

А.С. Мочалова, И.А. Королева

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДИКАРБАМИНА® ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТОКСИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

ГБУЗ «Онкологический диспансер №5» г. Москвы,
Самарский областной онкологический диспансер.

Проведено сравнительное изучение прямых медицинских затрат на профилактику и лечение фебрильной нейтропении (ФН) в 2 группах больных с раком молочной железы, получавших только химиотерапию в режиме ТАС (контрольная группа) или химиотерапию по той же схеме на фоне перорального приема Дикарбамина® (опытная группа). Суммарные затраты, обусловленные гематологической токсичностью, составили 1003 945 руб. в контрольной группе (22 817 рублей в среднем на 1 пациентку) и 658 980 руб. в группе, получавшей Дикарбамин® (14 644 рублей в среднем на 1 пациентку). В группе получавших Дикарбамин реже наблюдались редукция доз и отсрочка проведения следующего курса химиотерапии. Таким образом, по клиническим и экономическим показателям использование Дикарбамина® для профилактики гематотоксических осложнений противоопухолевой химиотерапии является целесообразным.

Проведение химиотерапии при лечении новообразований нередко сопровождается тяжелыми побочными эффектами. Так, токсическое воздействие химиопрепаратов на костный мозг приводит к подавлению его кроветворной функции и снижению количества клеточных элементов крови, в частности, к нейтропении. Развитие нейтропении также требует редукции доз цитостатиков и увеличения интервалов между курсами, вследствие чего снижается эффективность противоопухолевого лечения, возможно ухудшение качества жизни пациентов, а в тяжелых случаях и смерть больного [6,7,9,10,16].

Наиболее тяжелой и опасной формой нейтропении является фебрильная нейтропения (ФН) – состояние, характеризующееся снижением абсолютного числа нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и повышением температуры тела выше 38°C . Стандартная практика при развитии фебрильной нейтропении включает в себя стационарное лечение с назначением антибактериальных пре-

паратов широкого спектра действия, что в свою очередь может привести к развитию тяжелых побочных эффектов и формированию устойчивых к антибиотикам штаммов микроорганизмов [8,13]. Таким образом, развитие нейтропении и, в частности, фебрильной нейтропении, приводит к существенному росту потребления ресурсов здравоохранения, так как возникает необходимость дополнительной госпитализации, интенсивного диагностического поиска с целью выявления возможного очага инфекции, проведения дорогостоящей антибиотикотерапии и сопутствующего лечения. Кроме того, к увеличению затрат может привести и снижение эффективности основной противоопухолевой терапии [11,12].

В настоящий момент для лечения и профилактики фебрильной нейтропении у пациентов, проходящих курс химиотерапии, применяются гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (КСФ), представляющие собой аналоги естественных стимуляторов роста нейтрофилов [5,14,15]. Однако использование КСФ с профилактической и даже с лечебной целью ограничивается их высокой стоимостью и развитием побочных эффектов. Кроме того, были опубликованы результаты клинических исследований об отсутствии положительного влияния КСФ на течение ФН и частоту смертности от инфекций [16].

Таким образом, необходимость проведения рациональной сопроводительной терапии противоопухолевого лечения определяется потребностью создания методов адекватной первичной профилактики токсических проявлений химиотерапии, позволяющих предотвратить их негативные клинические последствия и высокие экономические затраты.

Российскими учеными был разработан препарат Дикарбамин®, который по химической структуре является псевдопептидом. Экспериментальное изучение Дикарбамина® выявило выраженные гематокорректирующие свойства препарата при отсутствии побочных эффектов [1,2,3]. Механизм гематопротекторного действия

препарата заключается в защите гемопоэтических клеток от миелосупрессивного действия, а также в ускорении созревания и дифференцировке нейтрофильных лейкоцитов и предотвращении явлений апоптоза. Кроме того, Дикарбамина® является единственным гематопротектором с пероральным способом применения, что обуславливает возможность его амбулаторного применения.

Цель исследования — клинико-экономический анализ целесообразности использования Дикарбамина® для профилактики токсических проявлений химиотерапии.

Материалы и методика

Проведено сравнение прямых медицинских затрат, обусловленных профилактикой и лечением ФН, для 2 групп больных, участвовавших в проспективном, рандомизированном, открытом сравнительном клиническом исследовании. В данное исследование включено 89 больных, находившихся на стационарном и амбулаторном наблюдении в ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер» в период с сентября 2009 по июль 2012 г.

Критерии включения: 1) подписанное и датированное информированное согласие больного; 2) больные в возрасте >18 лет; 3) морфологически верифицированный рак молочной железы; 4) запланированное проведение химиотерапевтического лечения по схеме ТАС; 5) высокий общесоматический статус (PS) < 2 по шкале ECOG; 6) ближайший прогноз жизни не менее 3 мес.; 7) удовлетворительная функция костного мозга: абсолютное число гранулоцитов > 2x10⁹ /л; число тромбоцитов > 100x10⁹/л; гемоглобин > 80г/дл; 8) удовлетворительная функция печени: общий билирубин < 20 мкмоль/л; АЛТ, АСТ < 1,25 нормы; щелочная фосфатаза < 2,0 нормы; 9) удовлетворительная функция почек: креатинин < 115 мкмоль/л; клиренс креатинина > 60мл/мин; мочевины < 8,0 мкмоль/л; 10) удовлетворительная функция сердца.

Критерии исключения:

1. выраженная сопутствующая патология (перенесенный инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, миокардит, декомпенсированные пороки сердца, сахарный диабет),

2. прохождение пациентом химиотерапии, лучевой терапии, оперативного вмешательства, иммунотерапии, биотерапии и другого экспериментального лечения в течение 4 недель до начала исследуемого лечения,

3. другие злокачественные новообразования в анамнезе,

4. активный инфекционный процесс, требующий лечения антибиотиками,

5. симптомы метастатического поражения ЦНС,

6. беременность и лактация,

7. любые причины, препятствующие регулярному лечению и наблюдению за пациентом.

С помощью рандомизации пациентки были разделены на 2 группы: группа А (контрольная), в которой больным назначалась только химиотерапия в режиме ТАС – 44 человека, и группа Б, в которой пациенты получали химиотерапию по той же схеме на фоне перорального приема Дикарбамина® (ОАО «Валента Фарм» (г. Москва)) в дозе 100 мг в сутки на протяжении всего курса лечения – 45 человек.

Гематологическая токсичность оценивалась по критериям ВОЗ. Выраженность побочных эффектов оценивалась по шкале National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (version 3.0).

Статистический анализ данных выполнялся в программном пакете MS Excel. Для сравнения независимых групп по нормально распределенным количественным признакам использовался тест Стьюдента. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами. Сравнение групп по качественным признакам выполнялось с помощью двустороннего точного критерия Фишера, теста Х². Нулевые гипотезы отклонялись при рассчитанном уровне значимости менее 0,05. Поправки на множественные сравнения не применялись. Средний возраст больных составил 49,1 лет в группе А и 46,9 лет в группе Б, группы также были сопоставимы к моменту начала исследования по состоянию больных или числу проведенных курсов химиотерапии (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика больных

Признаки	Группа А (контроль)	Группа Б (с Дикарбамином)	p
Общее число больных	44	45	
Возраст, лет	49,1±1,54	46,9±1,23	
Общее состояние по ВОЗ			
0	40	40	0,752
1	4	5	0,752
Стадия рака молочной железы 1a	2	2	0,982
1б	1	-	0,309
2a	14	14	0,943
2б	10	8	0,561
3a	4	5	0,752
3б	13	16	0,545

Число пациентов и курсов лечения адьювантной ХТ

Число больных		Число курсов лечения		p
Группа А (контроль)	Группа Б (с дикарбамином)	Группа А (контроль)	Группа Б (с дикарбамином)	
44	45	173	189	0,720
Σ = 89		Число курсов на пациента		0,939
		3,9	4,2	

Для каждой группы пациенток были рассчитаны затраты на проведение профилактики, а также на лечение возникшей ФН.

В обеих группах при необходимости с целью лечения и профилактики ФН больным назначался КСФ Граноцит® 34 (Авентис Интерконтиненталь, Франция) – ленограстим, в дозе 1 инъекция (33,6 млн МЕ) – 1 шприц-тюбик. По данным «Самарского областного онкологического диспансера» цена 5 флаконов граноцита составляет 39 900 руб, соответственно стоимость 1 флакона – 7980 руб. Затраты на группу определялись на основании общего числа назначений Граноцита® 34, количества инъекций и консультаций онколога.

В группе Б в профилактических целях назначался гематопротектор Дикарбамин® (ОАО «Валента Фарм») в дозе 100 мг ежедневно, начиная за 5 дней до химиотерапии, во время всех циклов химиотерапии. Курсовая доза дикарбамина составила 2,1 г, или 1 упаковка. Цена одной упаковки (таблетки по 100 мг, в упаковке 21 таблетка), составила 2600 руб. Затраты на группу были рассчитаны на основании общего числа курсов химиотерапии.

Расчет стоимости лечения ФН был выполнен на основе принятых в России рекомендаций [4]. Затраты на оказание медицинской помощи и лекарственные средства определялись на основании прейскуранта ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер». Стоимость лечения ФН в стационарных условиях составила 102835,16 руб., в амбулаторных условиях – 96774,81 руб. (табл. 2, 3).

Таблица 2. Затраты на лечение случая ФН в условиях стационара

Расходные материалы	Цена за 1 ед., руб.	Количество на курс	Стоимость, руб.
Посев крови, мочи, отделяемого из полости рта, мазок со слизистых полости рта, зева на микрофлору	1000	1	1000
Посев крови, мочи, отделяемого из полости рта, мазок со слизистых полости рта, зева на чувствительность к антибиотикам	1000	1	1000
Рентгенография органов грудной клетки	33,67	1	33,67
Ультразвуковое исследование лимфоузлов	325,0	1	325,0
Ультразвуковое исследование матки и придатков	196,05	1	196,05
УЗИ брюшной полости	605,68	1	605,68
Электрокардиограмма	171,81	1	171,81
Забор крови из периферической вены	47,54	3	142,62
Определение основных групп крови (А, В, 0)	9,92	1	9,92
Определение резус-принадлежности	21,82	1	21,82
Клинический анализ крови	435,63	7	3049,41
Клинический анализ мочи	118,41	3	355,23
Биохимический анализ крови	602,3	3	1806,9
Амоксицилин+ клавуланат 1,2 г	148,41	21	3116,61
Ципрофлоксацин 200 мг	17,07	14	238,98
Дифлюкан 50 мг	520,52	14	7287,28
Граноцит 33,6 млнМЕ	7980	8	63840
Адеметионин 400 мг №5	1629,20	5	1629,20
Натрия хлорид 0,9% 400мл фл	27,39	54	1479,06
Стоимость койко-дня	2065,74	8	16525,92
Итого			102835,16

Таблица 3. Затраты на лечение случая ФН в амбулаторных условиях

Расходные материалы	Цена за 1 ед. руб.	Количество на курс	Стоимость, руб.
Рентгенография органов грудной клетки	33,67	1	33,67
УЗИ брюшной полости	605,68	1	605,68
УЗИ периферич.ЛУ	325,0	1	325,0
УЗИ матки и придатков	196,05	1	196,05
Клинический анализ крови	435,63	7	3049,41
Клинический анализ мочи	118,41	3	355,23
Биохимический анализ крови	602,3	3	1806,9
Амоксицилин+ клавуланат 1,2 г	148,41	21	3116,61
Ципрофлоксацин 200 мг	17,07	14	238,98
Дифлюкан 50 мг	520,52	14	7287,28
Граноцит 33,6 млнМЕ	7980	8	63840
Консультация онколога	1000	8	8000
Манипуляции (инъекции)	330	24	7920
Итого			96774,81

На основании полученных для каждой группы значений затрат на профилактику и лечение ФН были рассчитаны средние затраты на 1 больного.

Результаты

В настоящем исследовании в контрольной группе было 76 случаев назначения препарата Граноцит® 34 (1 инъекция — 33,6 млн МЕ), тогда как в исследуемой группе необходимость назначения данного препарата была в 4,2 раза меньше и составила 18 случаев. Затраты на лечение гематологической токсичности включали в себя стоимость Граноцита® 34, консультацию онколога и манипуляцию (инъекция препарата). В контрольной группе затраты составили 707 560 руб., а в исследуемой -167 580 руб. Затраты на Дикарбамин в исследуемой группе составили 491 400руб (из расчета 189 курсов адъювантной химиотерапии).В результате затраты на профилактику и лечение ФН были выше в контрольной группе и составили 707 560 рублей по сравнению с 658 980 руб. в исследуемой.

При этом, у пациенток, получавших дикарбамин, эпизодов ФН зарегистрировано не было, в то время как в контрольной группе было зафиксировано 3 эпизода, 1 из которых потребовал стационарного лечения, а 2 других велись в амбулаторных условиях. Всего затраты на лечение ФН в контрольной группе составили 296384,78 руб. Таким образом, суммарные затраты на профилактику гематологической токсичности, составили 1003 945 руб. в контрольной группе и 658 980 руб. в группе

исследуемой (рисунок). Средние затраты в расчете на 1 пациентку составили 22 817 руб. в контрольной группе и 14 644 в группе, получавшей Дикарбамин®.

Структура затрат на профилактику и лечение ФН в изучаемых группах, тыс. руб.

Следует отметить, что в исследуемой группе реже наблюдалась редукция доз цитостатиков (у 4 пациентов (8,8%)) по сравнению с контрольной группой, где этот показатель был в 3,3 раза выше и составил (у 13 пациентов (29,5%)). Кроме того, в контрольной группе по причине гематологической токсичности очередной цикл химиотерапии был отложен у 17 человек (38,6%), в 23 циклах (13,3%), а в исследуемой группе лишь у 7 человек (15,5%), в 7 циклах (3,7%) (табл. 4). Эти результаты позволяют предположить, что применение Дикарбамина, повышающего эффективность противоопухолевого лечения за счет влияния на интенсивность проводимой химиотерапии, может также снижать иные затраты, обусловленные неблагоприятным течением злокачественного новообразования. Однако этот вопрос требует проведения дополнительных исследований.

Таблица 4. Редукция доз цитостатиков и отсрочка проведения курса химиотерапии

	Группа А (контроль) n=44		Группа Б (исследуемая) n=45		Р
Редукция доз					
Всего	26	59%	14	31,1%	0,008
в. т.ч. по сопутств. патологии	13	29,5%	10	22,2%	0,430
в т.ч. по гематол. токсичности	13	29,5%	4	8,8%	0,013
Отсрочка госпитализации на 7 дней					
по числу больных	17	38,6%	7	15,5%	0,014
по числу курсов	23	13,3%	7	3,7%	0,001

Выводы

1. Средние затраты на профилактику и лечение ФН у пациентов, проходящих химиотерапию по поводу онкологического заболевания, в расчете на 1 пациентку были ниже в группе, получавшей Дикарбамин® — 14 644 руб. по сравнению с 22 817 руб. в контрольной группе, что свидетельствует об экономической целесообразности использования данного препарата.

2. Важным аспектом профилактического применения Дикарбамина® является то, что препарат способствует проведению большего количества курсов химиотерапии строго в срок, без

редукции доз цитостатиков по причине гематологической токсичности, что ведет к повышению эффективности химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бычков М.Б. Бесова Н.С. Топчиева С.В. и др. Окончательные результаты кооперированных исследований препаратов дикарбамин в качестве гемапротектора при комбинированной химиотерапии у онкологических больных // Вопр. онкол. — 2009. — Т. 55. — С.627-633.
2. Гарин А.М. Горбунова В.А. Бычков М.Б. и др. Результаты кооперированного клинического изучения препаратов дикарбамин по II фазе в качестве протектора лейкопоза у онкологических больных в условиях миелосупрессивной химиотерапии // Вопр. онкол. — 2004. — Т.50. — С.184-188.
3. Гершанович М.Л. Филатова Л.В. Эффективность дикарбамина в качестве протектора миелодепрессии у больных Лимфомой Ходжкина при комбинированной химиотерапии // Вопр. онкол. — 2007. — Т.53. — С. 589-595.
4. Орлова Р. В., Чубенко В. А. Фебрильная нейтропения. Инфекционно-токсический шок // Практ. онкол. — 2006. — №2 — С. 69-76.
5. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. Update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours // Eur J Cancer — 2011. — Vol. 47. — P. 8-32.
6. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A. et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer // N Engl J Med 1995. — Vol. 332. — P. 901-906.
7. Bonnetterre J, Roch H, Kerbrat P. et al. Epirubicin increases long-term survival in adjuvant chemotherapy of patients with poor-prognosis, node-positive, early breast cancer: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 05 randomized trial // J Clin Oncol. — 2005. — Vol. 23. — P. 2686-2693.
8. Budman Dr, Berry Da, Cirrincione CT, et al., Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer // J Natl Cancer Inst. — 1998. — Vol. 90. — P. 1205-1211.
9. Chirivella I, Bermejo A, Insa A. et al. Impact of chemotherapy dose-related factors on survival in breast cancer patients treated with adjuvant anthracycline-based chemotherapy // J Clin Oncol. — 2006. — Vol. 24. — abstr. 668.
10. Leonard RCF, Miles D, Thomas R, Nussey F. UK Breast Cancer Neutropenia Audit Group Impact of neutropenia on delivering planned adjuvant chemotherapy: UK audit of primary breast cancer patients // Br J Cancer. — Vol. 89. — P. 2062-2068.
11. Lyman G.H., Kuderer N.M., Agboola O. et al. The epidemiology and economics of neutropenia in hospitalized cancer patients: data from the university health // System Consortium. Blood. — 2001. — Vol. 98. — P. 432a. — abstr. 1813.
12. Lyman G.H., Kuderer N., Greene J., Balducci I. The economics of febrile neutropenia: implications for the use

of colony-stimulating factors // Eur J Cancer. – 1998. – Vol. 34. – P. 1857-1864.

13. Morrison V.A., Picozzi V., Scott S., et al. The impact of age on delivered dose intensity and hospitalizations for febrile neutropenia in patients with intermediate-grade non-hodgkin's lymphoma receiving initial CHOP chemotherapy: a risk factor analysis // Clin Lymphoma. — 2001. — Vol. 2. — P. 47-56.
14. National Comprehensive Cancer Network. Myeloid growth factors v1020012 (<http://www.nccn.org>).
15. Smith T.J., Khatcheressian J., Lyman G.H. et al. Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline // J Clin Oncol. – 2006. – Vol. 24. – P. 3187-3205/
16. Trillet-Lenoir V., Green J., Manegold C. et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy // Europ J. Cancer. — 1993. — Vol. 29A. — P. 319-322.
17. Wood W.C., Budman D.R., Korzun A.H. et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma // N Engl J Med. – 1994. – Vol. 330. – P. 1253–1259.

A.S.Mochalova, I.A.Koroleva

Clinical and economic analysis of the feasibility of using Dicarbamine® for the prevention of toxic effects of chemotherapy

Oncology Dispensary №5, Moscow
Regional Oncology Dispensary, Samara

The aim of the study was to conduct clinical and economic analysis of the feasibility of using Dicarbamine® for the prevention of toxic effects of chemotherapy. There were compared the direct medical costs on prevention and treatment of febrile neutropenia in 2 groups of breast cancer patients: chemotherapy alone in TAC mode or chemotherapy in the same way against oral Dicarbamine®. Total costs due to hematologic toxicity were 1003945 rubles in the control group (22817 rubles on average by 1 patient) and 658980 rubles in the group treated with Dicarbamine® (14 644 rubles on average by 1 patient). Also, the study found that in the group treated by Dicarbamine there were lower rates of dose reduction and delay of the next course of chemotherapy, which might have an impact on other costs arising from cancer. The results of this study demonstrate the clinical and economic feasibility of using Dicarbamine® for the prevention of hematotoxic complications of chemotherapy.

Поступила в редакцию 12.09. 2013