DOI: 10.26693/jmbs07.05.114
УДК 616.381-002-085.28:615.451.1:[615.1/.2:33]
Кузьміних С. С., Макаренко О. В.

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ N-ХЛОРТАУРИНОМ В ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З ПЕРИТОНІТОМ

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

Метою даної роботи є проведення фармакоекономічного аналізу лікування перитоніту за медичною технологією з використанням N-хлортаурину у порівнянні з інфузійними детоксикуючими розчинами.

Матеріал та методи. Витрати розраховувались на основі PERITONITIS TREATMENT GUIDELINES. До стандартної терапії, вказаної в даному нормативному документі додавалась вартість курсу інфузійної терапії з використанням N-хлортаурину (52 пацієнти), розчину Рінгера (50 пацієнтів) та Реополіглюкину (45 пацієнтів).

В добовий склад комплексної інфузійної терапії входили 1000 мл розчину гіпохлориду натрію, або 1000 мл розчину глюкози, а також добова доза порівнювальних інфузійних детоксикантів, а саме, розчину Рінгера та Реополіглюкину, в доведеному об'ємі загальної інфузійної терапії до 4000 мл.

Результати. Ефективність лікування у пацієнтів, які отримували препарат, становить 94,2%, що статистично значимо вище відповідного показника в групі контролю – 52,0%, та підтверджує гіпотезу про переважаючу ефективність терапії в основній групі випробовуваних в порівнянні з контрольною.

З урахуванням схем лікування, котрі використовували в дослідженні, та вартості лікарських засобів розраховувалась вартість кожного на стаціонарному етапі з урахуванням еквівалентної курсової дози та з урахуванням даних про еквівалентну курсову дозу. Отже, сума витрат складає для N-хлортарину 93834 грн., розчину Рінгера – 110650 грн, а для Реополіглюкину – 98252 грн.

Економічна складова розрахунків показала, що за методологією «витрати - ефективність» використанні результати проведених раніше аналізів ефективності та витрат, показали переваги використання N-хлортаурину у хворих на гострий перитоніт при комплексному лікуванні.

Висновки. Отримані дані свідчать про актуальність розробки та клініко-економічне обґрунтування використання фіксованої комбінації низькоконцентрованого розчину гіпохлориту натрію з N-хлортаурином при лікуванні перитоніту з синдромом ендогенної інтоксикації.

Ключові слова: клінічна ефективність, гострий перитоніт, інфузійна терапія, детоксикація, витрати-ефективність, N-хлортаурин.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана згідно плану науково-дослідних робіт кафедри фармакології Дніпровського державного медичного університету та є фрагментом науково-дослідницьких робіт «Системна фармакологія неопіоїдних анальгетиків та засобів медикаментозного захисту мозку в умовах патологічних станів» (№ держ. реєстрації 0114U000935) та кафедри загальної хірургії Дніпровського державного медичного університету «Удосконалення діагностично-лікувальних методів у лікуванні хворих на гострі хірургічні захворювання органів черевної порожнини» ((№ держ. реєстрації 0115U001192).

Вступ. Основною причиною смерті хворих з гострими хірургічними захворюваннями черевної порожнини є перитоніт. Середня летальність від розповсюджених форм на цей час складає 30%. При ускладненнях поліорганної недостатності та інфекційно-токсичного шоку, а також при післяопераційному перитоніті у хворих похилого віку показник летальності може досягати-40%-70%. Таким чином, дане захворювання на сьогодні є однією з найбільш актуальних медичних, біологічних та економічних проблем сучасності.

Стандарти організації та алгоритм надання медичної допомоги хворим з гострим перитонітом в умовах стаціонару зазначають, що у терапії поширеного перитоніту основна роль належить хірургічному втручанню [1]. Однак поряд з адекватним хірургічним втручанням важливе значення в комплексному лікуванні поширеного перитоніту має антибактеріальна терапія [2, 3]. І хоча її внесок в лікування пацієнтів з інтраабдомінальною інфекцією не перевищує 20%, неадекватна антибактеріальна терапія в 2 рази збільшує летальність при абдомінальному сепсисі [4, 5].

Також бактеріальні токсини, які запускають викид великої кількості ендогенних медіаторів запалення з формуванням патологічних реакцій системного типу, є однією з головних причин синдрому ендогенної інтоксикації при гострому перитоніті [6]. Активація протеолітичних ензимів згодом обумовлює альтерацію і зростання вмісту продуктів аутолізу, що призводить до накопичення токсичних метаболітів [7, 8].

Найбільш патогенетично обґрунтованими в такій ситуації видаються методи впливу, спрямовані на виведення токсинів з організму, які повинні застосовуватися на тлі комплексу традиційної терапії, спрямованої на корекцію всіх видів виявлених порушень.

Еферентна терапія є важливим компонентом комплексного лікування перитоніту, одним з найбільш перспективних і ефективних методів якої і є непряме електрохімічне окиснення крові – спосіб детоксикації організму шляхом внутрішньосудинного (або внутрішньолімфатичного) введення розчину гіпохлориту натрію – сильного окиснювача, який є природним агентом нейтрофілів [9, 10].

Пріоритетами натрію гіпохлориту визнається широкий спектр протимікробної дії, практична відсутність резистентності мікроорганізмів, потенціювання дії антибактеріальних препаратів на бактеріальну клітину і низька собівартість [11]. Недоліком препарату вважають недостатню тривалість ефекту в результаті його інактивації [12], необхідність катетеризації центральних вен при внутрішньосудинному введенні і можливість пошкодження мезотелію очеревини за умов аплікаційного застосування для санації черевної порожнини [13].

Підтримка концентрації активного хлору в межах його терапевтичної дії протягом періоду, достатнього для використання розчину в клінічній практиці, забезпечується розчином N-хлортаурином – фіксованої комбінації гіпохлориту і хлориду натрію, а також аміноетансульфонової кислоти у співвідношенні компонентів (% мас.):

– натрію гіпохлорит 0.04-0.08;
– натрію хлорид 0.50-1.00;
– аміноетансульфонова кислота 0.02-1.20 [14].

Аміноетансульфонова кислота (таурин) є кінцевим продуктом обміну сірковмісних амінокислот, яка виявляє осморегуляторну, цитопротекторну, антиоксидантну, протизапальну та нейромедіаторну дію. Таурин ослабляє пероксидацію ненасичених ліпідів мембрани як за рахунок інгібування утворення активних форм кисню (АФК), так і за рахунок зв'язування Fe2+, а також шляхом індукування глутатіонпероксидази та супероксиддисмутази [1].

Отже, цікавим є визначення економічної складової інфузійної терапії при гострому перитоніті, N-хлортаурину, так і референтних засобів.

Метою дослідження стало проведення фармакоекономічного аналізу лікування перитоніту за медичною технологією з використанням N-хлортаурину у порівнянні з інфузійними детоксикуючими розчинами.

Матеріал та методи дослідження. Джерелом даних щодо ефективності N-хлортаурину є результати клінічної ефективності використання N-хлортаурину у хворих на перитоніт [15]; СНМОЗУ 42-9.1, 2021 «Державна оцінка медичних технологій»; інформація щодо роздрібних цін на життєво необхідні та важливі лікарські засоби (https://www.apteka.ua/ceny-na-lekarstvennye-sredstva-i-izdeliya-mednaznacheniya).

В рамках дослідження була фармакоекономічна оцінка використання інфузійного розчину N-хлортаурину (52 пацієнта) у порівнянні з використанням розчинів Рінгера (50 пацієнтів) та розчин Реополіглюкин (45 пацієнтів).

Результати дослідження. Аналіз ефективності є першим етапом проведеного фармакоекономічного дослідження. Даний вид аналізу ставить перед собою завдання пошуку показника, котрий характеризує технологію з позиції обраного критерія ефективності [16]. В даному досліджені у якості показника ефективності вибрана частка пацієнтів, що вижили (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Ефективність інфузійних розчинів (частка пацієнтів що, вижили)

N-хлортаурин	Розчин Рінгера	Реополіглюкин
0,902	0,835	0,793

Аналіз витрат. Витрати розраховувались на основі PERITONITIS TREATMENT GUIDELINES. До стандартної терапії, вказаної в даному нормативному документі додавалась вартість курсу інфузійної терапії з використанням N-хлортаурину, р-ну Рінгера та Реополіглюкину.

В аналізі витрат враховувались наступні статті витрат, котрі пов'язані з наданням медичної допомоги:

1. Вартість фармакотерапії перитоніту.
2. Вартість інфузійної терапії, котра включала розчини N-хлортаурину, Рінгера та Реополіглюкину.
3. Вартість діагностики перитоніту на стаціонарному етапі.
4. Вартість лікування перитоніту на стаціонарному етапі.
5. Вартість перебування пацієнта в стаціонарі.

З урахуванням схем лікування, котрі використовували в дослідженні, та вартості лікарських засобів розраховувалась вартість кожного на стаціонарному етапі з урахуванням еквівалентної курсової дози та з урахуванням даних про еквівалентну курсову дозу, була розрахована вартість курсу лікування:

$$C_{курс} = C_{мл} \times ЕКД,$$

де, $C_{курс}$ – вартість курсу лікування (грн), $C_{мл}$ – вартість одного мл інфузійного розчину (грн), ЕКД – еквівалентна курсова доза, (грн).

В добовий склад комплексної інфузійної терапії входили 1000 мл розчину гіпохлориду натрію, або 1000 мл розчину глюкози, а також добова доза порівнювальних інфузійних детоксикантів, а саме, розчину Рінгера та Реополіглюкину, в доведеному об'ємі загальної інфузійної терапії до 4000 мл.

В результаті сумації вартості діагностики, лікування, фармакотерапії, перебування в стаціонарі та детоксикаційної терапії були отримані дані щодо витрат на одного пацієнта з гострим перитонітом (**табл. 2**).

Таблиця 2 – Результати аналізу витрат на діагностику та лікування пацієнтів з гострим перитонітом (грн)

Структура витрат	N-хлортаурин	Розчин Рінгера	Реополіглюкин
Діагностика	5500	5500	5500
Медичні маніпуляції	57590	70488	62965
Вартість інфузійної терапії	6744	2662	2787
Вартість перебування в стаціонарі	24000	32000	27000
Сума витрат	93834	110650	98252

Таким чином, не зважаючи на більш високу у порівнянні з конкурентами ціну на інфузійну терапії N-хлортаурину витрати на лікування перитоніту з його використанням більш доступно, чим при використанні інших засобів.

Аналіз «витрати – ефективність» – це метод фармакоекономічного дослідження при якому проводять порівняльну оцінку результатів и витрат при двох та більше медичних технологій., при цьому ефективність різна, але результати вимірюються в одних та тих самих одиницях.

В аналізі «витрати-ефективність» використанні результати проведених раніше аналізів ефективності та витрат з метою визначення вартості одиниці ефективності, при порівнянні визначених технологій. Результатом даного аналізу є коефіцієнт «витрати - ефективність» медичної технології:

$$CER=Cost/Ef,$$

де CER – коефіцієнт «витрати-ефективність», Cost – витрати на медичну технологію (грн), Ef – показник ефективності медичної технології.

Отримані результати інтерпретуються наступним чином з позиції аналізу «витрати-ефективність» має переваги та технологія, при якій коефіцієнт «витрати- ефективність» нижче (**табл. 3**).

Згідно отриманих результатів найменший показник розрахунків «витрати - ефективність» при медичній технології з використанням інфузійного розчину N-хлортаурин у хворих на гострий перитоніт. Тим самим, при наявній клінічній ефективності, визначені також економічні переваги використання нового інфузійного розчину в комплексній дезінтоксикаційній терапії у хворих на тлі гострого перитоніту у порівнянні з розчинами Рінгера та Реополіглюкином.

Обговорення отриманих результатів. Як зазначено вище, низькоконцентрований (0,06%) розчин гіпохлориту натрію є основною складовою його фіксованої комбінації з N-хлортаурином (ТОВ «Мілліфарм», Україна) [14], дослідженню детоксикаційної активності якої при гострому перитоніті присвячена наукова робота.

Актуальним питанням є визначення фармакоекономічної оцінки розробки та впровадження нового детоксиканта в комплексне лікування перитоніту. В клінічних дослідженнях показано, що призначення досліджуваного інфузійного розчину в складі комбінованої терапії достовірно підвищує ефективність лікування у пацієнтів з гострим перитонітом в порівнянні з призначенням виключно базисної терапії. У процесі лікування пацієнтів з гострим перитонітом не відзначалося побічних реакцій та негативних змін лабораторних показників, що дозволило розцінити переносимість лікування розчином фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином в обох групах випробовуваних як добру.

Так, ефективність лікування у пацієнтів, які отримували препарат, становить 94,2%, що статистично значимо вище відповідного показника в групі контролю – 52,0%, та підтверджує гіпотезу про переважаючу ефективність терапії в основній групі випробовуваних в порівнянні з контрольною.

Економічні розрахунки загальних витрат та фармакоекономічного підходу «витрати-ефективність» показали переваги використання нового інфузійного розчину в грошовому еквіваленті.

Висновок. Новий вітчизняний інфузійний розчин N-хлортаурин, котрий представляє собою фіксовану комбінацію гіпохлориту і хлориду натрію, а також аміноетансульфонової кислоти проявляє виразні детоксикаційні властивості в комплексній терапії у хворих на гострий перитоніт та також має економічні переваги в грошовому еквіваленті у порівнянні з засобами референтами.

Таблиця 3 – Оцінка аналізу «витрати-ефективність»

Показник	N-хлортаурин	Розчин Рінгера	Реополіглюкин
Загальні витрати (грн)	93834	110650	98252
Ефективність (частка пацієнтів що вижила)	0,902	0,835	0,793
CER	104028	132514	123899

Перспективи подальших досліджень. вищенаведені дані свідчать про актуальність розробки та клініко-економічне обґрунтування використання фіксованої комбінації низькоконцентрованого розчину гіпохлориту натрію з N-хлортаурином при лікуванні перитоніту з синдромом ендогенної інтоксикації.

References

1. Vachev AN, Koryttsev VK, Antropov IV, Shcherbatenko VIu, Skupchenko SS. Intraoperatsionnyi sposob diagnostiki kharaktera mikroflory pri rasprostranennom peretonite [Intraoperative method for diagnosing the nature of the microflora in widespread peritonitis]. *Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ»: reabilitatsiia vrach i zdorove*. 2017;6(30):155-8. [Russian]
2. Faust N, Yamada A, Haider H, Komaki Y, Komaki F, Micic D, et al. Systemic review and network meta-analysis: Prophylactic antibiotic therapy for spontaneous bacterial peritonitis. *World J Hepatol*. 2020;12(5):239-52. PMID: 32547691. PMCID: PMC7280858. doi: 10.4254/wjh.v12.i5.239
3. Sganga G. La terapia delle infezioni intraddominali e delle infezioni chirurgiche [Antibiotic treatment of intra-abdominal and post-surgical infections]. *Infez Med*. 2005;Suppl:18-24. [Italian]
4. Leone S, Damiani G, Pezone I, Kelly ME, Cascella M, Alfieri A, et al. New antimicrobial options for the management of complicated intra-abdominal infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(5):819-27. PMID: 30903538. doi: 10.1007/s10096-019-03533-y
5. Kupchenko AM. Skhemy antibakterialnoi terapii v zavisimosti ot urovnia narusheniia tselostnosti zheludochno-kishechnogo trakta pri lechenii rasprostranennogo peritonita [Schemes of antibiotic therapy depending on the level of violation of the integrity of the gastrointestinal tract in the treatment of widespread peritonitis]. *Voennaia meditsina*. 2017;4:25-31. [Russian]
6. Kupchenko AM. Aerobnaia mikroflora v etiologicheskoi strukture rasprostranennogo gnoinogo peritonita [Aerobic microflora in the etiological structure of widespread purulent peritonitis]. *Novosti khirurgii*. 2014;5:568-74. [Russian]. doi: 10.18484/2305-0047.2014.5.568
7. Saraev AR, Nazarov ShK. Patogenez i klassifikatsiia rasprostranennogo peritonita [Pathogenesis and classification of widespread peritonitis]. Khirurgiia. *Zh im NI Pirogova*. 2019;12:106-10. [Russian]. PMID: 31825350. doi: 10.17116/hirurgia2019121106
8. Montravers P, Guglielminotti J, Zappella N, Desmard M, Muller C, Fournier P, et al. Clinical features and outcome of postoperative peritonitis following bariatric surgery. *Obes Surg*. 2013;23(10):1536-44. PMID: 23604585. PMCID: PMC3769587.d oi: 10.1007/s11695-013-0955-6
9. Shevtsova OM, Shapovalova NV, Lavrentev AA, Beloshevskaia TV, Mishchuk VN. Ekstrakorporalnye metody detoksikatsii pri rasprostranennom peritonite [Extracorporeal detoxification methods for widespread peritonitis]. *Obshchaia reanimatologiia*. 2008;4(2):29-32. [Russian]. doi: 10.15360/1813-9779-2008-2-29
10. Sukovatyh BS, Blinkov YU, Eshtokin SA, Frolov OG. Immobilizirovannye formy gipohlorita natriya v kompleksnom lechenii rasprostranennogo peritonita, oslozhnennogo tyazhelym abdominal'nym sepsisom [Immobilized forms of sodium hypochlorite in the complex treatment of widespread peritonitis complicated by severe abdominal sepsis]. *Annaly hirurgii*. 2009;2:59-63. [Russian]
11. Tkachenko IV, Rvacheva AS, Selezneva UV, Matveev EB. Klinicheskij sluchaj primeneniya metoda nepryamoj elektrohimicheskoj detoksikacii pri lechenii meningoencefalita smeshannoj etiologii (TB+VICH) [A clinical case of using the method of indirect electrochemical detoxification in the treatment of meningoencephalitis of mixed etiology (Tb+HIV)]. *Medicina neotlozhnyh sostoyanij.* 2016;4:234-5. [Russian]
12. Gottardi W, Hagleitner M, Nagl M. The influence of plasma on the disinfecting activity of the new antimicrobial agent N-chlorotaurine-sodium in comparison with chloramine T. *J Pharm Pharmacol*. 2001;53(5):689-97. PMID: 11370708. doi: 10.1211/0022357011775811
13. Sosin IK, Chuev YuF. Sovremennye paradigmy metodov lazernoj terapii v detoksikacionnyh i lechebno-vosstanovitel'nyh programmah narkologii [Modern paradigms of laser therapy methods in detoxification and treatment and rehabilitation programs of narcology]. *Zastosuvannia lazeriv u medytsyni ta biolohii : materialy XLVII mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii; 2017 Zhovt 12-14; Kyiv*. Kyiv; 2017, s. 24-26. [Russian]
14. *Patent 117598 Ukraine*, MPK A61K 33/14 (2006.01), A61K 31/10 (2006.01), A61K 31/185 (2006.01), A61P 39/00. Sposib otrymannia infuziinoho dezintoksykatsiinoho rozchynu [The method of obtaining an infusion detoxification solution] / Ivanov VK, Bilenkyi HZ. (UA); zayavniky i vlasniky patentu Ivanov VK, Bilenkyi HZ (UA). № a201605400; zayavl 18.05.16 ; opubl 27.08.18. Byul № 16. [Ukrainian]
15. Kuzminykh SS, Makarenko OV. Klinichna efektyvnist ta perenosymist «Neoreodezu» na foni bazysnoi terapii u patsiientiv z hostrym perytonitom [Clinical effectiveness and tolerability of «Neoreodez» against the background of basic therapy in patients with acute peritonitis]. *Visnyk problem biolohii ta medytsyny.* 2018;2(144):173-176. [Ukrainian]
16. Makarenko O, Nefedov O, Bilenkyi G. Pharmacoeconomic evalution of the USE of a new detoxicant in patients with acute pancreatitis. *Modern Science Moderní věda.* 2020;4:131-136.

UDC 616.381-002-085.28:615.451.1:[615.1/.2:33]

Pharmacoeconomic Analysis of N-Chlorotaurine Infusion Therapy in the Treatment of Patients with Peritonitis

Kuzminykh S. S., Makarenko O. V.

Abstract. Peritonitis is the main cause of death in patients with acute surgical diseases of the abdominal cavity. The average mortality rate from disseminated forms is currently 30%. In complications of multiple organ failure and infectious-toxic shock, as well as in postoperative peritonitis in elderly patients, the lethality rate can reach 40%–70%. Thus, this disease is one of the most pressing medical, biological and economic problems of our time.

The purpose of the study was to perform pharmacoeconomic analysis of peritonitis treatment by medical technology using N-chlorotaurine in comparison with infusion detoxifying solutions.

Materials and methods. The source of data on the effectiveness of N-chlorotaurine is the results of the clinical effectiveness of the use of N-chlorotaurine in patients with peritonitis. As part of the study, there was a pharmacoeconomic evaluation of the use of the infusion solution of N-chlorotaurine (52 patients) in comparison with the use of Ringer‘s solutions (50 patients) and Rheopolyglucin solution (45 patients).

Results and discussion. Costs were calculated based on Peritonitis Treatment Guidelines. The cost of a course of infusion therapy using N-chlorotaurine, Ringer‘s solution, and Rheopolyglucin was added to the standard therapy specified in this regulatory document.

The daily composition of complex infusion therapy included 1000 ml of sodium hypochlorite solution or 1000 ml of glucose solution, as well as a daily dose of comparative infusion detoxifiers, namely, Ringer‘s solution and Rheopolyglucin, in the proven volume of total infusion therapy up to 4000 ml.

Thus, treatment efficacy in patients treated with the drug was 94.2%, which is statistically significantly higher than the corresponding indicator in the control group – 52.0%, and confirms the hypothesis about the predominant efficiency of therapy in the main group of subjects compared to the control group.

Taking into account the treatment regimens used in the study and the cost of drugs, we calculated the cost of each at the inpatient phase, taking into account the equivalent course dose and taking into account the data on the equivalent course dose. So, the amount of costs is 93,834 UAH for N-chlorotaurine, 110,650 UAH for Ringer, and 98,252 UAH for Rheopolyglucin.

The economic component of the calculations showed that according to the „cost-effectiveness“ methodology, the results of the efficiency and cost and effectiveness analyses performed earlier showed the advantages of using N-chlorotaurine in patients with acute peritonitis in the complex treatment.

Conclusion. The above data indicate the relevance of the development and clinical and economic substantiation of the use of a fixed combination of a low-concentration solution of sodium hypochlorite with N-chlorotaurine in the treatment of peritonitis with endogenous intoxication syndrome.

Keywords: clinical effectiveness, acute peritonitis, infusion therapy, detoxification, cost-effectiveness, N-chlorotaurine.

ORCID and contributionship:
Semen S. Kuzminykh : 0000-0002-3809-663X [B,C,D]
Olha V. Makarenko : 0000-0001-8730-1081 [A,E,F]

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR
Olha V. Makarenko
Dnipro State Medical University,
Department of Social Medicine, Public Health and Health Care Management
9, V. Vernadskoho Str., ap. 99, Dnipro 49045, Ukraine
tel. +380975084687, e-mail: olgamakarenko977@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 07.09.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування