютное число больных с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО трахеи, бронхов, лёгкого в России в 2010 г. составила 51 955 человека [2]. Выявлены при профилактических осмотрах — 19,8% [2].

Доля больных, состоявших на учёте в онкологических учреждениях России 5 лет и более с момента установления диагноза ЗНО трахеи, бронхов, лёгкого, от числа состоявших на учёте на конец 2010 г. составила 3,2% [2].

Находились под наблюдением со ЗНО трахеи, бронхов, лёгкого на конец 2010 года — 120 940 чел. (85,2 на 100 тыс. населения) [2].

Доля больных, состоявших на учёте в онкологических учреждениях России 5 лет и более с момента установления диагноза ЗНО трахеи, бронхов, лёгкого, от числа состоявших на учёте на конец 2009 г. 37,8% [2].

Индекс накопления контингента больных со ЗНО трахеи, бронхов, лёгкого в 2010 г. составил 2,3 [2].

Удельный вес больных с диагнозом, подтверждённым морфологически, от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО трахеи, бронхов, лёгкого в России в 2010 г. составил 63%, что показывает недостаточное качество специализированной помощи [2].

Удельный вес больных с I–II стадией опухолевого процесса от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО трахеи, бронхов, лёгкого в России в 2010 г. — 26,5% [2].

Удельный вес больных с III стадией опухолевого процесса от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО трахеи, бронхов, лёгкого в России в 2010 г. — 32,1% [2].

Удельный вес больных с запущенными стадиями опухолевого процесса (IV стадия) от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО трахеи, бронхов, лёгкого в России в 2010 г. — 37% [2].

Летальность больных в течение года с момента установления диагноза ЗНО трахеи, бронхов, лёгкого в России в 2010 г. — 54,2% [2]. Общая летальность — 28,6% [2].

Пока остаётся низким удельный вес больных, закончивших радикальное лечение при ЗНО трахеи, бронхов, лёгкого в России в 2010 г. [2]:

- абсолютное число 12 940 человек (на 100 вновь выявленных — 24,9%; с III–IV стадией — у 42,5%);

- из них:
 - всего с применением хирургического метода — 84,4%;
 - только хирургическое лечение — 47,8%;
 - комбинированное хирургическое / комплексное лечение — 36,5%;
 - всего с применением лучевого метода — 14,5%;
 - лучевой метод — 7,3%;
 - химиолучевой метод — 7,2%;
 - всего с применением лекарственного метода — 8,3%;
 - только лекарственный метод — 1,1%.

Немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ) является самой распространённой формой рака лёгкого, составляя около 80% от всех случаев [3]. Основным фактором риска для рака лёгкого остаётся курение, составляя 85–90% от всех случаев [4]. Принимая во внимание тяжесть заболевания и его поздний диагноз во многих случаях, лечение в основном заключается в попытках контроля заболевания и продления жизни, а не излечения самого заболевания. Средняя продолжительность жизни у пациентов, получающих активное поддерживающее лечение, составляет 4–5 месяцев, но может достигать 7–9 месяцев у пациентов, получающих химиотерапию [5].

В соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации онкологов России [1], полихимиотерапия НМРЛ на поздней стадии должна состоять из комбинации одного препарата третьего поколения (доцетаксел, гемцитабин, паклитаксел или винорелбин) и препарата, содержащего платину. Пациенту может быть назначен карбоплатин или цисплатин, в зависимости от их токсичности, эффективности и удобства применения.

В исследовании INTEREST (исследование выживаемости и эффективности при лечении НМРЛ препаратом Иресса, в сравнении с препаратом Таксотер) сравнивали два терапевтических режима: Ирессу (гефитиниб) — таблетированный препарат и доцетаксел (Таксотер®) — химиотерапевтический препарат, вводимый внутривенно, у больных с местно-распространённым или метастатическим НМРЛ, ранее получавших химиотерапию, содержащую производные платины. В общей сложности 1446 пациентов приняли участие в исследовании в 149 центрах в 24 странах мира. Основными целями INTEREST являлись:

1) подтверждение не меньшей эффективности препарата гефитиниб в сравнении с препаратом доцетаксел в отношении общей выживаемости (ОВ);

2) сравнение медианы времени до возникновения прогрессирования заболевания при назначении гефитиниба и доцетаксела.

В исследовании пациенты получали лечение гефитинибом или доцетакселом до момента прогрессирования заболевания, достижения неприемлемого уровня токсичности либо других специфических критериев. Гефитиниб продемонстрировал эффективность сравнимую с доцетакселом по показателю ОВ (отношение рисков (ОР) = 1,02, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,905–1,150) [6].

Более того, результаты исследования показали аналогичный уровень выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) при приёме гефитиниба и доцетаксела (ОР=1,04, 95% ДИ 0,93–1,18) [6], лучшую переносимость гефитиниба, а также клинически значимое улучшение качества жизни, связанного со здоровьем (Health-Related Quality of Life / HRQoL) у большего количества пациентов, принимающих гефитиниб, в сравнении с пациентами, принимающими доцетаксел. Полученные результаты подтверждают безопасность и эффективность применения гефитиниба.

В данной статье подробно представлен анализ эффективности затрат (Cost-Effectiveness Analysis / СЕА-анализ) гефитиниба и доцетаксела с точки зрения оказания медицинской помощи в России, с использованием информации о препаратах, назначенных пациентам в исследовании INTEREST.

МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обзор методологии

Была разработана экономическая модель для оценки показателя эффективности затрат (Cost-Effectiveness Ratio / CER) гефитиниба в лечении пациентов с НМРЛ, основанная на информации, полученной о препаратах в ходе исследования INTEREST.

Аналитический горизонт модели составляет 3 года, что считается достаточным для охвата времени жизни большинства пациентов с НМРЛ, при этом различия результатов лечения были выражены в форме добавленных лет качественной жизни (Quality Adjusted Life Years / QALY).

Анализ представляет собой разработанную аналитическую Марковскую модель принятия решений, структура которой представлена на рис. 1.

Выживаемость больных была изучена с целью прогнозирования времени возникновения прогрессирования заболевания и времени наступления смерти. Данные были использованы для оценки ве-

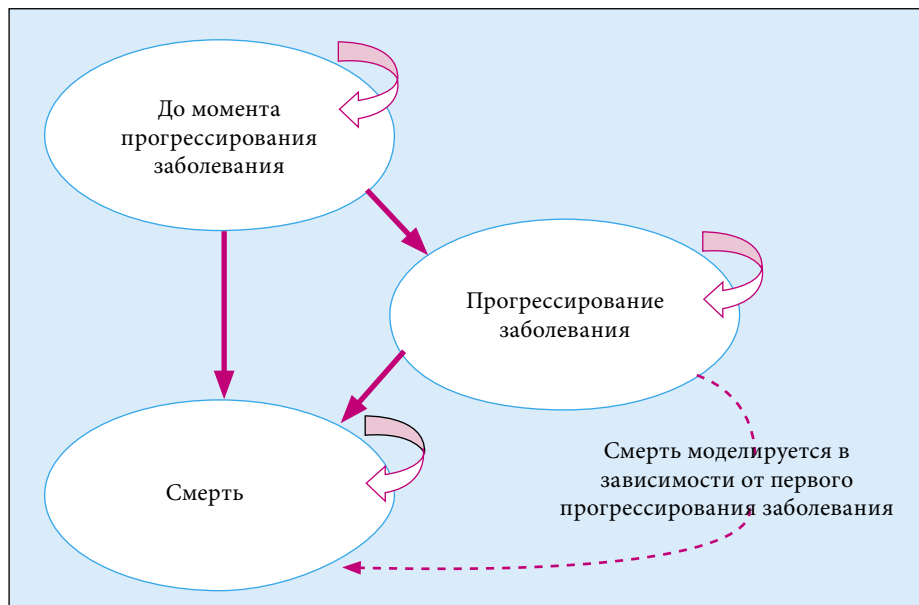


Рис. 1. Схема структуры модели Маркова по оценке эффективности затрат

роятности нахождения пациентов в 3-х взаимно исключающих состояниях: смерть, продолжение жизни с прогрессированием заболевания, продолжение жизни без прогрессирования заболевания.

Частота возникновения серьёзных нежелательных явлений (СНЯ) была оценена в соответствии с количеством данных явлений, возникших в каждой группе лечения в период лечения (в период, когда не было прогрессирования заболевания и пациенты продолжали приём препаратов). Были оценены затраты и влияние СНЯ на качество жизни, связанное со здоровьем. Вероятность перехода оценивалась в зависимости от группы лечения и изначальных (при рандомизации) характеристик пациентов.

Модель Маркова, представленная на рис. 1, включает:

- время (длительность цикла);
- необходимость оценки первоначального общего состояния здоровья до состояния после прогрессирования заболевания;
- затраты и степени снижения общего состояния здоровья по причине СНЯ;
- данные по использованию медицинских и немедицинских ресурсов.

Подавляющее большинство пациентов наблюдались в исследовании INTEREST до момента их смерти, в то время как небольшое количество больных через 33 месяца оставались в живых. Поэтому, для оценки выживаемости вне периода времени, установленного исследованием, экстраполяционный метод не применялся.

Исследование INTEREST: сравнение доцетаксела и гефитиниба

Исследование INTEREST являлось двойным слепым, рандомизированным, контролируемым, сравнительным исследованием гефитиниба и доцетаксела с участием пациентов с диагнозом НМРЛ. Популяция исследования включала пациентов с местно-распространённым или метастатическим НМРЛ, ранее получавших химиотерапию, содержащую препараты производные платины, у которых было зарегистрировано прогрессирование заболевания. Такие пациенты считались кандидатами на получение

последующей химиотерапии доцетакселом. В исследовании представлены данные по клиническим случаям в разных группах лечения в период до 3-х лет. Подробная информация по дизайну исследования и клиническим результатам представлена исследователем *Douillard J-Y. и соавт.* [6]. В общей сложности 1446 пациентов были рандомизированы в группы приёма гефитиниба (250 мг, один раз в день в таблетированной форме для приёма внутрь, $n=733$) или доцетаксела (75 мг/м², каждые 3 недели, внутривенно в течение 1 часа, $n=733$) в 149 исследовательских центрах в 24 странах мира. Оценка исходов производилась каждые три недели, и включала: смерть, прогрессирование заболевания, качество жизни, безопасность и переносимость.

Оценка выживаемости без прогрессирования заболевания

Соотношения выживаемости были скорректированы в зависимости от информации по препаратам, которые пациенты получали в ходе исследования INTEREST для оценки рисков в каждом цикле лечения пациентов, страдающих прогрессированием заболевания. В анализе исследования *Douillard J-Y. и соавт.* [6] в соответствии с протоколом были использованы модели пропорциональных рисков Кокса с предварительно установленными ковариатами.

Оценка общей выживаемости

Функции выживаемости также были подобраны для индивидуальных данных по препаратам, которые

пациенты получали в ходе исследования INTEREST, для оценки риска смерти (табл. 1).

Таблица 1

Результаты модели Маркова

Модель Маркова			Дисконт — 3,5%	
Препарат	ГБП	ГПП	Добавленные годы жизни	
Доцетаксел	0,3315	0,613	0,944	0,918
Гефитиниб	0,3179	0,608	0,926	0,900

Примечания. ГБП — годы без прогрессирования; ГПП — годы после прогрессирования

Оценка частоты возникновения нежелательных явлений

Модель включает в себя частоту возникновения нежелательных явлений (НЯ). Список потенциальных НЯ, включаемых в модель, был составлен на основе их степени тяжести (III или IV) и частоты возникновения 1% или более у пациентов из какой-либо группы исследования, в соответствии с отчётом по клиническому исследованию (табл. 2, рис. 2).

Следует обратить внимание на то, что в исследование была включена частота возникновения НЯ до и после постановки диагноза прогрессирующего заболевания (т.е. после прекращения лечения). В данную модель включены только те НЯ, которые возникли до прогрессирования заболевания и во время, когда пациенты продолжали принимать препарат.

Время воздействия исследуемых препаратов

Среднее количество дней воздействия препарата показано в табл. 3.

Затраты на лечение, мониторинг и введение препарата

Стоимости препаратов сравнения были взяты из последнего издания предельных оптовых цен из списка ЖНВЛП от 28.12.2011 г. по региону Москва, имеющегося на момент проведения анализа. В анализе применяется действующий список оптовых цен, без скидки [21].

Таблица 2

Список нежелательных явлений

Нежелательные явления	Количество пациентов		Общее кол-во явлений		% пациентов, испытывающих СНЯ	
	ДОЦ	ГЕФ	ДОЦ	ГЕФ	ДОЦ	ГЕФ
Нейтропения	405	15	405	15	56,6	2,1
Алоpecia	246	15	247	15	34,4	2,1
Фебрильная нейтропения	70	0	82	0	9,8	0,0
Одышка	50	35	54	35	7,0	4,8
Астенические нарушения	55	19	60	20	7,7	2,6

Примечание. ДОЦ — доцетаксел; ГЕФ — гефитиниб

Мы включили в наш экономический анализ НЯ, возникающие с частотой $\geq 5\%$. Усталость, астения, дискомфорт и крайняя слабость были объединены в группу под названием «астенические нарушения» (т.е. мы группируем усталость как симптом астенических нарушений или астении). Несмотря на отдельный случай возникновения лейкопении, описанный в отчёте по клиническому исследованию, она не была включена в анализ во избежание совпадения с нейтропенией.

В модель в данном отчёте были включены лишь следующие НЯ с указанием затрат и оценкой общего состояния здоровья: нейтропения, алоpecia, фебрильная нейтропения, астенические нарушения, одышка.

Таблица 3

Воздействие исследуемых препаратов

Препарат	Среднее кол-во дней на пациента
Доцетаксел	86,7
Гефитиниб	114,8

Учитывались затраты на лечение в расчёте стоимости курса приёма препарата:

- доцетаксел — 21-дневный цикл лечения в средней терапевтической дозе 75 мг/м²;
- гефитиниб — 1 таблетка в сутки в дозе 250 мг;
- вышеперечисленные циклы были умножены на среднее количество дней воздействия лекарства (табл. 3).

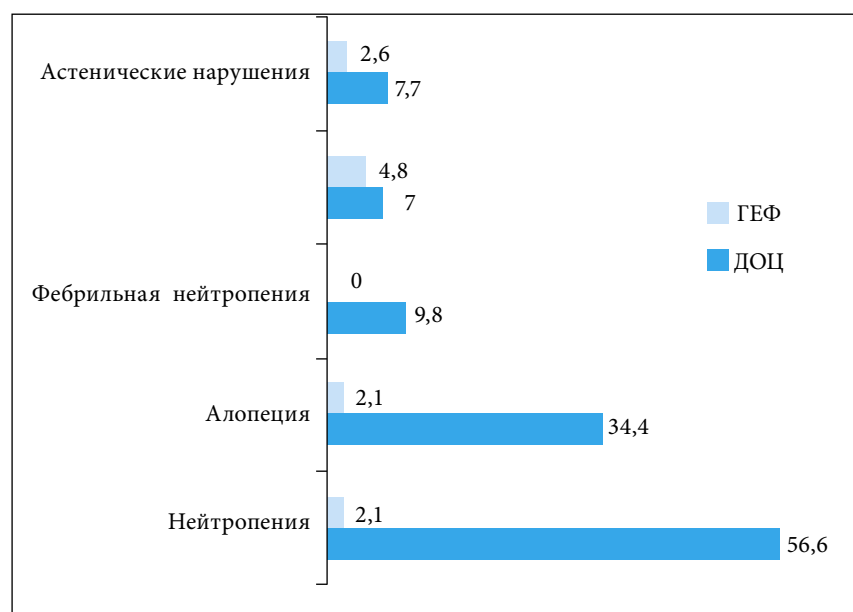


Рис. 2. Нежелательные явления (% пациентов, испытывающих неблагоприятные явления)

Количество флаконов доцетаксела для внутривенной химиотерапии было рассчитано с использованием предполагаемой площади поверхности тела $1,75 \text{ м}^2$, кроме того было рассчитано комбинированное использование больших и маленьких флаконов, с предпочтительным использованием больших флаконов. Предполагается, что введение доцетаксела будет проходить во время амбулаторного визита. Цена, указанная в прейскуранте московских клиник на проведение химиотерапии включала все затраты, связанные с клиническим обследованием больного с целью постановки диагноза. Для расчёта данного значения было использовано количество приёмов пациента у врача. Фактически, данное значение может быть ниже истинной стоимости, поскольку некоторым пациентам может потребоваться госпитализация.

Стоимость визита к онкологу, внутривенного введения химиотерапевтических средств была взята из Прейскуранта на оказание медицинских услуг клиник 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова за 2011 г. [8].

Пациентам может потребоваться помощь в транспортировке до места проведения химиотерапии и обратно. В данной модели данная стоимость транспортных услуг определялась один раз в 21 день, пока пациенты продолжали лечение в группе доцетаксела.

Мониторинг при приёме гефитиниба следует проводить каждые 4 недели. Мы предположили, что

пациентам в группе гефитиниба в данной модели требуются стандартные визиты к врачу, без учёта транспортных расходов, т.к. препарат хорошо переносится пациентами.

По причине значительной неопределённости, мы сделали допущение, что все пациенты получают паллиативную помощь до момента смерти. Была использована единовременная стоимость лечения обречённых больных, включая возможное время нахождения в хосписе или уход соответствующего специалиста (сиделки). Среднесуточная стоимость сиделки 1 300 руб. была взята из предложений по г. Москве. Среднее количество дней получения подобного ухода обречённым больным были взяты из исследования *Clegg A. и соавт.* [9].

Для расчёта затрат на лечение случаев одышки мы взяли стоимость приёма пульмонолога — 600 руб. Ле-

чение алопеции включало цену искусственного парика — 1500 руб. Стоимость лечения случаев астенических нарушений была взята условно — 2000 руб. и ниже истинных значений, т.к. расчёт стоимости лечения анемии эритропоэтинами, астении — психостимуляторами, а депрессии — антидепрессантами, требует проведения проспективного фармакоэпидемиологического исследования.

Общая стоимость лечения случая фебрильной нейтропии 102 297 руб. была взята из фармакоэкономического анализа *Серпик В. Г. и соавт.* без учёта стоимости гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) [10]. В модели рассматривалась группа пациентов с параметрами, предполагающими протекание тяжёлой формы фебрильной нейтропии, требующей 8-дневной госпитализации. В связи с отсутствием государственного стандарта оказания медицинской помощи пациентам с фебрильной нейтропией, расчёт стоимости её лечения был осуществлён на основе принятых в России руководств и рекомендаций (табл. 4 и 5) [11–14].

Согласно исследованию *Серпик В. Г. и соавт.* [10], мы предположили, что только 20% всех пациентов будут получать Г-КСФ в качестве лечения. Поэтому, стоимость данного лечения (20% $\times$ 102 297 руб. рублей) была прибавлена к стоимости мониторинга и введения препарата в первом цикле лечения. Применение значения 20% для анализа всех пациентов,

Таблица 4

Расчёт стоимости обследования и лечения больных с фебрильной нейтропенией

Наименование медицинской услуги	Частота предоставления	Среднее количество	Стоимость услуги, руб.	Затраты, руб.
Осмотр врача	1	8	70	560
Установка венозного катетера	1	2	1000	2000
Микробиологическое исследование крови	1	2	8000	16000
Микробиологическое исследование мочи	0,05	2	2000	200
Компьютерная томография лёгких	1	1	3500	3500
Биохимический анализ крови	1	2	2000	4000
Общий анализ мочи	1	2	240	480
Пребывание в стационаре, дней	1	8	3000	24000
Клинический анализ крови	1	8	500	4000
Соотношение лейкоцитов в крови	1	8	200	1600
Серологические реакции на различные инфекции, вирусы	1	2	1000	2000
Рентген грудной клетки	1	2	1000	2000
Внутривенное введение лекарственных средств	1	15	400	6000
Итого:				66340

Таблица 5

Расчёт стоимости фармакотерапии больных с фебрильной нейтропенией без учёта Г-КСФ

Международное непатентованное наименование	Частота назначения	Курсовая доза	Стоимость единицы действующего вещества, руб.	Затраты, руб.
Цефепим	0,5	42	353,11	7415,31
Флуконазол	0,5	3200	0,285066667	456,10
Натрий хлорид	1	3000	0,050425	151,27
Декстроза	1	3000	0,067	201,00
Амфотерицин В	0,15	560,0256	9,3734	787,40
Цефоперазон+ [Сульбактам]	0,5	64	368,64	11796,48
Меропенем	0,2	24	1429,41	6861,16
Ганцикловир	0,1	7000,32	2,75812	1930,77
Ацикловир	0,6	8000	0,003515	16,87
Иммуноглобулин человека нормальный	0,1	21000,96	2,710976	5693,30
Амикацин	1	12600,576	0,04626	582,90
Клемастин	0,5	16	7,0635	56,50
Лоратадин	0,5	40	0,4104	8,20
Итого:				35957,30

в отличие от применения значения только для анализа пациентов с фебрильной нейтропенией, означает отсутствие возрастающей эффективности различных методов лечения. Данный консервативный подход был применён в нашем анализе во избежание потенциального смещения.

Обзор анализируемых стоимостей представлен в табл. 6, а схема затрат в табл. 7.

Качество жизни

Наша оценка качества жизни (в форме индекса оценки общего состояния здоровья) в основном базируется на исследовании *Tabberer и соавт.* [16]. Данное исследование было использовано с изменениями для учёта среднего, не нулевого, показателя визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) смертельного исхода EQ-5D. В более поздних отчётах эти данные

Таблица 6

Стоимости, используемые в анализе

Название	Стоимость, руб.	Пояснения. Допущения [Источник]
Таксотер (доцетаксел), Авентис Фарма, 20 мг, 0.61 мл — флакон с растворителем	10 391,29 руб.	Оптовая цена ЖНЛВП [8]
Таксотер (доцетаксел), Авентис Фарма, 80 мг, 2.36 мл — флакон с растворителем	39 275,90 руб.	Оптовая цена ЖНЛВП [8]
Иресса (гефитиниб) таб. № 30 АстраЗенека ЮК	79 215,95 руб.	Оптовая цена ЖНЛВП [8]
Проведение внутривенной химиотерапии	1 500 руб.	За 1 процедуру [13]
Приём врача онколога повторный	500 руб.	За 1 визит [13]
Транспортные расходы	120 руб.	Одна поездка в 2 конца
Паллиативная помощь	1 300 руб.	Допущение. Сиделка средняя стоимость в сут.
Нейтропения	600 руб.	Клинический анализ крови, лейкоцитарная формула [13]
Алоpecia	1 500 руб.	Стоимость искусственного парика [15]
Фебрильная нейтропения без учёта стоимости Г-КСФ	102 297 руб.	Расчёт по рекомендациям [10]
Г-КСФ из расчёта на один случай фебрильной нейтропении	25 865 руб.	Грасальва (филграстим) 6 инъекций на курс [10]
Одышка	600 руб.	Первичный приём врача пульмонолога [13]
Астенические нарушения	2000 руб.	Стоимость взята условно и значительно ниже от истины. Психостимулятор + эритропоэтин + антидепрессант.

Примечание. Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

Таблица 7

Схема затрат

Виды затрат	Значение	Пояснения. Допущения. [Источник]
% случаев лечения фебрильной нейтропении с помощью Г-КСФ	20%	Допущение. Мнение экспертов
Таксотер (доцетаксел) Авентис Фарма 80 мг, 2.36 мл — флакон с растворителем	1	Допущение, основанное на площади поверхности тела (ППТ) 1,75 м ²
Таксотер (доцетаксел) Авентис Фарма 20 мг, 0.61 мл — флакон с растворителем	3	Допущение, основанное на ППТ 1,75 м ²
Среднее кол-во дней лечения обречённых больных (сиделка или хоспис)	8,06	Исследование Clegg A. и авт. (2001 г.) [9]
Мониторинг (химиотерапия амбулаторно)	1	Мониторинг и в/в введение препарата
Транспортные расходы	1	Допущение
Мониторинг (пероральный приём и в/в введение)	1	Допущение

были заменены показателями общего состояния здоровья, специфичными для доцетаксела, взятыми из исследования *Pectasides D. и соавт.* химиотерапии костных метастазов [17].

Показатели общего состояния здоровья, необходимые для данной модели, включают стабильное заболевание с понижающим коэффициентом каждого из указанных состояний, относительно стабильного заболевания без проведения лечения: для способов введения (внутривенное введение, пероральное при-

менение) и неблагоприятных явлений (нейтропения, алоpecia, фебрильная нейтропения, одышка и астенические нарушения).

Гефитиниб является препаратом для перорального применения. Следовательно, к нему применима схема ослабления состояний при пероральном применении препарата, в то время как к доцетакселу применим понижающий коэффициент при внутривенном применении препарата. Данные показатели состояний были взяты из исследования, проведён-

Таблица 8

Значения общего состояния здоровья

Показатели	Среднее значение (95% ДИ)	[Источник]
Стабильное течение заболевания без лечения	0,378	[14]
Понижающий коэффициент:		
Прогрессирование	0,284	[14]
Пероральное лечение	0,014	[14]
Внутривенное лечение	0,042	[14]
Нейтропения	0,160	[14]
Фебрильная нейтропения	0,311	[14]
Алоpecia [†]	0,045	[8]
Астенические нарушения [†]	0,0735	[8]
Одышка ^{††}	0,050	[6]
QALY (дисконтирование — 3,5%)		
Доцетаксел	0,152	
Гефитиниб	0,167	

Примечание. [†] — рассчитано относительно нейтропении; ^{††} — рассчитано относительно стабильного течения заболевания без лечения; QALY — добавленные годы качественной жизни

ного *Tabberer и соавт.* [16], и применены для характеристики нежелательных явлений, при этом аналогичные понижающие коэффициенты не наблюдаются в двух опубликованных исследованиях общего состояния здоровья при раке лёгкого: *Nafees и соавт.* [18] или *Doyle и соавт.* [19].

Относительно алопции, одышки и астенических состояний (слабость, усталость) в данной модели были применены следующие замены с использованием исследований *Nafees и соавт.* [18] и *Doyle и соавт.* [19], в отсутствии значений для данных явлений из исследования *Tabberer и соавт.* [16]. Значения алопции и одышки взяты из исследования *Nafees и соавт.* [18], в то время как значения астении взяты из исследования *Doyle и соавт.* [19].

Значения общего состояния здоровья при каждом состоянии представлены в табл. 8, которые основаны на исследовании *Tabberer и соавт.* [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты анализа, представленные ниже, были получены с учётом следующих условий и допущений:

- временной горизонт анализа составляет 3 года;
- дисконтирование составляет 3,5% в год по LY, QALY, стоимости (затратам);

- исключение нежелательных явлений, возникающих у менее 5% участников исследования;
- Г-КСФ для лечения фебрильной нейтропении применяется у 20% пациентов;
- отношение рисков для гефитиниба (ВБП: 1,04; ОВ: 1,02) и доцетаксела (ВБП: 1,00; ОВ: 1,00);
- максимальный период перорального применения гефитиниба составляет 3 года, тогда как максимальное число курсов доцетакселем равно 12;
- стоимость лекарственных препаратов определена в соответствии с действующим списком предельных оптовых отпускных цен из ЖНВЛП;
- деление или дальнейшее применение флаконов с доцетакселем запрещено;
- для пациентов, получающих внутривенную и пероральную терапию, затраты на медицинское наблюдение, включающие обследование и транспортные расходы на посещение клиники, различны.

Для каждой схемы терапии представлены результаты по индексу QALY относительно затрат на 1 пациента, включая дисконтирование. QALY рассчитывался с учётом применения препаратов пациентами в стабильном состоянии, вида терапии (внутривенная — доцетаксел или пероральная — гефитиниб), частоты возникновения нежелательных явлений и длительности прогрессирования болезни.

Таблица 9

Результаты применения доцетаксела на 1 больного

Показатели	Количество	Стоимость	Итого
Режим дозирования ($75 \text{ мг/м}^2 = 1,75 \text{ м}^2/\text{чел}$) мг в 1 терапевтической дозе	131,25 мг	—	—
Среднее кол-во дней воздействия препарата	86,7	—	—
Таксотер (доцетаксел), Авентис Фарма, 20 мг, 0.61 мл — флакон с растворителем	12,39	10 391,29р.	128 703,55р.
Таксотер (доцетаксел), Авентис Фарма, 80 мг, 2.36 мл — флакон с растворителем	4,13	39 275,90р.	162 153,36р.
Еженедельный контроль (анализ крови)	12,39	600р.	7 431,43р.
Проведение в/в химиотерапии, каждые 21 день, внутривенно в течение 1 часа	4,13	1 500р.	6 192,86р.
Приём врача онколога повторный, каждые 21 день	4,13	500р.	2 064,29р.
Транспортные расходы, каждые 21 день	4,13	120р.	495,43р.
Среднее кол-во дней лечения обречённых больных (сиделка или хоспис)	8,06	1 300р.	10 478,00р.
ИТОГО:			317 518,91р.

Дисконтированные результаты и структура затрат на применение доцетаксела показаны в табл. 10 и рис. 2.

Таблица 10

Структура затрат на лечение доцетакселом в среднем на 1 пациента

Затраты	Сумма	Дисконт 3 года — 3,5% в год
Препарат	297 049,76р.	266 938р.
Мониторинг и введение	9 495,71р.	8 533р.
Транспорт	495,43р.	445р.
Паллиативная помощь	10 478,00р.	9 416р.
ИТОГО:	317 518,91р.	285 333р.



Рис. 2. Распределение затрат на лечение доцетакселом

Расчёт стоимости терапии доцетакселом

В таблице 9 показан расчёт стоимости терапии доцетакселом.

Расчёт стоимости терапии гефитинибом

В табл. 11 показан расчёт стоимости терапии гефитинибом.

Дисконтированные результаты и структура затрат на применение доцетаксела показаны в табл. 12 и рис. 3.

Расчёт стоимости терапии нежелательных явлений на доцетаксел и гефитиниб

В табл. 13 показаны результаты расчётов затрат на лечение нежелательных лекарственных явлений, возникших в ходе приёма препаратов доцетаксел и гефитиниб.

Таблица 11

Результаты применения гефитиниба на 1 больного

Показатели	Количество	Стоимость	Итого
Режим дозирования (250 мг 1 раз в день, перорально) мг в 1 терапевтической дозе	250 мг	—	—
Среднее кол-во дней воздействия препарата	114,8	—	—
Иресса (гефитиниб) таб. № 30 АстраЗенека ЮК, 1 таб. в день (стоимость за 1 таблетку)	114,8	2 641р.	303 133р.
Ежемесячный контроль (анализ крови)	4,10	600р.	2 460р.
Приём врача онколога повторный, каждый месяц	4,10	500р.	2 050р.
Среднее кол-во дней лечения обречённых больных (сиделка или хоспис)	8,06	1 300р.	10 478р.
ИТОГО:			318 121р.

Таблица 12

Структура затрат на лечение гефитинибом в среднем на 1 пациента

Затраты	Сумма	Дисконт 3 года — 3,5% в год
Препарат	303 133р.	272 405р.
Мониторинг и введение	4 510р.	4 053р.
Паллиативная помощь	10 478р.	9 416р.
ИТОГО:	318 121р.	285 874р.

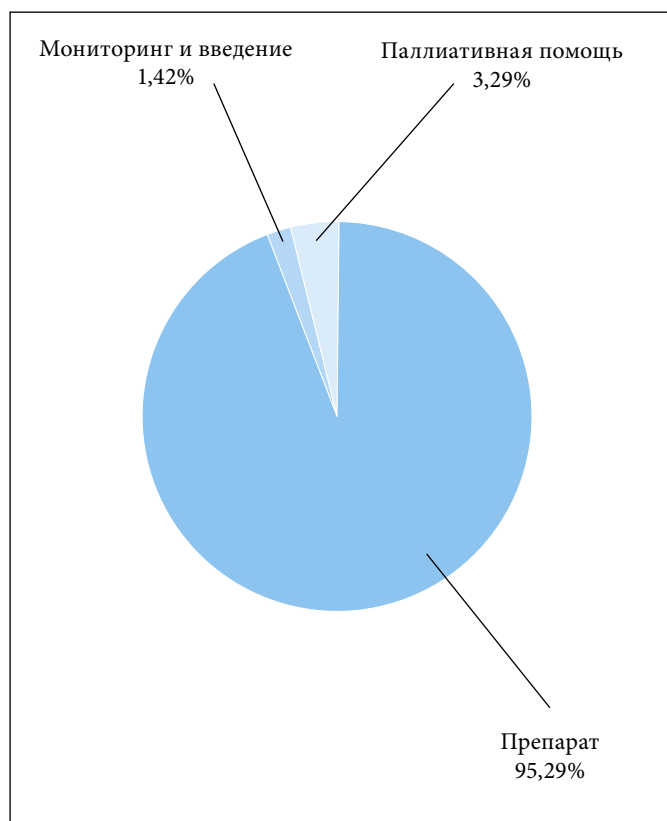


Рис. 3. Распределение затрат на лечение гефитинибом

Расчёт стоимости общих затрат на доцетаксел и гефитиниб

Общие затраты на пациента включают стоимость лекарственных препаратов, врачебного наблюдения, лечения нежелательных явлений и медицинской помощи после прогрессирования болезни (табл. 14 и рис. 4).

Расчёт показателей эффективности затрат (CER) на доцетаксел и гефитиниб

Зная значения индексов QALY по доцетакселу и гефитинибу (табл. 8), а также общие затраты (табл. 14) можно рассчитать показатель эффективности затрат (CER) (табл. 15).

Таким образом, гефитиниб показал наименьший показатель эффективности затрат $\Delta = 241\,946$ руб., что на 12,38% меньше по сравнению с доцетакселом за 1 добавленный год качественной жизни.

Анализ чувствительности

Для проведения анализа чувствительности мы сделали допущение о равном показателе индекса QALY для гефитиниба, как у доцетаксела — 0,152. Полученные результаты рассчитаны в табл. 16.

Таким образом, анализ чувствительности подтвердил полученные результаты: гефитиниб доминирует по показателю эффективности затрат на 1 добавленных год жизни.

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

- При терапии гефитинибом индекс QALY выше вследствие меньшего количества нежелательных явлений и отсутствия внутривенных инъекций.
- Общие затраты, связанные с применением доцетаксела и лечение нежелательных

Таблица 13

Затраты на лечение нежелательных явлений

Нежелательное явление	Стоимость случая, руб.	Кол-во явлений		Стоимость лечения НЯ, руб.	
		ДОЦ	ГЕФ	ДОЦ	ГЕФ
Нейтропения	600р.	405	15	243 000р.	9 000р.
Алоpecia	1 500р.	247	15	370 500р.	22 500р.
Фебрильная нейтропения	102 297р.	82	0	8 388 354р.	- р.
Г-КСФ (20% больных)	25 865р.	16,4	0	424 186р.	- р.
Астенические нарушения	2 000р.	60	20	120 000р.	40 000р.
Одышка	600р.	54	35	32 400р.	21 000р.
ИТОГО:				9 578 440р.	92 500р.
В среднем на 1 пациент				13 067р.	126р.
Дисконт — 3,5% в год				11 743р.	113р.

Примечание. ДОЦ — доцетаксел; ГЕФ — гефитиниб; НЯ — нежелательные явления

Таблица 14

Общие затраты

Затраты	Таксотер	Иресса	Разница
Лечение	285 333р.	285 874р.	- 541р.
Нежелательные явления	11 743р.	113р.	11 629р.
ИТОГО:	297 076р.	285 987р.	11 088р.

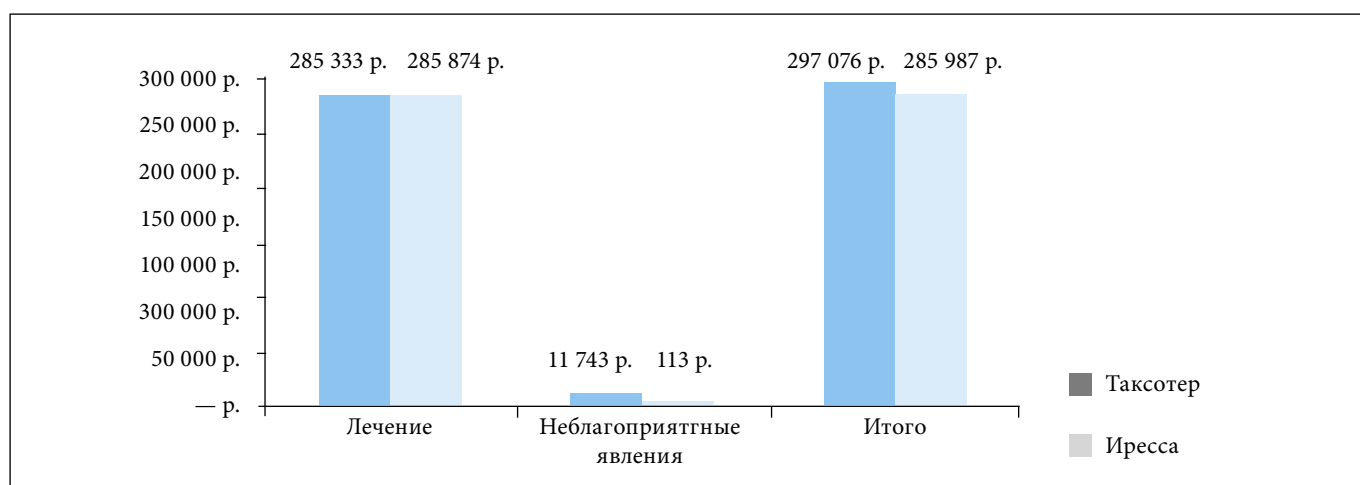


Рис. 4. Общие затраты

Таблица 15

Показатели эффективности затрат (CER) доцетаксела и гефитиниба

Показатели	Доцетаксел	Гефитиниб
QALY	0,152	0,167
Общие затраты	297 076р.	285 987р.
CER за 1 QALY	1 954 444р.	1 712 498р.
Результат	—	Экономия затрат

Примечание. CER — показатель эффективности затрат; QALY — добавленные годы качественной жизни

Таблица 16

Анализ чувствительности

Показатели	Доцетаксел	Гефитиниб
QALY	0,152	
Общие затраты	297 076р.	285 987р.
CER за 1 QALY	1 954 444р.	1 881 495р.
Результат	—	Экономия затрат

Примечание. CER — показатель эффективности затрат; QALY — добавленные годы качественной жизни

явлений, превышают таковые при использовании gefitiniba.

- Анализ эффективности затрат подтвердил доминирующее положение gefitiniba по сравнению с доцетакселом с точки зрения экономики здравоохранения.
- Анализ чувствительности, проведённый в предположении достижения одинакового индекса QALY в результате терапии обоими

препаратами подтвердил полученные результаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение gefitiniba снижает общие затраты на лечение больных с НМЛР во второй линии терапии, при этом увеличивает качество жизни пациентов.

Литература

1. Клинические рекомендации. Онкология // Под ред. В. И. Чиссова, С. Л. Дарьяловой.— 2-е изд., испр. и доп.— М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009.— 928 с.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. Под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой — М.: ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена Росмедтехнологий», 2011.— 188 с.
3. Cancer Research UK. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/lung/?a=5441> [2008 [cited 2008 Oct. 24]
4. National Collaborating Centre for Acute Care. The diagnosis and treatment of lung cancer (Draft for 2nd consultation). <http://nice.org.uk> [2004 [cited 2008 Oct. 24]
5. NICE Clinical Guideline 24. The Diagnosis and Treatment of Lung Cancer. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg024fullguideline.pdf> [2005 [cited 2008 Oct. 24]
6. Douillard J-Y., Kim E., Hirsch V. et al. Gefitinib (IRESSA) versus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer pre-treated with platinum-based chemotherapy: a randomized, open-label Phase III study (INTEREST) // J. Thorac. Oncol.— 2007; 2 (8 Suppl. 4): 305 (PPS-02).
7. NICE Decision Support Unit. The Risk and Cost of Febrile Neutropenia in patients with non-small cell lung cancer treated with Docetaxel. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/LungCancerErlotinibACDDSUReport2.pdf> [2007 [cited 2008 Oct. 24]
8. Реестр предельных отпускных цен производителей в списке ЖНВЛП от 28.11.2011 г. <http://www.minzdravsoc.ru/medicine/>
9. Clegg A, Scott DA, Sidhu M, Hewitson P, Waugh N. A rapid and systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of paclitaxel, docetaxel, gemcitabine and vinorelbine in non-small-cell lung cancer. Health Technol Assess 5 [32], 1–195. 2001. Ref Type: Journal (Full)
10. Серпик В. Г., Куликов А. Ю., Ягудина Р. И. Фармакоэкономическое исследование первичной профилактики фебрильной нейтропении у пациентов с онкологическими заболеваниями лекарственным средством Пэгфилграстим (Неуластим). // Фармакоэкономика. Том 4, № 4, 2011 г., стр. 17–27
11. Орлова Р. В., Чубенко В. А. Фебрильная нейтропения. Инфекционно-токсический шок. // Практическая онкология.— 2006.— т. 7, № 2 — С. 69–76.
12. Прайс-лист диагностических лабораторий Инвитро. <http://www.invitro.ru>
13. Прейскурант на оказание медицинских услуг клиник 1-го МГМУ им. И. М. Сеченова за 2011 г. <http://mma.ru/service>
14. Программное лечение лейкозов под редакцией В. Г. Савченко. Москва: Русская книга, 2008.— С. 400–455.
15. Стоимость искусственного парика. <http://wigstyle.ru/docs/price/index.php>
16. Utilities associated with non-small cell lung cancer (NSCLC): a community study. International Society for Pharmacoeconomics & Outcomes Research 9th European Congress; 2006.
17. Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D, Kostopoulou V. Comparison of docetaxel and docetaxel-irinotecan combination as second-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II trial. Ann Oncol 2005; 16 (2):294–299.
18. Nafes B, Stafford M, Gavriel S, Bhalia S, Watkins J. Health State Utilities for Non-Small Cell Lung Cancer. Health and Quality of Life Outcomes 2008; 6:84.
19. Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health State Utility Scores in advanced Non- Small Cell Lung Cancer. Lung Cancer. In press 2008.
20. Поддубная И. В., Аркадьева Т. А. Фармакоэкономика в онкологии (методология и особенности применения), Краснодар, 2000 г., 80 стр.

Экономическая эффективность применения гефитиниба в качестве терапии 1-й линии у пациентов с распространённым немелкоклеточным раком лёгкого при наличии мутации в гене EGFR

Белоусов Д. Ю.¹, Афанасьева Е. В.¹, Бекетов А. С.¹, Белоусов Ю. Б.²

¹ — Центр фармакоэкономических исследований, Москва

² — Кафедра клинической фармакологии Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова, Москва

Введение

Исследование по изучению применения препарата Иресса в сравнении с комбинацией карбоплатина и паклитаксела в качестве терапии 1-й линии (Паназиатское исследование препарата Иресса [IPASS]) представляло собой многоцентровое рандомизированное открытое исследование III фазы с параллельными группами сравнения по применению гефитиниба (Ирессы) и комбинации карбоплатина и паклитаксела для терапии 1-й линии у пациентов с распространённым немелкоклеточным раком лёгкого (НМРЛ) — гистологический вариант аденокарциномы. Основной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (ВБП). Дополнительными конечными точками были общая выживаемость (ОВ), объективный ответ опухоли, нежелательные явления (НЯ) и другие показатели. В качестве поисковой цели было определено изучение эффективности терапии в зависимости от наличия биомаркеров опухоли (в том числе мутации в гене рецептора эпидермального фактора роста, EGFR) на момент начала исследования.

Обзор данных исследования IPASS приведён по материалам работы *Мок и соавт.* (2009 г.) [1], основной публикации по данному исследованию.

Пациенты были рандомизированы для получения гефитиниба (в дозе 250 мг/сут внутрь) или паклитаксела (в дозе 200 мг/м²) с последующим введением карбоплатина (в дозе, соответствующей площади

под фармакокинетической кривой (AUC), равной 5–6 мг/мл/мин). Препараты вводили циклами (один раз в три недели), максимальная продолжительность терапии составляла 6 циклов. Терапию проводили до начала прогрессирования заболевания, развития неприемлемых токсических эффектов, принятия пациентом или врачом решения о прекращении лечения, появления серьёзных отклонений от протокола исследования или до завершения шести курсов химиотерапии. После начала прогрессирования опухоли пациентам, получавшим гефитиниб, предлагали изменить терапию и начать лечение карбоплатином и паклитакселом. Если пациент отказывался или его состояние не позволяло применять эту комбинацию, он мог получать лечение другими одобренными методами по выбору врача. В группе карбоплатина и паклитаксела в дальнейшем проводилась терапия ингибиторами тирозинкиназы или другими препаратами по решению врача (после начала прогрессирования заболевания).

Для анализа основной конечной точки (выживаемости без прогрессирования) использовалась модель пропорциональных рисков Кокса в популяции пациентов, в отношении которых было намерение применить вмешательство (ITT-популяция — Intention-to-Treat, все включённые пациенты — статистический анализ данных всех пациентов, независимо от выполнения пациентами требований протокола исследования). В качестве ковариат в этой модели использовалась оценка

общего состояния, информация о курении (некурившие пациенты и пациенты, ранее курившие табак в небольшом количестве) и пол. Данный анализ проводился с целью проверки гипотезы о том, что гефитиниб не уступает по эффективности комбинации карбоплатина и паклитаксела.

Анализ данных об ОВ проводился по тем же методикам, что и анализ ВБП. В период с марта 2006 г. по октябрь 2007 г. в 87 исследовательских центрах было рандомизированно 1217 пациентов. Пациенты получали гефитиниб в среднем в течение 6,4 месяца (от 0,1 до 22,8 месяца; медиана 5,6), а комбинацию карбоплатина и паклитаксела — в течение в среднем 3,4 месяца (от 0,7 до 5,8 месяца; медиана 4,1). В группе карбоплатина и паклитаксела медиана количества циклов терапии составила 6 циклов.

Медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,7 месяца в группе гефитиниба и 5,8 месяца в группе карбоплатина и паклитаксела [1]. 12-месячная выживаемость без прогрессирования составляла 24,9% при лечении гефитинибом и 6,7% при использовании карбоплатина-паклитаксела. Основная цель исследования была достигнута: полученные результаты показали, что гефитиниб не только не уступает по эффективности комбинации карбоплатина и паклитаксела, но превосходит её при оценке по показателю выживаемости без прогрессирования (отношение рисков прогрессирования 0,74; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,65; 0,85, $p < 0,001$). В первые 6 месяцев терапии вероятность отсутствия прогрессирования была выше в группе карбоплатина и паклитаксела, а в последующие 16 месяцев — в группе гефитиниба.

Согласие на исследование биомаркёров было предоставлено 1038 пациентами (85,3%), и у 683 из них были получены образцы биоматериала (56,1%). Исследование на наличие мутации в гене EGFR можно было провести на образцах, полученных у 437 пациентов (35,9%). По демографическим показателям группа пациентов, чьи образцы могли быть исследованы, не отличалась от общей популяции. Из 437 исследованных образцов мутация была выявлена в 261 (59,7%) образце.

При анализе ВБП было отмечено выраженное взаимодействие между проводимым лечением и наличием мутации в гене EGFR ($p < 0,001$). В подгруппе пациентов-носителей данной мутации ВБП у пациентов, получавших гефитиниб, была значительно выше, чем у пациентов, получавших карбоплатин и паклитаксел (отношение рисков (ОР) прогрессирования 0,48; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,36; 0,64, $p < 0,001$). В подгруппе пациентов, не имев-

ших этой мутации, ВБП в группе гефитиниба была значительно ниже, чем в группе карбоплатина и паклитаксела (ОР=2,85; 95% ДИ: 2,05; 3,98, $p < 0,001$). В подгруппе пациентов с неуточненным статусом по мутации в гене EGFR, ВБП была сопоставима с таковой в общей популяции исследования (ОР при применении гефитиниба по сравнению с применением карбоплатина и паклитаксела = 0,68; 95% ДИ: 0,58; 0,81, $p < 0,001$).

При оценке частоты объективного ответа в общей популяции было отмечено, что в группе гефитиниба этот показатель был значительно выше, чем в группе карбоплатина и паклитаксела (43,0% в сравнении с 32,2%; отношение шансов (ОШ) = 1,59; 95% ДИ: 1,25; 2,01, $p < 0,001$). В подгруппе пациентов-носителей мутации объективный ответ составлял 71,2% при применении гефитиниба и 47,3% при применении карбоплатина и паклитаксела ($p < 0,001$).

По результатам предварительного анализа ОВ (умерло 450 пациентов [37,0%]) в исследуемых группах сопоставима (ОР смерти при применении гефитиниба по сравнению с применением карбоплатина и паклитаксела 0,91; 95% ДИ: 0,76; 1,10). Медиана выживаемости составила 18,6 месяца в группе гефитиниба и 17,3 месяца в группе карбоплатина и паклитаксела.

После изучения результатов оценки ВБП исследователи провели анализ данных об ОВ с учётом сведений о наличии мутации, несмотря на небольшое количество случаев смерти (81 в подгруппе носителей мутации и 94 в группе пациентов, не имевших мутацию). ОР при применении гефитиниба составило 0,78 (95% ДИ: 0,5; 1,2) в подгруппе носителей мутации и 1,38 (95% ДИ: 0,92; 2,09) в подгруппе пациентов, не имевших мутацию.

Учитывая эти результаты нами была разработана экономически обоснованная модель терапии на основе данных исследования IPASS с учётом необходимости применения гефитиниба в 1 линии терапии только при подтверждении наличия мутации в гене EGFR.

Результаты, иллюстрирующие экономическую эффективность терапии, представленные в этой статье получены при использовании данных о стоимости препаратов сравнения и показателях качества жизни.

Моделирование прогрессирования и смертности

Сразу после начала прогрессирования заболевания пациенты, оставшиеся в живых, начнут

получать терапию 2-й линии. Наша модель отражает общую смертность без учёта возможных различий терапии 2-й линии. Считается, что, независимо от вида фактически назначенной терапии 2-й линии, ОВ будет такой же, как в исследовании IPASS. В большинстве случаев пациенты получают определённое количество циклов химиотерапии 2-й линии [6] (так же, как комбинацию карбоплатина и паклитаксела в качестве терапии 1-й линии в исследовании IPASS). Для того, чтобы оценить затраты на проведение терапии 2-й линии за определённый период (от начала прогрессирования на фоне терапии 1-й линии), выживаемость пациентов после прогрессирования (ВПП) рассчитывают в нескольких периодах:

- в периоды по числу циклов терапии 2-й линии (это число может быть различным);
- в последующий период (то есть до наступления смерти).

В исследовании IPASS нет данных о прогрессировании заболевания у пациентов, получавших терапию 2-й линии, но при разработке модели можно предположить, что в определённом проценте случаев после каждой линии терапии заболевание прогрессирует. Смертность пациентов, получавших терапию 2-й линии в исследовании IPASS, можно оценить по времени от начала прогрессирования до смерти среди пациентов, у которых прогрессирование устоявалось до наступления смерти.

ВВП на фоне терапии 2-й линии (продолжительность терапии 2-й линии) после первичного прогрессирования вычисляется в данной модели путём объединения продолжительности проведения терапии 2-й линии во всех группах пациентов, у которых заболевание прогрессировало после терапии 1-й линии. Этот показатель отличается от общей выживаемости после прогрессирования длительно поддерживающей терапии. Сюда также входит период с момента завершения терапии 2-й линии до начала прогрессирования заболевания после этого лечения.

Оценка времени после начала прогрессирования, в течение которого пациенты получают терапию 2-й линии, нецелесообразна в случаях, когда удельные затраты на каждый период терапии 2-й линии соответствуют затратам на оптимальную поддерживающую терапию, поскольку в этом случае переход с химиотерапии на поддерживающее лечение не отражается ни на выживаемости, ни скорости роста затрат. Более подробно это обсуждается далее в разделе, посвящённом детерминированному анализу чувствительности.

Нежелательные явления

В описываемой модели использованы следующие данные о частоте нежелательных явлений (НЯ), зарегистрированных в общей популяции исследования IPASS (табл. 1). Учитывая крайне малый размер популяции пациентов, у которых на момент начала исследования была выявлена мутация в гене EGFR, проводилась оценка данных всей популяции исследования, исходя из предположения о том, что риск развития НЯ не зависит от наличия этой мутации. Сделано допущение, что все НЯ возникают во время первого цикла лечения и разрешаются до начала второго цикла.

Таблица 1

Частота нежелательных явлений 3, 4 или 5 степени по шкале СТС* [1]

Нежелательные явления	Гефитиниб		Карбоплатин — Паклитаксел	
Всего	607		589	
Нейтропения	9	1,48%	184	31,24%
Лейкопения	3	0,49%	72	12,22%
Анемия	6	0,99%	39	6,62%
Тромбоцитемия	1	0,16%	15	2,55%
Угнетение функции костного мозга	1	0,16%	15	2,55%
Фебрильная нейтропения	1	0,16%	17	2,89%
Диарея	23	3,79%	8	1,36%
Рвота	1	0,16%	16	2,72%
Анорексия	9	1,48%	16	2,72%
Сыпь	19	3,13%	5	0,85%
Алоpecia	7	1,15%	186	31,58%
Нейротоксичность	2	0,33%	29	4,92%

Примечание. * — Степень токсичности по шкале Общепринятых Критериев Токсичности (СТС) определялась на основании Общепринятых Критериев Терминологии для Нежелательных Явлений Национального Онкологического Института США, версия 3,0. Явления включались, если они возникали, по меньшей мере, у 10% больных в каждой лечебной группе, как во время получения пациентами лечения, так и во время наблюдения, и если была, по меньшей мере, 5% разница между группами

Временной интервал

Модель охватывает временной интервал в 5 лет.

Дисконтирование

Дисконтирование исходов и затрат проводится по ставке в 3,5% [14].

Объективный ответ

Среди пациентов с мутацией в гене EGFR, получавших карбоплатин и паклитаксел в исследовании IPASS, объективный ответ был достигнут в 47,3% случаев. При применении гефитиниба этот показатель был выше (71,2%) при ОШ = 2,758 (95% ДИ: 2,246; 3,269).

В исследовании качества жизни больных раком лёгкого, опубликованном *Nafees и соавт.* [3], преимущество достижения объективного ответа относительно стабилизации заболевания оценивалось коэффициентом 0,0193. Это применимо к ситуации, в которой доля пациентов, у которых достигнут объективный ответ, постоянна в течение всего периода ВБП. Поправки на прогрессирование и общую выживаемость для учёта частоты объективного ответа не вносились, поскольку оба показателя входят в модель для общей когорты, так что влияние достижения объективного ответа учитывается в уравнениях риска.

Качество жизни пациентов

Показатели полезности в основном получены из работы *Nafees и соавт.* [3]. Изначально коэффициент полезности составляет около 0,65, а после начала прогрессирования снижается до 0,47 (табл. 2). При достижении объективного ответа коэффициент полезности номинально возрастает, а при назначении химиопрепаратов для приёма внутрь и внутривенного введения — снижается (при внутривенном введении снижение несколько больше, чем при приёме внутрь). Эти данные основаны на оценках *Taberner и соавт.* [4]. НЯ обуславливают временное снижение коэффициента полезности, которое имеет место только во время первого цикла лечения в модели (табл. 4).

Данные об удельных затратах и соответствующие значения коэффициентов полезности на лечение приведены в табл. 2 и 3.

Цены на препараты сравнения были взяты их Реестра предельных отпускных цен производителей в списке ЖНВЛП от 28.01.2012 г. [5].

Затраты на препараты сравнения

Каждая схема в данной модели лечения назначается на определённое количество циклов. Пациенты продолжают получать лечение до начала прогрессирования заболевания, и до достижения этого затраты возрастают. В данном анализе для комбинации карбоплатина и паклитаксела предусмотрено макси-

мум 6 циклов, а терапия гефитинибом продолжается до начала прогрессирования заболевания.

В модели после начала прогрессирования пациенты получали препараты 2-й линии циклами, не более определённого количества. Смертность после прогрессирования моделируется отдельно для того, чтобы оценить долю пациентов, выживших в течение периода применения терапии 2-й линии. Это нужно для того, чтобы в тех случаях, когда затраты на химиотерапию 2-й линии предположительно отличаются от затрат на паллиативную терапию, можно было моделировать соответствующие периоды и соотносить с ними соответствующие затраты.

Данные о стоимости препаратов и периодах, в течение которых их применяют в данном анализе, включают основной режим дозирования и рекомендуемое максимальное количество циклов лечения.

Наблюдение и введение препаратов

Для пациентов, получающих комбинацию карбоплатина и паклитаксела, суммируются затраты на наблюдение и введение препаратов в первый день и в дальнейшем через каждые 21 день (продолжительность одного цикла). Считается, что после завершения курса лечения наблюдение продолжается так же, как при приёме препаратов внутрь. Удельные затраты в анализе на наблюдение и введения препаратов рассчитывались на основании данных Прейскуранта клиник 1-го МГМУ им. И. М. Сеченова [7] с учётом стоимости транспортных услуг при комбинированной терапии, что составляет 120 руб. на один цикл лечения. При моделировании терапии 2-й линии затраты на наблюдение и введение препаратов не учитывались.

Паллиативная терапия

При проведении терапии 2-й линии сохраняется риск дальнейшего прогрессирования заболевания. При оценке качества жизни дополнительной корректировки модели на повторное прогрессирование не проводится, учитывается только влияние первичного прогрессирования. Однако в целях анализа затрат в модели предполагается, что величина риска прогрессирования при терапии 2-й линии не изменяется. После первичного прогрессирования затраты на лечение связаны с проведением терапии 2-й линии. После завершения химиотерапии 2-й линии или начала повторного прогрессирования затраты связаны с проведением паллиативной терапии. В нашем ана-

Таблица 2

Различные параметры модели

Показатели	Параметры	Значение	Примечания [источник]
Временной горизонт		87 курсов	Максимальный период времени терапии = 5 лет
Дисконтирование	исходы	0,035	Рекомендации, принятые в РФ [14]
	затраты	0,035	
Демографические показатели	пол	0,798	Исследование IPASS [1]
	общее состояние	0,946	
	курение	0,946	
Объективный ответ	карбоплатин — паклитаксел	0,473	Mok и соавт. [1]
	отношение шансов ГЕФ и карбоплатина — паклитаксел	2,758	
Полезность (без учёта НЯ — см. далее)	без прогрессирования	0,6532	Nafees и соавт. [3]
	после начала прогрессирования	0,4734	
	объективный ответ	0,0193	
	в/в введение	-0,0425	Taberrer и соавт. [4]
	приём внутрь	-0,0139	
Стоимость препаратов (на один цикл)	Паклитаксел (Таксол, Бристол-Майерс Сквибб С.р.Л., Италия), концентрат для приготовления раствора для инфузий 6 мг/мл, 16,7 мл	86,73 руб./мг x 364 мг/цикл = 31 569,72 руб.	Паклитаксел 200 мг/м ² (364 мг/цикл) каждые 21-й день*. Амбулаторно [5]
	Карбоплатин (Карбоплатин-Эбеве, Эбеве Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ, Австрия), концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл, 5 мл	4,06 руб./мг x 728 мг/цикл = 2 955,68 руб.	Карбоплатин 400 мг/м ² (AUC = 5–6 мг/мл/мин) (728 мг/цикл) каждые 21-й день*. Амбулаторно [5]
	Всего	34 525,40 руб.	21-дневный цикл
	Гефитиниб (Иресса™), АстраЗенека ЮК) 250 мг, № 30	10,56 руб./мг x 7500 мг/цикл = 79 200 руб.	7500 мг/цикл [5]
	Препараты 2-й линии	49 667,19 руб.	Доцетаксел (Таксотер) — 21-дневный цикл лечения в средней терапевтической дозе 75 мг/м ² [6]
Максимальное число циклов терапии в модели	Карбоплатин — Паклитаксел	6	Паклитаксел 200 мг/м ² и карбоплатин 400 мг/м ² каждые 21-й день. Амбулаторно
	Гефитиниб 250 мг/сут	87	Максимальный период времени терапии = 5 лет
Циклы терапии 2-й линии	Препараты 2-й линии	4,13	Доцетаксел [6]
Стоимость наблюдения (за один цикл)	Карбоплатин — Паклитаксел	4 520 руб.	Каждые 21 день: анализ крови, проведение в/в химиотерапии, приём онколога повторный, транспорт [6]
	Гефитиниб	1 100 руб.	Мониторинг каждые 4 недели: стандартные визиты к врачу, без учёта транспортных расходов, т.к. препарат хорошо переносится пациентами [6]
	Препараты 2-й линии	4 520 руб.	Доцетаксел — каждые 21 день: анализ крови, проведение в/в химиотерапии, приём онколога повторный, транспортные расходы [6]

Окончание табл. 2

Показатели	Параметры	Значение	Примечания [источник]
Стоимость паллиативной терапии		10 478 руб.	Допущение [6]
Доля обследованных пациентов с мутацией в гене EGFR		20%	Моисеенко В.М. (2010 г.) [12]
Стоимость исследования на наличие мутации в гене EGFR		2 000 руб.	[7]
Частота прогрессирования заболевания после химиотерапии 2-й линии		0	Допущение

Примечание. * — площадь поверхности тела пациента принята равной 1,82 м²

Таблица 3

Затраты в связи с развитием отдельных нежелательных явлений

Нежелательные явления	Стоимость, руб.	Примечания [источник]
Нейтропения	600 руб.	Клинический анализ крови, лейкоцитарная формула [7]
Лейкопения	600 руб.	То же, что для нейтропении [7]
Анемия	176 307,30 руб.	Эпрекс 40 тыс. МЕ 1 раз в неделю, 6 недель
Тромбоцитопения	3 400 руб.	Фондапаринукс (Арикстра) р-р д/и п/к 2.5мг шпр. 0.5мл № 5х2 Глаксо Вэллком Продакшен
Угнетение функции костного мозга	600 руб.	То же, что для нейтропении [7]
Фебрильная нейтропения без учёта стоимости Г-КСФ	102 297 руб.	Расчёт по рекомендациям [10]
Г-КСФ из расчёта на один случай фебрильной нейтропении	25 865 руб.	Грасальва (филграстим) 6 инъекций на курс [10]
Итого фебрильная нейтропения	128 162 руб.	
Диарея	13,18 руб.	Лоперамид таб. 2 мг № 20 (ЗАО «Биоком») [8]
Рвота	492,78 руб.	Ондансетрон (Зофран) 8 мг/сут раствор для в/в и в/м введения 2 мг/мл, 4 мл — ампулы № 5 [8]
	34,99 руб.	Дексаметазон р/р для инъекций 4 мг/мл, 1 мл № 5 (20 мг/сут) [8]
	527,77 руб.	
Анорексия	1 340 руб.	Мегестрола ацетат (Мегейс таб. 160 мг № 30 АВТ Сигма Фармасьютикалс Пти Лтд) 480 мг/сут [8]
Сыпь	290 руб.	Целестодерм-В с гарамидином («Schering-Plough») [8]
Алоpecia	1 500 руб.	Стоимость искусственного парика [9]
Нейротоксичность	0 руб.	Симптоматическое лечение [11]

Примечание. Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

Таблица 4

Снижение коэффициента полезности лечения в связи с развитием нежелательных явлений

Нежелательные явления	Коэффициент	Стандартная ошибка	Примечания [источник]
Нейтропения	0,0897	0,015	Nafees и соавт. [3]
Анемия	0,0730	0,018	
Фебрильная нейтропения	0,0900	0,016	
Диарея	0,0468	0,016	
Рвота	0,0480	0,016	
Сыпь	0,0325	0,012	
Алоpecia	0,0450	0,015	
Лейкопения	0,0897	0,000	Предположительно как для нейтропении
Тромбоцитопения	0,0897	0,000	
Угнетение функции костного мозга	0,0897	0,000	
Анорексия	0,0897	0,000	
Нейротоксичность	0,0897	0,000	

лизе затраты на проведение терапии 2-й линии и паллиативной терапии рассматриваются как единый вид затрат. Затраты на каждый вид терапии включены в модель как отдельные параметры для того, чтобы обеспечить возможность применения допущений с меньшими ограничениями. Следует обратить внимание на то, что данные о затратах на лечение после прогрессирования приводятся в соответствии с предполагаемой продолжительностью проведения терапии 2-й линии и паллиативной терапии.

Исследование на наличие мутации в гене EGFR

В соответствии с утверждёнными показаниями для назначения gefitinib, анализ на основе данной модели рассчитан только на пациентов, у которых до начала лечения подтверждено наличие мутации в гене EGFR. Изначально нет данных о наличии мутации в популяции пациентов с распространённым немелкоклеточным раком лёгкого, поступающих для лечения. Скрининг на наличие мутации не проводится, а так как gefitinib в 1-й линии терапии необходимо назначать только пациентам с мутацией в гене EGFR, проведение соответствующего исследования сопряжено с дополнительными затратами. В модель включены затраты на проведение этого исследования. В представленном анализе данные об общей распространённости мутации в гене EGFR (20%) среди аденокарцином были получены в исследовании Моисеенко В. М. и соавт. (2010 г.) [12].

Затраты на проведение одного исследования указаны на основании Прейскуранта клиник 1-го МГМУ им. И. М. Сеченова [7].

Принцип экономического анализа

Модель рассчитана на 87 3-недельных циклов (5 лет наблюдения). Дисконтирование проводится по ставке 3,5% в год, принятой в РФ на данный момент для проведения фармакоэкономических анализов [14].

Коррекция по независимым переменным в уравнениях риска проводится по заранее предусмотренным в плане исследования IPASS характеристикам пола, информации о курении и общего состояния здоровья. Используемые в модели значения этих независимых переменных определены на основании данных популяции участников исследования IPASS с мутацией в гене EGFR, при этом для других средних величин в данном исследовании применялся анализ чувствительности.

Результаты

Приведённый ниже анализ основан на данных исследования IPASS [1].

В данном анализе рассматривается экономическая эффективность исследования на наличие мутации в гене EGFR и применения gefitinib у пациентов-носителей мутации по сравнению с применением комбинации карбоплатина и паклитаксела у всех пациентов. Так как все пациенты, не имеющие мутацию в гене EGFR, будут получать карбоплатин и паклитаксел, эта группа пациентов не включена в модель. Тем не менее, стоимость проведения исследования на наличие мутации этих пациентов отражена в анализе.

Следующие результаты основаны на детерминированных анализах. Следует обратить внимание, что анализы экономической эффективности дают более достоверные данные при использовании в них результатов вероятностного анализа [13].

Как показано в табл. 5, по уравнениям риска прогнозируют выживаемость без прогрессирования, выживаемость после прогрессирования и общую выживаемость для каждого варианта лечения.

При применении gefitinib выживаемость без прогрессирования на 0,267 года выше, чем при применении карбоплатина и паклитаксела, однако выживаемость после прогрессирования меньше на 0,024 года. Таким образом, при применении карбоплатина и паклитаксела большую часть жизни больных составляет период после начала прогрессирования. Gefitinib позволяет дополнительно сохранить 0,243 года качественной жизни (табл. 5). Это объясняет преимущество gefitinib при оценке по количеству добавленных лет качественной жизни (QALY), так как после начала прогрессирования качество жизни снижается (табл. 6).

Таблица 5

Моделирование выживаемости в течение 5 лет терапии (дисконтированные)

Выживаемость	Карбоплатин-Паклитаксел	Гефитиниб
Выживаемость без прогрессирования	0,558	0,825
Выживаемость после прогрессирования	1,238	1,214
Общая выживаемость	1,797	2,040
Δ добавленные годы жизни	—	0,243

Таблица 6

Показатели качества жизни (QALY)
сравниваемых стратегий

Показатели	Карбоплатин– Паклитаксел	Гефитиниб
Без прогрессии	0,365	0,539
Объективный ответ	0,005	0,011
Способ введения	-0,013	-0,011
После прогрессии	0,586	0,575
Неблагоприятные явления	-0,424	-0,045
QALY	0,519	1,068
Δ QALY	—	0,550

Совокупные затраты на терапию 1-й линии составляют **1 359 356 руб.** при применении гефитиниба по сравнению с 2 364 154 руб. при применении карбоплатина и паклитаксела. Остальную часть, примерно в равном соотношении, составляют затраты на препараты 2-й линии и паллиативную помощь, которые существенно не различаются (табл. 7).

тации в гене EGFR (EGFR m+) с HMPЛ в РФ в системе ОМС, мы основывались на статистических и эпидемиологических данных о количестве больных с впервые установленным диагнозом рак лёгкого на территории РФ в 2010 г.— 57 052 чел. [15]. Из данного количества пациентов, на основании статистических данных содержащихся в [15], были сделаны следующие предположения и допущения, что:

- неоперабельных пациентов — 55% или 31 379 чел.;
- диагноз верифицируется у 58,7%, т.е. у 18 419 чел. (при проведении гистологической верификации диагноза в 100% случаев);
- из них у 85% диагностируется HMPЛ, т.е. у 15 657 чел.;
- из них у 42% диагностируется неплоскоклеточный рак, т.е. у 6 576 чел.;
- из них у порядка 20% выявляется EGFR m+ [12], т.е. у 1 315 чел.

На предполагаемое количество пациентов с HMPЛ EGFR m+ (1315 чел.) мы наложили расчётную экономию прямых медицинских затрат (табл. 7) в системе ОМС здравоохранения РФ. В итоге нами

Таблица 7

Моделирование средних прямых медицинских затрат на терапию препаратами сравнения на 1 больного
в течение 5 лет терапии

Линия терапии	Затраты	Карбоплатина — Паклитаксел	Гефитиниб
1-я линия	Маркёр на EGFR	0 руб.	10 000 руб.
	Препараты	221 309 руб.	1 136 129 руб.
	Наблюдение	29 945 руб.	16 310 руб.
	Неблагоприятные явления	2 112 900 руб.	196 917 руб.
	ИТОГО 1-я линия	2 364 154 руб.	1 359 356 руб.
2-я линия	Препараты	173 231 руб.	174 145 руб.
	Наблюдение	15 765 руб.	15 848 руб.
	ИТОГО 2-я линия	188 996 руб.	189 993 руб.
Паллиативная помощь		188 987 руб.	184 430р.
ВСЕГО		2 710 109 руб.	1 733 779 руб.
РАЗНИЦА			- 976 330 руб.

Следовательно, экономическая эффективность, выраженная в виде коэффициента отношения затрат и качества жизни (CER — cost-effectiveness ratio) гефитиниба превышает комбинацию карбоплатина и паклитаксела на 1 775 145 руб. на один QALY (табл. 8).

При анализе влияния на бюджет (BIA — Budget Impact Analysis) — экономических последствий при применении гефитиниба у пациентов-носителей му-

Результаты сравнительного анализа экономической эффективности гефитиниба и комбинации карбоплатина и паклитаксела

Показатели	Гефитиниб
Δ Затраты	- 976 330 руб.
Δ QALY	0,550
CER _{QALY}	- 1 775 145 руб.
Вывод	Экономия затрат

Таблица 8

Таблица 9

Расчёт влияния на бюджет при лечении гефитинибом пациентов-носителей мутации в гене EGFR*

Годовой тренд	% назначения гефитиниба	Количество пролеченных больных	Экономия бюджета
2012 г.	10%	132	128 387 395 р.
2013 г.	20%	263	256 774 790 р.
2014 г.	30%	395	385 162 185 р.
2015 г.	40%	526	513 549 580 р.
2016 г.	50%	658	641 936 975 р.
2017 г.	60%	789	770 324 370 р.
2018 г.	70%	921	898 711 765 р.
2019 г.	80%	1052	1 027 099 160 р.
2020 г.	90%	1184	1 155 486 555 р.
За 9 лет			5 777 432 775 р.

Примечание. * — при проведении гистологической верификации диагноза в 100% случаев

была рассчитана экономия прямых медицинских затрат бюджета на популяцию больных в целом на 9-летнюю перспективу (табл. 9, рис. 1).

Так же мы оценили изменение одногодичной (условно взята цифра 357 дней по количеству 17-ти 21-дневных циклов терапии) общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования для группы больных с неплоскоклеточным раком — EGFR m+ (6 576 чел.— при условии 100% верификации диагноза) при применении в 1-й терапии гефитиниба и карбоплатина с паклитакселом. Разница в пользу гефитиниба в ОВ = 395 чел., в ВВП = 1 644 чел. (табл. 10).

Если предположить, что только у 20% пациентов с НМЛР выявляется EGFR m+ [12], т.е. у 1 315 чел., то мы получим следующие цифры (табл. 11).

Таким образом, разница в 79 человек в числе выживших к году наблюдения подтверждает увеличение общей выживаемости на 1,2%, а разница в 328 человек без прогрессирования на протяжении года — увеличение выживаемости без прогрессирования в общей популяции больных неплоскоклеточным НМРЛ на 5% при индивидуализированном подходе к выбору терапии.

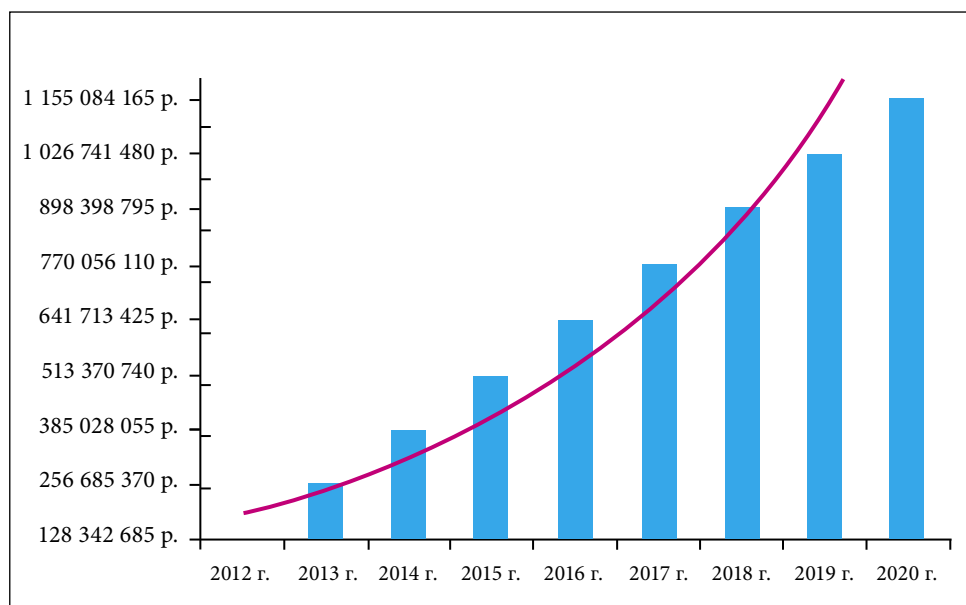


Рис. 1. Тренд экономии бюджета при применении гефитиниба

Основные выводы

- При терапии гефитинибом индекс QALY выше, чем у схемы карбоплатина и паклитаксела, вследствие меньшего количества нежелательных явлений и отсутствия внутривенных инъекций.
- Прямые медицинские затраты, связанные с применением схемы карбоплатина и паклитаксела, в связи с лечением нежелательных явлений, выше таковых при использовании гефитиниба.
- Была продемонстрирована целесообразность проведения теста на наличие мутации гена

Таблица 10

Изменение одногодичной общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования для больных с EGFRm+ (6 576 чел.) *

Показатели	Гефитиниб	Карбоплатина — Паклитаксел	Разница
<i>Общая выживаемость</i>			
Коэффициент	0,84	0,78	0,06
Человек	5 524	5 129	395
<i>Выживаемость без прогрессии</i>			
Коэффициент	0,36	0,11	0,25
Человек	2 367	723	1 644

Примечание. * — при проведении гистологической верификации диагноза в 100%. В РФ гефитиниб одобрен только для больных с EGFRm+

Таблица 11

Изменение одногодичной общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования для больных с EGFRm+ (1 315 чел.) *

Показатели	Гефитиниб	Карбоплатина — Паклитаксел	Разница
Общая выживаемость, чел.	1 105	1 026	79
Выживаемость без прогрессии, чел.	473	145	328

Примечание. * — при проведении гистологической верификации диагноза в 20% . В РФ гефитиниб одобрен только для больных с EGFRm+

EGFR с последующим назначением EGFR+ пациентам гефитиниба в 1-й линии терапии, как с точки зрения оптимизации расходования бюджетных средств в системе здравоохранения, так и с точки зрения повышения эффективности проводимой терапии.

- При применении персонализированного подхода к выбору терапии больных местораспространенным и метастатическим неплюскоклеточным НМРЛ, с учетом их мутационного статуса, применение гефитиниба в 1-ой линии у больных с наличием мутации гена EGFR позволит увеличить показатели общей выживаемости в этой группе больных на 1,2%, а выживаемости без прогрессирования на 5%.
- Анализ эффективности затрат подтвердил экономию бюджета при применении гефитиниба по сравнению со схемой карбоплатина

и паклитаксела с точки зрения экономики здравоохранения.

- Даже при назначении 10% вновь диагностируемых пациентов с EGFR+ терапию гефитинибом только за первый год будет достигнута экономия бюджетных средств в системе здравоохранения в размере 128 млн. руб. Экономия возрастает с увеличением доли пациентов получающих гефитиниб в 1-й линии терапии.

Заключение

Применение гефитиниба (Иресса™) снижает прямые медицинские затраты на лечение больных в 1-й линии терапии у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком лёгкого при наличии мутации в гене EGFR, при этом увеличивает качество жизни пациентов.

Литература

1. Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S., Yang C.H., et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. New England Journal of Medicine. 2009 Sep 3;361 (10):947–57.
2. Collett D. Modelling Binary Data in Medical Research, Second Edition. Chapman & Hall/CRC, 2002.
3. Nafees B., Stafford M., Gavriel S., Bhalia S., Watkins J. Health State Utilities for Non- Small Cell Lung Cancer. Health and Quality of Life Outcomes 2008; 6:84.
4. Taberner M. Utilities associated with non-small cell lung cancer (NSCLC): a community study. International Society for Pharmacoeconomics & Outcomes Research 9th European Congress; 2006.

5. Реестр предельных отпускных цен производителей в списке ЖНВЛП от 28.01.2012 г. <http://www.minzdravsoc.ru/medicine>.
6. Белоусов Д.Ю., Поддубная И. В., Афанасьева Е. В., Белоусов Ю. Б. Gefитиниб для лечения немелкоклеточного рака лёгкого: анализ экономической эффективности во второй линии терапии. // Качественная клиническая практика, № 1, 2012 г., стр. 21–32.
7. Прейскурант на оказание медицинских услуг клиник 1-го МГМУ им. И. М. Сеченова за 2012 г. <http://mma.ru/service>.
8. Розничные цены в аптеках г. Москвы, 2012 г. <http://www.medlux.ru>.
9. Стоимость искусственного парика. <http://wigstyle.ru/docs/price/index.php>.
10. Серпик В.Г., Куликов А. Ю., Ягудина Р.И. Фармакоэкономическое исследование первичной профилактики фебрильной нейтропении у пациентов с онкологическими заболеваниями лекарственным средством Пэгфилгратим (Неуластим). // Фармакоэкономика. Том 4, № 4, 2011 г., стр. 17–27
11. Шакирова И. Н. Нейротоксичность современных цитостатиков. Материалы VI Российской онкологической конференции. <http://www.rosoncweb.ru/library/congress/ru/06/18.php>.
12. Моисеенко В.М., Проценко С. А., Семенов И. И., Моисеенко Ф. В., Левченко Е. В., Мацко Д. Е., Иванцов А. О., Иевлева А. Г., Митюшкина Н. В., Того А. В., Имянитов Е. Н. Применение Ирессы (гефитиниба) в качестве терапии первой линии для лечения неоперабельных аденокарцином лёгкого, содержащих мутацию в гене EGFR // Современная онкология, № 1, Том 12, 2010 г., стр. 60–65.
13. Briggs A., Sculpher M., Claxton K. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. Oxford University Press, 2006.
14. Ягудина Р.И., Куликов А. Ю., Серпик В. Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. // Фармакоэкономика. 2009; №4: с.10–13.
15. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. Под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой — М.: ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена Росмедтехнологий», 2011.— 188 с.

Фармакоэкономический анализ применения Гемопюра® в условиях плановых ортопедических операций

Жибурт Е. Б.¹, Белоусов Д. Ю.², Шестаков Е. А.¹, Белоусов Ю. Б.³

¹ — Кафедра трансфузиологии и проблем переливания крови Института усовершенствования врачей ФГУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова», Москва

² — Центр фармакоэкономических исследований, Москва

³ — Кафедра клинической фармакологии ГОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва

Введение

Ежегодно в гемотрансфузии в РФ нуждаются более 1,5 млн больных: кардиохирургического профиля, с онкологией, травмой, пострадавшие при авариях, ожогах, роженицы, участники военных конфликтов — без переливания крови и её компонентов не обойтись, и полностью препаратами крови и/или эритропоэтинами её не заменить. Поэтому тенденцией современной медицины является минимизация применения аллогенной крови с тем, чтобы избежать неблагоприятных эффектов гемотрансфузий [1].

Дефицит доз эритроцитарной взвеси, необходимой для переливания составляет 1,677 миллиона доз каждый год. Однако реальный дефицит значительно выше из-за невозможности найти сразу нужную группу крови в экстренных ситуациях или подобрать редкую группу крови (табл. 1).

Снижению расхода донорской крови, сокращению неблагоприятных эффектов гемотрансфузий, повышению медицинской и экономической деятельности клиник способствует основанная на до-

казательствах ограничительная тактика назначения переливания крови [2].

Среди комплекса направлений кровесбережения выделяется использование кровезаменителей с газотранспортной функцией.

В 2010 г. в России был зарегистрирован инновационный кровезаменитель, обеспечивающий транспорт кислорода к тканям (Гемопюр®) российской компании «ОПК Биотех» (рег. свидетельство № ЛП-000011 от 22.10.2010 г.), которая производит его в США (Кембридж, штат Массачусетс) на сертифицированном по GMP предприятии.

Благодаря свойству «кислородного моста» Гемопюр® способен длительное время поддерживать пациента в стабильном состоянии без переливания донорской крови или её компонентов (эритроцитарной массы или взвеси), или полностью их заменить.

Гемопюр® является нетоксичным и непатогенным препаратом, он не вызывает иммунных реакций и совместим со всеми группами крови, срок его хранения при комнатной температуре — 3 года, стерилен, готов к применению сразу и в любом месте.

Таблица 1

Потребность и потребление крови и её компонентов в РФ

Население	Текущая ситуация						Потенциал рынка
	Текущее количество доноров на 1000 человек	Требуемое количество доноров на 1000 человек	Объём собираемой крови, литры	Потенциальное количество доз эритроцитарной взвеси, получаемое из 1 литра крови	Потенциальное количество доз эритроцитарной взвеси, получаемое из собираемой крови	Дефицит донорской крови из-за недостатка доноров	Дефицит доз эритроцитарной взвеси
141 914 509	14	40	1 957 402	1	1,9 млн доз	65%	1 677 773

Эти универсальные свойства определяют его сферу применения: катастрофы, чрезвычайные ситуации, плановые оперативные вмешательства, ишемия тканей для улучшения оксигенации.

Гемопюр® — это раствор стерильного, очищенного и полимеризованного изоонкотического высокомолекулярного (250 кДа) переносчика кислорода на основе бычьего гемоглобина для внутривенного введения.

В мире устоялась аббревиатура термина «переносчик кислорода на основе гемоглобина» — НВОС (hemoglobin-based oxygen carrier). Распространённое в литературе название Гемопура® – НВОС-201.

Гемопюр® упакован по 250 мл и содержит 32,5 мг гемоглобина. Его молекулы мгновенно распространяются в плазме крови, насыщая её кислородом. Гемопюр® может храниться при температуре 2–30 °C в течение 36 мес.

При внутривенной инфузии Гемопура®, входящие в его состав химически стабилизированные молекулы гемоглобина, переносят кислород в плазме, а также облегчают высвобождение кислорода из эритроцитов, тем самым повышая диффузию кислорода в тканях (рис. 1).

При необходимости возможно продлить данный эффект повторно назначив препарат для обеспечения непрерывного «кислородного моста» вплоть до назначения другой надлежащей терапии пациентам с анемией или ишемией.

GMP процесс производства Гемопура® на «ОПК Биотех» включает ряд процедур по контролю и ультра-очистке исходных материалов и полностью исключает наличие возбудителей инфекционных заболеваний (рис. 2).

Гемопюр® прошёл 22 клинических исследований в США (I–II фаза), Европе (II–III фаза) и ЮАР (II–III фаза). В них приняло участие более 800 пациентов или 1500, считая контроль.

Гемопюр® применялся в программах «сострадательного применения» у пациентов, находящихся в жизнеугрожающем состоянии (травмы, онкология, аутоиммунные и гемолитические заболевания, хирургические операции).

При ортопедических операциях, таких как, например, тотальная артропластика суставов или спондилодез с наложением инструментария, требуется большое количество периоперационных гемотрансфузий [3]. Для пациентов старшего возраста периоперационная кровопотеря и низкая переносимость анемии увеличивают вероятность проведения переливания крови [4]. Гемотрансфузии пациентам старше 65 лет составляет более половины случаев переливания эритроцитарной массы [5]. Прогнозируемое увеличение числа операций у стареющего населения страны, рост применения донорской крови и снижение показателей заготовки аллогенного материала окажут сильное влияние на использование эритроцитарной массы. Несмотря на принятие мер, направленных на сокращение использования эритроцитарной массы (взвеси), и растущую безопасность компонентов крови, их запасы не смогут покрывать растущие потребности.

Учитывая большую потребность в новой технологии кровезамещения, а также с учётом задач по оптимизации расходов бюджета здравоохранения, экономический аспект применения новых медицинских технологий играет не последнюю роль при выборе того или иного метода лечения, что определяет

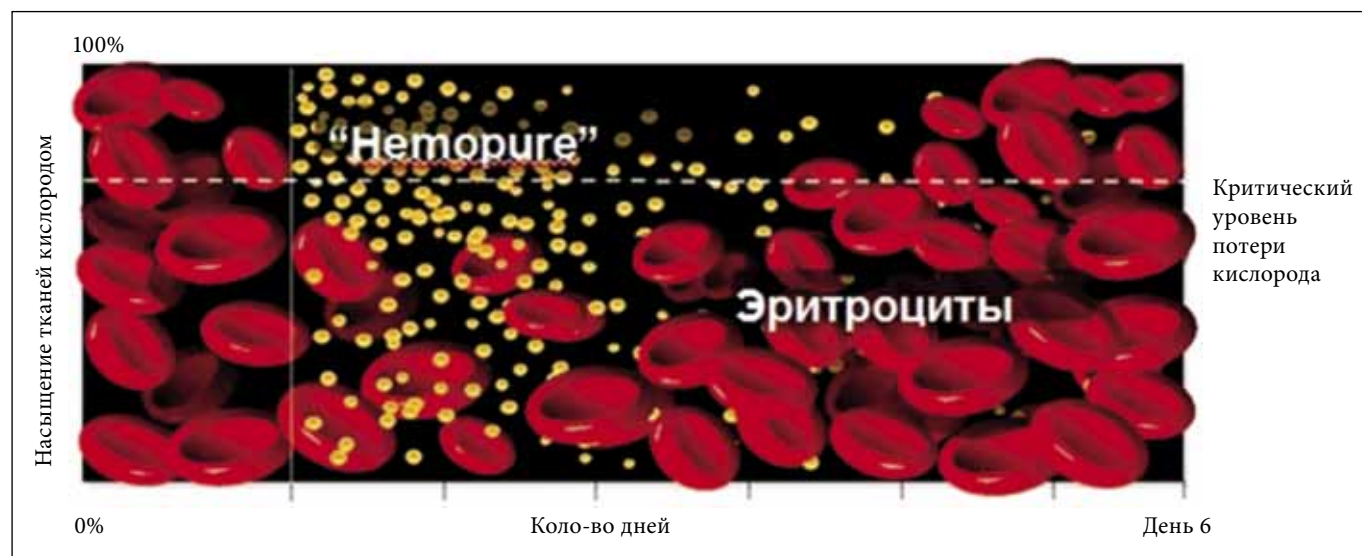


Рис. 1. Принцип действия Гемопура®

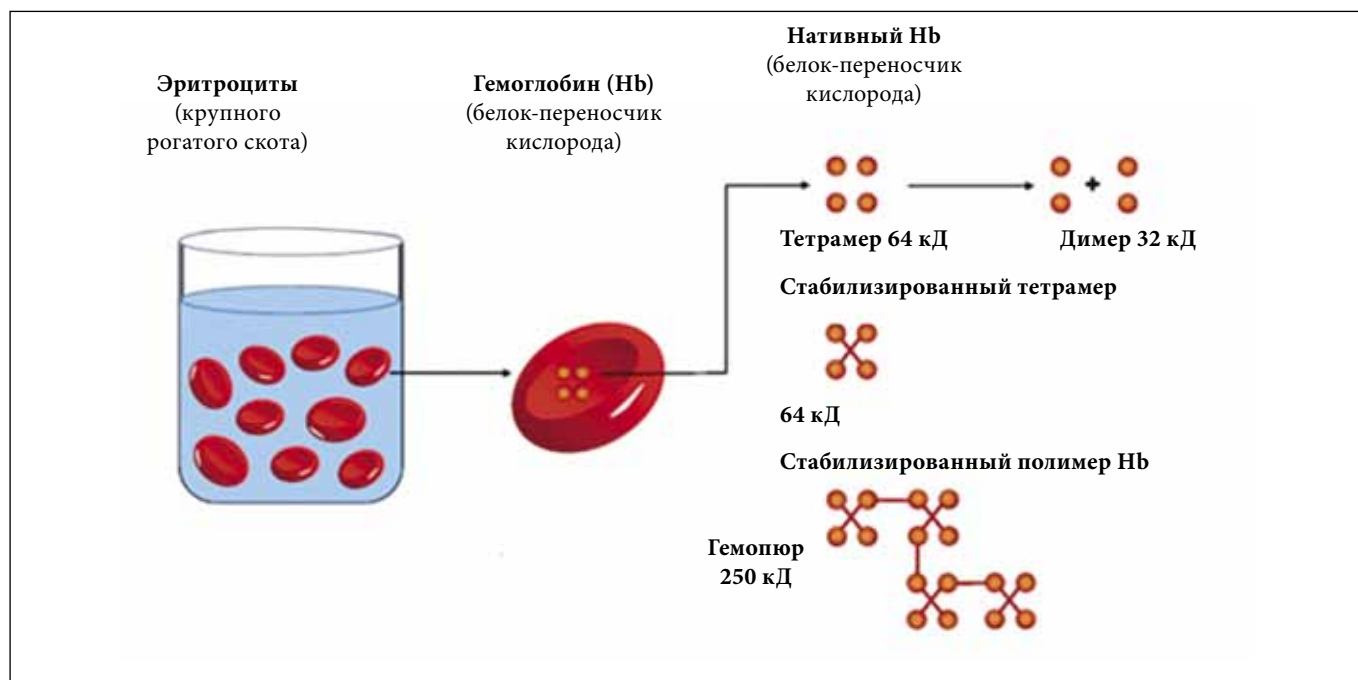


Рис. 2. Процесс производства Гемопюра®

необходимость сравнения гемотрансфузии с новым препаратом Гемопюр® в рамках фармакоэкономического анализа. С этой целью нами было проведено модельное фармакоэкономическое исследование, основанное на крупнейшем международном рандомизированном контролируемом клиническом испытании III фазы [6], направленном на изучение безопасности и эффективности Гемопюра® в качестве альтернативы эритроцитарной массы в ходе плановых ортопедических операций.

Цель настоящей работы

Оценить экономическую эффективность применения препарата Гемопюр® в сравнении с гемотрансфузией эритроцитарной массы в ходе плановых ортопедических операций в условиях системы обязательного медицинского страхования в России.

Задачи исследования

- Разработка методологии фармакоэкономического исследования
- Определение целевой аудитории и популяции пациентов
- Определение критериев оценки эффективности сравниваемых стратегий лечения
- Описание сравниваемых альтернативных стратегий лечения
- Расчёт прямых медицинских затрат на применение эритроцитарной массы (взвеси)

и препарата Гемопюр® в условиях обязательного медицинского страхования

- Сравнительный анализ экономической эффективности альтернативных стратегий
- Оценка фармакоэкономической целесообразности

Целевая аудитория

Целевой аудиторией результатов данного исследования являются:

- трансфузиологи, хирурги-ортопеды, травматологи, оказывающие специализированную и высокотехнологическую медицинскую помощь;
- лица, принимающие решения о лекарственном обеспечении;
- специалисты по фармакоэкономике и экономике здравоохранения;
- страховые медицинские компании.

Целевая популяция пациентов

Мужчины и небеременные женщины 18-80 лет, направляемые на плановые ортопедические операции, которым не вводился рекомбинированный эритропоэтин, и не проводилась аутогемотрансфузия; которые не участвовали в процедуре нормоволемической гемодилюции; требующие трансфузию тромбоцитарной массы (взвеси).

Материалы и методы

В соответствии с поставленными целями и задачами нами проведён анализ фармакоэкономической эффективности препарата Гемопюр® при кровопотери, вызванной ортопедическими операциями, в сравнении с гемотрансфузией эритроцитарной массы или взвеси с применением метода эффективности затрат (*cost-effectiveness analysis / CEA*) в соответствии с Российским Отраслевым стандартом проведения «Клинико-экономических исследований» [7].

Цены на компоненты крови были взяты с официального сайта РФ о размещении информации госзаказов [8] за 2012 г.

Стоимость лабораторных и медицинских услуг, систем переливания и прочих затрат были взяты из Прейскуранта на оказания медицинских услуг клиник Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова за 2012 г. [9].

Стоимость препарата Гемопюр® была предоставлена производителем — фирмой «ОПК Биотех» (Россия).

Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2012 года (условный кросс-курс руб./\$ США = 3%).

Стоимости медицинских услуг, препаратов сравнения, эффективность и результаты не были дисконтированы, т.к. временной горизонт исследования составлял < 6 месяцев.

Статистический анализ включал в себя расчёт неопределённости входных параметров (стандартные ошибки) и диапазоны значений. Значения включали в себя 95% доверительные интервалы для показателей эффективности методов лечения (трансфузии эритроцитарной массы или Гемопюра®) и затрат на препараты сравнения и их введение.

Для сравнения экономической эффективности сравниваемых стратегий (Гемопюр® vs трансфузия эритроцитарной массы/взвеси) был использован установленный «**порог готовности общества платить**» в России (*wtR — willingness to pay ratio*) [критерий фармакоэкономической целесообразности — *cost-effectiveness threshold*], рассчитанный как размер трёхкратного внутреннего валового продукта (ВВП) на душу населения РФ, который в 2011 г. составлял: 54 585,6 млрд руб. ÷ 141,9 млн человек = 384 676 руб./чел./год × 3 = **1 154 029 руб.** [10–14]. Применительно к данному фармакоэкономическому анализу *wtR* отражает ту сумму, которую российское общество готово потратить на гемотрансфузию или на заместительную терапию препаратом Гемопюр® при плановых ортопедических операциях

в условиях системы обязательного медицинского страхования.

Препараты сравнения. Сегодня для восполнения потери объёма крови, в основном, применяют эритроцитарную массу с удалённым лейкотромбоцитарным слоем или эритроцитарную взвесь, обеднённую лейкоцитами (фильтрованную), а также цельную кровь, с постепенным предпочтением и переходом на взвесь. Альтернативой гемотрансфузии служат препараты со свойствами гемоглобин-ассоциированного переносчика кислорода, такими как препарат Гемопюр®. Отличительные их свойства и характеристики перечислены в табл. 2.

Оценка стоимости эритроцитарных компонентов крови в РФ. К полномочиям органов государственной власти субъекта РФ в области охраны здоровья граждан относится «организация заготовки, переработки, хранения и обеспечения безопасности донорской крови и её компонентов, организация безвозмездного обеспечения организаций здравоохранения, находящихся в ведении субъекта РФ, и муниципальных организаций здравоохранения донорской кровью и её компонентами, а также обеспечение за плату иных организаций здравоохранения донорской кровью и её компонентами». Во всех субъектах РФ есть центры, заготавливающие кровь. При избытке крови, невостребованной региональными клиниками, её можно продавать федеральным и негосударственным организациям [1].

Заготовка, переработка, хранение и обеспечение безопасности донорской крови и её компонентов отнесены к прерогативам государственных организаций [15]. Центры, заготавливающие кровь есть в системе Минобороны России и ФМБА России. В системе Минздравсоцразвития России, МВД, Росавиации, а также РАМН и РАН, самостоятельных центров крови нет. Соответственно, подведомственные этим органам клиники должны её закупать [1]. В 2007 году появился новый вид медицинской деятельности: «Работы (услуги) по транспортировке донорской крови и её компонентов» [16]. Тем самым было легализовано возможное участие негосударственных организаций и частных лиц в доставке крови в клиники [17].

Поэтому представляется интересным оценить практику закупок государственными заказчиками компонентов донорской крови и её среднюю цену за одну дозу. Для этого мы проанализировали данные официального сайта РФ о размещении информации госзаказов [8], изучили их итоги за 2012 г. по следующим поисковым словам: «эритро» (табл. 3).

Таблица 2

Сравнительный анализ характеристик 1 дозы Гемопюра® и эритроцитарной массы

Характеристики	Гемопюр®	Эритроцитарная масса
Условия хранения	2–30 °С	При температуре 2–6 °С
Срок годности	3 года	35 дней
Подготовка к трансфузии	Полностью готов	Типирование, индивидуальное совмещение
Совместимость	Универсален	Специфична по группе крови
Сырьё	Бычий гемоглобин	Человеческий гемоглобин
Эффективность	Сразу начинается транспорт кислорода	Зависит от времени консервации
Гемоглобин	Бычий (32,5 г гемоглобина в 250 мл)	Человеческий (не менее 45 г гемоглобина)
Производственная площадка	Сертифицированная по стандартам GMP	Не применимо
Недостатки	Количество гемоглобина такое же, как в крови, но в 2 раза ниже, чем в эритроцитарной массе	Риск развития иммунных и неиммунных осложнений
Безопасность	Не тестируется на наличие инфекций	Тестируется на наличие инфекций
Кислородтранспортная способность	Не зависит от 2,3-дифосфоглицерата	Падает быстрее за счёт более быстрого снижения 2,3-дифосфоглицерата

Таблица 3

Расчёт средней стоимости по госзакупкам компонентов крови в РФ, 2012 г. [8]

Компонент крови	Цена предложений поставщиков за 1 литр, руб.	Средняя цена за одну дозу 230–330 мл пакет (≈280 мл), руб.
Эритроцитная масса с удалённым лейкоцитарным слоем	14 000 13 365 12513	3 941,73
Эритроцитная взвесь, обеднённая лейкоцитами (фильтрованная)	15 810 14 700	

Кроме закупки и/или заготовки компонентов крови в себестоимость её входит и ряд других показателей: хранение в клинике, гемотрансфузия и контроль (мониторинг) её проведения и т.п. (табл. 4). К трудно выполнимым расчётам относиться стоимость транспортных расходов — за компонентами крови часто приходится ездить на машине клиники. Затраты на гемотрансфузию 1 дозы составляют 8 438,18 рублей.

Стоимость препарата Гемопюр®. По данным производителя — фирмы «ОПК Биотех» — стоимость 1 упаковки Гемопюра® составляет 54 000 руб. (цена производителя без оптовой наценки), а с учётом затрат на его введение — 55 367,90 руб. (табл. 5).

Дизайн клинического исследования. В международном многоцентровом рандомизированном кон-

тролируемом клиническом исследовании III фазы участвовало 688 пациентов [6].

Пациенты распределялись в группы Гемопюра® и эритроцитарной массы при принятии первого решения о гемотрансфузии (рис. 3) на основании оценки исследователем потребности пациентов в проведении гемотрансфузии и при уровне общего гемоглобина <10,5 г/дл. При принятии последующих решений о проведении гемотрансфузии показатель общего гемоглобина пациента должен был составлять <10,5 г/дл, при этом у пациента должен был наблюдаться хотя бы один из следующих клинических симптомов:

- частота сердцебиения ≥ 100 ударов/мин;
- систолическое давление (СД) <90 мм рт.ст. или 70% от показателя периода предоперационного скрининга;
- подтверждённая электрокардиограммой (ЭКГ) ишемия миокарда;
- метаболический ацидоз (базовый дефицит — 4 или хуже);
- острая кровопотеря >7 мл/кг в течение 2-х часов или менее;
- олигурия с диурезом <0,5 мл/кг/час на протяжении не менее 2-х часов;
- ограниченная активность пациента (к примеру, ходьба) в связи со слабостью или головокружением.

Появление такого состояния означает, что **человек потерял много крови**, и при этом не столь уж важно, сколько именно — 1, 2 или 3 литра. После начала, продолжение лечения было разрешено на про-

Таблица 4

Расчёт стоимости проведения гемотрансфузии 1 дозы эритроцитов (модель клиники)

Действия / материалы /показатели	Стоимость	Количество	Сумма	Примечание [источник]
До трансфузии				
Закупка дозы	3 941,73 руб.	1 доза	3 941,73 руб.	Расчёт по закупкам (табл. 1). Учитывают невостробованность остатка
Транспортировка в клинику	500 руб.	1	500 руб.	Условно. Допущение: 50 руб./км х 10 км пути
Хранение в холодильнике	82,42 руб.	1 мес.	82,42 руб.	Средняя стоимость холодильника = 150 тыс. руб. / 5 лет амортизации /364 дней / год
- 20% невостробована / списано	Плюс 20% на дозаготовку			[1]
Промежуточный результат: 5 328,98 руб.				
Перед гемотрансфузии				
Осмотр врача-терапевта, первичный	600 руб.	1 раз	600 руб.	[9]
Врач-трансфузиолог, первичный	600 руб.	1 раз	600 руб.	[9]
Определение группы крови реципиента (ABO)	150 руб.	3 раза	450 руб.	[9]
Резус фактор	160 руб.	1 раз	160 руб.	[9]
Проведение пробы на совместимость	120 руб.	2 раз	240 руб.	[9]
Контроль артериального давления	60 руб.	1 раз	60 руб.	[9]
Физиологический раствор для разведения эритроцитарной массы	19,50 руб.	1 флакон	19,50 руб.	[9]
Промежуточный результат: 2 129,50 руб.				
Во время гемотрансфузии				
Наблюдение медсестры	116,30 руб.	1 час	116,30 руб.	Как пример был взят регион Карелия — 16 747 руб./мес. без учёта налогов. 36 ч в неделю = 144 ч/мес. [18]
Определение группы крови (ABO) в гемоконтейнере	150 руб.	1 раз	150 руб.	[9]
Промежуточный результат: 266,30 руб.				
После гемотрансфузии				
Термометрия	0 руб.	1 раз	0 руб.	Допущение
Контроль артериального давления	60 руб.	1 раз	60 руб.	[9]
Макроскопия мочи	0 руб.	1 раз	0 руб.	Допущение
Гемоглобин крови	50 руб.	1 раз	50 руб.	[9]
Гематокрит крови	40 руб.	1 раз	40 руб.	[9]
Контроль врача-трансфузиолога, повторный	400 руб.	1 раз	400 руб.	[9]
Взятие крови из вены	150 руб.	1 раз	150 руб.	[9]
Система для переливания крови	7,90 руб.	1 шт.	7,90 руб.	[9]
Хранение остатков трансфузионной среды в холодильнике	2,75 руб.	2 сут.	5,50 руб.	Средняя стоимость холодильника = 150 тыс. руб. / 5 лет амортизации / 364 дней / год
Промежуточный результат: 713,40 руб.				
ВСЕГО:				8 438,18 руб.

тяжении 6 дней при условии использования аналогичных критериев.

Для пациентов, рандомизированных в группу Гемопюра®, нагрузочная доза препарата составила 65 г бычьего гемоглобина (2 единицы по 32,5 г; введённый объём (500 мл) по концентрации соот-

ветствует 1 единице эритроцитарной массы), за которой следовало дополнительное введение до 260 г бычьего гемоглобина (всего — 325 г бычьего гемоглобина, т.е. 2,5 л раствора). После введения пациенту 325 г Гемопюра® или по истечении 6 дней, потребность в увеличении кислородной ёмкости крови ком-

Таблица 5

Расчёт стоимости введения препарата 1 дозы Гемопюра® (модель клиники)

Действия / материалы / показатели	Стоимость	Кол-во (раз, доз, мес., шт.)	Сумма	Примечание [источник]
<i>До трансфузии</i>				
Гемопюр®	54 000 руб.	1 доза	54 000 руб.	Стоимость предоставлена производителем
Промежуточный результат: 54 000 руб.				
<i>Перед трансфузией</i>				
Осмотр врача-терапевта, первичный	600 руб.	1 раз	600 руб.	[9]
Контроль артериального давления	60 руб.	1 раз	60 руб.	[9]
Промежуточный результат: 660 руб.				
<i>После трансфузии</i>				
Термометрия	0 руб.	1 раз	0 руб.	Допущение
Контроль артериального давления	60 руб.	1 раз	60 руб.	[9]
Гемоглобин крови	50 руб.	1 раз	50 руб.	[9]
Гематокрит крови	40 руб.	1 раз	40 руб.	[9]
Осмотр врача-терапевта, первичный, повторный	400 руб.	1 раз	400 руб.	[9]
Взятие крови из вены	150 руб.	1 раз	150 руб.	[9]
Система для переливания крови	7,90 руб.	1 шт.	7,90 руб.	[9]
Промежуточный результат: 707,90 руб.				
ВСЕГО:				55 367,90 руб.

пенсировалась за счёт эритроцитарной массы. При выявлении исследователем клинической потребности, пациентам могло быть назначено перекрёстное переливание эритроцитарной массы. Таким образом, Протокол исследования предусмотрел выделение 2-х различных популяций пациентов на основании оценки их потребности в увеличении кислородной ёмкости крови:

1. в одной группе лечение было проведено только Гемопюром® (НН),

2. в другой — эритроцитарной массой и Гемопюром®, которая обозначалась, как HR (рис. 3).

Аналогичное деление группы воздействия эритроцитарной массы предусмотрено не было. Количество единиц эритроцитарной массы, вводимое пациентам, не ограничивалось. Пациент мог в любой момент времени досрочно прекратить участие в исследовании по собственному желанию или на основании решения исследователя или спонсора.

Оценка состояния пациентов проводилась до и после инфузий в дни 2–6, через 24 и 48 часов после введения последней дозы Гемопюра® или эритроцитарной массы и по истечении 6 недель после операции. Лабораторные параметры измерялись на этапе скрининга, на исходном уровне и в период контрольных наблюдений.

Эффективность и безопасность препаратов сравнения. Первичной конечной точкой эффективности для Гемопюра® стало устранение потребности в переливании эритроцитарной массы у, как минимум, 35% рандомизированных пациентов.

Оценка относительной безопасности Гемопюра® в сравнении с эритроцитарной массой проводилась посредством выделения двух популяций («сопоставимых групп») пациентов в группах Гемопюра® и эритроцитарной массы на основании клинической потребности в увеличении кислородной ёмкости крови (рис. 4). Основой для данного деления стало количество единиц введённой эритроцитарной массы, которое соответствовало порогу успех/неудача лечения в группе Гемопюра®. 3 единицы эритроцитарной массы были признаны пороговым значением, после достижения которого, избежать переливания эритроцитарной массы было уже нельзя (неудача лечения). Пациенты, которые оказались ниже этого порога, классифицировались как субъекты с умеренной потребностью в увеличении кислородной ёмкости крови; которые оказались выше — как субъекты с высокой потребностью. Было проведено сравнение пациентов с умеренной потребностью, тех, кто получал только Гемопюр® (НН), и тех, кто получал ≤ 3 единиц эритроцитарной массы (R3-), а также пациентов с высокой потребностью, т.е.

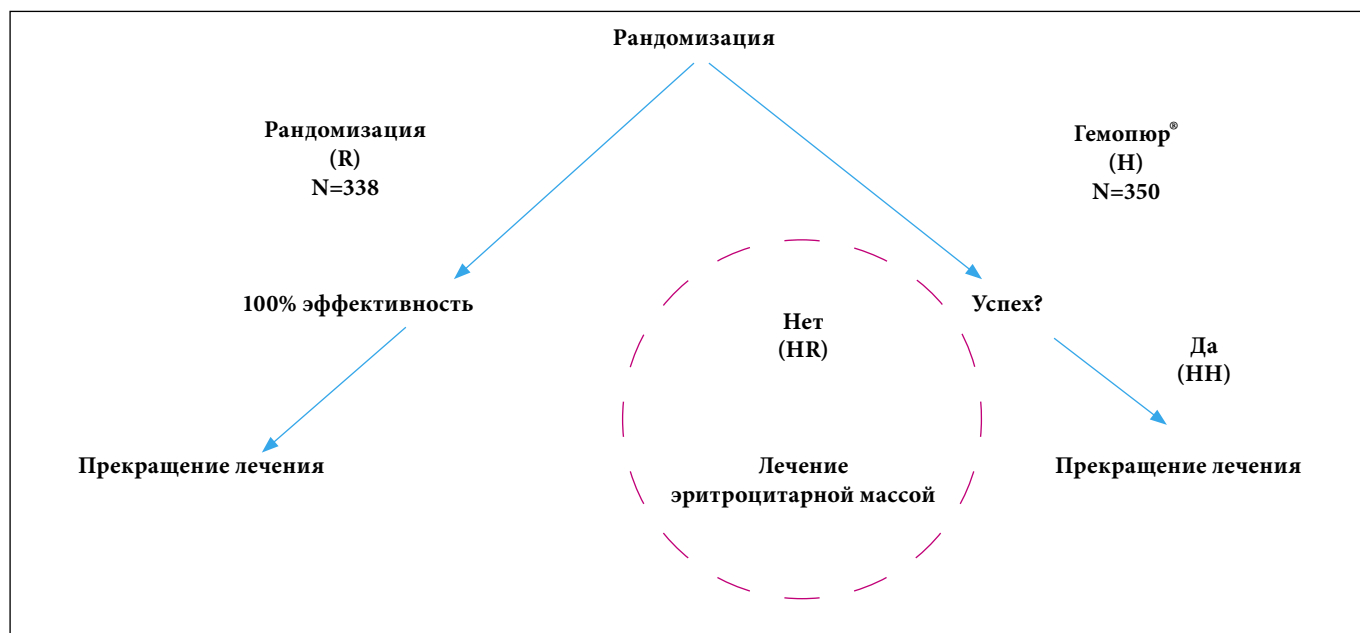


Рис. 3. Схема Протокола клинического исследования

группы HR и пациентов, получавших >3 единиц эритроцитарной массы (R3+).

Данный подход позволил провести полное сравнение профилей относительной безопасности продуктов и анализ профиля эффективности Гемопюра®.

Результаты

Демографические данные и медицинские показатели на исходном уровне. Всего рандомизацию прошли 693 пациента в 46 центрах исследования на трёх континентах (США — 27 центров, Европа — 2, Канада — 2 и ЮАР — 15). Материал исследования получили 688 (99,3%) пациентов: 350 (50,9%) — Гемопюр® и 338 (49,1%) — эритроцитарную массу. В части проводимого хирургического вмешательства, пола, возраста или расы пациентов между группами Гемопюр® и эритроцитарной массы различий выявлено не было (табл. 6). В группу Гемопюра® вошёл 31 пациент в возрасте >80 лет; в группу эритроцитарной массы — 26. В период до начала исследования не было выявлено различий в сопутствующих патологиях.

Применение эритроцитарной массы и Гемопюра®. Пациенты получили $5,6 \pm 0,2$ единиц и $3,1 \pm 0,1$ единиц материалов с функцией транспорта кислорода в группе Гемопюра® и эритроцитарной массы соответственно. В группе Гемопюра® среднее количество введённого бычьего гемоглобина в форме Гемопюра® составило около 136 ± 5 г (~4,2 единицы); в форме эритроцитарной массы — 84 ± 7 г (~1,4 еди-

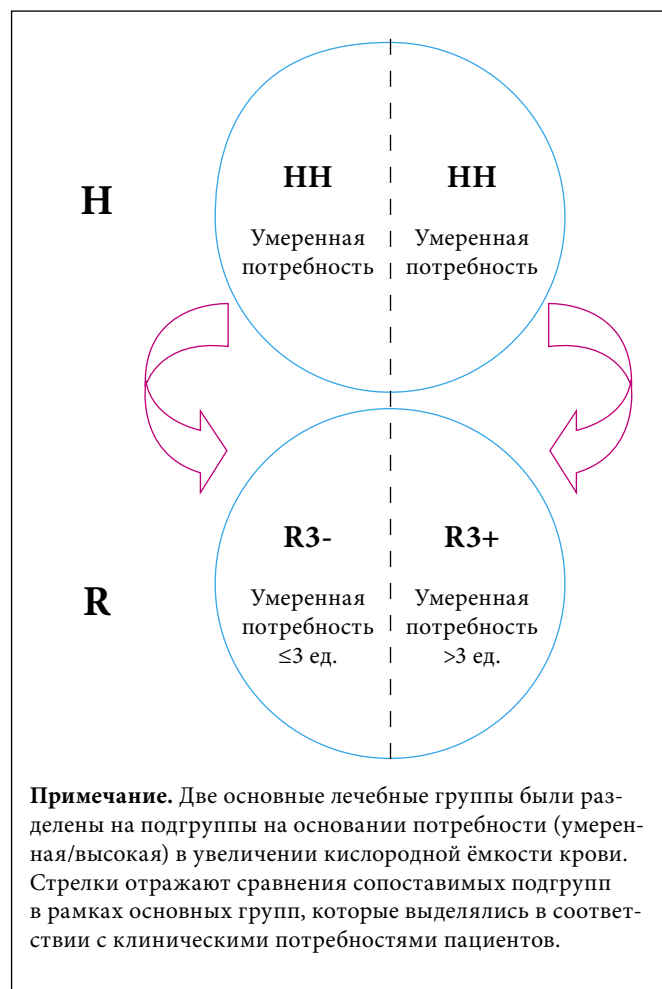


Рис. 4. Схематическое изображение сопоставимых подгрупп в группах H и R

Таблица 6

Демографические показатели пациентов

Параметр		Гемопюр®	Эр. масса	p
Возраст (лет)				
Всего, N (кол-во)	688	350	338	0,372
Среднее (± стандартная ошибка среднего)	60,8 (0,6)	60,3 (0,8)	61,4 (0,8)	
Пациенты >80, N	57	31	26	0,607
Среднее (± стандартная ошибка среднего)	84,9 (0,5)	85,2 (0,7)	84,7 (0,7)	
Пациенты <80, N	631	319	312	0,173
Среднее (± стандартная ошибка среднего)	58,7 (0,6)	57,9 (0,8)	59,4 (0,8)	
Пол, количество (%)				0,335
Мужчины	310 (45,1)	164 (46,9)	146 (43,2)	
Женщины	378 (54,9)	186 (53,1)	192 (56,8)	
Тип хирургического вмешательства, количество (%)				0,739
Операции не на спинном отделе	594 (86)	304 (87)	290 (86)	
Операции на спинном отделе	94 (14)	46 (13)	48 (14)	
Операции не на спинном отделе, количество (%)				0,084
Тотальная артропластика тазобедренного сустава	262 (44,1)	148 (48,7)	114 (39,3)	
Первичная	174 (66,4)	97 (65,5)	77 (67,5)	
Повторная	87 (33,2)	50 (33,8)	37 (32,5)	
Односторонняя	208 (79,4)	116 (78,4)	92 (80,7)	
Двусторонняя	7 (2,7)	3 (2,0)	4 (3,5)	
Тотальная артропластика коленного сустава	195 (32,8)	84 (27,6)	111 (38,3)	
Первичная	154 (79,0)	66 (78,6)	88 (79,3)	
Вторичная	32 (16,4)	12 (14,3)	20 (18,0)	
Односторонняя	152 (77,9)	64 (76,2)	88 (79,3)	
Двусторонняя	21 (10,8)	11 (13,1)	10 (9,0)	
Ортопедическое лечение стабильного перелома	100 (16,8)	53 (17,4)	47 (16,2)	
Иное	37 (6,2)	19 (6,3)	18 (6,2)	
Операции на спинном отделе, количество (%)				0,822
Ортопедическое лечение стабильного перелома	1 (1,1)	0	1 (2,1)	
Спондилодез с наложением инструментария	91 (96,8)	45 (97,8)	46 (95,8)	
Иное	2 (2,1)	1 (2,2)	1 (2,1)	

ницы). Что касается общего количества единиц введенного Гемопюра®, большая часть пациентов группы Гемопюра® получила 5 или менее единиц, при этом, 18,7% пациентов получили 6–10 единиц; 1 пациенту было введено 330 г или 11 единиц. И напротив, пациенты группы эритроцитарной массы, в среднем, получали по 186 ± 7 г, при этом, 78,4% получили ≥ 2 единиц (~120 г бычьего гемоглобина) (табл. 7).

В группу HR было отнесено 139 пациентов; 3 больных были взяты из группы НН, поскольку они скончались до периода контрольных наблюдений и в целях анализа эффективности были отнесены в категорию «неудача лечения». В целях оценки эф-

фективности (отказ от гемотрансфузий) 142 пациента группы были отнесены в категорию «неудача лечения»: из группы HR — 139 пациентов; из группы НН — 3 пациента, которые умерли до периода контрольных наблюдений. Гемотрансфузии были проведены только 139 пациентами группы HR; 82 (59%) пациента не смогли получить дополнительные инфузии Гемопюра® в связи с ограничениями, налагаемыми Протоколом исследования. Из них 30 (21,6%) пациентам было проведено переливание эритроцитарной массы по истечении 6-дневного периода. Дополнительные 27 (19,4%) пациентов получили эритроцитарную массу только после переливания им

Таблица 7

Инфузии Гемопюра® и эритроцитарной массы в период лечения (все пациенты)

Параметры, связанные с введением препаратов	Гемопюр®	Эритроцитарная масса
Количество единиц Гемопюра®	Количество пациентов (%)	
1	143 (40,86)	73 (21,60)
2	45 (12,86)	143 (42,31)
3	49 (14,00)	50 (14,79)
4	25 (7,14)	38 (11,24)
5	23 (6,57)	15 (4,44)
6	10 (2,86)	10 (2,96)
7	15 (4,29)	3 (0,89)
8	3 (0,86)	3 (0,89)
9	36 (10,29)	3 (0,89)
10	1 (0,29)	0 (0,00)
Количество единиц эритроцитарной массы	Количество пациентов (%)	
0	211 (60,3)	0 (0,0)
1	11 (3,1)	61 (18,0)
2	58 (16,6)	119 (35,2)
3	22 (6,3)	51 (15,1)
4	17 (4,9)	56 (16,6)
5	5 (1,4)	18 (5,3)
>5	26 (7,4)	33 (9,8)

максимального количества Гемопюра® (10 единиц) в соответствии с протоколом (9 инфузий).

При лечении Гемопюром® был превышен ожидаемый 35% отказ от гемотрансфузий. При контрольном обследовании на 6-й неделе этот показатель эффективности Гемопюра® составил 59%. Тем не менее, такая величина может оказаться завышенной, поскольку 22% пациентов контрольной группы получили только одну единицу эритроцитарной массы. После исключения аналогичной доли пациентов из группы НН, скорректированный уровень отказа от гемотрансфузий составил 50%, и всё равно, значительно превысил ожидаемый показатель. Ограничения, накладываемые Протоколом исследования (максимальная дозировка = 10 единиц в течение 6 дней) на использование Гемопюра®, не позволили провести оценку максимально возможного уровня отказа от гемотрансфузий.

Расчёт затрат на препараты в клиническом исследовании. Учитывая количество единиц Гемопюра® и эритроцитарной массы, введённой пациентам в клиническом исследовании, процент пациентов их получивших (табл. 7), мы экстраполировали модельную стоимость проведения трансфузии 1 единицы препаратов сравнения (табл. 4 и 5). Полученные данные представлены в табл. 8 и 9.

Обсуждение результатов

При анализе эффективности затрат в снижении потребности в трансфузии эритроцитарной массы пациентам при проведении плановых ортопедических операциях были получены следующие данные:

- Гемопюр® уменьшает потребность в трансфузиях эритроцитарной массы минимум на 50%;
- для этого необходимо дополнительно затратить на 1 пациента $\approx 21\,282$ рубля;
- сумма дополнительных затрат в 54 раза меньше «порога готовности платить», который в 2011 г. в РФ составлял 1 154 029 руб.

Рекомендации

1. Необходимо выделение средств на закупку Гемопюра® для клиник с высоким количеством операций, сопровождающихся большой кровопотерей (например, ортопедические операции на крупных суставах).
2. Необходимо включение Гемопюра® в:
 - перечень жизненно необходимых веществ и лекарственных препаратов (ЖНВЛП);

Таблица 8

Расчёт затрат на препараты в клиническом исследовании

Количество единиц	Группа Гемопюра®	Группа эритроцитарной массы	Группа Гемопюра®	Группа эритроцитарной массы
Гемопюр®	Количество пациентов, %		В расчёте на 100 пациентов	
1	40,86	21,60	2 262 332,39р.	1 195 946,64р.
2	12,86	42,31	1 424 062,39р.	4 685 231,70р.
3	14,00	14,79	2 325 451,80р.	2 456 673,72р.
4	7,14	11,24	1 581 307,22р.	2 489 340,78р.
5	6,57	4,44	1 818 835,52р.	1 229 167,38р.
6	2,86	2,96	950 113,16р.	983 333,90р.
7	4,29	0,89	1 662 698,04р.	344 942,02р.
8	0,86	0,89	380 931,15р.	394 219,45р.
9	10,29	0,89	5 127 621,22р.	443 496,88р.
10	0,29	0,00	160 566,91р.	-р.
ИТОГО:			17 693 919,80р.	14 222 352,47р.
На 1 пациента			-34 715,67р.	Доминирует
Эритроцитарная масса	Количество пациентов (%)		В расчёте на 100 пациентов	
0	60,30	0,00	-р.	-р.
1	3,10	18,00	26 158,36р.	151 887,24р.
2	16,60	35,20	280 147,58р.	594 047,87р.
3	6,30	15,10	159 481,60р.	382 249,55р.
4	4,90	16,60	165 388,33р.	560 295,15р.
5	1,40	5,30	59 067,26р.	223 611,77р.
>6 (допущение = 6 дозам)	7,40	9,80	374 655,19р.	496 164,98р.
ИТОГО:			1 064 898,32р.	2 408 256,57р.
На 1 пациента			Доминирует	- 13 433,58р.

Таблица 9

Обобщённые результаты расчётов

Затраты	Группа Гемопюра®	Группа эритроцитарной массы	Δ, руб.
На 100 больных	18 758 818,12р.	16 630 609,05р.	-2 128 209,07р.
На 1 пациента	187 588,18р.	166 306,09р.	-21 282,09р.
Результат		Доминирует	—

- перечень подлежащих оплате со стороны системы обеспечения необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС);
- перечень закупаемых лекарств в рамках проекта «Высокотехнологичная медицинская помощь»;
- перечень закупаемых на государственном уровне препаратов для госпитального сектора, в формулярные списки больниц.

3. Необходимо провести широкое фармакоэпидемиологическое исследование препарата Гемопюр® в условиях практического здравоохранения с оценкой безопасности и удобства его применения, качества жизни и эффективности затрат.

4. Необходимо широкое освещение о возможностях применения препарата Гемопюр® выше перечисленной целевой аудитории, а также обучение заинтересованных и вовлечённых сторон и лиц.

Ограничения исследования

- При моделировании фармакоэкономических эффектов препаратов крови (эритроцитарной массы / взвеси) и Гемопюра® эффективность лечения основана на данных контролируемых рандомизированных клинических исследо-

ваний (уровень доказательности В), результаты которых могут отличаться от реальной клинической практики в РФ.

- Стоимость препаратов крови (эритроцитарной массы / взвеси) могут различаться в различных регионах страны.

Конфликт интересов

Проведение фармакоэкономического исследования было профинансировано фармацевтической фирмой «ОПК Биотех», однако это не оказало влияния на полученные результаты исследования.

Литература

1. Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А. Правила и аудит переливания крови. Руководство для врачей.— М., РАЕН, 2010.— 347 с.
2. Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А. Доказательная трансфузиология. Часть 1. О правилах назначения компонентов крови// Здоровоохранение.— 2007.— № 11.— С.31–37.
3. Rosenblatt M. A. Strategies for minimizing the use of allogeneic blood during orthopedic surgery. Mt Sinai J Med. 2002;69:83–87.
4. Habler O., Meier J., Pape A., Zwissler B. Indications for blood transfusion during orthopedic surgery. Orthopade. 2004;33:774–783.
5. Goodnough L.T., Brecher M.E., Kanter M.H., AuBuchon J.P. Transfusion medicine. First of two parts — blood transfusion. N Engl J Med. 1999;340:438–447.
6. Jahr J.S., Mackenzie C., Pearce L.B., Pitman A., Greenburg A.G. HBOC-201 as an alternative to blood transfusion: efficacy and safety evaluation in a multicenter phase III trial in elective orthopedic surgery // J Trauma. 2008;64:1484–1497.
7. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» 91500.14.0001–2002.
8. Официальный сайт РФ о размещении информации госзаказов, май 2012 г. <http://zakupki.gov.ru>.
9. Прейскурант на оказание медицинских услуг клиник Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова за 2012 г. <http://www.mma.ru/service>.
10. О производстве и использовании валового внутреннего продукта (ВВП) за 2011 год. Федеральная служба государственной статистики, 2012 г. http://www.gks.ru/bgd/free/b04_03/Isswww.exe/Stg/d03/68.htm.
11. Suhrcke M., McKee M., Rocco L. Европейская Обсерватория по системам и политике здравоохранения Инвестиции в здоровье: ключевое условие успешного экономического развития Восточной Европы и Центральной Азии. Всемирная организация здравоохранения от имени Европейской обсерватории по системам и политике здравоохранения. 2008.— 274 с.
12. Ягудина Р.И., Куликов А. Ю. Сборник материалов Всероссийской конференции «Государственное регулирование в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий — ФармМедОбращение-2008», г. Москва, 2008.
13. Ягудина Р.И., Куликов А. Ю., Нгуен Т. Определение «порога общества платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ». // Фармакоэкономика, № 1, Том 4, 2011 г. стр. 7–12.
14. Куликов А. Ю. Практические аспекты оценки качества жизни. Доклад на V конгрессе с международным участием «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в РФ», 1–2 марта 2011 года, г. Самара.
15. Закон Российской Федерации от 9 июня 1993 г. N 5142-I «О донорстве крови и её компонентов».
16. Жибурт Е.Б., Ключева Е.А., Губанова М.Н., Караваев А.В., Шестаков Е.А. Негосударственные поставки компонентов крови для переливания// Трансфузиология.— 2010.— Т.11, № 2.— С. 23–27.
17. http://www.gov.karelia.ru/Regions/Otchet/segezha_doc08.html.

Накануне глобальной мировой биологической войны

Бобылов Ю. А.

эксперт по оборонной политике, г. Москва

В обыденном военном или оборонном сознании прочно укрепилось понимание оружия как неких сложных технических средств, несущих человеку насильственную смерть. Реже вспоминают о «нелетальном оружии», которое способно временно вывести человека из нормального состояния, погрузив, например, в неожиданный глубокий сон. Современная медицина более озабочена неожиданными инфекционными болезнями и препаратами для их лечения.

Однако среди биологов и медиков есть очень редкая категория людей, работающих на военные нужды в «наступательном плане».

Целый ряд природных смертоносных бактерий и вирусов при их модификации и создании эффективных каналов распространения искусственных инфекции уже давно является привлекательным объектом НИОКР особых медиков и биологов. При этом редкие единичные клинические случаи могут трансформироваться в тайные крупномасштабные биологические войны, основным методом ведения которых являются диверсии.

Изучение средств, методов, форм и, наконец, этики ведения биологической войны — это своя особая наука.

Практика показывает, что сохранить соответствующие государственные или корпоративные коммерческие тайны удаётся лишь в неких временных пределах. Рано или поздно тщательно скрываемые в секретных лабораториях тайны по тем или иным причинам раскрываются и поражают среднего нормального человека своим страшным содержанием. Часто это является следствием сложной разведывательной (шпионской) работы. Случается и так, что сами разработчики и производители биологического оружия не выдерживают большой психологической нагрузки и вынуждены рассказать «всё». К сожалению, слишком часто добровольно уйти из этой секретной сферы нельзя без риска для жизни.

1. Биологическая война как цивилизационная необходимость

В 2012 г. отмечается 40-летие принятия «**Конвенции о запрещении разработки, производства и накопления запасов бактериологического (биологического) и токсинного оружия и об их**

уничтожении» (Москва — Лондон — Вашингтон, 10 апреля 1972 г.).

Событие для российского военно-промышленного комплекса (ВПК) во многих отношениях *важное*, но и *противоречивое*.

Речь идёт о запрете международным сообществом под эгидой ООН весьма эффективного биологического оружия (что шире, чем бактериологическое), являющегося **оружием массового уничтожения** (ОМУ) человека как биологического вида, а также представителей животного и растительного мира [1, 2].

Противоречивость значения этой Конвенции в том, что сами большие и малые, мировые и региональные войны *запретить никак нельзя*.

В военной литературе под **войной** подразумевается вооруженный конфликт между странами, вызванный борьбой за доминирование в каком-либо регионе или секторе экономики и связанный с существенными материальными и человеческими потерями у противника. В войне не действуют международные нормы и допускаются применение любых видов военной техники, в том числе массового поражения [3].

Следует признать, что истоки войны в нашем обществе имеют свою историческую биологическую основу.

Как отмечается выдающимся американским антропологом Куном Карлтоном С. (1904–1981 гг.) в монографии «История человека» (1954 г.), *энергетические возможности людей разных рас и народов проецируются на всю структуру их социального поведения в виде предсказуемой нормы. Нормы этики не в силах повлиять на биологическую жизнь и запрограммированную исторически агрессию человека.*

Сам принцип борьбы вида с окружающей средой и внутри себя предопределен энергетической неразвитостью организмов (и людей). Таким образом, война в человеческой цивилизации — это важная составляющая мировой эволюции [4].

Также цивилизационный смысл войны в том, что она может быть победоносной, предполагая тщательную тайную подготовку для внезапного нападения и поражения врага.

Крупные мировые и региональные конфликты происходят по разным причинам, но чаще всего доминирует борьба за владение дефицитными природными ресурсами для экономического развития (нефть, газ, вода, сельскохозяйственные земли, рудные месторождения, новые технологии и промышленная собственность, курортные зоны, водные биологические ресурсы и др.).

Важнейшим условием начала войны и её ведения является наличие современных вооружений, военной техники и профессиональной армии по родам войск (суша, воздух, море). Общие военные и оборонные функции управления призваны исполнять военные министерства, а также подчинённые им спецслужбы разведки, контрразведки и диверсионных операций и др.

Однако с учётом развития науки и техники, а также понимания новых видов угроз мировому сообществу и биосфере Земли расширяются представления о современной войне, которая включает не только информационную войну, использование сложных космических систем, допустимые ядерные удары или мобильные крупномасштабные спецоперации, но и новые типы мировых войн, включая «геноцидные биологические войны».

Новым для современной военной мысли является начавшаяся смена **парадигмы современной войны**. При этом в условиях идущего истощения ресурсов Земли и особенно её недр важнейшей целью становится завоевание новых жизненных пространств (стран, регионов и даже континентов) и масштабное применение новых видов оружия массового уничтожения. В этом отношении как бы повторяется эпоха колонизации 16–18 веков [5, 6].

Также стало осознанным, что **военно-ориентированная наука достигает вершины своего развития, когда именно наука о жизни становится наукой о смерти и, соответственно, важнейшим средством войны**.

Соответственно меняется и конфигурация современного ВПК, отчасти повторяя вехи создания первой атомной бомбы и секретной атомной промышленности.

Смертоносные эпидемии чумы, оспы, холеры и других в Средние Века имели не «рукотворный» характер.

Но уже в XX-м веке начались масштабные работы по созданию особо опасных видов инфекций военного назначения и средства защиты от них. См.: Федоров Л. А. *Советское биологическое оружие: история, экология, политика* [2]. Книга — уникальна по своему содержанию и раскрывает многие государственные тайны СССР, но в военно-политическом отношении для военной элиты неприемлема. Ведь, по Ницше Ф., «настоящий мужчина создан для войны, а женщина — для отдохновения воина!»

Не нам изменять вековым военным традициям: тайно готовься к войне; нападай первым; наноси, по возможности, сразу смертельный удар по врагу!

Биологическое оружие — это важная составная часть общего мирового военного потенциала, тщательно скрываемая в рамках «двойных технологий» в биологии и медицине, многочисленных научных организаций медико-биологического профиля.

В период гонки атомных вооружений и средств их доставки показалось, что химическое и биологическое оружие потеряло свою роль. В части бактериологического оружия беспокоило его возможное поражающее действие для применяющей стороны (эффект «обратимости»). Но уже в 70-е годы XX-века открылись новые геномные перспективы для биологического оружия (БО) новых поколений. В 80-е годы XX-века стало ясно, что возможно *биологическое расовое оружие*.

В возможных расовых войнах идеология тайных биодиверсий: белая раса против жёлтой и чёрной, жёлтая раса против белой и чёрной, чёрная раса против белой и жёлтой!

Насколько сегодня военные биологи готовы дать военно-политической элите эффективное геноцидное биологическое оружие, более экологичное, чем термоядерное?

2. Фундаментальную медико-биологическую науку «закрывать» нельзя

У истоков самого страшного оружия всегда стоят любознательные учёные, теоретики и экспериментаторы. В чём-то роль профессиональных военных — подчинённая и мало интересная, хотя в ведении эффективных военных действий есть своя наука.

Примечательно недавнее январское (2012 г.) сообщение американской «The New York Times» о том, что голландские учёные, экспериментируя с возбудителем птичьего гриппа, создали генно-моди-

фицированный вирус птичьего гриппа, способный убить *сотни миллионов человек*, не может пройти мимо военного читателя. См.: <http://www.newsru.com/world/09jan2012/virus.html>. Исследования проводились в Медицинском центре им. Эразма (г. Роттердам) при финансировании американского Национального института здравоохранения.

Медицинский центр им. Эразма является университетским медицинским центром, в котором происходит процесс обучения молодых профессионалов совместно с научно-исследовательской деятельностью. Профиль проводимых работ широк: от патологий до здорового состояния, от индивидуальной до общегосударственной охраны здоровья. Здесь почти ежедневно совершаются новые открытия в области медицины, что помогает постоянно совершенствовать уровень медицинского обслуживания. Медицинский центр им. Эразма расположен в центре города. Самый крупнейший медицинский центр в Голландии, Центр им. Эразма создаёт самые лучшие условия в стране для медицинских исследований, образования и медицинского обслуживания пациентов. В центре работает более 10 000 сотрудников. Центр им. Эразма — многопрофильный университетский медицинский центр. Он имеет самый передовой научно-исследовательский потенциал, самую современную базу для фундаментальных исследований и самое большое число изучаемых дисциплин в Голландии. Центр им. Эразма также находится в стадии создания «Университетского медицинского центра XXI века» под девизом «Роттердам становится всё лучше и лучше!» См.: www.erasmusmc.nl/content/englishindex.htm.

Экспериментируя на хорьках, организм которых реагирует на вирус гриппа максимально приближённо к человеческому, голландские учёные пытались выяснить, как быстро вирус А (H_5N_1) может мутировать в форму, которая передаётся *воздушно-капельным путём*. Получены неожиданные важные научные результаты. Оказалось, что всего после пяти мутаций в геноме вирус начинает передаваться этим путём от хорька к хорьку, оставаясь столь же летальным.

В итоге военные арсеналы США пополнились ещё одним новым биологическим оружием.

Крупное научное открытие привело к беспрецедентным мерам в научном сообществе по закрытию итогов работы. **Национальный научный совет по биобезопасности при правительстве США** обратился к ведущим научным журналам «Science» и «Nature» с просьбой не разглашать подробности научной работы, чтобы эта информация не могла быть

использована террористами для создания смертельного вируса и запуска разрушительной пандемии.

К середине февраля 2012 г. учёные, изучающие особо опасную разновидность вируса птичьего гриппа, согласились продлить мораторий на публикацию своих исследований, чтобы результаты не стали доступны террористам. Такое решение было принято после того, как Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в Женеве так и не смогла определиться, стоит ли предавать огласке итоги исследования.

Как российский аналитик с *опытом секретной работы* в области военных НИОКР, включая и 7 лет деятельности в системе **Военно-Промышленной комиссии Президиума Совета Министров СССР**, я вправе задать ряд соответствующих вопросов.

Во-первых, возникает мысль, что сведения об итогах работы голландских учёных были специально переданы для публичной огласки одной из внешних разведок, например, РФ или КНР. Некие претендующие на гегемонию в мире развитые страны могли предпринять свои защитные меры. Наиболее сильна рекомендация по быстрому уничтожению нового смертоносного вируса, который является пределом мечтаний высоких военных кругов в ряде стран мира, а также в тайных мировых террористических структурах (особенно происламской или антиамериканской ориентации).

Во-вторых, случившаяся в европейском университете ситуация показывает недооценку роли государственной тайны в молекулярной биологии. То, что очень понятно, например, российским ядерным физикам или конструкторам ракетного оружия, порой вне научного сознания гражданских биологов. Работы по тематике крайне опасного мировыми пандемиями птичьего гриппа уже на стадии обоснования контракта должны бы квалифицироваться как работы «двойных технологий» — сферы здравоохранения и военно-биологической сферы. При проведении таких НИОКР важно обеспечивать не только лабораторную биобезопасность, но и защиту информации и биопрепаратов в рамках вновь созданной коллективом международных учёных государственной тайны. В связи с финансированием работ в Медицинском центре им. Эразма заказчиком из США речь идёт о совместной тайне двух государств.

В-третьих, важно отметить, что удача пришла не к военным биологам, крайне озабоченным некими «двойными технологиями» и по международным соглашениям не имеющих право на разработку и производство биологического оружия, а к *биологам гражданским*. Скорее всего, у таких специалистов Голландии даже нет и допуска к государственной

тайне. Защитники роттердамского научного эксперимента отмечают два важных значения его для защиты здоровья во всём мире.

А. По их словам, результаты исследования могут быть полезны при мониторинге образцов вируса, взятых у заражённых птиц и животных. Если при помощи генетического анализа где-то будет обнаружен вирус, которому для начала распространения воздушно-капельным путём нужны всего одна или две мутации, то чиновники от здравоохранения будут знать, что в данном районе необходимо принять решительные меры с целью ограничения контактов людей с заражённой птицей и увеличить поставки вакцин и лекарств.

Б. Предполагаемый позитивный результат эксперимента состоит в том, что искусственно созданный вирус может использоваться для определения того, насколько эффективны в борьбе с ним существующие противовирусные препараты и вакцины. Далее можно создать новые защитные препараты и вакцины, способные нейтрализовать смертоносный вирус.

В-четвёртых, важно, что работа по проекту финансировалась Национальным институтом здравоохранения США. Хотя возможно это был лишь квалифицированный посредник для военных заказчиков Минобороны или Минэнерго. Последний с участием ведущих федеральных секретных атомных лабораторий, по ряду скупых сообщений, активно работает в сфере молекулярной биологии и медицины, а также моделирует сценарии локальных и глобальные биотеррористических атак и их быстрой ликвидации.

К сожалению, в этой очень закрытой научной сфере *защитные оборонные* инициативы США активно реализуются с участием выдающихся учёных всего мира и на *территориях иностранных государств*.

Так, Россию не может не беспокоить создание США целой сети специализированных биологических центров в Грузии, Украине, Казахстане и др., которые выискивают в своих лесах, полях и водах, в их растительном и животном мире, всякие смертоносные бактерии и вирусы. Далее эти бактерии и вирусы тщательно изучаются, а итоги работ пересылаются в США. Тихо и как бы на законной основе растёт военно-биологический потенциал США.

Порой Россия медлит в принятии адекватных эффективных ответных мер, в том числе и *мирных дипломатических*.

Примечательно, что 29 июня 2011 г. главный санитарный врач РФ Геннадий Онищенко заявил на телеканале «Дождь», что нынешняя эпидемия

африканской свиной чумы, поразившая юг России, пришла из Грузии. Об этом он сказал в эфире программы «Hard Day's Night». При этом, якобы, речь не о «бактериологической войне», а о «маленькой пакости» со стороны Грузии. Африканская свиная чума не опасна для человека, но она требует, чтобы все поголовье заражённых животных было уничтожено. «*Это экономическая диверсия*», — отметил шеф Роспотребнадзора. «*Я абсолютно однозначно могу сказать, что эта чума свиней пришла к нам из Грузии*», — заявил Онищенко. Можно полагать, что помимо грузин к «диверсии» причастны *американские бактериологи*.

В-пятых, «The New York Times» выражает опасение, что изобретение не будет тщательно храниться или будет похищено террористами, то надо или срочно уничтожить новый вид этого вируса или организовать его надёжное хранение по высшей 4-й категории обеспечения биобезопасности, то возникает первый вопрос. В связи с высоким уровнем риска американское правительство уже призвало экспертов не публиковать подробности их научной работы.

3. Ограниченность защитных мер в противодействии тайной биологической войны и биотерроризма

Когда речь идёт о возможных боевых операциях по уничтожению в течение месяца сотен тысяч или миллионов жителей Земли, целых регионов или отдельных стран, то как на государственном, так и международном уровне необходимо создание сложной защитной системы, часть которой затрагивает дорогостоящие тайные операции внешней разведки и контрразведки. Немалая роль отводится ВОЗ, которая так или иначе вынуждена вести предупредительную работу против опасных инфекции природного происхождения (чума, оспа, холера и др.). В этом процессе велика защитная роль самих гражданских учёных и практиков.

Однако войну запретить правовыми национальными или международными нормами нельзя.

Надо сказать, что рекомендации в упомянутой газетной статье по оперативному «запрещению» распространения смертоносного вируса носят *дилетантский характер*.

Принятие «**Конвенции о запрещении разработки, производства и накопления запасов бактериологического (биологического) и токсинного оружия и об их уничтожении**» (Москва–Лондон–Вашингтон, 10 апреля 1972 г.) привело к появлению

нию комплекса действенных международных норм на уровне документов и специальных рабочих групп. В их числе, в частности, антитеррористический «Комитет 1540» (2004 г.).

Важно, что многие страны мира, включая РФ, ратифицировали эту Конвенцию и более того, провели реорганизацию своего военно-биологического комплекса, в частности, запретив открытое финансирование НИОКР в этой сфере по приказам военных министерств.

Большая организационная миссия по обеспечению в мире биобезопасности выпадает на ВОЗ ООН. В целом в мире есть угрозы стихийных масштабных эпидемий. Разные страны имеют свои национальные системы спасения от таких угроз. Среди лидеров — США и Китай. Меньшие успехи у Германии, России, Израиля, Японии.

Можно полагать, что есть случаи проведения секретных биологических НИОКР, в том числе «двойного назначения». Среди защитных конвенциональных мер — привлечение сил и возможностей внешней разведки для доступа к итогам выполняемых НИОКР.

Можно назвать *общие меры эффективного международного сотрудничества стран-участников Конвенции*:

- предотвращение распространения биологически опасных агентов и токсинов, а также средств их доставки и технологий разработки;
- оперативные международный обмен информацией о неожиданно возникших биоугрозах, в том числе с участием специальных служб (и внешней разведки);
- системное предупреждение актов биотерроризма;
- совместная ликвидация последствий возможных актов биотерроризма и др. [1].

Вместе с тем, в мире явно растут как *террористические*, так и тайные военные угрозы.

Эпидемиологи отмечают появление в самой природе ранее неизвестных **особо опасных инфекций**. В одних случаях новые опасные заболевания могут быть вызваны, например, неизвестными ранее вирусами, а в других случаях под влиянием климатических изменений или загрязнения природы вредными химическими веществами происходят изменения свойств хорошо изученных возбудителей.

Уже после 1967 г. в поле зрения биологов и военных появились новые опасные виды инфекции: геморрагические лихорадки Марбурга (1967 г.), Ласса (1969 г.), Эбола (1976 г.), синдром приобретённого им-

мунодефицита — СПИД (1981 г.), атипичная пневмония (2003 г.) и другие.

Понятно, что природная основа таких опасных возбудителей может быть изучена, модифицирована и усилена для специальных военных или террористических операций. Есть и новые средства по их доставке в нужный регион. Условием их применения является наличие защитных вакцин для бесплатного лечения «своих» или очень дорогостоящего для «чужих». В этом смысле можно отметить *тенденцию к коммерциализации* в биологической войне.

Мировое сообщество при участии ВОЗ ООН существенно улучшило защиту своей биобезопасности после появления весной 2009 г. в Мексике нового вируса гриппа А (H_1N_1) и начавшейся мировой пандемии. По оценкам, этот тип вируса гриппа имеет родство с вирусом «испанского гриппа» 1918 г. и размножается в организме птиц.

Для нашего читателя представляет интерес описание методов противодействия смертоносным пандемиям в документе ВОЗ: **Доклад Комитета по обзору в отношении функционирования Международных медико-санитарных правил (2005 г.) в связи с пандемией гриппа А (H_1N_1) — 2009 // ВОЗ: А 64/10, п. 13.2, 5 мая 2011 г., 242 с.** См.: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA64/A64_10-ru.pdf.

Один из выводов этого доклада: «Мир плохо подготовлен к реагированию на сильную пандемию гриппа или на любую подобную глобальную, продолжительную и угрожающую здоровью населения ситуацию» (с. 173).

Доклад экспертов ВОЗ показывает, что, несмотря на огромные усилия мирового гражданского общества и многогранной защитной деятельности ВОЗ ООН, усилия военного агрессора или тайной террористической группы вполне могут принести **ожидаемые ими последствия** по сокращению населения Земли, отдельных стран, регионов и целых континентов.

По ряду оценок, в рамках мировых военных бюджетов усиливаются *тайные ассигнования на военную биологию*.

То, что было в начале атомной эры в 40–50 годы прошлого века, вновь повторяется, но уже не в атомной физике, а в молекулярной биологии и медицине.

Вновь меняется конфигурация ВПК, который тихо и скрытно приобретает «биологический облик», охватывая крупные национальные медико-биологические центры. При этом свою роль играют «двойные технологии», поскольку гражданские медико-биологические НИОКР не запрещаются.

4. Рост милитаризации в мире и новые цивилизационные миссии крупномасштабной мировой войны

В апреле 2012 г. Минобороны России неожиданно для мира признало *ценность оружия на новой физической основе*, включая генное, которое не подпадает под действие Конвенции 1972 г.

Новые угрозы нарастают от тайных террористических структур, особенно исламской ориентации [5, 8].

Если говорить о современной войне, то она носить сложный многоаспектный характер, предполагая использование всей накопленной войной мощи. Однако новым является интерес к «*геноцидным войнам*», в которых главная миссия выпадает на *биологическое оружие* разных видов и поколений.

Биологическое оружие, как уже отмечалось выше, шире бактериологического (и токсинного), включая также и опасные трансгенные пищевые товары, способные вызывать женское бесплодие, онкологические и иные невирусные заболевания.

Традиционно наивысший приоритет имеют **инфекции категории «А»**, создающие угрозу национальной безопасности, поскольку они могут легко передаваться от человека к человеку, имеют высокую смертность, могут вызывать панику и общественные потрясения и требуют специальных приготовлений в системе здравоохранения: сибирская язва (*Bacillus anthracis*), ботулизм (*Clostridium botulinum toxin*), чума (*Yersinia pestis*), натуральная оспа (*variola major*), туляремия (*Francisella tularensis*), вирусные геморрагические лихорадки. (Эбола, Марбург, Ласса, Мачупо). Смертность от применения таких инфекций от 30 до 100% от числа заболевших. Лечение снижает уровень потерь.

Пример бактериологической болезни.

Чума (возбудитель — бактерия *Yersinia pestis*) — острое инфекционное заболевание человека и животных. Считается, что это наиболее заразное заболевание, известное человечеству, и одно из трёх инфекционных заболеваний, при которых вводится обязательный карантин. Природные очаги чумы существуют везде, кроме Австралии и Антарктиды. Инкубационный период может продолжаться от 1 до 8 дней. Через 6–8 часов после появления первых симптомов заболевания на теле возникают болезненные узлы — бубоны. Они увеличиваются в размерах и темнеют по мере того, как происходит омертвление тканей. При лёгочной форме бактерии чумы проникают в лёгкие и вызывают пневмонию.

Скрытый период короткий — 2–3 дня. Симптомы появляются неожиданно и их трудно отличить от симптомов других инфекционных заболеваний. Когда иммунная система человека начинает борьбу с бактериями чумы, выделяется мощный токсин, который вызывает сильнейшую прострацию и дыхательную недостаточность. Жертвы погибают от действия токсинов примерно через 18 часов. Заражение людей в естественных условиях — воздушно-капельным путём от больных лёгочной формой, через укусы блох, от больных грызунов. Боевое применение — распыление рецептуры в воздухе, заражение воды, пищи, предметов обихода. Смертность без лечения — 100%.

Примеры вирусной болезни.

Классический пример — **натуральная оспа** (*Poxvirus variolae*). Обычно распространяется от человека к человеку воздушно-капельным и контактным путём. Инкубационный период — в среднем 12 дней. Смертность без лечения среди иммунизированных достигает 10%. Возможный способ боевого применения — распыление в воздухе, заражение воды и предметов личного пользования. Надо отметить, что 8 мая 1980 года ВОЗ известила мировое сообщество об удалении натуральной оспы с планеты (последний случай её появления в естественных условиях известен в 1977 году в Сомали), после чего работы по вакцинации населения Земли были резко сокращены. Однако прививочный иммунитет может быть пробит многократной инфицирующей дозой.

Геморрагическая лихорадка Эбола (возбудитель — *Ebola virus*) была открыт в Африке в районе реки Эбола. Скрытый период болезни составляет 5–7 дней. Болезнь может продолжаться и несколько дней, и доходить до месяца. Больной исходит кровью, сочащейся отовсюду, даже сквозь поры кожи. Смертность в отсутствие лечения достигает 50–80%. Переносчики болезни не известны. Путь распространения в естественных условиях — воздушно-капельный и контактный (через микротрещины кожи).

Всё это детально описано в книге *Фёдорова Л. А.* [2].

По мнению автора и ряда российских экспертов («Биопрепарат», НП «Темп» и др.) есть недооценка военными достижений в сфере военной биологии и медицины и новых вероятных угроз населению РФ.

Какие-то факты должны бы привлечь внимание нашей Военно-Промышленной комиссии.

Вот что сказал в 2009 г. заведующий лабораторией Научно-исследовательского института клинической иммунологии СО РАМН, д.б.н. Чепурнов А. А.: «Вот мы на «Векторе» занимались изучением свойств

вируса «Эбола». Работы были свёрнуты. Лаборатория распущена. Формальные поводы были смехотворны. Действительно, на первый взгляд, инфекция эта, в общем-то, неактуальна для нашей страны. Где-то, что-то в Африке иногда вспыхивает, до нас не добирается. Наверное, поэтому взяли и свернули наши исследования, которые, прямо скажем, были недешёвы. Больше в стране на сегодняшний день с этим материалом никто не работает. С одной стороны — всё верно. Мало ли бывает разных инфекций на планете! Не работать же российским учёным со всеми подряд! И пусть вирус «Эбола» известен своей высокой летальностью, но это — штаммы, имеющие далёкое от нас африканское происхождение. Но вот становится известно, что так называемый штамм «рестон» — филиппинский штамм «Эбола» — очень патогенный для обезьян, но неопасный для человека, выделяют от свиней. Представляете, знаменитый штамм вируса «Эбола», вызвавший гибель сотен обезьян в обезьяньем карантине в городе Рестон, недалеко от Вашингтона, и напугавший тогда всю Америку, сейчас этот штамм «рестон» находят у филиппинских свиней!» (см.: <http://www.politjournal.ru/index.php?action=Articles&dirid=101&tek=8672&issue=228>).

С одной стороны, тревожный для России факт.

Но нет ли здесь феномена дезинформации потенциального противника, попытки увести его на ложный затратный путь?

Первое поколение биооружия 60–70 годов XX-века в рамках «двойных технологий» уже модифицировано на основе генной инженерии с целью придания ряда новых свойств, затрудняющих диагностику болезни и её лечение известными лекарствами (новые защитные препараты имеются лишь у нападающей стороны). Важно, что срок разработки защитных препаратов при развитой научной и промышленной базе составляет несколько месяцев, в течение которых может быть поражена значительная часть населения.

Смертоносные биопрепараты или токсины могут рассматриваться в качестве биологического оружия, если они (1) разработаны и произведены по специальному военному (оборонному) заказу, (2) имеют достаточную боевую эффективность и (3) специально отобраны и могут быть доставлены для конкретной биологической атаки прямо или тайными диверсионными методами.

В ряде случаев диагностика выявления смертоносных биопрепаратов невозможна, поскольку требует учёта сложнейших биохимических процессов, растянутых на многие годы, включая бинарное биооружие.

Наблюдаемые по скупым сообщениям новостных лент мировых информационных агентств сдвиги в военно-технических приоритетах США, КНР, Израиля и ряда других стран заставляет более внимательно присмотреться к достижениям новейшей молекулярной биологии и генной инженерии.

Традиционно военные и спецслужбы стремятся повысить свою тайную мощь на основе новейших научно-технических достижений с целью «эффективного решения» новых планетарных проблем военными и специальными средствами. Важно, что периодически происходят крупные **научные революции** в фундаментальной науке, которые не всегда адекватно оцениваются специалистами по национальной безопасности. В самых редких случаях среди военных учёных мира меняется сама **парадигма современной войны** [6]. Именно потому следует обратить внимание на рост интереса силовиков к «геноцидным войнам» для геополитической расчистки отдельных регионов, стран и даже континентов.

5. Прикладная медико-биологическая политология

Автор ранее уже изложил своё понимание смысла крупномасштабных мировых и региональных геноцидных войны в публикациях на страницах «НВО», «ВПК», журналов «Российское военное обозрение», «Мир и безопасность», «Национальная оборона», «Качественная клиническая практика» и других.

Исторический и цивилизационный смысл скорых тайных или открытых геноцидных войн заключается в растущей необходимости снижения промышленной и антропогенной нагрузки на природную среду Земли. При этом внезапная ядерная война, например, США с КНР и Россией должна стать лишь *начальной стадией* дальнейших геноцидных биологических войн, выполнив первоначальную миссию дестабилизации власти и вооружённых сил и быстрого разрушения промышленных центров.

Не все глобальные угрозы Цивилизации связаны с опасными последствиями прогнозируемого глобального потепления на Земле.

Нарастает отравление отходами химической промышленности суши, воды, воздуха Земли.

Растут угрозы социально-экономического плана.

По докладу «Global Footprint Network» (2009 г.), если всё человечество будет жить так же, как жители США, ему потребуется 5 таких планет, как Земля. Но даже при нынешней стратегии роста ВВП к началу 2030-х годов понадобится **2 планеты**. Ещё в 1961 г.

всё население Земли использовало чуть более половины общего «биологического потенциала» планеты. Особенно тревожит нарастающее потребление атмосферного кислорода. На то, чтобы переработать выработанный людьми за год углекислый газ, планете необходимо полтора года. В целом 80% стран потребляют больше, чем способна дать их собственная территория. Ставится вопрос об улучшении качества жизни на Земле при снижении уровня потребления материальных благ.

По новым данным очередного (2012 г.) доклада «Живая планета» («Living Planet Report»), который раз в два года составляют специалисты Всемирного фонда дикой природы (WWF), биологические ресурсы на Земле с 1970 по 2008 г. сократились на 28%

Факты таковы, что от промышленного мира требуется срочное снижение мирового ВВП, а классическая экономическая теория и теория бизнеса нуждаются в быстром пересмотре своих базовых аксиом.

Этот вывод очень нов для самых влиятельных политиков мира, руководителей развитых государства, организаторов крупного и среднего бизнеса, экономистов и др.

Мировое гражданское сообщество весьма инерционно в своем поведении, биологии развития, жизненных ценностях, культурных и религиозных традициях. Признаём горькую правду, что уже нет времени хотя бы для перехода лишь к однодетной молодой семье. Ещё труднее будет решаться вопрос о введении квот на рождение одного ребенка лишь для очень ограниченного числа новых семей (15–20%). Все традиции, например, исламского мира апеллируют к многодетной семье.

Ислам явно «неадекватен» и не учитывает проблему перенаселённости Земли (также и иноверцами). Но исламские страны традиционно вне большой науки и мало способные на крупные научно-технические прорывы, особенно военные.

Восходящей «военной звездой» становится Китай с его культурой конфуцианства.

Крупные военные конфликты между США и Китаем — неизбежны в близкой перспективе.

В зависимости от того, кто выиграет в такой войне, будет решаться проблема Мирового правительства для оптимизации управления жизнью на Земле.

Очевидно, проблема гипертрофированной мировой промышленности и опасной перенаселённости Земли может иметь лишь военное решение.

Потенциальные агрессоры — ряд развитых стран мира с сильной биологией, медициной, биотехнологиями.

В «нетрадиционной» цивилизационной войне трудно самосохраниться даже ядерным державам. Так, чума, оспа, сибирская язва и другие появляются внезапно, быстро распространяются и не знают политических границ. По расчётам российских вирусологов, выброс в метро таких городов как Москва, Лондон, Нью-Йорк и другие лишь 200–300 гр. некоего «биопрепарата» приведёт в течение месяца к гибели 3 млн. чел.

Известный военный биолог, генерал Евстигнеев В.И. говорил автору: *«Наши военные из МО РФ ещё не понимают, что скоро биологическим оружием ракетчики будут убиты в подземных бункерах, танкисты — в танках, а подводники — в своих атомных подводных лодках!»*

Можно понять и оправдать действия США по созданию на своей территории *сети складов с миллионами прочных 4-х местных пластмассовых гробов и герметичных контейнеров.*

На форумах при обсуждении этой темы достигнуто единство экспертов в понимании того, Правительство США знает о неизбежно грядущих событиях, несущих этой стране внезапные многомиллионные потери в течение очень короткого периода времени (от нескольких дней до месяца). По такой технологии захоронения обеспечивается изоляция инфекции от окружающей среды на 100 лет.

По информации американского журналиста Джонса А. **миллионы гробов** изготовлены по заказу Правительства США и складированы на базах службы FEMA (Federal Emergency Management Agency), созданной в 1979 г. Это — независимое Агентство федерального правительства, отчётное перед Президентом, основной задачей которого является осуществление деятельности по снижению угроз жизни людей и ущерба собственности, защите наиболее важных объектов от всех видов угроз путём осуществления комплексных мероприятий и программ на стадиях предварительной оценки, подготовки, реагирования и восстановления. Часто FEMA действует в кооперации с другими организациями, принимающими участие в национальной программе предотвращения и контроля чрезвычайных ситуаций.

Как всегда, первыми открывают истину ученые, но они не всегда имеют право её оглашать. Есть принципы этики, а есть — государственные тайны.

В случае промедления в изменении ценностных норм и тенденции роста промышленного мира, свои силовые инициативы должны предпринять военные и спецслужбы.

Видимо, решающая миссия самосохранения России зависит уже не от Минобороны, а от ФСБ с её

новыми тайными воззрениями по проблемам национальной безопасности в мире и в стране.

Перед Россией стоят крупные мобилизационные задачи медико-биологического типа.

ВЫВОДЫ

В целом наблюдаемый научный и технологический процесс в сфере прикладной биологии и медицины ставит перед профессиональными военными и спецслужбами развитых государств ряд «нетрадиционных» вопросов.

Ясно, что на Земле не может проживать 7 млрд. человек населения, а потенциал промышленного мира должен быть существенно сокращён уже к 2025 году.

Проблема перенаселённости Земли может быть решена и мирными методами, включая решения ООН. Большое значение имеет скорейшее введение квот на рождаемость по странам и континентам.

Важно, что надвигающиеся планетарные катастрофы требуют принятия трудных для биоэтики военных мер. Скорые крупномасштабные биологические войны скорее всего — это «цивилизационная необходимость».

Литература

1. Симонова А. Е. Противодействие биотерроризму: Международно-правовой аспект // М.: Книжный дом «ЛБРОКОМ», 2010, 160 с.
2. Фёдоров Л. А. Советское биологическое оружие: история, экология, политика // М.: 2006, 309 с.
3. Балецкий Е. Технология войны // Минск: Юнипак. 2006, 140 с.
4. Кун К. С. Расы Европы (пер. с англ. М. Ю. Диунова) // М.: АСТ: Астрель, 2011, 720 с.
5. Бобылов Ю. А. Генетическая бомба. Тайные сценарии наукоёмкого биотерроризма // М.: Белые Альвы, 2008, 384 с.
6. Бобылов Ю. А. Новое биологическое оружие: смена парадигмы военного мышления // Российское военное обозрение, 2005, № 11, с. 13–17.
7. Бобылов Ю. А. Биологические войны: новые реалии // Национальная оборона, 2008, № 7, с. 4–12.
8. Бобылов Ю. А. Мировая геополитика и военно-биологические угрозы России // Безопасность Евразии, 2009, № 3, с. 245–252.
9. Зуев В. А. Биотерроризм: формы проявления и меры противодействия // Мировое сообщество против глобализации преступности и терроризма (2-я Международная конференция ВААФ) // М.: ЗАО «Издательство «Экономика», 2004, с. 143

Основные подходы к диагностике и фармакотерапии метаболических остеопатий при урологических заболеваниях

Яровой С. К.¹, Шимановский Н. Л.², Карева Е. Н.²,
Максудов Р. Р.¹, Александров Н. С.¹

¹ — ФГУ «НИИ урологии» Минздравсоцразвития РФ, Москва

² — Кафедра молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П. В. Сергеева
ГБОУ ВПО РНИМУ Росздрава, Москва

Остеопороз у урологических больных. Несмотря на кажущуюся несовместимость понятий «урология» и «метаболические остеопатии», в реальной клинической практике такие больные встречаются, и нередко. Обратим внимание на мужской гипогонадизм, гиперпаратиреоз, хроническую почечную недостаточность, канальцевые дисфункции, а также длительный приём агонистов гонадотропин-релизинг гормона — все эти вышеперечисленные состояния напрямую к специальности «урология» не относятся, но такие больные периодически поступают в урологические клиники или обращаются за амбулаторной урологической помощью.

В последние годы бурно развивается андрология, сравнительно новая специальность, возникающая на стыке урологии и эндокринологии. Лечение тестикулярной недостаточности (гипогонадизма) является приоритетной задачей андрологии. Поражение скелета является одним из наиболее значимых проявлений тяжёлого гипогонадизма [1].

В онкологической практике широко применяется терапия природными гормонами, их аналогами и антагонистами. Эта группа препаратов по сравнению с «классическими» химиотерапевтическими средствами — алкилирующими веществами, антиметаболитами, алкалоидами, топо-ядами имеет многочисленные преимущества. В частности лекарственные средства вышеупомянутых химиотерапевтических групп очень токсичны, канцерогенны, имеют узкий терапевтический интервал, часто вызывают выраженное снижение иммунитета, что сопровождается повышенной вероятностью инфекционных осложнений. Гормоны практически лишены этих недостатков, однако при их использовании необходимо учитывать все эффекты воздействия на органы-мишени.

К сожалению, часть этих строго физиологических эффектов является нежелательной. Не является исключением и гормональная терапия рака простаты. О чувствительности ткани простаты к андрогенам известно давно, и длительное время для подавления секреции андрогенов пациенту выполнялась кастрация. В настоящее время имеется возможность уйти от этого психологически трудно переносимого большинством больных вмешательства посредством назначения агонистов гонадотропин-релизинг гормона [2]. Эти препараты вызывают выраженную стимуляцию, а затем истощение клеток переднего гипофиза, вырабатывающих лютеинизирующий гормон. Как следствие у больного резко снижается уровень тестостерона в крови. Этот эффект носит название «медикаментозная кастрация». Одним из важнейших побочных действий такой терапии является прогрессирующее снижение минеральной плотности костной ткани, приводящее к остеопорозу.

Необходимо отметить, что гипогонадизм, в том числе и медикаментозно индуцированный, — одна из главных причин потери костной массы у мужчин.

Ренальная остеодистрофия на фоне хронической почечной недостаточности связана с нарушением перехода витамина D в его активную форму, который происходит в почках. У урологических больных в качестве причины поражения костной системы хроническая почечная недостаточность выступает редко. В основном это проблема диализных отделений [3].

В урологических клиниках встречаются больные, страдающие первичным гиперпаратиреозом и канальцевыми дисфункциями, особенно приводящими к формированию мочевого камня. Нефролитиаз при указанных состояниях имеет склонность к рецидивированию, провоцируя частые атаки обструктивно-

го пиелонефрита, прогрессирующий нефросклероз, что быстро приводит больного к почечной недостаточности [3, 4].

Клинические проявления метаболических остеопатий. Клинические проявления метаболических остеопатий неспецифичны и подчас слабо выражены. Нередко больные, страдающие тяжёлым остеопорозом, не предъявляют сколько-нибудь существенных жалоб к своему состоянию, и болезнь манифестирует переломом при незначительной травме или даже вовсе без видимой причины. В ряде случаев поражение костной системы сопровождается деформацией скелета, нарушением осанки, снижением роста. Боли при метаболических остеопатиях чаще наблюдаются в грудном и поясничном отделах позвоночника, испытывающих наибольшую нагрузку. Болевой синдром может быть любой интенсивности, и почти всегда он носит вторичный характер, то есть развивается вследствие ущемления корешка спинного мозга или компрессионного перелома позвонка [1].

Боли «костного типа», особенно интенсивные, при отсутствии перелома для остеопороза нехарактерны.

Диагностика остеопороза. Диагностика остеопороза основывается на рентгенологических методах исследования, к которым относятся непосредственно рентгенодиагностика, рентгеноморфометрия, абсорбциометрия (остеоденситометрия). Каждый из этих методов имеет свой круг диагностических задач. Рентгенодиагностика необходима во всех случаях, так как она даёт возможность провести дифференциальную диагностику остеопороза и других остеопатий (остеомаляции, фиброзно-кистозного остеита и т.д.). Рентгеновская морфометрия позволяет оценивать одно из самых опасных проявлений остеопороза — деформации тел позвонков [1, 5].

Один из основных способов оценки минеральной плотности основывается на факте поглощения костной тканью рентгеновского излучения в количестве, пропорциональном содержанию минеральных солей в кости. Поскольку прочность костной ткани прямо коррелирует с её минеральной плотностью, определение последней имеет существенное диагностическое значение. Для количественного изучения минеральной плотности костной ткани в практической медицине применяется остеоденситометрия, которая базируется на сканировании изучаемого участка тела двумя энергиями рентгеновского излучения [5].

Клиническая интерпретация её результатов достаточно сложна, что связано со значительной вариабельностью костной плотности в здоровой популяции, а также с зависимостью костной плотности

от пола и возраста. На сегодняшний день для оценки минеральной плотности костной ткани разработаны два критерия — Т и Z. По Т-критерию полученный при остеоденситометрии результат сравнивают с нормой, соответствующей пику костной массы, то есть на возраст 30 лет, по Z-критерию — с нормой соответствующей возрасту больного. В обоих случаях результат выражается в стандартных квадратичных отклонениях от референтной нормы.

Диагностика остеопороза осуществляется на основании Методических указаний Международного общества клинической денситометрии. Диагноз устанавливается по Т-критерию. При этом Т-критерий выше –1 расценивается как норма, меньше –1, но больше –2,5 как остеопения, –2,5 и ниже как остеопороз. Проведённые проспективные исследования показали, что при уменьшении минеральной плотности костной ткани на одно стандартное отклонение риск возникновения патологических переломов возрастает минимум в 2 раза [1, 5].

Наряду с оценкой костной системы современная комплексная диагностика метаболических остеопатий включает в себя ряд биохимических исследований, характеризующих состояние фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма (табл. 1).

Таблица 1

Биохимические маркёры костного метаболизма

Маркёры остеобластической активности	Маркёры остеокластической активности
- щелочная фосфатаза (общая и костная) - остеокальцин (сыворотка)	- оксипролин (моча) - тартратрезистентная кислота - пиридинолин (моча) - деоксипиридинолин (моча) - галактозилоксилан (моча)

Первичный гиперпаратиреоз. Гиперпаратиреоз — состояние, обусловленное повышенной секрецией уровня паратиреоидного гормона, проявляющееся генерализованным нарушением фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма. При повышенном уровне паратиреоидного гормона происходит усиление костной резорбции с одновременным усилением костеобразования, однако костеобразование не компенсирует резорбцию, что приводит к выходу кальция из костного депо, гиперкальциемии, гиперкальциурии. Гиперкальциемия и гиперкальциурия обуславливают системные проявления гиперпаратиреоза: нефролитиаз и нефрокальциноз, кальцификацию сосудов, язвенные поражения желудочно-кишечного тракта [3].

Костные поражения на фоне гиперпаратиреоза достаточно разнообразны. На сегодняшний день выделяют 3 типа костных изменений: фиброзно-кистозный остеит (классический вариант), при котором наблюдаются субпериостальная резорбция, костные кисты, деформации; генерализованный остеопороз — диффузное снижение минеральной плотности костной ткани; «педжетоидный» тип, имеющий рентгенологическую картину, сходную с деформирующим остеоитом (болезнью Педжета) — неравномерное утолщение слоя компактного вещества поражённых костей.

Первичный гиперпаратиреоз — не диагноз, а синдром, который развивается при ниже перечисленных заболеваниях (в порядке убывания частоты): аденома паращитовидной железы (парааденома), первичная гиперплазия паращитовидных желёз (увеличены 3 и более желёз), множественная аденома паращитовидных желёз, рак паращитовидной железы, эктопированная опухоль, выделяющая парат-гормон (в том числе и опухоль аномально расположенной паращитовидной железы).

В урологические стационары попадают пациенты, страдающие первичным гиперпаратиреозом, у которых основным проявлением заболевания является рецидивирующий нефролитиаз. Первичный гиперпаратиреоз, как причина камнеобразования, требует исключения во всех случаях двухстороннего рецидивирующего рентгенопозитивного нефролитиаза, а также при сочетании любой выраженности нефролитиаза с гиперкальциемией, нефрокальцинозом, болями в костях, переломами при минимальной травме или спонтанными переломами в анамнезе, выраженном остеопорозе (особенно у мужчин среднего возраста), другими вышеописанными рентгенологическими изменениями скелета, часто рецидивирующем и стойком к терапии эрозивно-язвенном поражении желудочно-кишечного тракта.

На рис. 1 представлена примерная последовательность действий при подозрении на первичный гиперпаратиреоз.

Более 90% случаев стойкой гиперкальциемии определяется двумя причинами: гиперпаратиреозом или опухолевым поражением костей (остеолитические метастазы, миеломная болезнь и т.д.). Остальные причины гиперкальциемии встречаются редко (длительный постельный режим, тяжёлый тиреотоксикоз, акромегалия, передозировка витамина D и другие). Принципиальное значение имеет информация о давности гиперкальциемии. Согласно статистическим данным в случае гиперкальциемии



Рис. 1. Примерная последовательность действий при подозрении на первичный гиперпаратиреоз

на фоне злокачественного новообразования ожидаемая продолжительность жизни больного не превышает 6 мес. [1]. Таким образом, при стойком бессимптомном повышении уровня кальция в крови на протяжении 1 года или более злокачественное новообразование маловероятно. Гипофосфатемия — признак частый, но несколько менее значимый, так как уровень фосфата сильно зависит от состояния почечной функции.

Рентгенография кистей рук доступна и легко исполнима. Субпериостальная резорбция фаланг пальцев патогномична для первичного гиперпаратиреоза.

Решающее значение в решении вопроса о наличии гиперпаратиреоза имеет определение уровня паратиреоидного гормона в периферической крови.

Ультразвуковое сканирование паращитовидных желёз целесообразно выполнять только с целью топической диагностики. Объём аденом зачастую мал, расположение их может быть очень разнообразным, что требует высокой квалификации персонала. В реальной клинической практике врачи отделений ультразвуковой диагностики, не специализирующиеся на эндокринной патологии, визуализируют только сравнительно крупные (около 1 см и более) типично расположенные аденомы.

При затруднениях в топической диагностике поражений паращитовидных желёз, а также при

подозрении на атипичное расположение аденомы целесообразно выполнение сцинтиграфии с радиофармпрепаратом технетрилом. Сцинтиграфия позволяет определить количество паращитовидных желёз, их функциональное состояние и расположение, а также доказательно ответить на вопрос об очагах эктопической секреции паратиреоидного гормона. В последнее время число радиоизотопных лабораторий, выполняющих данное исследование существенно возросло, что сделало этот вид диагностики из экзотического вполне доступным.

При подтверждённом первичном гиперпаратиреозе в связи с высокой вероятностью наличия хронической почечной недостаточности схему обследования желательно дополнить расчётом скорости клубочковой фильтрации, а также остеоденситометрией, результаты которой имеют существенное значение для послеоперационного ведения больного.

Основным методом лечения гиперпаратиреоза является хирургическое вмешательство, направленное на удаление парааденомы или экстирпацию $\frac{3}{4}$ паращитовидных желёз при их гиперплазии. При тяжёлом состоянии больного возможно проведение склеротерапии, когда под ультразвуковым наведением в ткань аденомы вводят этиловый спирт.

В послеоперационном периоде у большинства больных развивается гипокальциемия, требующая назначения препаратов кальция (1500–2000 мг/сут). При невозможности компенсировать гипокальциемию вышеописанным путём схема терапии дополняется активными метаболитами витамина D (альфакальцидол 2–4 мкг/сут). Длительность лечения определяется индивидуально; при наличии остеопороза или остеопении активные метаболиты витамина D в сочетании с солями кальция назначаются минимум на 6 мес. [1].

Плановое оперативное лечение нефролитиаза желательно проводить только после нормализации фосфорно-кальциевого обмена.

Ренальная остеодистрофия на фоне рецидивирующего нефролитиаза. Основной причиной ренальной остеодистрофии является хроническая почечная недостаточность. Несмотря на то, что первые признаки нарушения фосфорно-кальциевого обмена появляются ещё на стадии компенсации хронической почечной недостаточности, клинически выраженная ренальная остеодистрофия развивается на преддиализном этапе, а иногда и уже на фоне проводимой заместительной почечной терапии [3]. Второй, более редкой причиной ренальной остеодистрофии являются канальцевые дисфункции. Классическим примером

является поражение скелета на фоне синдрома Фанкони — тотальной дисфункции проксимального канальца. Некоторые варианты поражения почечных канальцев сопровождаются тяжёлым рецидивирующим нефролитиазом, что служит причиной обращения таких пациентов за урологической помощью. Оперативное лечение нефролитиаза на фоне канальцевых дисфункций недостаточно эффективно, так как остаются предпосылки для образования новых конкрементов. Поэтому в этой клинической ситуации особое значение приобретает метафилактика нефролитиаза. Ренальную остеодистрофию тоже не стоит упускать из внимания, так как прогрессирующее снижение минеральной плотности костной ткани угрожает деформациями костей и патологическими переломами, что может привести к инвалидизации больного ещё до развития тяжёлой почечной недостаточности.

Возможен и обратный вариант — многолетний обструктивный пиелонефрит, сопровождающий мочекаменную болезнь привёл к нарушению функции почечных канальцев, что в свою очередь негативно сказывается на состоянии костной системы.

Так или иначе, значительная доля больных, страдающих двухсторонним рецидивирующим рентгенопозитивным нефролитиазом, имеет снижение минеральной плотности костной ткани [6–8].

Возможность канальцевой дисфункции и остеодистрофии следует рассматривать при наличии у пациента двухстороннего рецидивирующего рентгенопозитивного нефролитиаза, особенно фосфатного, или смешанного с долей фосфата более 60%, на фоне стойкой щелочной реакции мочи, фосфатурии, болей в костях, деформаций скелета, полиурии/полидипсии, глюкозурии при нормальной гликемии.

При обследовании больного с признаками канальцевой дисфункции в сочетании с нефролитиазом необходимо исключить первичный гиперпаратиреоз. Схема обследования дополняется биохимическими маркерами функционального состояния почек (суточной протеинурией, фосфатурией, скоростью клубочковой фильтрации и т.д.), а также остеоденситометрией. Выраженное снижение минеральной плотности костной ткани на фоне нефролитиаза является очень веским аргументом в пользу канальцевой дисфункции.

Медикаментозное лечение остеодистрофии на фоне тяжёлого нефролитиаза затруднено. В настоящее время лекарственных препаратов, эффективно воздействующих на транспорт ионов водорода и фосфата в проксимальном канальце, нет. С другой стороны механизмы, регулирующие костный метаболизм в этой ситуации интактны, а значит, сохраняется

принципиальная возможность эффективной патогенетической терапии ренальной остеодистрофии. При наличии синдрома Фанкони, гипофосфатемического рахита, а также при развитии остеодистрофии вследствие хронической почечной недостаточности общепризнанными базовыми препаратами являются активные метаболиты витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) [3]. Однако при наличии нефролитиаза применение этих препаратов становится как минимум сомнительным. В настоящее время доказано, что витамин D и его активные метаболиты не вызывают мочекаменную болезнь, однако насколько безопасно их использование в условиях тяжёлого рецидивирующего нефролитиаза в настоящее время остаётся вопросом [9–11].

На наш взгляд, для лечения остеодистрофии на фоне нефролитиаза целесообразно применять препараты антирезорбтивного действия, которые вследствие подавления активности остеокластов, уменьшения выхода фосфата и кальция из костного депо позволяют добиться снижения почечной экскреции этих ионов и снизить риск рецидива камнеобразования [12]. Наиболее выраженным антирезорбтивным эффектом обладают бисфосфонаты [1], среди которых выделяется алендроновая кислота, имеющая экспериментально доказанный прямой почечный эффект, заключающийся в торможении кристаллизации фосфата кальция [13]. Алендроновая кислота назначается в дозировке 70 мг внутрь 1 раз в неделю, длительно. Биохимический эффект бисфосфонатов развивается в течение 5–7 недель, в то время как костные изменения становятся заметными не ранее, чем через 6 месяцев.

Остеопороз при гипогонадизме у мужчин. Всех больных гипогонадизмом, встречающихся в урологической практике, можно разделить на две группы, принципиально различающиеся между собой как по механизму развития гипогонадизма, так и по тактике лечения.

Первую группу составляют пациенты андрологического профиля, у которых гипогонадизм является основным поводом для обращения за медицинской помощью. Вторая группа — это больные раком простаты, получающие терапию агонистами гонадотропин-релизинг гормона, у которых гипогонадизм расценивается как желаемый эффект лекарственного средства.

Тяжесть поражения костной системы при гипогонадизме сильно зависит от возраста начала заболевания — успел ли сформироваться пик костной массы [1]. Диагноз гипогонадизма у мужчин устанавливается на основании снижения уровня тестос-

терона. Определение уровней лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов и пролактина позволяют дифференцировать поражение яичек от поражения гипофиза. Схема обследования дополняется остеоденситометрией.

Заместительная гормональная терапия гипогонадизма, а также лечение гиперпролактинемии приводит к полному восстановлению костной ткани. Так как остеопороз развивается только на фоне тяжёлого дефицита андрогенов, необходимо обратить внимание, что заместительная терапия должна быть достаточной по дозе, что в большинстве случаев достижимо только посредством назначения парентеральных форм тестостерона.

Дефицит тестостерона, развившийся на фоне терапии рака простаты агонистами гонадотропин-релизинг гормона, по сути, представляет собой вторичный гипогонадизм, который также способен вызывать развитие остеопороза. Кроме того, сам онкологический процесс, даже при отсутствии костных метастазов, негативно влияет на минеральный обмен и способен провоцировать быстрое развитие остеопороза. Лечение последнего в данной клинической ситуации основано на применении препаратов антирезорбтивного ряда, в первую очередь бисфосфонатов. Следует также отметить, что эта же фармакологическая группа активно используется и для лечения костных метастазов [2].

Заключение

Современному высококвалифицированному врачу-урологу необходим определённый минимум знаний по сравнительно новой, можно даже сказать экзотичной для урологии области, какой является диагностика и лечение метаболических заболеваний костного скелета.

Широкое распространение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний органов мочеполовой системы привело к улучшению прогноза и показателей выживаемости значительной доли урологических больных. Рутинной практикой стало лечение ряда синдромов, ранее представлявших редкость, так как больные просто не доживали до них. Для нас этот аспект особенно важен, так как костный обмен сравнительно малоинтенсивен, и для развития клинически значимой остеопатии требуется достаточно много времени, иногда годы. Так что с прогрессом медицины и ростом продолжительности жизни пациентов актуальность изучаемой нами проблемы должна только расти.

Литература

1. Руководство по остеопорозу. Под редакцией Л. И. Беневоленской. М., БИНОМ. Лаборатория знаний. 2003. 532с.
2. Урология. Национальное руководство. Под редакцией Лопаткина Н. А. М, ГЭОТАР-Медиа. 2009. 1021с.
3. Нефрология. Под редакцией Е. М. Шиловой. М., ГЭОТАР-Медиа. 2007. 683с.
4. *Prie D., Huart V., Bakouh N., Planelles G., Dellis O., Gerard B., Hulin Ph., Benque-Blanchet F., Silve C., Grandchamp B., Friedlander G.* Nephrolithiasis and osteoporosis associated with hypophosphatemia caused by mutations in the TYPE 2a sodium- phosphate cotransporter. *N Engl J Med*, Vol. 347, No. 13•September 26, 2002.
5. *Родионова С.С., Морозов А. К.* Возможности и ошибки неинвазивной количественной оценки массы костной ткани для диагностики остеопороза. // Остеопороз и остеопатии. 2005. № 1. С.41–45.
6. *Яровой С. К.* Ретроспективный анализ применения алендроната у больных рецидивирующим фосфатным нефролитиазом. // Остеопороз и остеопатии. 2009. № 1. С.38–42.
7. *Яровой С.К., Сивков А.В.* Почечная остеодистрофия на фоне рецидивирующего нефролитиаза: выбор лекарственной терапии. // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. № 1. С.65–68.
8. *Tsuji H., Umekawa T., Kurita T., Uemura H., Iguchi M., Kin K., Kushida K.* Analysis of bone mineral density in urolithiasis patients. *Int J Urol*. 2005 Apr;12 (4):335–9.
9. *Rosen C.J., Gallagher J. C.* The 2011 IOM Report on Vitamin D and Calcium requirements for North America: Clinical Implications for Providers Treating patients with low bone mineral density. *J of Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health*. 2011. vol.14, no. 2, 79–84.
10. *Aloia J.F., Chen D. G., Yeh J. K., Chen H.* Serum vitamin D metabolites and intestinal calcium absorption efficiency in women. *Am J Clin Nutr* 2010 92 (4):835–840.
11. *Sai A.J., Walters R. W., Fang X., Gallagher J. C.* Relationship between vitamin D, parathyroid hormone, and bone health. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 96 (3): E336-E346.
12. *Arrabal M., Díaz de la Guardia F. V., Jiménez P. A., López L.V, Arrabal Polo M. A., Zuluaga Gómez A.* The treatment of renal lithiasis with biphosphonates. *Arch Esp Urol*. 2007 Sep;60 (7):745–54.
13. *Senzaki H., Yasui T., Okada A., Ito Y., Tozawa K., Kohri K.* Alendronate inhibits urinary calcium microlith formation in a three-dimensional culture model. *Urol Res*. 2004 Jun;32 (3):223–8. Epub 2004 Apr 3.

Подходы к диагностике и лечению тромбоэмболии ветвей лёгочной артерии

Скворцов В. В., Тумаренко А. В., Зотова А. А.

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Волгоград

Тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) — синдром острой дыхательной и сердечной недостаточности, возникающий при попадании тромба или эмбола в систему легочного ствола.

Этиология ТЭЛА

1. Тромбоз в системе нижней полой вены — у более чем 80% больных.
2. Тромбоз глубоких вен голени — у 5% пациентов.
3. Заболевания сердечно-сосудистой системы, располагающие к развитию тромбов и эмболий в легочной артерии:
 - ревматическая болезнь сердца с наличием митрального стеноза и мерцательной аритмии;
 - подострый септический эндокардит;
 - гипертоническая болезнь;
 - ИБС, инфаркт миокарда;
 - тяжелый миокардит;
 - первичные кардиомиопатии (особенно дилатационная).
4. Злокачественные новообразования — вызывают развитие рецидивирующих тромбофлебитов верхних и нижних конечностей (паранеопластический синдром) (рак поджелудочной железы, легкого, желудка).
5. Сепсис — в ряде случаев осложняется тромбозом, который обычно является проявлением гиперкоагуляционной фазы ДВС-синдрома.
6. Тромбофилии — повышенная склонность организма к внутрисосудистому тромбообразованию, что обусловлено врожденным или приобретенным нарушением механизмов гемостаза.
7. Антифосфолипидный синдром, в основе которого лежит развитие аутоиммунных

реакций и появление антител к фосфолипидам, присутствующим на мембранах тромбоцитов, клеток эндотелия, нервной ткани, что может привести к тромбозам [1, 8, 9, 11].

Факторы риска ТЭЛА:

1. длительный постельный режим и сердечная недостаточность (развитие венозного застоя);
2. приём мочегонных (дегидратация, сгущение крови);
3. эритроцитоз (высокое содержание эритроцитов и тромбоцитов приводит к гиперагрегации и формированию тромбов);
4. системные заболевания соединительной ткани и системные васкулиты (наблюдается повышение свертываемости крови и агрегации тромбоцитов);
5. сахарный диабет;
6. гиперлипидемия;
7. варикозное расширение вен нижних конечностей;
8. нефротический синдром;
9. постоянный катетер в центральной вене; инсульты и травмы спинного мозга;
10. злокачественные новообразования и химиотерапия по поводу рака [1, 4, 11, 12].

Патогенез ТЭЛА

Тромбоэмболия основной ветви легочного ствола приводит к следующему:

1. Наступает спазм артериол малого круга кровообращения и коллапс сосудов большого круга. Клинически это проявляется падением АД и быстрым нарастанием легочной гипертензии (увеличивается ЦВД).

2. Возникает тотальный бронхоспазм, что усугубляет гипоксию и вызывает развитие ОДН.
3. Быстро развивается острая правожелудочковая недостаточность (ОПЖН), т.к. правый желудочек вынужден работать против высокого давления в малом круге.
4. Падает выброс левого желудочка в связи с уменьшением поступления в него крови из легких. Это провоцирует рефлексорный спазм артериол и нарушение коронарного кровотока, что может дать фатальные нарушения ритма или развитие ОИМ. Данные изменения индуцируют острую левожелудочковую сердечную недостаточность (ОЛЖН).
5. Массивное поступление из мест ишемии в кровотоки гистамина, серотонина, простагландинов повышает проницаемость мембран и способствует возникновению интерцептивных болей.
6. В результате закупорки ветви легочного ствола развивается инфаркт легкого, что усиливает ОДН [2, 3, 11].

Классификация ТЭВЛА

(Европейское кардиологическое общество)

ТЭВЛА подразделяют по объему поражения легочных сосудов на массивную и немассивную, а по остроте развития на острую, подострую и хроническую рецидивирующую.

ТЭВЛА расценивается как **массивная**, если у пациента развиваются явления кардиогенного шока или гипотония, не связанная с другими причинами.

Немассивная ТЭВЛА диагностируется у пациентов со стабильной гемодинамикой без выраженных признаков правожелудочковой недостаточности.

По **клиническим особенностям** можно выделить три варианта ТЭВЛА:

1. «Инфаркт-пневмония» — проявляется остро возникшей одышкой, усиливающейся при переходе пациента в вертикальное положение, кровохарканьем, тахикардией, болями в грудной клетке в результате вовлечения в процесс плевры.
2. «Острое лёгочное сердце» (соответствует тромбоэмболии крупных ветвей легочной артерии) — внезапно возникшая одышка, кардиогенный шок или гипотензия, загрудинная ангинозная боль.
3. «Немотивированная одышка» (соответствует рецидивирующей ТЭВЛА мелких ветвей) —

эпизоды внезапно возникшей, быстро проходящей одышки, которые через некоторое время могут вернуться в виде клиники хронического легочного сердца. У этих пациентов в анамнезе обычно отсутствуют хронические заболевания сердца и легких, а развитие хронического легочного сердца является следствием кумуляции предшествующих эпизодов ТЭВЛА [1, 3, 6, 11].

Клиническая картина

На первом месте — внезапно появляющаяся одышка, как в состоянии покоя, так и после незначительной физической нагрузки. По характеру одышка «тихая», ЧДД от 30 до 70 в минуту. Она может сопровождаться мучительным непродуктивным кашлем.

Чаше жалобы на кашель появляются уже на стадии инфаркта легкого; в это время кашель сопровождается болями в грудной клетке и выделением кровавой мокроты (кровохарканье наблюдается не более чем у 30% больных). Кровохарканье более характерно для 6–9-го дня заболевания, а не для 1–2-х суток. Оно обусловлено кровоизлиянием в альвеолы вследствие градиента между низким давлением в легочных артериях дистальнее эмбола и нормальным — в концевых ветвях бронхиальных артерий.

Практически сразу появляется компенсаторная тахикардия, пульс приобретает нитевидный характер, у каждого четвертого больного может возникнуть мерцательная аритмия. Происходит быстрое падение АД. Циркуляторный шок развивается у 20–60% больных и обычно связан с массивной легочной окклюзией.

В зависимости от локализации тромба, болевой синдром может иметь характер ангинозоподобного, легочно-плеврального, абдоминального или смешанного. При эмболии основного ствола лёгочной артерии возникают рецидивирующие загрудинные боли, в некоторых случаях резкая боль с широкой иррадиацией напоминает таковую при расслаивающей аневризме аорты. Продолжительность боли может варьировать от нескольких минут до нескольких часов. Иногда наблюдаются боли стенокардического характера, сопровождающиеся ЭКГ-признаками ишемии миокарда в связи с уменьшением коронарного кровотока вследствие снижения ударного и минутного объемов.

Могут наблюдаться резкие боли в правом подреберье, сочетающиеся с парезом кишечника, икотой, симптомами раздражения брюшины, связанные с острым набуханием печени при правожелудочковой

недостаточности или развитием массивных инфарктов правого легкого. При развитии в последующем инфаркта легкого отмечаются острые боли в грудной клетке, усиливающиеся при дыхании и кашле; они сопровождаются шумом трения плевры.

При массивной или субмассивной ТЭВЛА в первые минуты формируется острое легочное сердце: набухание шейных вен, патологическая пульсация в эпигастральной области и во 2-м межреберье слева от грудины, расширение правой границы сердца, акцент и раздвоение II тона над легочной артерией, систолический шум над мечевидным отростком, повышение ЦВД, болезненное набухание печени и положительный симптом Плеша (надавливание на проекцию печени вызывает набухание шейных вен).

Кожные покровы приобретают бледную окраску (возможен пепельный оттенок), на ощупь влажные, холодные. На фоне малого выброса возникает гипоксия ЦНС: неадекватность поведения, психомоторное возбуждение.

Частый симптом ТЭВЛА — повышение температуры тела, возникающее обычно с первых часов заболевания. У большинства больных отмечается субфебрильная температура без ознобов, у меньшей части больных — фебрильная. Общая длительность лихорадочного периода составляет от 2 до 12 суток [2, 7, 9, 11, 12].

Диагностика ТЭВЛА

Селективная ангиопульмонография — наиболее информативный метод в диагностике ТЭЛА; характерны следующие признаки:

1. увеличение диаметра легочной артерии;
2. полное или частичное отсутствие контрастирования сосудов легкого на стороне поражения;
3. «размытый» или «пятнистый» характер контрастирования сосудов при множественной, но не полной обтурации долевых и сегментарных артерий;
4. дефекты наполнения в просвете сосудов при наличии единичных пристеночных тромбов;
5. деформация легочного рисунка в виде расширения и извитости сегментарных и долевых сосудов при множественном поражении мелких ветвей.
6. ангиографическое исследование обязательно должно включать как зондирование правых отделов сердца, так и ретроградную илеокавографию, позволяющую уточнить источни-

ки эмболии, которыми чаще всего являются флотирующие тромбы в подвздошной и нижней полых венах.

Вентиляционно-перфузионное сканирование лёгких. Для ТЭВЛА характерно наличие дефекта перфузии при сохраненной вентиляции пораженных сегментов легких. В зависимости от выраженности дефектов перфузии легочной ткани различают высокую (более 80%), среднюю (20–79%) и низкую (менее 19%) вероятность наличия ТЭВЛА.

Рентгенологические данные

Наиболее характерными признаками ТЭВЛА являются:

- выбухание легочного конуса (проявляется сглаживанием талии сердца или выступанием второй дуги за левый контур);
- расширение тени сердца вправо за счет правого предсердия;
- увеличение контуров ветви легочной артерии с последующим обрывом хода сосуда (при массивной ТЭЛА);
- резкое расширение корня легкого, его обрубленность, деформация;
- локальное просветление легочного поля на ограниченном участке (симптом Вестермарка);
- высокое стояние купола диафрагмы (в связи с рефлекторным сморщиванием легкого в ответ на эмболию) на стороне поражения;
- расширение тени верхней полых вен и непарных вен.

ЭКГ

Отмечаются неспецифические признаки перегрузки правых отделов сердца: картина S_r , Q_{III} , T_{III} , которая состоит из глубокого зубца S в I стандартном отведении, глубокого зубца Q и инверсии зубца T в III отведении. Наблюдается увеличение зубца R в III отведении и смещение переходной зоны влево (в $V_4 — V_6$), расширение комплекса QRS в $V_1 — V_2$, а также признаки блокады правой ножки пучка Гиса.

Лабораторные данные неспецифичны. Может наблюдаться нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, лимфопения, относительный моноцитоз, увеличение СОЭ; повышение содержания ЛДГ; возможна умеренная гипербилирубинемия; увеличение содержания серомукоидов, гаптоглобина, фибрина; гиперкоагуляция [3, 5, 6, 11, 12].

Принципы лечения ТЭВЛА

Доврачебная и помощь при ТЭВЛА

1. Оказать реанимационное пособие при его необходимости.
2. Последовательно, внутривенно струйно ввести 10–20 тыс. ЕД. гепарина, 10 мл 2,4% эуфиллина, 90–120 мг преднизолона.
3. При необходимости ввести наркотики, анальгетики, мезатон, норадреналин.
4. Записать ЭКГ, сделать рентгенографию органов грудной клетки.
5. При подтверждении диагноза начать терапию антикоагулянтами и тромболитиками.
6. Перевод и дальнейшее лечение в отделении интенсивной терапии и реанимации (ОРИТ).

Врачебная помощь

I. Поддержание жизни в первые минуты.

Включает в себя комплекс реанимационных мероприятий (ИВЛ в сочетании с непрямым массажем сердца).

II. Устранение патологических рефлекторных реакций.

Включает борьбу со страхом, болью. С этой целью используют:

- нейрелептаналгезию (НЛА), которая уменьшает гиперкатехоламинемия, улучшает реологические свойства крови — фентанил+дроперидол;
- гепарин применяется не только как антикоагулянт, но и как антисеротониновый препарат;
- для купирования артерио- и бронхоспазма используются препараты группы ксантинов, атропин, преднизолон.

III. Ликвидация тромба.

Может осуществляться консервативным и оперативным путём.

Консервативное лечение:

1. Тромболитическая терапия (ТЛТ, тромболитизис).
2. Прекращение дальнейшего тромбообразования.

Для ТЛТ применяют активаторы фибринолиза: препараты стрептокиназы, стрептазы, урокиназы, альтеплазы. Тромболитики вводят через катетер, вводимый в легочную артерию.

При лечении стрептокиназой в первые 30 минут внутривенно вводят 250–300 тысяч ЕД., растворен-

ных в изотоническом растворе натрия хлорида или глюкозы. В последующие 72 часа продолжают введение со скоростью 100–150 ЕД. в час. Необходимо постоянно контролировать параметры свертывающей системы крови. Через 72 часа больному назначают гепарин, а затем переводят на прием непрямым антикоагулянтов (фенилин, варфарин).

Прекращение дальнейшего тромбообразования при отсутствии тромболитиков достигается использованием гепарина. В первые 24 часа заболевания необходимо ввести внутривенно 80–100 тысяч ЕД. гепарина; в последующем в течение 7–10 суток введение данного препарата продолжается в более низких дозах.

IV. Купирование коллапса и шока.

Внутривенно вводится 400 мл реополиглюкина со скоростью 20–25 мл в минуту. При высоком ЦВД введение реополиглюкина противопоказано. Внутривенно капельно вводится допамин со скоростью 5–17 мкг/кг в минуту. При сохраняющемся коллапсе скорость введения повышается.

V. Снижение давления в малом круге.

С этой целью рекомендуются внутривенные инъекции папаверина гидрохлорида по 2 мл каждые 4 часа или но-шпы под контролем АД. Высшая суточная доза папаверина парентерально составляет 600 мг, т.е. 15 мл 2% раствора.

Внутривенно капельно вводится эуфиллин (аминофиллин) — 10 мл 2,4% раствора на 200 мл изотонического раствора натрия хлорида. Эуфиллин снижает давление в легочной артерии, обладает бронходилатирующим эффектом. Его вводят под контролем АД. При уровне систолического АД ниже 100 мм рт. ст. эуфиллина противопоказан.

VI. Оксигенотерапия. Ингаляции увлажненного кислорода проводят через носовые катетеры со скоростью 2–7 литров в минуту.

VII. Профилактика ТЭВЛА

Необходима своевременная диагностика и лечение тромбофлебита вен нижних конечностей, постепенное расширение постельного режима в послеоперационном периоде и у больных с сердечной патологией под прикрытием антиагрегантов.

Применяется имплантация зонтичного фильтра в инфраренальный отдел нижней полой вены. Эта операция показана при эмболических тромбозах илеокавального сегмента, когда невозможно выполнить эмболектомию; при повторной эмболии в систему легочной артерии у больных с неизвестным источником эмболии; при массивной ТЭЛА [1, 4, 9, 11, 12].

Литература

1. Котельников М. В. Тромбоэмболия легочной артерии (современные подходы к диагностике и лечению).— М., 2002.
2. Неотложная кардиология. Под редакцией А. Л. Сыркина. «МИА», Москва, 2004.
3. Основы кардиологии. Д. Д. Тейлор. МЕДпресс-информ, 2004.
4. Первая медицинская помощь. Полный справочник. Под ред. Д. м. н., проф., члена-корр. РАЕ и РЭА Ю. Ю. Елисеева.— М.: издательство Эксмо, 2006, 768 с.
5. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство для практикующих врачей. Под редакцией Е. И. Чазова и Ю. Н. Беленкова. Литтерра, Москва, 2005.
6. Руководство по кардиологии. Под редакцией Г. И. Сторожакова, А. А. Горбаченкова, Ю. М. Позднякова. В 4-х томах. Москва, 2002–2003.
7. Современные методы функциональной диагностики в кардиологии. Д. Д. Зотов, А. В. Гротова. Под редакцией Ю. Р. Ковалева. Фолиант, Санкт-Петербург, 2002.
8. Спригинс Д. Неотложная терапия: Практ. рук.: Пер. с англ.— М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000.— 336 с.— (В помощь практикующему врачу).
9. Сумин С. А. Неотложные состояния. / 3-е изд., переработанное и дополненное.— Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2002.— 656 с.: ил.
10. Функциональная диагностика сердечно-сосудистых заболеваний. Ю. Н. Беленков, С. К. Терновой. М., Гэотар-Медиа, 2007.
11. Яковлев В. Б., Яковлева М. В. Венозные тромбоэмболические осложнения: диагностика, лечение, профилактика. // Рос. Мед. Вести — 2002.— № 2.
12. Rodger M., Wells P. S. Diagnosis of Pulmonary Embolism // Thromb. Res.— 2001.— Vol. 103.— P.225–238.

Современные аспекты фармакотерапии сахарного диабета 2 типа — фокус на ингибиторы ДПП-4

Скворцов В. В., Тумаренко А. В.

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Волгоград

Сахарный диабет — заболевание эндокринной системы, обусловленное абсолютной и/или относительной инсулиновой недостаточностью. Под абсолютной инсулиновой недостаточностью понимается сниженная секреция инсулина, под относительной — потеря, в той или иной степени, чувствительности инсулинзависимых тканей к биологическому действию инсулина.

Диагностика СД

Согласно критериям ВОЗ, диагноз сахарного диабета устанавливается по оральному тесту толерантности к глюкозе (ОГТТ, ТТГ), когда прием натошак 75 г глюкозы вызывает гипергликемию через 2 часа более 11,1 ммоль/л.

Если в ОГТТ гликемия натошак не превышает 6,7 ммоль/л, через 2 часа после приема глюкозы выше 7,8, но не более 11,1 ммоль/л, такое состояние называют нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ).

При этом толерантность к глюкозе может восстановиться или остаться нарушенной на неопределенно долгое время.

Используются тест-полоски для определения гликемии в капиллярной крови, которые, реагируя с кровью, изменяют свой цвет в зависимости от уровня гликемии.

В последние 15–20 лет стали широко использоваться портативные аппараты-глюкометры для определения гликемии в домашних условиях («Сателлит», «Эсприт», «Аккучек» и др.)

Глюкозурия в норме отсутствует и определяется с помощью специальных тест-полосок с нанесенной на них глюкозооксидазой; полоска меняет цвет в зависимости от уровня глюкозы в моче. При этом у больных диабетом с ХПН глюкозурия может отсутствовать даже на фоне высокой гипергликемии.

Гликозилированный гемоглобин (гликированный гемоглобин, HbA_{1c}), т.е. гемоглобин, необратимо связанный с глюкозой, отражает степень компенса-

Таблица 1

Отличия между СД 1 и 2 типов

Признаки	СД 1 типа	СД 2 типа
Возраст начала болезни	До 30 лет	После 40 лет
Масса тела	Дефицит	Ожирение
Начало болезни	Острое	Постепенное
Сезонность заболевания	Осень-зима	Нет
Течение	Лабильное	Стабильное
Кетоацидоз	Выражен	Не характерен
Биохимия крови	Высокая гипергликемия, кетоновые тела	Умеренная гипергликемия, кетоза нет
Состав мочи	Глюкоза и ацетон	Глюкоза
Инсулин и С-пептид плазмы	Снижены	В норме, часто повышены, снижены при длительном течении
Антитела к клеткам островков	Выявляются у 80–90% в первые недели заболевания	Отсутствуют
Иммуногенетика	HLA DR3-B8, DR4-B15, B15	Не отличается от здоровой популяции
Таблетированные ССП	Неэффективны	Эффективны

ции СД диабета за последние 8–12 недель. В норме его уровень составляет 5–8%, а его повышение, например, более 10% указывает на плохую компенсацию диабета в последнее время.

Проблемы фармакотерапии СД 2 типа

Используют диетотерапию, пероральные сахароснижающие препараты, на конечных этапах при развитии инсулинпотребности — инсулин.

Основные принципы диеты: индивидуальный подбор суточной калорийности; исключение легкоусвояемых углеводов; дробное питание с равномерным распределением калорий и углеводов. Пищу принимают 4–5 раз в день, что содействует лучшему её усвоению при минимальной гипергликемии и глюкозурии.

Набор продуктов составляют по таблицам с учётом содержания хлебных единиц (ХЕ, 1 ХЕ приблизительно соответствует 1,5 вводимых ЕД инсулина). Целесообразно включать в рацион питания продукты, богатые пищевыми волокнами. Содержание в пище поваренной соли не должно превышать 10 г/сут ввиду склонности больных СД к артериальной гипертензии, сосудистым и почечным поражениям.

Пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) подразделяются на группы по способу их воздействия на патогенез сахарного диабета. Исходя из этого, выделяют:

1. Препараты, снижающие резистентность тканей к инсулину (инсулинсенситайзеры). Они понижают образование глюкозы в печени, усиливают утилизацию глюкозы тканями. К данной группе относятся бигуаниды (метформин) и тиазолидиндионы (росиглитазон, пиоглитазон).
2. Препараты, подавляющие всасывание углеводов в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). В эту группу входят ингибиторы альфа-глюкозидазы.
3. Препараты, усиливающие секрецию инсулина. Они стимулируют синтез и выделение инсулина β -клетками поджелудочной железы (секретагоги, секретогены). К ним относятся препараты сульфонилмочевины и несульфонилмочевинные глиниды (натеглинид, репаглинид) [1–3].

Бигуаниды являются производными гуанидина и усиливают поглощение глюкозы скелетными мышцами, стимулируют продукцию лактата в мышцах и/или органах брюшной полости и поэтому у части больных, получающих бигуаниды, повышен уровень

лактата. Молочнокислый ацидоз часто наблюдался на фоне приёма феноформина и буформина, которые поэтому были сняты с производства.

На сегодня только метформин используется в клинической практике. Поскольку метформин снижает аппетит и не стимулирует гиперинсулинемию, его применение наиболее оправдано при СД у тучных, облегчая таким больным соблюдение диеты и способствуя снижению массы тела. Метформин также улучшает липидный обмен, снижая уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

Главным эффектом метформина является повышение чувствительности тканей к инсулину, подавление продукции глюкозы печенью, снижение гликемии натощак, замедление всасывания глюкозы в ЖКТ. Существуют и дополнительные эффекты этого препарата, он положительно влияет на жировой обмен, свёртываемость крови и АД.

Лечение начинают с минимальных доз — 0,25–0,5 г утром, в дальнейшем дозу можно увеличить до 0,5–0,75 г на прием, назначая препарат 3 раза в день. Лечение бигуанидами необходимо сразу отменить, когда у больного остро развивается заболевание почек, печени или сердечно-легочная недостаточность.

Ингибиторы α -глюкозидазы — средства, которые конкурируют с пищевыми углеводами за связывающие центры ферментов ЖКТ, участвующих в расщеплении и всасывании углеводов, то есть являются конкурентными ингибиторами.

Под действием акарбозы количество поглощаемых углеводов не уменьшается, но их всасывание значительно замедляется, тем самым предотвращая резкое повышение сахара крови после еды. При этом препарат практически не расщепляется и не всасывается в кровь.

Акарбоза не стимулирует секрецию инсулина из β -клеток поджелудочной железы, поэтому не приводит к гиперинсулинемии, не вызывает гипогликемии. Замедление всасывания глюкозы в кровь под влиянием данного препарата облегчает функционирование поджелудочной железы и предохраняет ее от истощения.

Сульфаниламидные препараты являются производными сульфонилмочевины. Их сахароснижающее действие обусловлено стимулирующим влиянием на β -клетки поджелудочной железы, повышением чувствительности к инсулину инсулинзависимых тканей путём воздействия на рецепторы к инсулину, увеличением синтеза и накопления гликогена, снижением глюконеогенеза. Препараты оказывают также антилипидное действие.

Глибенкламид, таблетки по 5 мг — один из сильных и часто используемых сульфаниламидов. Назначается, как правило, два раза в день, утром и вечером. Современная фармацевтическая форма — микронизированный Манинил по 1,75 и 3,5 мг, он лучше переносится и более мощно действует.

Глипизид (диабенез, минидиаб), таблетки по 5 мг. Подобно глибенкламиду, длительность его действия достигает 10 часов, и потому он обычно назначается два раза в день.

Гликлазид, таблетки по 80 мг — его фармакокинетические параметры находятся между параметрами глибенкламида и глипизиды. Обычно назначается два раза в день, сейчас имеется гликлазид МВ (модифицированного высвобождения), его принимают по 30 мг 1 раз в день.

Гликидон, таблетки по 30 и 60 мг. Препарат метаболизируется печенью полностью до неактивной формы, поэтому может применяться при хронической почечной недостаточности. Его приём не сопровождается развитием тяжёлой гипогликемии, и поэтому он особенно показан пожилым больным.

К современным сульфаниламидам 3 поколения относится глимепирид, таблетки по 1, 2, 3, 4 мг. Обладает мощным продленным гипогликемизирующим действием, близким к Маниниту. Применяется 1 раз в сутки, максимальная суточная доза 6 мг.

Показано потенцирование эффектов сульфаниламидов при сочетании их с бигуанидами. Выпускаются их комбинированные препараты под названиями Глибомет и Глюкованс [1–3].

Глиниды — это прандиальные регуляторы, короткодействующие препараты, реализующие свои сахароснижающие свойства путем острой стимуляции секреции инсулина, что позволяет эффективно контролировать уровень гликемии после еды.

Механизм их действия заключается в закрытии АТФ-чувствительных K^+ каналов в клетках поджелудочной железы, что способствует деполяризации и открытию Ca^{++} каналов, в связи с чем увеличивается поступление кальция в β -клетки, что, в свою очередь, приводит к секреции инсулина.

Действие глинидов сопоставимо по силе действия с Манинилом, но реализуют данный эффект эти группы препаратов через различные места связывания на поверхности β -клетки.

Репаглинид быстро снижает уровень глюкозы в крови путём стимуляции высвобождения инсулина из функционирующих β -клеток поджелудочной железы. Механизм действия связан со способностью препарата закрывать АТФ-зависимые каналы в мембранах β -клеток за счёт воздействия на специфиче-

ские рецепторы, что приводит к деполяризации клеток и открытию кальциевых каналов. В результате повышенный приток кальция индуцирует секрецию инсулина β -клетками.

Секреция инсулина, стимулируемая репаглинидом и натеглинидом, приводит к эффективному снижению пиков концентрации глюкозы в постпрандиальном периоде. Они обладают быстрым и кратковременным эффектом на секрецию инсулина, благодаря чему предупреждают резкое повышение гликемии после еды. При пропуске приёма пищи эти препараты не применяются [1–3].

К относительно новой группе относятся **инкретиномиметики** (агонисты рецепторов глюкагоноподобного полипептида-1).

Регуляция уровня глюкозы в крови, помимо инсулина и глюкагона, зависит от гормонов инкретинов, вырабатываемых в кишечнике в ответ на прием пищи. До 70% постпрандиальной секреции инсулина у здоровых лиц обусловлено именно эффектом инкретинов.

Основными представителями инкретинов являются глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1). Поступление пищи в пищеварительный тракт быстро стимулирует выброс ГИП и ГПП-1. Инкретины могут снижать уровень гликемии и за счет неинсулиновых механизмов путём замедления опорожнения желудка и снижения потребления пищи. При СД 2 типа содержание инкретинов и их эффект снижены, а уровень глюкозы в крови повышен. Способность ГПП-1 вызывать улучшение показателей гликемического контроля представляет интерес в плане лечения СД 2 типа [1, 2].

ГПП-1 обладает множественным влиянием на эндокринную часть поджелудочной железы, но его принципиальным действием является потенцирование глюкозозависимой секреции инсулина. Увеличенные уровни внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) стимулируют рецепторы ГПП-1 (рГПП-1), что приводит к экзоцитозу инсулиновых гранул из β -клеток. Повышение уровня цАМФ, таким образом, является первичным медиатором ГПП-1 индуцированной секреции инсулина. ГПП-1 усиливает транскрипцию гена инсулина, биосинтез инсулина и способствует β -клеточной пролиферации через активацию рГПП-1. ГПП-1 также потенцирует глюкозозависимую секрецию инсулина при помощи внутриклеточных путей.

Улучшение гликемии после назначения ГПП-1 может быть результатом восстановления нормальной функции β -клеток. ГПП-1 обладает дополнитель-

ным сахароснижающим эффектом, не связанным с влиянием на панкреас и желудок. В печени ГПП-1 ингибирует продукцию глюкозы и способствует усвоению глюкозы жировой и мышечной тканью, но эти эффекты вторичны по отношению к регуляции секреции инсулина и глюкагона [2, 3].

Увеличение массы β -клеток и уменьшение их апоптоза является ценным качеством ГПП-1 и представляет особый интерес для лечения СД 2 типа, т.к. основным патофизиологическим механизмом является именно прогрессирующая бета-клеточная дисфункция.

К инкретиномиметикам, используемым в терапии СД 2 типа, относятся 2 класса препаратов: агонисты ГПП-1 (эксенатид, лираглутид) и ингибиторы дипептидилпептидазы ДПП-4, разрушающей ГПП-1 (ситаглиптин, вилдаглиптин).

Эксенатид (Баета) был выделен из слюны гигантской ящерицы *Gila monster*. При подкожном введении эксенатида пик его концентрации в плазме достигается через 2–3 часа, а период полужизни равен 2–6 часам. Это позволяет проводить терапию в виде двух подкожных инъекций в день перед завтраком и ужином. Создан Эксенатид ЛАР, вводимый 1 раз в неделю. Разработанные препараты ГПП-1 не имеют пероральных форм и требуют обязательного подкожного введения.

Этого недостатка лишены препараты из группы **ингибиторов ДПП-4**. Препараты этой группы **за счёт подавления активности ДПП-4 повышают концентрацию инкретин**ов (в первую очередь, ГПП-1), которые секретируются в кишечнике в течение суток в ответ на приём пищи. При нормальном и повышенном уровне глюкозы крови инкретины способствуют увеличению синтеза и секреции инсулина и снижают секрецию глюкагона, что нормализует гликемию. При низком уровне сахара крови действие инкретин

ов на выработку инсулина и глюкагона отсутствует. Препараты выпускаются в таблетированной форме, назначаются 1–2 раза в день, что повышает комплаенс пациентов [2, 3].

К числу ингибиторов ДПП-4 относится вилдаглиптин (Галвус, фирма Новартис), рекомендованный FDA (США) и ЕС для лечения СД 2-го типа как в виде монотерапии, так и в комбинации с метформином, тиазолидиндионами и производными сульфаниламидов. Ингибиторы ДПП-4 не назначают при нарушении функции печени, беременности, лактации и больным моложе 18 лет. Обычная доза Галвуса составляет 50 мг 1–2 раза в сутки [2, 3].

Перспективной представляется комбинация ингибиторов ДПП-4 и метформина, что позволяет

воздействовать на основные патогенетические механизмы СД 2-го типа — инсулинорезистентность, секреторный ответ β -клеток и гиперпродукцию глюкозы печенью.

В ходе международных клинических исследований с участием свыше 22 тыс. больных сахарным диабетом 2 типа и нарушенной толерантностью к глюкозе показана эффективность вилдаглиптина (Галвуса) при применении его как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими средствами. Одним из основных преимуществ этих препаратов является возможность их применения в группах пожилых пациентов, пациентов с гипертензией и нарушением почечной функции средней тяжести, пациентов группы сердечно-сосудистого риска. Вилдаглиптин можно комбинировать с любым сахароснижающим препаратом, в том числе и с инсулином [2, 3, 9].

Dejager S. и соавт. (2007 г.) изучали эффективность препарата в ходе плацебо-контролируемого исследования длительностью 24 недели с участием 632 пациентов. После рандомизации в основной группе больные получали вилдаглиптин по 50 мг 2 раза в сутки либо по 50–100 мг однократно. По сравнению с исходными данными показатели HbA_{1c} снизились соответственно на $0,7 \pm 0,1\%$; $0,8 \pm 0,2\%$ и $0,9 \pm 0,1\%$. Кроме того, в основной группе отмечено снижение массы тела соответственно на $-1,8$, $-0,3$ и $-0,8$ кг; на фоне плацебо масса тела снизилась на 1,4 кг [5].

Исследование, проведенное *Shweizer A. и соавт.*, показало, что при старте медикаментозной терапии назначение препарата Галвус в сравнении с метформином обеспечивает достоверное, клинически значимое и дозозависимое снижение уровня HbA_{1c} на 1,1% при дозе 50 мг 2 раза в сутки. При этом существенно снизилась частота желудочно-кишечных побочных явлений в группе терапии вилдаглиптином в сравнении с терапией метформином оказалась значительно менее выраженной. Масса тела у пациентов обеих групп оставалась стабильной с тенденцией к снижению. Таким образом, вилдаглиптин является альтернативой метформину при старте терапии диабета [9].

В исследовании *Rosenstock J. с соавт.* было показано, что вилдаглиптин является и альтернативой тиазолидиндионам при старте терапии сахарного диабета. Галвус обеспечил аналогичное снижение уровня HbA_{1c} , как и росиглитазон, на 0,9%. При этом через 24 недели разница в динамике массы тела на терапии росиглитазоном и вилдаглиптином составила 2,8 кг, с повышением массы тела в среднем на 1,6–1,7 кг в группе терапии росиглитазоном и снижением

на 0,3–1,1 кг в группе терапии вилдаглиптином. Кроме того, терапия вилдаглиптином не связана с развитием отёков и остеопороза, и её можно назначать пациентам из группы сердечно-сосудистого риска. Таким образом, Галвус является альтернативой тиазолидиндионам при старте и продолжении терапии сахарного диабета 2 типа [9].

В клинических исследованиях вилдаглиптин был эффективен и хорошо переносился пациентами с сахарным диабетом 2 типа, находящимися на терапии препаратами сульфонилмочевины. Комбинированная терапия вилдаглиптином и глимепиридом приводила к снижению уровня HbA_{1c} на $0,7 \pm 0,1\%$ по сравнению с монотерапией глимепиридом. Помимо этого, на фоне данной комбинированной терапии не зафиксировано повышения массы тела у пациентов, что также ассоциировалось с минимальным риском развития эпизодов гипогликемии [6].

Fonseca V. и соавт. изучали эффективность добавления вилдаглиптина (50 мг в сутки) к инсулину (средняя суточная доза составляла 82 ЕД.) у 256 больных с неудовлетворительными показателями углеводного обмена (исходно уровень гликированного гемоглобина в среднем составлял 8,4%) в течение 24-х недель. К концу наблюдения значения уровня гликированного гемоглобина в основной группе снизились на 0,5%, в группе контроля (инсулин в сочетании с плацебо) — всего на 0,2%. Эпизоды гипогликемии регистрировались существенно реже в основной группе, что, вероятно, обусловлено повышением чувствительности альфа-клеток поджелудочной железы к глюкозе [4, 5].

Имеется ряд статей, в которых доказана целесообразность сочетанной терапии вилдаглиптина с метформином. Вилдаглиптин в комбинации с метформином оказывает синергичное влияние на синтез и активность ГПП-1 [7, 8], обеспечивает эффективный гликемический контроль без риска развития гипогликемий и повышения массы тела.

Нужно отметить, что при комбинированном назначении вилдаглиптина и метформина побочные эффекты со стороны ЖКТ наблюдались гораздо реже, чем на фоне монотерапии метформином [7].

Преимущества комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином предопределили необходимость создания фиксированной комбинации этих препаратов. В странах Евросоюза вилдаглиптин/метформин (Eucreas) используется с 2007 г., в Российской Федерации препарат ГалвусМет зарегистрирован в марте 2009 г. Препараты Галвус и ГалвусМет уже широко используются более чем в 50 странах мира [2, 3].

В 2007 году Американская диабетическая ассоциация (ADA) и Европейская ассоциация изучения диабета (EASD) совместно разработали основанный на доказательствах **консенсусный алгоритм** по лечению сахарного диабета типа 2. Целью создания данного алгоритма было облегчение для практического врача выбора оптимальных режимов лечения из постоянно расширяющегося списка сахароснижающих препаратов для лечения сахарного диабета типа 2. Новая редакция консенсусного алгоритма включает и недавно полученные доказательства преимуществ и недостатков использования тиазолидиндионов, а также определяет ингибиторов ДПП-4, которые сравнительно недавно были включены в список препаратов, рекомендованных для лечения диабета типа 2 [2, 3, 9].

Новые данные предполагают, что использование пиоглитазона и, в особенности, росиглитазона несёт с собой потенциальные риски, что может привести к увеличению частоты инфарктов миокарда. По этой причине, в уточнённых рекомендациях говорится о более осторожном применении тиазолидиндионов, в особенности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью или с высоким риском ее возникновения.

Предварительный анализ результатов исследования RECORD показал увеличение риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) при применении росиглитазона (HR, 2.15; 95% CI, 1.30–3.57), однако значимое влияние на частоту инфарктов миокарда отсутствовало (HR, 1.17; 95% CI, 0.75–1.82).

Как росиглитазон, так и пиоглитазон были ассоциированы с увеличением риска переломов, особенно у женщин. Главным образом это касается дистальных отделов конечностей (предплечье, кисть, запястье, стопа, кости голени) [2, 3, 9].

Авторы рекомендаций приходят к заключению о том, что свидетельства о повышении риска ХСН или переломов при использовании тиазолидиндионов недостаточны для того, чтобы отказаться от их использования, и в алгоритме они являются возможными препаратами второй линии, поскольку вызывают гипогликемии намного реже, чем другие препараты второй линии.

Обновлённые рекомендации в целом сохраняют принципы и подходы оригинального алгоритма, включая необходимость жёсткого контроля гликемии в пределах нормальных значений или настолько близко к ним, насколько это возможно без ущерба для безопасности лечения; начало интенсивной модификации образа жизни и назначение метформина с момента постановки диагноза; быстрое добавление других препаратов и изменение режимов лечения

в случае, если целевые уровни гликемии не достигнуты; и добавление инсулина у пациентов, не достигающих целевых уровней HbA_{1c} [2, 3, 9].

В оригинальном консенсусном алгоритме предполагалось назначение глитазонов, инсулина или препаратов сульфонилмочевины, если изменение образа жизни и метформин не позволяли достичь целевого уровня HbA_{1c} .

Пересмотренный алгоритм в качестве возможной опции включает также и ингибитор дипептидилпептидазы-4. При его применении ожидаемое снижение уровня HbA_{1c} составляет 0,5–0,8%. Преимущества ингибитора ДПП-4 заключаются в отсутствии влияния на массу тела, недостатки — дороговизна и ограниченный клинический опыт применения [2, 3, 9].

Поскольку прогрессирование сахарного диабета 2 типа характеризуется развитием инсулинпотребности, проводится **терапия инсулином**. Своевременно начатая и адекватная инсулинотерапия позволяет в 75–90% случаев добиться временной ремиссии (т.н. «медовый месяц»), а в дальнейшем стабилизировать течение болезни и отсрочить развитие осложнений [1–3].

Существуют разные режимы инъекций инсулина, наиболее приемлемыми являются два из них:

1. Инсулин короткого действия (Актрапид, Хумулин Р, Инсуман Рапид) перед основными приёмами пищи и инсулин средней длительности действия (Монотард, Протафан, Хумулин НПХ, Инсуман Базал) перед завтраком и перед сном.
2. Инсулин короткого действия (Актрапид, Хумулин Р, Инсуман Рапид) перед основными приёмами пищи и инсулин средней длительности действия (Монотард, Протафан, Хумулин НПХ, Инсуман Базал) только перед сном.

Суточную дозу инсулина короткого действия (ИКД) распределяют так: 40% вводят перед завтраком, 30% перед обедом и 30% перед ужином. Общая суточная доза инсулина примерно равна 0,6–1,0 ЕД./кг, а соотношение количества ИКД и инсулина продолжительного действия (ИПД) составляет 25% и 75% соответственно. Под контролем гликемии натошак (6.⁰⁰) следует корректировать дозу ИПД, введенного перед сном, по уровню гликемии перед обедом (13.⁰⁰) корректируют дозу инсулина ИПД, введенного перед завтраком. Доза ИКД корректируется под контролем постпрандиальной гликемии [1–3].

Инъекции инсулина короткого действия можно делать многократно с помощью шприца-ручки типа «Новопен», который имеет атравматичную иглу и управляется инсулиновыми патронами-картриджами типа «Пенфилл». Инсулин набирают нажатием спе-

циальной кнопки на колпачке шприца-ручки (при 1 нажатии набирается 2 МЕ инсулина).

Разработаны системы, снабженные таймерами для контроля последней введенной дозы и времени с момента инъекции («Инново», фирмы Ново Нордиск). Получены аналоги инсулина короткого действия с более быстрым достижением пика эффективности и более короткой продолжительностью эффекта (Аспарт, Лизпро, Новорапид) для лучшего контроля за гликемией после еды и снижения частоты гипогликемии в ночные часы [2, 3].

Ряду фирм удалось создать формы инсулина в виде мелкодисперсных частиц, вводимых в дыхательные пути с помощью специальных ингаляторов и адсорбируемых в тканях лёгких. Первый такой препарат (Exubera) разрешён к применению в США в 2006 г. Фармакокинетика ингаляционного инсулина близка к быстродействующим аналогам инсулина (начало действия — через 10–20 мин, пик — через 2 часа). Применяется перед основными приёмами пищи в комбинации с инсулином пролонгированного действия или с метформином, тиазолидиндионом (возможно у части больных с СД 2 типа).

Преимуществами такой формы введения инсулина являются: решение проблемы страха инъекций и фармакокинетика — лучшая, чем у обычного ИКД (близок к короткодействующим аналогам, таким как Аспарт и Лизпро).

В числе возможных путей излечения диабета можно назвать следующие:

- Трансплантация поджелудочной железы или β -клеток. Такая операция успешна лишь в том случае, если пациент пожизненно принимает иммуносупрессанты, препятствующие реакции отторжения. По сравнению с общепринятым лечением трансплантация не увеличивает продолжительность жизни, но повышает её качество, сводит к нулю вероятность гипогликемий. Она считается оправданной у пациентов с сахарным диабетом, которым уже проведена пересадка почки при диабетической нефропатии. Трансплантация β -клеток технически проще и безопаснее, чем пересадка всей железы.
- «Искусственная β -клетка». Разрабатываемое устройство напоминает дозатор инсулина (инсулиновую помпу), но, в отличие от последнего, имеет систему обратной связи. Снабжено подкожным (или внутривенным) сенсором глюкозы и процессором, который регулирует подачу инсулина в зависимости от гликемии [1, 2].

Литература

1. Аметов А. С. Сахарный диабет 2 типа. Основы патогенеза и терапии. Москва, 2003.
2. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Доскина Е.В., Черникова Н.А. Алгоритм диагностики и управления сахарным диабетом 2 типа. Клинические рекомендации для практикующих врачей. Москва, 2007.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Москва, 2007.
4. Fonseca V., *et al.* Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007; 50:1148–1155.
5. Fonseca V., Dejager S., Albrecht S. *et al.* Vildagliptin as add-on to insulin in patients with type 2 diabetes (T2DM). *Diabetes* 2006; 55 (suppl 1): A111.
6. Garber A.G., *et al.* Efficacy and Tolerability of Vildagliptin Added to a Sulfonylurea in Patients with Type 2 Diabetes. Presented at ADA, 22–26 June 2007 (Abstract 501–P).
7. Croxtall J.D., Keam S.J. Vildagliptin: a review of use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2008; 68 (16): 2387–2409.
8. Halimi S., Schweizer A., Minic B. *et al.* Combination treatment in the management of type 2 diabetes: focus on vildagliptin and metformin as a single tablet. *Vascular Health and Risk Management* 2008; 4 (3): 481–492.
9. Материалы сайтов health-ua.com, health-ua.org.



ПОДПИСКА НА 2012 ГОД

Клиническая фармация

Дайджест фармацевтических и медицинских новостей

Ежеквартальный журнал «Клиническая фармация» посвящён вопросам развития фармацевтического рынка, сфокусированным на его госпитальном секторе.

Издание предназначено для повышения квалификации, и как рабочий инструмент для зав. больничных аптек, зав. отделений, клинических провизоров, врачей-клинических фармакологов, главных врачей больниц, начмедов, организаторов здравоохранения, начальников тендерных отделов, служащих государственных регуляторных органов, управленческого звена лечебных учреждений, лиц, принимающих решения о закупках лекарственных средств или включении их в формуляры стационаров, перечни для обеспечения препаратами льготных категорий населения, а также сотрудников фармацевтических компаний.

Через редакцию Вы можете оформить подписку на журнал.

Стоимость годовой подписки на 2012 г. 2 960 рублей (НДС не облагается).

За дополнительной информацией обращайтесь в отдел подписки ООО «Издательство ОКИ»

к Елене Афанасьевой по:

телефону: **+7 (916) 986-04-65**

e-mail: **eva88@list.ru**

сайт: **www.Clinical-Pharmacy.ru**

СЧЁТ № КФ/2012

Наименование заказчика (или Ф.И.О.):

ИНН (юрлица):

Адрес доставки с индексом:

Телефон (с кодом города):

Платательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Кол-во	Цена, руб.	Сумма, руб.
1	Годовая подписка на журнал «Клиническая фармация» 2012 г.	комплект	1	2 960,00	2 960,00

Итого:

2 960,00



К оплате: две тысячи девятьсот шестьдесят руб. 00 коп.
НДС не облагается на основании пункта 2, статьи 346.11, глава 26.2 НК РФ

Руководитель предприятия _____

(Белоусов Д.Ю.)

ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЁЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ

Получатель: ИНН / КПП 7721253233 / 772101001 ООО «Издательство ОКИ»	Расч. сч. №	40702810838360029819
Банк получателя:	БИК	044525225
В ОАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. Москва	Корр. сч. №	30101810400000000225

ПОДПИСКА НА 2012 ГОД

Фармакокинетика и Фармакодинамика

Рецензируемый медицинский журнал

Освещает фундаментальные и прикладные аспекты доклинических и клинических исследований фармакокинетики, в частности терапевтического лекарственного мониторинга, фармакодинамического и биофармацевтического изучения препаратов, их взаимодействия, оценки их биодоступности и биоэквивалентности.

Через редакцию Вы можете оформить подписку на журнал.

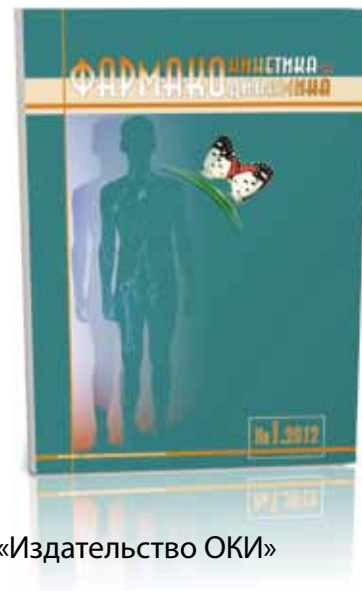
Стоимость годовой подписки на 2012 г. 960 рублей (НДС не облагается).

За дополнительной информацией обращайтесь в отдел подписки ООО «Издательство ОКИ» к Елене Афанасьевой по:

телефону: **+7 (916) 986-04-65**

e-mail: **eva88@list.ru**

сайт: **www.pharmacokinetica.ru**



СЧЁТ № ФФ/2012

Наименование заказчика (или Ф.И.О.):

ИНН (юрлица):

Адрес доставки с индексом:

Телефон (с кодом города):

Платательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Кол-во	Цена, руб.	Сумма, руб.
1	Годовая подписка на журнал «Фармакокинетика и Фармакодинамика» 2012 г.	комплект	1	960,00	960,00

Итого:

960,00



К оплате: *девятьсот шестьдесят руб. 00 коп.*

НДС не облагается на основании пункта 2, статьи 346.11, глава 26.2 НК РФ

Руководитель предприятия _____

(Белоусов Д.Ю.)

ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЁЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ

Получатель: ИНН / КПП 7721253233 / 772101001 ООО «Издательство ОКИ»	Расч. сч. №	40702810838360029819
Банк получателя:	БИК	044525225
В ОАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. Москва	Корр. сч. №	30101810400000000225