

УДК 616.006.63

КЛИНИЧЕСКИЕ И СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ - ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РАКА И НЕОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Странадко Е.Ф.

ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины
Федерального медико-биологического агентства России»
121165 Россия, г. Москва, ул. Студенческая, д. 40, строение 1,
e-mail: seph04@yandex.ru; тел.: +7(917)533-26-88

За последние 20 лет сформировались научно-обоснованные направления применения фотодинамической терапии (ФДТ) в ряде отраслей медицины. ФДТ имеет ряд неоспоримых преимуществ по сравнению с традиционными методами лечения рака, а при лечении хронической гнойной инфекции (длительно не заживающих ран, трофических язв сосудистой этиологии и т. п.) - перед обычной антибактериальной терапией. В 2002 г. ФДТ впервые включена в стандарты лечения рака в России, а с 2013 г. ее официально рассматривают как альтернативный метод лечения большинства локализаций злокачественных новообразований. Для окончательного признания ФДТ новой медицинской технологией с перспективой широкого применения потребовалась оценка социально-экономической эффективности метода.

На основании анализа отечественных и зарубежных публикаций по компьютерным моделям «стоимости-эффективности», экспертной оценки и собственного опыта авторы пришли к заключению о том, что стоимость ФДТ в 3 раза меньше стоимости хирургического лечения аналогичных больных, в 2 раза меньше стоимости лазерной фотодеструкции и многокурсовой полихимиотерапии. Кроме того, ФДТ обеспечивает в среднем на 129 дней большую продолжительность спасенной жизни больных с распространенным опухолевым процессом по сравнению с интенсивным хирургическим лечением и на 48 дней – по сравнению с химиотерапией. При распространенном раке пищевода с obturацией его просвета паллиативная эндоскопическая ФДТ оказалась более эффективной и безопасной по сравнению с лазерной реканализацией при вполне сопоставимой стоимости этих методов лечения.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, клиническая эффективность, социально-экономическая оценка.

Клинические аспекты применения фотодинамической терапии

Фотодинамическая терапия (ФДТ) - эффективный, органосохраняющий и относительно безопасный метод лечения рака различных локализаций (как наружных, так и висцеральных), а также целого ряда неопухолевых заболеваний.

ФДТ – трехкомпонентный метод лечения, в котором участвуют: 1) фотосенсибилизатор, селективно накапливающийся в тканях с интенсивным метаболизмом, прежде всего в тканях злокачественных опухолей; 2) красный свет с длиной волны, соответствующей длинноволновому пику поглощения фотосенсибилизатора, и 3) кислород патологических тканей, подвергаемых фотодинамическому воздействию. Накопившийся в опухоли

(или других тканях с интенсивным метаболизмом) фотосенсибилизатор активируется путем локального светового воздействия. Возникающая в присутствии кислорода тканей фотохимическая реакция вызывает генерацию высокоактивного окислителя - синглетного кислорода, губительно действующего на опухоль, что приводит к ее некрозу и резорбции за счет цитотоксического повреждения раковых клеток и деструкции питающих опухоль кровеносных сосудов. По данным экспериментальных исследований, на сосудистый механизм приходится 60% противоопухолевого действия ФДТ, на прямое цитотоксическое повреждение клеток опухоли – 30% и на иммунные механизмы – 10%.

Новые возможности, который этот метод открыл для медицины вообще и для онкологии в

частности, обусловлены тем, что солидные опухоли способны интенсивно накапливать и длительно удерживать некоторые красители с макроциклической химической структурой (порфирины, фталоцианины, хлорины). Избирательность фотоповреждения злокачественных опухолей при незначительном обратимом повреждении окружающих здоровых тканей обеспечивается за счет разного накопления фотосенсибилизатора в опухолевой и нормальной тканях, а также локальности подведения света.

Для более избирательного поражения опухолевой ткани и сохранения окружающих нормальных тканей используются волоконно-оптические методы доставки лазерного излучения к опухоли. Это, наряду с избирательным накоплением фотосенсибилизатора в опухоли, позволяет создать в зоне облучения достаточно высокую концентрацию синглетного кислорода, вызывающего функциональные и структурные нарушения в опухолевых клетках.

При ФДТ важную роль в деструкции опухоли играют также 1) повреждение эндотелия ее кровеносных сосудов с развитием их тромбоза, что приводит к геморрагическому некрозу опухоли; 2) гипертермический эффект, связанный с активным поглощением энергии света опухолевыми клетками; 3) цитокиновые реакции, обусловленные стимуляцией продукции фактора некроза опухоли, активацией макрофагов, лейкоцитов и лимфоцитов.

Сформировалось несколько направлений применения ФДТ в онкологии.

1. При начальных стадиях рака используется ФДТ по радикальной программе, рассчитанной на излечение. Она применяется при раке кожи, языка, слизистой оболочки полости рта, гортани, легкого, пищевода, желудка, мочевого пузыря, гениталий и других локализаций. ФДТ эффективна и при предраковых заболеваниях: интраэпителиальной дисплазии III степени шейки матки и вульвы, актиническом кератозе, пищеводе Барретта и др.

2. При распространенных опухолевых процессах ФДТ используется в комбинированном и комплексном лечении в сочетании с хирургическим и лучевым методами, химиотерапией, а также при рецидивах рака кожи, нижней губы, языка, при внутрикожных метастазах и рецидивах рака молочной железы, при внутрикожных метастазах меланомы.

3. При далеко зашедших опухолевых процессах с обтурацией трахеи, крупных бронхов, пищевода, кардиального отдела желудка, желчных протоков ФДТ применяется в качестве паллиативного метода с целью реканализации просвета этих органов для ликвидации симптомов обтура-

ции. По сравнению с лазерной реканализацией она дает меньшее число осложнений и приводит к более длительному периоду ремиссии.

4. Интраоперационная (интраперитонеальная) ФДТ применяется наряду с паллиативными хирургическими операциями по удалению основного массива опухоли (debulking) при карциноматозе брюшины (диссеминированный рак яичников, желудка, толстой кишки) и саркоматозе брюшины.

5. ФДТ в качестве предоперационного воздействия применяется при центральном раке легкого для перевода больных, неоперабельных по местной распространенности процесса, в операбельные, и для уменьшения объема резекции легкого.

6. У больных с обширными распадающимися и кровоточащими опухолями ФДТ может проводиться с целью гемостаза, так как одним из механизмов фотодинамического воздействия является тромбоз сосудов опухоли и нарушение ее кровоснабжения.

ФДТ выгодно отличается от традиционных методов лечения рака высокой избирательностью поражения опухолевых клеток, отсутствием риска, связанного с хирургическим вмешательством, тяжелых местных и системных осложнений лечения, возможностью многократного повторения при необходимости лечебного сеанса, а также сочетания в одной процедуре флуоресцентной диагностики и лечения. Для ликвидации опухоли у большинства больных достаточно 1 сеанса ФДТ в амбулаторных условиях.

ФДТ позволяет лечить больных, у которых стандартные методы лечения оказались неэффективными или неприменимыми. Этот метод позволяет значительно сократить сроки лечения по сравнению с хирургическим и лучевым методами, восстановить трудоспособность или сократить сроки нетрудоспособности больных.

Достоинства ФДТ особенно отчетливо проявляются при лечении рака кожи на лице и других открытых участках тела, так как наряду с самым высоким процентом излечений ФДТ выгодно отличается от традиционных методов лечения еще и хорошими косметическими результатами - бесценным фактором при локализации опухоли на лице, особенно у женщин.

Все более популярной в России становится антибактериальная ФДТ длительно не заживающих гнойных ран с антибиотико-резистентной флорой, трофических язв сосудистой этиологии, *acne vulgaris* и других гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей. Успехи ФДТ злокачественных новообразований способствовали тому, что исследователи начали искать пути использования этой технологии для лечения различных

неопухолевых заболеваний, в том числе гнойно-воспалительных, поскольку бактерии в инфицированных ранах также захватывают и длительно удерживают фотосенсибилизаторы. Использование ФДТ для уничтожения патогенных микроорганизмов имеет большой медицинский и технологический потенциал. Фотодинамическое лечение хронической гнойной инфекции имеет некоторые преимущества перед традиционными методами антибактериальной терапии.

Эффективность ФДТ не зависит от спектра чувствительности патогенных микроорганизмов к антибиотикам: этот метод губительно действует на антибиотикорезистентные штаммы золотистого стафилококка, синегнойной палочки и др. Применяемые в клинике фотосенсибилизаторы не имеют темновой токсичности и не обладают мутагенным действием, а развитие фоторезистентности микроорганизмов маловероятно.

Противомикробное действие ФДТ не убывает со временем при длительном лечении хронических локальных инфекционных процессов. Этот метод одинаково эффективен при острой и хронической инфекции и даже при некоторых видах бациллоносительства.

Бактерицидный эффект ФДТ носит локальный характер, она не имеет системного губительного действия на сапрофитную микрофлору организма, свойственного, например, антибиотикам. Это обусловлено тем, что ни фотосенсибилизаторам, ни низкоинтенсивному световому излучению не свойственно самостоятельное системное бактерицидное действие или другие повреждающие эффекты. Фотодинамическое повреждение носит локальный характер и бактерицидный эффект лимитируется зоной светового воздействия, т. е. размером поля светового облучения сенсibilизированных тканей.

Социально-экономические аспекты применения ФДТ

В 2002 г. ФДТ была впервые включена в стандарты лечения злокачественных опухолей [9], а с 2013 г. она рассматривается в качестве одного из возможных альтернативных методов лечения большинства локализаций злокачественных новообразований [5].

В последние годы появилась новая волна публикаций с оценкой экономических затрат в различных областях медицины [3, 5, 7, 13, 15, 16]. При этом подчеркивается [7], что тарифы системы обязательного медицинского страхования отражают пока лишь часть статей расходов медицинских организаций и, несомненно, занижены по сравнению с потребностью. При оценке затрат на оказание медицинской помощи в разных ис-

следованиях используются различные подходы, вследствие чего полученные результаты несопоставимы. В одних работах расчеты выполняются на основе расценок на платные медицинские услуги, в других – используют тарифы системы обязательного медицинского страхования, в третьих – нормативы финансового обеспечения Программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи. Нормативы финансового обеспечения Программы государственных гарантий занижены, что обычно приводится в качестве аргумента в пользу использования расценок на платные медицинские услуги для расчета прямых затрат.

Экономический анализ потребовался для оценки ФДТ как новой медицинской технологии лечения злокачественных новообразований в связи с тем, что она продемонстрировала высокую клиническую эффективность, и для доказательства ее дополнительных преимуществ перед традиционными методами надо было провести и стоимостную оценку этого альтернативного метода лечения рака [13].

В онкологии исследования по экономической тематике были начаты еще в 1980-е гг. Они проводились в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А.Герцена Минздрава СССР совместно с НИИ экономики при Госплане СССР, во Всесоюзном онкологическом научном центре АМН СССР, НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова Минздрава СССР и др. НИИ [1, 2, 4, 6, 8, 10, 11, 12]. В работах тех лет по экономической оценке лечебных мероприятий учитывались и текущие расходы, и основные фонды лечебных учреждений [10, 11, 12]. Это очень важно учитывать при сравнительной оценке стоимости лечения тем или иным методом. Дело в том, что стоимость оснащения современной операционной, а тем более телегамматерапевтических аппаратов для лучевой терапии, на несколько порядков больше стоимости полупроводникового лазера для ФДТ.

Основоположник ФДТ в США Томас Догерти еще в 1995 г. отметил уникальность ФДТ как в отношении клинической эффективности и простоты выполнения процедуры, так и в отношении стоимости лечения данным методом [14].

По данным английских исследователей из Национального медицинского лазерного центра Великобритании, Лондонского университетского колледжа и госпиталя Национальной службы здоровья [15], ФДТ с фотосенсибилизатором фосканом английского производства у больных с распространенным раком головы и шеи почти в 2 раза дешевле паллиативной химиотерапии (5741

фунт стерлингов против 9924 фунтов) и почти в 3 раза дешевле хирургического лечения. Кроме того, ФДТ обеспечивает в среднем на 129 дней большую продолжительность жизни больных с распространенным опухолевым процессом по сравнению с интенсивным хирургическим лечением, и на 48 дней большую - по сравнению с химиотерапией. По мнению авторов, применение ФДТ вместо паллиативной химиотерапии больных раком головы и шеи в Великобритании дает экономию Национальной службе здравоохранения около 6 млн. фунтов и обеспечивает 184 года сохраненной жизни и полную резорбцию злокачественных опухолей у 140 больных. Авторы утверждают, что если заменить расширенные хирургические операции при раке у всех больных, которым показана ФДТ, это даст экономию около 16 миллионов фунтов, 495 лет спасенной жизни и полную резорбцию злокачественных опухолей у 224 больных.

В отчете Американского эндоскопического общества гастроэнтерологов о рандомизированном многоцентровом исследовании сравнительной эффективности паллиативной эндоскопической ФДТ и лазерной реканализации при распространенном раке пищевода с обтурацией просвета отмечено, что оба метода обеспечивают улучшение состояния больных с регистрацией объективного эффекта воздействия на опухоль, но ФДТ имеет значительно более продолжительный объективный эффект [16]. Оценивая социально-экономическую эффективность ФДТ при обтурирующем раке пищевода, авторы указывают, что стоимость 150 мг фотосенсибилизатора фотофрина II, необходимых в среднем для одного сеанса ФДТ, составляет 4674 доллара, а стоимость световодов (от относительно простого и дешевого до двухпросветного катетера с баллоном и оптическим диффузором) составляет 470-1000 долларов, что сопоставимо со стоимостью ФДТ в предыдущем исследовании.

По нашим данным, ФДТ рака кожи ЛОР-органов характеризуется не только лечебной эффективностью и хорошими косметическими результатами, но и высокой экономической эффективностью. Средняя стоимость ФДТ (использована калькуляция стоимости медицинских услуг на 01.01.2013 г.) почти в 2 раза ниже средней стоимости лазерной фотодеструкции (31617 руб.

против 62590 руб.) и в 3,2 раза ниже стоимости хирургического лечения с пребыванием в стационаре (102410 руб.). Эта разница в стоимости лечения обусловлена, прежде всего, однократностью процедуры ФДТ, выполняемой у большинства больных в амбулаторных условиях, и необходимостью пребывания в стационаре при хирургическом лечении, а также большой стоимостью самой хирургической операции.

В Сибирском центре лазерной медицины (г. Новосибирск) при медико-экономическом анализе вариантов лечения хронической обструктивной болезни легких показано [3], что при комплексном лечении с применением эндобронхиальной ФДТ расходы уменьшились на 65% (с 6000 руб. до 2100 руб. на 1 больного в год) по сравнению с классическим консервативным лечением, а при неспецифической эмпиеме плевральной полости - на 41% (с 3712,5 руб. до 2205 руб.). Если же учесть, что в Сибирском центре лазерной медицины для ФДТ применяли лазерный комплекс с перестраиваемой длиной волны излучения, который использовался для лазерного лечения и других патологий (что значительно снижало расчетные затраты на аппаратное обеспечение ФДТ), то экономия окажется еще более значительной.

Выводы

ФДТ все шире внедряется в повседневную клиническую практику. Этому способствуют ее неоспоримые преимущества перед традиционными методами лечения рака и гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей. Окончательным доводом в пользу ФДТ является экономическое обоснование ее применения.

Оценивая значение ФДТ в современной медицине, можно заключить, что при адекватных показаниях к ФДТ опухолей различных локализаций эта технология дает наибольшую лечебную эффективность, наименьший процент рецидивов и высокую экономическую эффективность по сравнению с традиционными методами лечения рака, а антибактериальная ФДТ длительно не заживающих гнойных ран, трофических язв, ожогов, огнестрельных и минно-взрывных ранений имеет большое социально-экономическое значение для военной медицины и медицины катастроф, - возможно, даже большее, чем для онкологии.

Литература

1. Аксель Е.М. Методика расчета «утраченного жизненного потенциала» в связи со смертностью от злокачественных новообразований. Методические рекомендации / Е.М.Аксель, В.В.Двойрин.- М., 1986.- 23 с.
2. Аксель Е.М. Применение метода стандартизации для расчета «утраченного жизненного потенциала» в связи со смертностью от злокачественных новообразований / Е.М.Аксель, В.В.Двойрин // Советское здравоохранение.- 1987.- №10.- С.35-38.
3. Васильев Н.Е. Опыт медико-экономического обоснования новых лазерных технологий в торакальной хирургии / Н.Е.Васильев, А.П.Огиренко // Лазерная медицина.- 2001.- Т.5, вып.1.- С.4-6.
4. Двойрин В.В. Социально-экономическое значение злокачественных новообразований / В.В.Двойрин, Е.М.Аксель // Вестник АМН СССР.- 1985.- №12.- С.54-60.
5. Диагностика и лечение злокачественных новообразований. Клинические протоколы под ред. академика РАМН В.И.Чисова.- М., 2013.- 599 с.
6. Дятченко О.Т. Социально-экономические проблемы противораковой борьбы / О.Т.Дятченко, Н.Я.Шабашова, С.Ю.Кожевников и др. // Общая онкология (руководство для врачей).- Л., 1989.- С.334-352.
7. Омеляновский В.В. Методические проблемы анализа стоимости болезни / В.В.Омеляновский, М.В.Авксентьева, Е.В.Деркач, Н.Д.Свешникова // Медицинские технологии.- 2011.- №1.- С.42-50.
8. Социально-экономические аспекты организации противораковой борьбы / Под ред. Аксель Е.М., Герасименко В.Н., Двойрина В.В. и др. - М.: МЗ СССР, 1990.- 156 с.
9. Старинский В.В. Алгоритмы объемов диагностики и лечения злокачественных новообразований. Методические указания под ред. академика РАМН В.И.Чисова / В.В.Старинский, А.А.Попова, Б.Н.Ковалев, В.К.Зотов.- М., 2002.- 910 с.
10. Странадко Е.Ф. Медико-социальный и экономический эффект противораковых мероприятий / Е.Ф.Странадко, Л.А.Александрова, М.А.Хаджиев // Организация противораковой борьбы. Сборник научных трудов НИИ онкологии и радиологии Казахской ССР.- Алма-Ата, 1988.- С.21-27.
11. Странадко Е.Ф. Медицинская и экономическая эффективность выявления, лечения и реабилитации больных раком желудка и раком шейки матки / Е.Ф.Странадко, В.М.Рутгайзер, М.А.Хаджиев, Л.А.Александрова // Советская медицина.- 1988.- №9.- С.63-67.
12. Странадко Е.Ф. Методика расчета экономической эффективности выявления, лечения и реабилитации онкологических больных / Е.Ф.Странадко, В.М.Рутгайзер, Л.А.Александрова и др. Методические рекомендации.- М., 1987.- 29 с.
13. Странадко Е.Ф. Новая медицинская технология – лазерная фотодинамическая терапия рака и неопухолевых заболеваний. Социально-экономические аспекты // Новая экономика. Инновационный портрет России.– М.: Центр стратегического партнерства, 2014.- С.191-194.
14. Dougherty T.J. Is PDT a useful cancer treatment? // International Photodynamics.- 1995.- Vol.1, №2.- P.1-2.
15. Hopper C. The cost-effectiveness of Foscan mediated photodynamic therapy (Foscan-PDT) compared with extensive palliative surgery and palliative chemotherapy for patients with advanced head and neck cancer in the UK / C.Hopper, C.Niziol, M.Sidhu // Oral Oncology.- 2004.- Vol.40, Issue 4.- P.372-382.
16. Technology Assessment Committee (B.T.Petersen, R.Chuttani, J.Croffie et al.). Photodynamic therapy for gastrointestinal disease // Gastrointestinal Endoscopy.- 2006.- Vol.63, №7.- P.927-932.

**КЛІНІЧНІ ТА СОЦІАЛЬНО-ЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ НОВОЇ
МЕДИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ – ФОТОДИНАМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ РАКУ ТА НЕПУХЛИННИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ**

Странадко Є.Ф.

ФГБУ «Державний науковий центр лазерної медицини
Федерального медико-біологічного агентства Росії»,
121165 Росія, м. Москва, вул. Студентська, д. 40, буд. 1,
e-mail: seph04@yandex.ru, тел.: +7(917)533-26-88

За останні 20 років сформувалися науково обґрунтовані напрями застосування фотодинамічної терапії (ФДТ) уряді галузей медицини. ФДТ має ряд незаперечних переваг у порівнянні з традиційними методами лікування раку, а при лікуванні хронічної гнійної інфекції (ран, що довгостроково не гояться, трофічних виразок судинної етіології й т. і.) - з звичайною антибактеріальною терапією. У 2002 р. ФДТ вперше включено до стандартів лікування раку в Росії, а з 2013 р. її офіційно розглядають як альтернативний метод лікування більшості локалізацій злоякісних новоутворень. Для остаточного визнання ФДТ новою медичною технологією з перспективою широкого застосування була потрібна оцінка соціально-економічної ефективності методу.

На підставі аналізу вітчизняних і зарубіжних публікацій з комп'ютерних моделей «вартість-ефективність», експертної оцінки та власного досвіду автори прийшли до висновку про те, що вартість ФДТ в 3 рази менше вартості хірургічного лікування аналогічних хворих, у 2 рази менше вартості лазерної фотодеструкції й багатокурсової поліхіміотерапії. Крім того, ФДТ забезпечує в середньому на 129 днів більшу тривалість врятованого життя хворих з розповсюдженим пухлинним

процесом порівняно з інтенсивним хірургічним лікуванням і на 48 днів – у порівнянні з хіміотерапією. При поширеному раку стравоходу з обтурацією його просвіту паліативна ендоскопічна ФДТ виявилася більш ефективною і безпечною в порівнянні з лазерною реканалізацією при цілком порівняній вартості цих методів лікування.

Ключові слова: фотодинамічна терапія, клінічна ефективність, соціально-економічна оцінка.

CLINICAL AND SOCIAL-ECONOMIC ASPECTS OF APPLICATION OF NEW MEDICAL TECHNOLOGY – PHOTODYNAMIC THERAPY FOR CANCER AND NON-TUMOURAL DISEASES

Stranadko E.Ph.

State Research and Clinical Center for Laser Medicine of Ministry of Public Health of Russia,
121165 Russia, Moscow, Student st, 40-1
e-mail: seph04@yandex.ru, tel.: +7(917)533-26-88

For the last two decades a scientifically-grounded direction on photodynamic therapy (PDT) application in oncology and in several other medical spheres has been developed. If to compare with traditional techniques for treating cancer, PDT has a number of indisputable advantages. PDT has also some advantages in treating chronic purulent infection (unhealing wounds, trophic ulcers of vascular etiology, etc.). In 2002 for the first time PDT was included into standard registers for treating malignant neoplasms in Russia, and since 2013 PDT has been regarded officially as one of alternative techniques for malignant neoplasms treatment. To finally accept PDT as a new medical technology with a perspective of wide practical application a social-economic assessment of this technique effectiveness is required.

On analyzing Russian and foreign publication with computerized models “price-effectiveness”, expert conclusion and own experience, the authors came to the conclusion that PDT costs 3 folds less than surgical treatment of similar patients; it is 2 times less expensive than laser photodestruction and multicourse polychemotherapy. Besides, in average, prolongs life of patients with an extensive tumoural process for 129 days more as compared to intensive surgical treatment and for 48 days more as compared to chemotherapy. In patients with an extensive esophageal cancer and esophageal obstruction palliative PDT is objectively more effective and safe as compared to laser recanalization at the same cost of this methods of cancer treatment.

Keywords: photodynamic therapy, clinical effectiveness, social-economic assessment.