

Клинико-экономический анализ применения препарата эпидермального фактора роста (Эберпрот-П®) у больных с синдромом диабетической стопы

Г.Р. Галстян¹, В.И. Игнатьева^{2, 3}, М.В. Авксентьева^{2, 3}, И.И. Дедов¹

¹ ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава РФ

² АНО “Национальный центр по оценке технологий здравоохранения”

³ ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова”

Дедов И.И. – академик РАН и РАМН, директор ФГБУ ЭНЦ, президент РАМН. Галстян Г.Р. – доктор мед. наук, профессор, зав. отделением “диабетическая стопа” ФГБУ ЭНЦ. Игнатьева В.И. – менеджер Национального центра по оценке технологий здравоохранения. Авксентьева М.В. – профессор кафедры общественного здравоохранения и профилактической медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Введение. Предложен новый подход к лечению длительно незаживающих язв, характеризующихся глубоким поражением тканей (3–4-я степень по Вагнеру), у больных с синдромом диабетической стопы (СДС), основывающийся на использовании эпидермального фактора роста (препарата Эберпрот-П®) в дополнение к стандартным методам лечения. Эффективность данного подхода, проявляющаяся в сокращении времени до полного заполнения язвенного дефекта грануляционной тканью, а также до его полной эпителизации, была показана в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), однако стоимость лечения этим препаратом очень высока.

Цель исследования: провести клинико-экономический анализ применения эпидермального фактора роста (препарата Эберпрот-П®) у пациентов с СДС в условиях оказания высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП).

Материалы и методы. Гипотеза исследования заключалась в том, что применение препарата Эберпрот-П® у пациентов с СДС 3–4-й степени по Вагнеру может способствовать снижению частоты ампутаций и, соответственно, увеличению продолжительности жизни больных при приемлемых для системы здравоохранения РФ дополнительных расходах. На основании литературных данных было проведено моделирование исходов лечения для когорты больных для варианта с использованием только стандартных методов лечения и при добавлении к лечению препарата Эберпрот-П®. В модели рассчитаны прямые затраты на ведение больных при обоих вариантах лечения с учетом вероятности проведения ампутаций.

Результаты. Использование препарата Эберпрот-П® может предотвратить 52 ампутации в когорте из 100 человек с СДС 3–4-й степени по Вагнеру и сохранить в результате 29,54 года жизни. Затраты на 1 дополнительный год жизни составят 1,17 млн руб., что не превышает порогового значения затратной эффективности, равного трехкратному размеру ВВП в расчете на душу населения.

Заключение. Результаты моделирования показали клинико-экономическую целесообразность использования препарата Эберпрот-П® в дополнение к стандартным методам лечения СДС в условиях ВМП.

Ключевые слова: эпидермальный фактор роста, диабетическая язва стопы, риск ампутации, Эберпрот-П®, .

Pharmacoeconomic analysis of epidermal growth factor (Heberprot-P®) for the treatment of diabetic foot ulcers

G.R. Galstyan¹, V.I. Ignatieva^{2, 3}, M.V. Avksentieva^{2, 3}, I.I. Dedov¹

¹ National Center for Endocrinology

² Center for the Evaluation of Healthcare Technologies

³ First Moscow State Medical University

Introduction. The epidermal growth factor (EGF, Heberprot-P®) is the new treatment for deep persistent diabetic foot ulcers (Wagner grade 3–4). The effectiveness of EGF measured as the reduction of the time to complete granulation of tissue lesions was confirmed in randomised clinical trials, but the cost of this new treatment is high.



Галстян Гагик Радикович – e-mail: post@endocrincentr.ru

Aim. To analyze the costs and outcomes of the use of EGF (Heberprot-P®) for the treatment of DFU in highly specialized medical institutions.

Material and methods. We tested the hypothesis that the use of Heberprot-P® in diabetic foot ulcers – DFU – (Wagner grade 3–4) would reduce the rate of amputations and increase survival at acceptable cost for the Russian healthcare system. We used the data from international published literature to construct mathematical model representing clinical outcomes in the cohort of patients treated with only standard methods or standard methods in combination with Heberprot-P®. We calculated direct costs associated with both strategies of treatment taking into account the risk of amputation.

Results. The use of Heberprot-P® may prevent 52 amputations and save 29.54 years of life in a cohort of 100 DFU patients (Wagner grade 3–4). The incremental costs of EGF treatment were RUR 1.170.000 per life year gained and did not exceed the accepted threshold of less than three times GDP per capita.

Conclusion. Mathematic modelling demonstrated the feasibility of introduction of EGF in combination with standard treatment for DFU in highly specialized medical institutions.

Key words: epidermal growth factor, diabetic foot ulcers, risk of amputation, Heberprot-P®.

Введение

Синдром диабетической стопы (СДС) – одно из часто развивающихся осложнений сахарного диабета (СД), при котором происходят патологические изменения периферической нервной системы, артериального и микроциркуляторного русла, представляющие непосредственную угрозу развития язвенно-некротических процессов и гангрены стопы [1].

Риск появления язвы в течение жизни у больных СД составляет 15–25% [2, 3]. За год у 1–4,1% больных с СД образуется язва стопы (первичная заболеваемость) [4], а распространенность этого осложнения колеблется от 4 до 10% [3].

Наиболее тяжелым и затратным исходом СДС является ампутация нижней конечности, которая у больных с СД проводится в 10–30 раз чаще по сравнению со всем населением в целом [5, 6]. Считается, что СД является причиной 8 из 10 случаев нетравматических ампутаций, из которых в 85% ампутация явилась следствием трофической язвы стопы [2, 7, 8]. Частота нетравматической ампутации нижней конечности у больных с СД с поправкой на возраст колеблется от 2,1 до 13,7 на 1000 человек [4].

Многочисленные исследования показали, что у больных с СД после первой ампутации значительно возрастает риск повторной ампутации, а также риск смерти. Так, в течение первого года после ампутации смертность составляет от 13 до 40%, в течение трех лет – от 35 до 65%, в течение 5 лет – 39–80% [4].

СДС является также одним из наиболее ресурсоемких осложнений СД. По мнению

экспертов, в странах с высоким уровнем дохода затраты на лечение осложнений СДС составляют от 15 до 25% всех расходов здравоохранения на СД [9].

В последние годы был предложен новый подход к лечению длительно незаживающих язв, характеризующихся глубоким поражением тканей (3–4-я степень по Вагнеру), основывающийся на использовании эпидермального фактора роста – препарата Эберпрот-П® – в дополнение к стандартным методам лечения СДС.

Препарат Эберпрот-П® – эпидермальный фактор роста человеческий рекомбинантный (ЭФРчр) – представляет собой высокоочищенный пептид, состоящий из 53 аминокислот с молекулярным весом 6054 дальтон и изоэлектрической точкой 4,6. ЭФРчр производится штаммом дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, в геном которого методами генной инженерии введен ген ЭФРчр. ЭФРчр, полученный на основе технологии рекомбинантной ДНК, по механизму действия идентичен эндогенному эпидермальному фактору роста, вырабатываемому в организме. ЭФРчр стимулирует пролиферацию фибробластов, кератиноцитов, эндотелиальных и других клеток, участвующих в ранозаживлении, способствуя эпителизации, рубцеванию и восстановлению эластичности тканей. Приготовленный раствор препарата инъекционно вводится в мягкие ткани по всей площади язвенного дефекта, после проведения хирургической обработки раны с соблюдением всех условий асептики и антисептики.

Эффективность применения данного препарата, проявляющаяся в сокращении време-

ни до полного заполнения язвенного дефекта грануляционной тканью, а также до его полной эпителизации, была доказана в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [12–16], однако стоимость лечения этим препаратом очень высока. Учитывая, что стандартное лечение пациентов с такой глубиной поражения тканей уже требует значительных затрат [10, 11], возникает вопрос об экономической целесообразности использования эпидермального фактора роста для их лечения, что и послужило предпосылкой проведения настоящего исследования.

Цель исследования: провести клинико-экономический анализ применения эпидермального фактора роста (препарата Эберпрот-П®) у пациентов с СДС в условиях высокотехнологичной медицинской помощи.

Материал и методы

Для достижения цели настоящего исследования было проведено моделирование исходов и затрат для когорты из 100 больных с СДС с глубоким поражением тканей (язвенный дефект 3–4-й степени по классификации Вагнера¹) для двух вариантов: 1) оказание медицинской помощи в соответствии со стандартами, реализуемыми на настоящий момент (реальная практика); 2) реальная практика + применение препарата Эберпрот-П® (рис. 1).

На основании результатов ретроспективного исследования [16] для каждого варианта лечения были смоделированы вероятные исходы, определяющие прямые медицинские затраты на больных в течение 1 года:

- число больных без ампутаций;
- число больных, которым будут проведены малые ампутации;
- число больных, которым будут проведены большие ампутации.

Многочисленные исследования показали, что у больных с СДС после проведения ампутации значительно возрастает риск по-

вторных ипси- и контрлатеральных ампутаций, что рядом исследователей объясняется в том числе вынужденными изменениями в распределении давления на нижние конечности, что в конечном итоге увеличивает риск появления новых язвенных дефектов и повторных ампутаций. В связи с этим мы смоделировали и число повторных ампутаций у больных, уже перенесших такое оперативное вмешательство. Для расчета числа повторных ампутаций были использованы данные проспективного наблюдения J. Larsson и соавт. [17], показавших, что частота повторной ампутации у больных с СДС в течение года составляет 14%, в том числе больших ампутаций – 9%.

Общее число ампутаций в когорте для каждого варианта лечения определялось как сумма числа первичных (больших и малых) и повторных ампутаций.

Также в различных исследованиях было неоднократно показано возрастание смертности среди больных с СДС, перенесших ампутацию. В связи с этим окончательным исходом лечения мы выбрали ожидаемую продолжительность жизни больных. Для моделирования были использованы данные проспективного когортного исследования, в котором проводилось сравнение уровня смертности в группе больных с СДС без ампутаций или с малыми ампутациями и в группе с большими ампутациями [19]. 88,7% больных с СДС, наблюдавшихся в рамках данного исследования, имели 3–4-ю степень по Вагнеру в момент включения в исследование. На основании результатов исследования [19] нами было рассчитано среднее ожидаемое число лет жизни на 1 пациента в группе без ампутации или с малыми ампутациями и в группе с большими ампутациями² за 5-летний период (как сумма произведений вероятности выживания за определенный промежу-

¹ Выделяются следующие степени: 0-я – кожные покровы интактны, могут быть костные деформации; 1-я – поверхностная язва; 2-я – глубокая язва, проникающая в сухожилия, кость или сустав; 3-я – остеомиелит или глубокий абсцесс; 4-я – локализованная гангрена; 5-я – распространенная гангрена, требующая большой ампутации.

² В нашем исследовании в данную группу при расчете были включены только пациенты с первичными большими ампутациями в соответствии с дизайном референтного исследования [19], в котором продолжительность жизни пациента оценивалась после эпизода образования язвенного дефекта, приведшего к большой ампутации, влияние последующих эпизодов образования язв и больших ампутаций в период наблюдения не учитывалось.

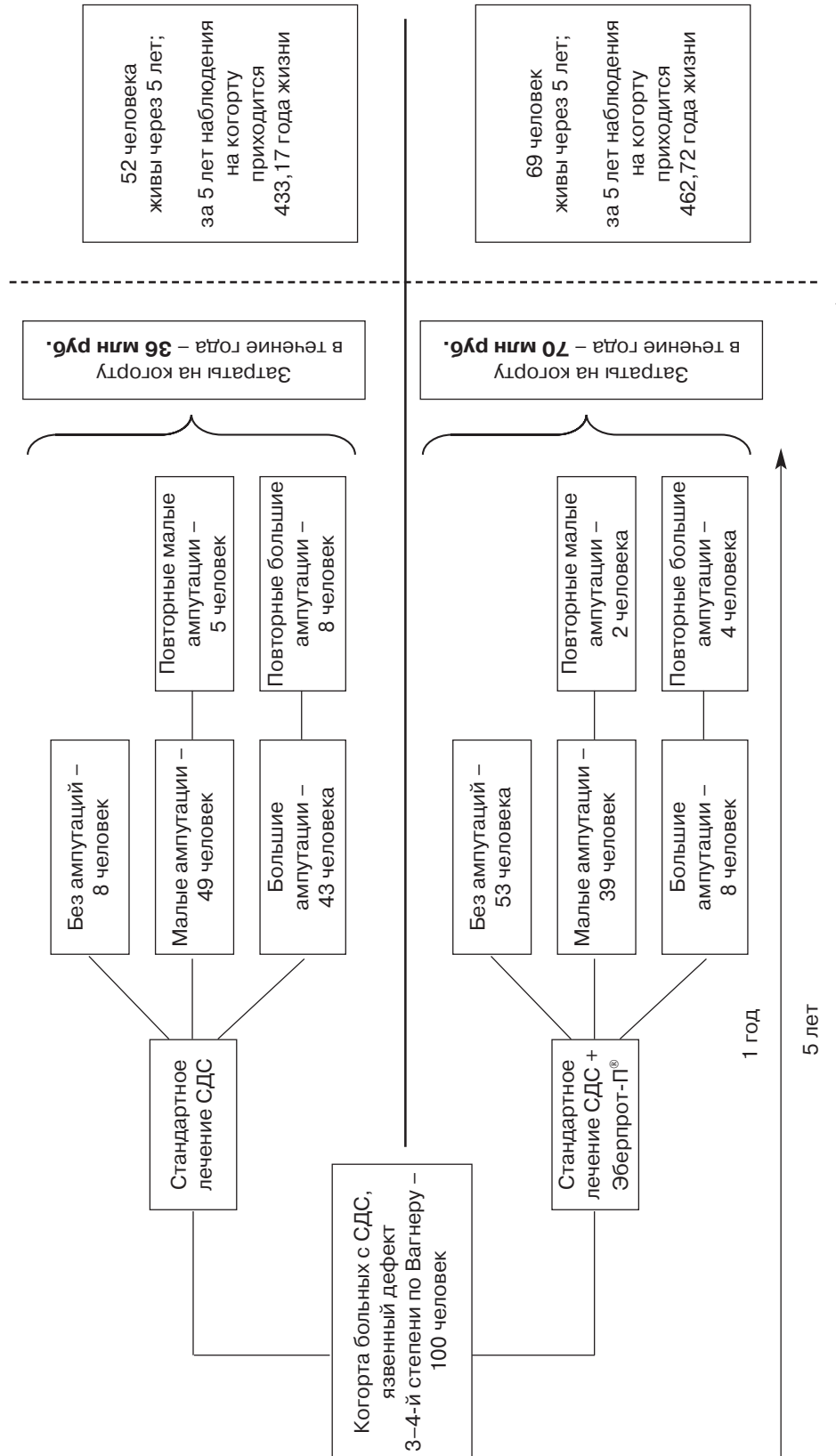


Рис. 1. Структура модели для оценки исходов и затрат на когарту больных с СДС в зависимости от варианта лечения.

Таблица 1. Вероятности ожидаемых исходов для когорты больных с СДС, использованные для моделирования

Показатель	Значение	Источник информации
Стандартное лечение		
Частота больших ампутаций	43,07%	[16]
Частота малых ампутаций	48,69%	
Лечение с применением Эберпрот-П®		
Частота больших ампутаций	8,12%	[16]
Частота малых ампутаций	38,89%	
Общие данные для разных вариантов лечения		
Частота повторной ампутации в течение года		
Всего (большой и малой)	14%	[17]
Большой ампутации	9%	
Вероятность выживания в течение периода наблюдения для больных, у которых была выполнена большая ампутация		
1-й год	0,667 (18/27)*	[19]
2-й год	0,889 (16,18)	
3-й год	0,813 (13/16)	
4-й год	0,846 (11/13)	
5-й год	0,636 (7/11)	
5-летняя выживаемость в группе		
0,259		
Вероятность выживания в течение периода наблюдения для больных, у которых ампутации не проводились или были выполнены малые ампутации		
1-й год	0,875 (77/88)	[19]
2-й год	0,961 (74/77)	
3-й год	0,932 (69/74)	
4-й год	0,957 (66/69)	
5-й год	0,970 (64/66)	
5-летняя выживаемость в группе		
0,727		

* Здесь и далее в скобках указано число живых больных на конец данного года наблюдения/число больных на начало данного года наблюдения по данным референтного исследования [19].

ток наблюдения на длительность этого промежутка). Далее было рассчитано общее среднее ожидаемое количество лет жизни для моделируемой когорты больных за 5-летний период (при ожидаемом числе ампутаций в реальной практике и при использовании препарата Эберпрот-П®), а также число больных в когорте, выживших через 5 лет наблюдения, для каждого варианта лечения.

Вероятности ожидаемых исходов, использованные в расчетах, и источники информации о них приведены в табл. 1.

Было принято допущение, что исходно всем больным, учитывая тяжесть их состояния и потребность в современных высокотехнологичных методах лечения, оказывается высокотехнологичная медицинская помощь (ВМП). Однако при отсутствии эффекта и необходимости ампутации данное вмешательство проводится в условиях учреждений, фи-

нансируемых в рамках территориальной программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи (ТППГ), так как данный вид вмешательства по сути не является высокотехнологичным.

В модели были рассчитаны прямые медицинские затраты на когорту в течение года и затраты на протезирование для больных, перенесших ампутации, для каждого варианта лечения. В прямые медицинские затраты были включены затраты на лечение СДС в стационаре в условиях ВМП, затраты на Эберпрот-П® (для варианта с его использованием), а также затраты на стационарную помощь и оперативное вмешательство при проведении ампутаций.

Затраты на ВМП для варианта с использованием только традиционных методов определялись как медиана реальных затрат на

Таблица 2. Затраты на оказание медицинской помощи и протезирование в случае ампутации

Затраты	Значение, руб.
Лечение в стационаре в условиях ВМП в реальной практике (28 дней)	215 870,00
Лечение в стационаре в условиях ВМП при применении Эберпрот-П® (21 день)*	120 780,00
Применение Эберпрот-П® (9 введений)	522 219,17
Большая ампутация (медицинская помощь + протез голени)	211 492,40
Малая ампутация (медицинская помощь + ортопедическая обувь)	70 706,87

* Ожидается, что затраты на оказание ВМП при использовании препарата Эберпрот-П® снизятся за счет сокращения длительности госпитализации до 21 дня, при этом затраты на оперативное лечение останутся неизменными.

случай лечения больного с СДС с глубиной язвенного дефекта 3–4-й степени по Вагнеру в ФГБУ ЭНЦ³. Так как в РКИ было показано, что при использовании Эберпрот-П® медиана времени до полного закрытия язвенного дефекта грануляционной тканью составляет 3 нед [15, 16], то было принято допущение, что в случае присоединения Эберпрот-П® к стандартным методам лечения длительность лечения сократится до 21 дня, соответственно затраты на оказание ВМП рассчитывались как сумма медианы затрат на оперативное лечение и произведения ожидаемой длительности лечения на медиану затрат на один день лечения по данным ФГБУ ЭНЦ³.

Затраты на терапию Эберпрот-П® были рассчитаны исходя из ожидаемой длительности лечения 3 нед, 3 введения в 1 нед, и ожидаемой цены 1 флакона 1934,79 доллара США⁴, что по курсу ЦБ РФ в январе 2013 г. составляло 58 024,35 руб.

Затраты на ампутации были рассчитаны как сумма затрат на медицинскую помощь и технические средства реабилитации (протез или ортопедическую обувь в случае малой ампутации).

Затраты на медицинскую помощь на случай ампутации были рассчитаны как сумма затрат на законченный случай лечения по медицинскому стандарту в стационаре, оперативное вмешательство и протезирование. Оценка была проведена на основании тарифов, действовавших в системе обязательного медицинского страхования в г. Москве в 2012 году, с использованием поправочного

коэффициента 1,96⁵ для оценки бюджетной составляющей в затратах по ТПГГ [20].

Затраты на технические средства реабилитации были оценены на основании средних значений стоимости по данным Московского областного регионального отделения Фонда социального страхования Российской Федерации [22]. Для малых ампутаций была учтена стоимость ортопедической обуви, для большой ампутации – стоимость протеза голени.

Стоимостные показатели, использованные в модели, приведены в табл. 2.

Для определения затратной эффективности использования препарата Эберпрот-П® был рассчитан инкрементальный показатель затрат на 1 спасенный год жизни – как отношение разницы затрат на когорту в течение года (без учета затрат на повторные ампутации)⁶ к разнице в общем ожидаемом числе лет жизни на всю когорту при наблюдении в течение 5 лет.

Был проведен односторонний анализ чувствительности, при котором изучалась зависимость стоимости одного спасенного года жизни от колебания значений переменных, использованных для моделирования исходов и затрат: частоты больших и малых ампутаций, стоимости препарата Эберпрот-П®, ожидаемых затрат на случай ВМП, затрат на слу-

³ Данные 2011 г.

⁴ Ожидаемая цена производителя – 1599 долларов США, предельная оптовая надбавка для г. Москвы – 10%, НДС – 10%.

⁵ Коэффициент рассчитан на основании данных об утвержденной стоимости территориальной программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи по источникам ее финансового обеспечения на 2012 г. города Москвы [20].

⁶ Поскольку при расчете ожидаемой продолжительности жизни случаи повторных больших ампутаций в течение года не учитывались, то затраты на них также были исключены из расчета показателя затратной эффективности.

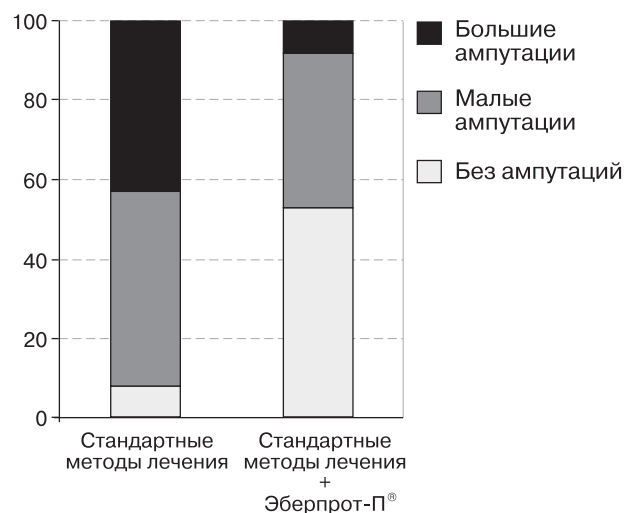


Рис. 2. Ожидаемое число больных с различными исходами по наличию и типу ампутации в зависимости от используемого варианта лечения.

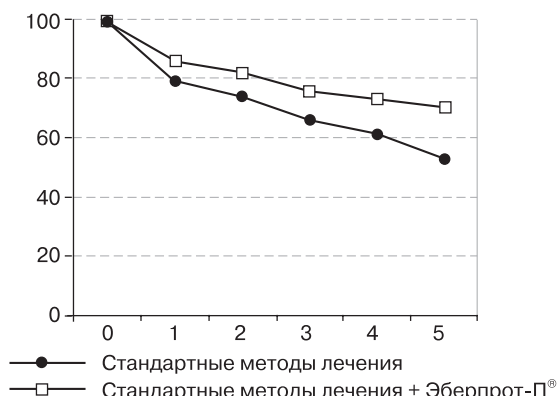


Рис. 3. Ожидаемое число выживших больных в когорте в зависимости от длительности наблюдения для каждого варианта лечения.

чай малой и большой ампутации. Значения переменных варьировали в пределах $\pm 10\%$.

Результаты

В модели было рассчитано, что при использовании препарата Эберпрот-П® удастся избежать первичной ампутации у 45 больных из 100 – число больных с малыми ампутациями сократится с 49 до 39 больных, а с большими ампутациями – с 43 до 8 (рис. 2).

Также при использовании традиционных методов лечения в течение года у 13 больных в когорте будут проведены повторные ампутации (8 больших ампутаций и 5 малых). При применении Эберпрот-П® число таких больных сокращается до 6 (4 большие ампутации и 2 малые).

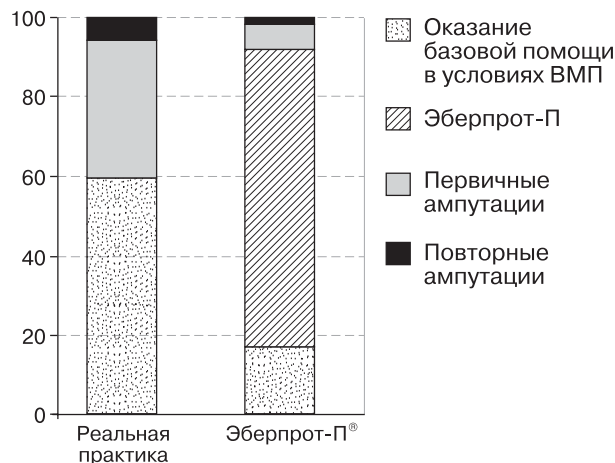


Рис. 4. Структура затрат на больного с СДС в реальной практике (оказание базовой помощи в условиях ВМП) и при применении препарата Эберпрот-П®.

Таким образом, в течение года наблюдения на когорту из 100 человек при использовании традиционных методов лечения придется 105 случаев ампутации, при дополнении лечения препаратом Эберпрот-П® – 53 случая. Ожидаемое число предотвращенных ампутаций – 52.

Число лет жизни на когорту за 5-летний период наблюдения и ожидаемая 5-летняя выживаемость для каждого варианта лечения рассчитывались на основании числа пациентов с первичными большими ампутациями в когорте в соответствии с дизайном референтного исследования [19].

Ожидаемая 5-летняя выживаемость в когорте при использовании только стандартных методов лечения составила 53%, при присоединении Эберпрот-П® – 70%. Динамика сокращения численности когорты в течение 5 лет наблюдения в зависимости от варианта лечения показана на рис. 3.

Среднее ожидаемое число лет жизни на когорту за 5 лет наблюдения при использовании только традиционных методов лечения составило 433,17, при использовании Эберпрот-П® – 462,72. Таким образом, благодаря применению Эберпрот-П® в когорте из 100 больных можно дополнительно сохранить 29,54 года жизни за 5 лет наблюдения.

Ожидаемые затраты на когорту больных приведены в табл. 3, структура расходов – на рис. 4. В текущей практике (при использо-

Таблица 3. Ожидаемые затраты на когорту больных с СДС в зависимости от варианта лечения (тыс. руб.)

Показатель	Больные без ампутаций		Больные, перенесшие малые ампутации		Больные, перенесшие большие ампутации		Вся когорта		
	Реальная практика (n = 8)	+ Эберпрот-П® (n = 53)	Реальная практика (n = 49)	+ Эберпрот-П® (n = 39)	Реальная практика (n = 43)	+ Эберпрот-П® (n = 8)	Реальная практика (n = 100)	+ Эберпрот-П® (n = 100)	Разница
Затраты	1726,96	6401,34	10 577,63	4710,42	9282,41	966,24	21 587,00	12 078,00	-9509,00
Затраты на Эберпрот-П®	-	27 677,61	-	20 366,55	-	4177,75	-	52 221,92	52 221,92
Затраты на первичные ампутации	0,00	-	3464,64	2757,57	9094,17	1691,94	12 558,81	4449,51	-8109,30
Затраты на вторичные ампутации	-	-	-	-	-	-	2045,47	987,38	-1058,09
Итоговые затраты							36 191,28	69 736,81	33 545,53

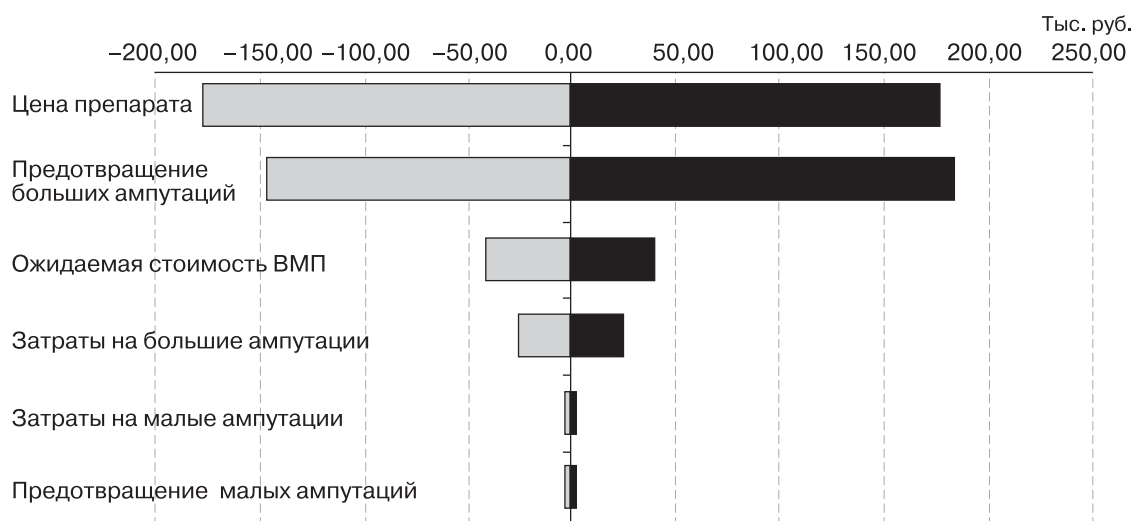


Рис. 5. Анализ чувствительности – влияние изменения величины переменных на $\pm 10\%$ на стоимость спасенного года жизни при применении препарата Эберпрот-П®.

вании традиционных методов лечения) затраты на когорту составят 36,2 млн руб., из них более половины тратится на оказание медицинской помощи в условиях ВМП, остальное – на медицинскую помощь и протезирование при первичных и повторных ампутациях.

При применении Эберпрот-П® затраты на аналогичную когорту пациентов возрастут до 69,7 млн руб., при этом изменится структура расходов. Основная доля затрат в новом сценарии приходится на новый препарат (Эберпрот-П®). Одновременно ожидается, что за счет сокращения длительности лечения затраты на оказание базовой помощи в условиях ВМП сократятся на 9,5 млн руб., а затраты на первичные и повторные ампутации в связи с уменьшением их числа – на 9,1 млн руб. Доля расходов на ампутации соответственно снизится, что свидетельствует о более рациональной структуре расходов.

В целом при применении Эберпрот-П® по сравнению с текущей практикой надо потратить 33,5 млн руб. Если не учитывать различия в расходах на повторные ампутации, то разница в затратах составит 34,6 млн руб.

Как упоминалось выше, при использовании Эберпрот-П® ожидаемое число сохраненных лет жизни за 5-летний период наблюдения для когорты численностью 100 больных с СДС составило 29,54 года, а разница в затратах (без учета вторичных ампутаций⁷) –

34,6 млн руб. Таким образом, затраты на 1 спасенный год жизни составят 1,17 млн руб.

Для оценки зависимости полученного показателя затратной эффективности от значений использованных для расчетов показателей был проведен односторонний анализ чувствительности – расчет изменения стоимости спасенного года жизни при колебании значения каждого показателя в пределах $\pm 10\%$. Наибольшее влияние на стоимость спасенного года жизни оказала цена Эберпрот-П® – изменение цены препарата на 10% приводило к колебанию стоимости спасенного года жизни на 15% (0,99 млн руб. при снижении цены препарата на 10% и 1,35 млн руб. при увеличении на 10%). Второй по значимости из проанализированных переменных оказалось число предотвращенных больших ампутаций – колебания в пределах 10% приводили к изменению стоимости спасенного года жизни на 12–15% (1,02–1,35 млн руб.). Изменение ожидаемой стоимости случая оказания ВМП при использовании препарата Эберпрот-П® на 10% приводило к изменению стоимости спасенного года жизни всего на 3,5% [5] (рис. 5).

⁷ Так как расчет ожидаемой продолжительности жизни основывался только на числе первичных ампутаций в соответствии с дизайном референтного исследования [19], то при расчете разницы в затратах повторные ампутации также не учитывались.

Обсуждение

В результате моделирования нами было показано, что использование препарата Эберпрот-П® в дополнение к стандартно используемым методам лечения СДС в условиях ВМП может привести к существенному сокращению числа больших ампутаций и позволит в результате сохранить для когорты из 100 человек 29,54 года жизни. Дополнительные затраты при этом составляют 1,17 млн руб. на 1 спасенный год жизни, что соответствует пороговому значению, рекомендованному ВОЗ для стран с низким и средним уровнем дохода, при котором вмешательство считается затратно-эффективным: трехкратному размеру ВВП в расчете на душу населения за дополнительный год жизни⁸ [24].

К ограничениям нашего исследования относится использование для моделирования данных по эффективности препарата Эберпрот-П®, полученных в ретроспективном исследовании [16], обладающем более низким уровнем доказательности, чем РКИ. Другим вынужденным ограничением является использование для моделирования результатов зарубежных исследований, что связано с недостаточностью сведений о популяции больных с СДС в Российской Федерации, в частности, с отсутствием данных о выживаемости.

Следует также учесть, что наша модель построена для случаев, когда пациентам оказывается ВМП, которая сама по себе является высокочрезвычайным видом помощи, особенно для больных с глубоким поражением тканей (3–4-й степени по Вагнеру). Использование для моделирования оценки затрат в реальной практике, а не нормативов финансирования по данному профилю, в данном случае позволило нам получить более реалистичную оценку изменения прямых медицинских затрат. Однако для случаев, когда пациенту оказывается помощь только на уровне муниципальных учреждений, наша модель неприменима.

В силу ограниченности доступной информации о реальной практике лечения СДС в оценку прямых медицинских затрат были включены только затраты на стационарную помощь, что, очевидно, приводит к недооценке затрат, в том числе связанных с проведением ампутаций. С другой стороны, при оценке затрат на ампутации были учтены затраты на протезирование с допущением, что оно будет проводиться у всех больных с большими ампутациями. В данном случае имеет место некоторая переоценка – так, по данным J. Larsson и соавт., после транстибиальной ампутации протезирование проводится только у 70% больных [17]. Отечественных данных о частоте протезирования у больных с СДС после большой ампутации найдено не было, кроме информации, позволяющей косвенно оценить данную величину. Так, по мнению некоторых экспертов, более 75% больных с сохраненным коленом успешно пользуются протезом [21]. В то же время в другом исследовании при изучении отдаленных последствий ампутации нижней конечности (как на уровне голени, так и на уровне бедра) доля больных, лишенных возможности передвижения (вынужденных соблюдать постельный режим), составила 22,5–25% [27]. Таким образом, необходимо учитывать, что отсутствие протезирования означает, что жизнедеятельность больного значительно ограничивается и появляется потребность в постоянной посторонней помощи – то есть неизбежно возникнут дополнительные прямые немедицинские затраты (например, на социальные услуги) и не прямые затраты (время родственников, осуществляющих уход за данным больным), которые, по видимому, превысят однократные затраты на протезирование. Поскольку в данном исследовании такие виды затрат не учитывались, то имеющуюся некоторую переоценку затрат на протезирование можно расценивать как аппроксиматор этих неучтенных затрат.

Кроме того, расчет ожидаемых затрат на ВМП в модели был основан на медиане длительности лечения препаратом Эберпрот-П® 21 день – то есть фактически временной промежуток между началом госпитализации и началом введения препарата должен быть минимален. Так как в данном случае речь

⁸ По данным Росстата, в 2011 г. ВВП в РФ составил 55 799 млрд руб., население РФ – 142,9 млн чел., таким образом, ВВП на душу населения в 2011 г. составлял 390,5 тыс. руб.

идет о ВМП, то подобное ожидание вполне обосновано – существующий порядок направления больных предполагает, что у больного уже будут проведены все необходимые диагностические исследования и определена необходимость высокотехнологичного лечения, недоступного в условиях обычного медицинского учреждения [25].

Высокая смертность среди больных с СДС, перенесших ампутацию, была показана в многочисленных зарубежных исследованиях [4, 19, 26] и также отмечается российскими специалистами [28]. При этом цифры существенно отличаются, что может быть объяснено в том числе различиями между изученными популяциями (разный возраст, разный уровень ампутации и т.п.). До настоящего момента так и не найдено единого объяснения этого явления. Поэтому в качестве источника данных для моделирования было выбрано исследование, в котором, во-первых, популяция больных соответствовала моделируемой когорте (более 80% пациентов имели глубину поражения тканей 3–4-й степени по Вагнеру), во-вторых, изучалась смертность не только среди больных с большими ампутациями, но и среди больных без ампутаций и с малыми ампутациями, что позволяло провести адекватную оценку выживаемости для всей когорты больных.

Выводы

1. Результаты моделирования показали, что при использовании препарата Эберпрот-П® совместно с традиционными методами лечения в когорте из 100 человек с СДС с язвенными дефектами 3–4-й степени (классификация по Вагнеру) можно ожидать предотвращения первичной ампутации у 45 больных (35 больших ампутаций и 10 малых), а также предотвратить 7 повторных ампутаций (4 больших и 3 малых) в течение года после первой ампутации по сравнению с ожидаемыми исходами при использовании только традиционных методов лечения.

2. Сокращение числа больших ампутаций позволяет ожидать, что при использовании препарата Эберпрот-П® 5-летняя выживаемость для больных с СДС с язвенными дефектами 3–4-й степени увеличится с 53 до

70%, при этом для когорты из 100 больных за 5 лет будет сохранено 29,54 года жизни.

3. Затраты на 1 спасенный год жизни будут составлять около 1,17 млн руб., что не превышает порогового значения затратной эффективности на 1 спасенный год жизни, равного трехкратному размеру ВВП на душу населения в 2011 г.

Список литературы

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 5-й вып. http://www.endocrincentr.ru/images/material-images/Alg_5_9_1.pdf.
2. Reiber G.E. The epidemiology of diabetic foot problems. *Diabet Med.* 1996; 13 (suppl. 1): S6–S11.
3. Singh N., Armstrong D.G., Lipsky B.A. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA.* 2005; 293: 217–228.
4. Reiber G.E. Epidemiology of foot ulcers and amputations in the diabetic foot. In: Bowker J.H., Pfeifer M.A., eds. *The Diabetic Foot.* St Louis, Mo: Mosby; 2001: 13–32.
5. Siitonen O.I., Niskanen L.K., Laakso M. et al. Lower-extremity amputations in diabetic and nondiabetic patients: a population-based study in eastern Finland. *Diabetes Care.* 1993; 16:16–1620.
6. Trautner C., Haastert B., Giani G., Berger M. Incidence of lower limb amputations and diabetes. *Diabetes Care.* 1996; 19:1006–191009.
7. Lavery L.A., Armstrong D.G., Wunderlich R.P. et al. Diabetic foot syndrome: evaluating the prevalence and incidence of foot pathology in Mexican Americans and non-Hispanic whites from a diabetes disease management cohort. *Diabetes Care.* 2003; 26:1435–261438.
8. Armstrong D.G., Lavery L.A., Quebedeaux T.L., Walker S.C. Surgical morbidity and the risk of amputation due to infected puncture wounds in diabetic versus nondiabetic adults. *South Med. J.* 1997; 90:384–90389.
9. World Health Organization WHO. World Diabetes Day: too many people are losing lower limbs unnecessarily to diabetes. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2005/pr61/en/index.html>
10. Stockl K., Vanderpalas A., Tafesse E. et al. Costs of lower-extremity ulcers among patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27: 2129.
11. Holzer S.E., Camerota A., Martens L. et al. Costs and duration of care for lower extremity ulcers in patients with diabetes. *Clin. Ther.* 1998; 20: 169.
12. Acosta J.B., Savigne W., Valdez C. et al. Epidermal growth factor intralesional infiltrations can prevent amputation in patients with advanced diabetic foot wounds. *Int. Wound J.* 2006; 3 (3): 232–239.
13. Fernandez-Montequin J.I., Infante-Cristia E., Valenzuela-Silva C. et al. Intralesional injections of Citoprot-P (recombinant human epidermal growth factor) in advanced diabetic

- foot ulcers with risk of amputation. *Int. Wound J.* 2007; 4 (4): 333–343.
14. Fernandez-Montequin J.I., Betancourt B.Y., Leyva-Gonzalez G. et al. Intralesional administration of epidermal growth factor-based formulation (Heberprot-P) in chronic diabetic foot ulcer: treatment up to complete wound closure. *Int. Wound J.* 2009; 6 (1): 67–72.
 15. Fernandez-Montequin J.I., Valenzuela-Silva C.M., Diaz O.G. et al. Intra-lesional injections of recombinant human epidermal growth factor promote granulation and healing in advanced diabetic foot ulcers: multicenter, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Int. Wound J.* 2009; 6 (6): 432–443.
 16. Garcia Herrera C.M.A.L., Rodriguez Fernandez R., Ruiz V.M. 3rd et al. Reduction in the amputation rate with Heberprot P in the local treatment of diabetic foot. *Spanish Journal of Surgical Research.* 2011; XIV (1): 21–26.
 17. Larsson J., Agardh C.D., Apelqvist J., Stenstrom A. Long-term prognosis after healed amputation in patients with diabetes. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1998; 350: 149–158.
 18. Fernandez-Montequin J.I., Valenzuela-Silva C.M., Diaz O.G. et al. Intra-lesional injections of recombinant human epidermal growth factor promote granulation and healing in advanced diabetic foot ulcers: multicenter, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Int. Wound J.* 2009; 6 (6): 432–443.
 19. Faglia E., Favales F., Morabito A. New ulceration, new major amputation, and survival rates in diabetic subjects hospitalized for foot ulceration from 1990 to 1993: a 6.5-year follow-up. *Diabetes Care.* 2001; 24: 78–83.
 20. Утвержденная стоимость территориальной программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи по источникам ее финансового обеспечения на 2012 год, город Москва. http://www.mosgorzdrav.ru/mgz/komzdravsite.nsf/va_WebPages/page_00036_garant?OpenDocument
 21. Доброквашин С.В., Якупов Р.Р. Опыт хирургического лечения синдрома диабетической стопы. *Каз. мед. ж.* 2010; 5. <http://cyberleninka.ru/article/n/opyt-hirurgicheskogo-lecheniya-sindroma-diabeticheskoy-stopu>.
 22. Цены на технические средства реабилитации по контрактам региональных отделений Фонда социального страхования Российской Федерации. <http://fss.ru/ru/fund/41108/41111/index.shtml>
 23. Постановление Правительства г. Москвы от 24.02.2010 № 163-пп “Об установлении торговых надбавок к ценам на лекарственные средства”.
 24. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Description of the global burden of NCDs, their risk factors and determinants. http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/index.html
 25. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 28 декабря 2011 г. № 1689н “Об утверждении порядка направления граждан Российской Федерации для оказания высокотехнологичной медицинской помощи за счет бюджетных ассигнований, предусмотренных в федеральном бюджете Министерству здравоохранения и социального развития Российской Федерации, с применением специализированной информационной системы”.
 26. Tentolouris N., Al-Sabbagh S., Walker M.G. et al. Mortality in diabetic and nondiabetic patients after amputations performed from 1990 to 1995: a 5-year follow-up study. *Diabetes Care.* 2004; 27 (7): 1598–1604.
 27. Риффель А.В. Избранные вопросы социальной геронтологии: правовой и медицинский аспекты. М.: “Академия естествознания”, 2009. <http://www.monographies.ru/30-762>.
 28. Павлова М.Г., Гусов Т.В., Лаврищева Н.В. Синдром диабетической стопы. *Трудный пациент.* 2006; 1: 49–54.