

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ

ФАКУЛТЕТ ПО ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ

Катедра „Здравна политика и мениджмънт“

Д-Р ВАНЯ БОЖИДАРОВА ГЕОРГИЕВА

ФАРМАКОИКОНОМИЧЕСКА ОЦЕНКА НА ХИРУРГИЧНОТО И ЕНДОВАСКУЛАРНОТО ЛЕЧЕНИЕ НА МОЗЪЧНИ АНЕВРИЗМИ

АВТОРЕФЕРАТ

**НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ
НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“**

**НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:
ПРОФ. ЗЛАТКА ДИМИТРОВА ДИМИТРОВА, ДФН
НАУЧЕН КОНСУЛТАНТ:
ДОЦ. ЕКАТЕРИНА ГЕОРГИЕВА ПЕТКОВА, ДМ**

СОФИЯ, 2016

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ

ФАКУЛТЕТ ПО ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ

КАТЕДРА „ЗДРАВНА ПОЛИТИКА И МЕНИДЖМЪНТ“

Д-Р ВАНЯ БОЖИДАРОВА ГЕОРГИЕВА

ФАРМАКОИКОНОМИЧЕСКА ОЦЕНКА НА ХИРУРГИЧНОТО И ЕНДОВАСКУЛАРНОТО ЛЕЧЕНИЕ НА МОЗЪЧНИ АНЕВРИЗМИ

АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“

ОБЛАСТ НА ВИСШЕ ОБРАЗОВАНИЕ: 7. ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ И СПОРТ

ПРОФЕСИОНАЛНО НАПРАВЛЕНИЕ: 7.4 ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ

**НАУЧНА СПЕЦИАЛНОСТ „СОЦИАЛНА МЕДИЦИНА И ОРГАНИЗАЦИЯ НА
ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО И ФАРМАЦИЯТА“**

Научен ръководител:

ПРОФ. ЗЛАТКА ДИМИТРОВА ДИМИТРОВА, ДФН

Научен консултант:

ДОЦ. ЕКАТЕРИНА ГЕОРГИЕВА ПЕТКОВА, ДМ

РЕЦЕНЗЕНТИ:

ПРОФ. Д-Р ЦЕКОМИР ВЛАЙКОВ ВОДЕНИЧАРОВ, ДМН

ПРОФ. Д-Р ВЕСЕЛИН БОРИСОВ ВАСИЛЕВ, ДМН

СОФИЯ, 2016

Дисертационният труд съдържа общо 174 страници, онагледен е с 29 фигури, 65 таблици, и 6 приложения.

Библиографският списък включва 346 източника, от които 19 на кирилица и 327 на латиница.

Дисертационният труд е одобрен и насочен за защита от разширен катедрен съвет на Катедра “Здравна политика и мениджмънт”

Научно жури:

Проф. Д-р Цекомир Влайков Воденичаров, дмн

Проф. Д-р Златица Георгиева Петрова, дм

Проф. Златка Димитрова Димитрова, дфн

Проф. Д-р Веселин Борисов Василев, дмн

Доц. Д-р Недялка Илиева Кръстева, дм

Резервни членове:

Проф. Магдалена Банчева Александрова, дм

Доц. Екатерина Георгиева Петкова, дм

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 08 ноември 2016 г. във Факултета по обществено здраве, ул. „Бяло море” №8, София.

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на Медицински университет – София.

СЪДЪРЖАНИЕ

I. ВЪВЕДЕНИЕ.....	5
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	6
III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....	7
IV. РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ.....	10
V. ОБСЪЖДАНЕ:	62
VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	69
VII. ИЗВОДИ.....	70
VIII. САМООЦЕНКА НА ПРИНОСИТЕ В ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	71
IX. СПИСЪК НА НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	73
X. СПИСЪК НА НАУЧНИТЕ СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	73

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АДХ – антидиуретичен хормон

АР- атрибутивен риск

БЛС – български лекарски съюз

ВСА – вътрешна сънна артерия

ВСА* – вътрешна сънна артерия над кавернозния сегмент

ДСА – дигитална субтракционна ангиография

ЕВЛ- ендоваскуларно лечение

ЕЕГ- електроенцефалограма

ЕКГ- електрокардиограма

ЕРХП- ендоскопска ретроградна холангио-панкреатография

ЗСА- задна съединителна артерия

КГА- кръвно-газов анализ

КТ – компютърна томография

КТА – компютъртомографска ангиография

МДКТА – мултидетекторна 3-Д компютъртомографска ангиография

МА – мозъчни аневризми

МР – магнитен резонанс
МРА – магнитнорезонансна ангиография
МРТ – магнитно-резонансна томография
МРХ- магнитно-резонансна холангиография
НЗОК- национална здравноосигурителна каса
НСПВС - нестероидни противовъзпалителни средства
ОР- относителен риск
ПМА – предна мозъчна артерия
ПСА - предна съединителна артерия
САК – субарахноиден кръвоизлив
САХ – субарахноидна хеморагия
СМА - средна мозъчна артерия
СМРД – синдром на менингорадикуларно дразнене
ССАХ – спонтанна субарахноидна хеморагия
GOS - Glasgow Outcome Scale
H&H – Hunt&Hess
ICER- Incremental cost-effectiveness ratio
ISAT –International Subarachnoid Aneurysm Trial
ISUIA -International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms
NIS -Nationwide Inpatient Sample
QALYs - quality-adjusted life year
WFNS- World Federation of Neurosurgical Societies Scale

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Аневризмалната спонтанна субарахноидна хеморагия (САХ) е мозъчно съдово заболяване, което се нарежда сред водещите причини за инвалидност и морталитет при сравнително млади хора в работоспособна възраст, с проява на първия инцидент средно на 55 години и по-висок 1.6 пъти риск при жените. В 80% от случаите се дължи на руптура на мозъчната аневризма. Лечението на руптуриралите мозъчни аневризми е задължително поради подчертано високия риск от повторно кървене, свързан с още по-висока инвалидност и фатален изход.

Епидемиологията и ефективността от различните терапевтични процедури след аневризмална САХ са обект на значителен брой литературни съобщения, които представят съответните демографски характеристики, рискови фактори и възможностите на съществуващите до момента терапевтични алтернативи. Лечението на мозъчните аневризми включва: микрохирургично клипсиране, емболизация с метални спирали, поставяне на стентове, стент-асистирано въвеждане на спирали и течни емболизиращи субстанции. Правилният терапевтичен подход значително редуцира морбидитета и морталитета от аневризмалния САХ, вследствие на което през последните години се повиши интересът към диагностициране и лечение на мозъчните аневризми преди настъпване на фатален кръвоизлив (асимптоматични неруптурирани мозъчни аневризми). Трите най-широко използвани методи за диагностика на мозъчни аневризми са: дигитална субтракционна ангиография (ДСА), магнитно-резонансна ангиография (МРА) и спирална (мултидетекторна) компютъртомографска ангиография.

Терапията при аневризмална САХ се свързва със значителни разходи на здравни ресурси, които са основа за изготвянето на здравноикономически оценки, оказващи важно значение при проучване влиянието на заболяването върху годишния здравен бюджет. Нещо повече, фокусът на съществуващите проучвания за сравняване ефективността и разходите на основните терапевтични методи на лечение при аневризмална САХ- хирургични и ендоваскуларни, не засяга клиничния избор, при който пациентите биват подбрани на базата на критерии като възраст, анатомия на аневризмата, съпътстващ ко-морбидитет и др. От друга страна липсва фармакоикономическа оценка за хирургичното и ендоваскуларното лечение на мозъчни аневризми в България. Потребностите на болните с мозъчни аневризми и грижата за болестта имат своите финансови измерения, като част от разходите са на здравните институции. Според световната статистика от заболяването страдат 11 на всеки 100

000 души, т.е. у нас подобна диагноза получават средно около 300 пациенти годишно. Гореизложеното, както и редица други фактори, категорично сочат, че икономическата оценка при диагностика и лечение на мозъчните аневризми е перспективно направление да се идентифицират, измерят, оценят и сравнят разходите и резултатите при разглежданите алтернативи. Остойносттаването им ще допринесе за повишаване качеството на предоставяните здравни услуги. Здравноикономическите оценки предполагат и изготвяне на ефективни скринингови програми за интракраниални (мозъчни) аневризми, например провеждане на магнитнорезонансна ангиография при роднини на пациенти, преживели аневризмална САХ.

Настоящият дисертационен труд извършва фармакоикономическа оценка, сравняваща ефективността и разходите между хирургичната и ендоваскуларната терапия при лечение на аневризмална САХ у нас, с цел да се отговори на въпроса дали разходите за този вид терапевтични процедури са оправдани.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛ

Основна **цел** на настоящия дисертационен труд е проучване на здравноикономичните аспекти на хирургичното и ендоваскуларно лечение на мозъчните аневризми в България и извършване на фармакоикономическа оценка.

ЗАДАЧИ

- 1.** Да се извърши проучване на литературните източници относно тенденциите на лечение и разходите за лечение на мозъчните аневризми в чужбина за десетгодишен период (след 1998 година).
- 2.** Да се проучат литературни източници, отразяващи преживяемостта и изхода от хирургично и ендоваскуларно лечение на пациенти с мозъчни аневризми в България.
- 3.** Да се проучи изхода от хирургично лечение на пациенти с мозъчни аневризми в УМБАЛ „Софиямед” за периода януари 2013 – май 2016 година.
- 4.** Да се проучат нормативните уредби за разходите на Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) за болнично лечение на пациенти с аневризмална САХ по клинични пътеки, както и разходите за специфични консумативи, заплащани от НЗОК.

5. Да се изчисли средния разход за хирургично и ендоваскуларно лечение на мозъчни аневризми в България.

6. Да се извърши фармакоикономическа оценка чрез прилагане на фармакоикономическите анализи „разходи- ефективност” и „разходи- полезност”.

7. Да се проведе анализ на чувствителността.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Обекти на наблюдение (материал)

1. Извадки от болнични епизодични статистики за следните страни: САЩ, Великобритания и Германия за десетгодишен период след 1998 година.

2. Рандомизирани контролни проучвания, съпоставящи хирургичното и ендоваскуларно лечение при руптурирани мозъчни аневризми.

3. Нерандомизирани клинични проучвания върху неруптурирани мозъчни аневризми за 10- годишен период (след 2000-та година).

4. Фармакоикономически проучвания на хирургичното и ендоваскуларно лечение на мозъчни аневризми за различни страни за десетгодишен период (2002- 2012 год.)

5. Клинични проучвания и съобщения, отразяващи изхода след хирургично и ендоваскуларно лечение на пациенти с мозъчни аневризми в България.

6. Пациенти с мозъчни аневризми, които са оперирани в УМБАЛ “Софиямед ” за период от 3,5 година (януари 2013 - май 2016 година).

7. Нормативни уредби за разходите на Националната здравно-осигурителна каса (НЗОК) за болнично лечение (вкл. консумативи) на пациенти с аневризмална САХ по клинични пътеки.

Признаци на наблюдение и период на проучване

1. Изход и преки медицински разходи на ендоваскуларното и хирургично лечение на мозъчни аневризми, сравняващи двете алтернативни терапии по литературни данни

2. Наблюдение и анализ на:

- епидемиологичните фактори, свързани с наличие на мозъчни аневризми;
- хода на заболяването;

- клинично- терапевтичните резултати при пациентите след хирургично и ендоваскуларно лечение;
- преките медицински разходи за хирургично и ендоваскуларно лечение на пациенти с мозъчни аневризми според публичните разходи на НЗОК за болнично лечение на пациенти с аневризмална САХ по клинични пътеки (стойност на клинични пътеки и консумативи).

Методи

Поради специфичността на характера на проучването: строго насочено към пациенти с конкретна патология /мозъчни аневризми/, за изпълнение на поставените задачи са използвани следните методи:

1. Проучвания на литературата – Включват проучвания върху тенденциите на лечение на пациенти с мозъчните аневризми през последното десетилетие, както и разходите за хирургично и ендоваскуларно лечение на мозъчните аневризми в чужбина.

2. Ретроспективни проучвания на базата на статистическите методи – те се опират на изучаването на медицинската документация на вече преминалите през лечение болни с мозъчни аневризми. Основно използван метод е този на **ретроспективния клинично-статистически анализ**.

3. Аналитичен епидемиологичен метод е използван основно за установяване факторите на външната и вътрешна среда, засилващи разпространението на заболяването при обследване на пациентите с мозъчна аневризмална патология /т. нар. рискови фактори/. Значимостта на прилагането на този метод се свързва с необходимостта от изграждане на профилактични програми за ограничаване на рисковите фактори, отговорни за развитието на тази съдова патология.

4. Сравнителен анализ като метод е използван основно при съпоставка на резултатите от изхода и разходите след ендоваскуларно и хирургично лечение на мозъчни аневризми.

5. От социологичните методи е използван основно **метода на наблюдение**. Предимствата на метода на наблюдение е, че позволява проучване на хода и динамиката на заболяването, а недостатъците се свързват с възможностите за субективизъм от страна на наблюдаващия и от страна на самия обект на наблюдение.

6. Фармакоикономически методи: „разходи- ефективност” и „разходи- полезност” и Модели: „Дърво на решенията”.

7. Статистически методи: тестове за определяне на статистическа значимост при съпоставяне на изхода и разходите след хирургично и ендоваскуларно лечение на мозъчни аневризми: **тест на Fisher** (Fisher`s exact test, 1922), **методът χ^2** (interactive chi-square test - Karl Pearson, 1900; Preacher, K. J., 2001), **корелационни коефициенти за определяне на зависимост между две променливи величини: параметрични** (Pesrson R, Stigler, Stephen M., 1989) **и непараметрични** (ANOVA, T-тест).

Наличие на статистическа значимост определяме при стойност на $p \leq 0.05$; при стойност на $p > 0.05$ липсва статистически значима разлика.

Тълкуването на корелационните коефициенти е както следва:

- ✚ (-) 1 – пълна негативна корелация;
- ✚ от (-)0.99 до (-) 0.5 – силна негативна корелация;
- ✚ от (-) 0.49 до 0 – слаба негативна корелация;
- ✚ 0 – няма корелация;
- ✚ от 0 до 0.49 – слаба позитивна корелация;
- ✚ от 0.5 до 0.99 – силна позитивна корелация.
- ✚ 1 – пълна позитивна корелация.

8. Освен това за отразяване на резултатите е използван **табличен и графичен анализ.**

Източници и инструментариум на събиране на информацията

Използвани източници за настоящите проучвания са:

1. Официално публикувани сайтове за болничната статистика на Великобритания, САЩ и Германия.
2. Официално публикувани резултати от рандомизирани и неконтролирани клинични проучвания върху мозъчни аневризми за периода след 1998 год.
3. Официално публикувани резултати върху изхода след хирургично и ендоваскуларно лечение на пациенти с мозъчни аневризми в България.
4. Информацията от историите на заболяванията, оперативните протоколи, образната диагностика (компютърни томографии, конвенционални артериографии, 64 - срезови тридименсионални КТ ангиографии) от УМБАЛ “Софиямед” за периода януари 2013 – май 2016 година.
5. Нормативни уредби за разходите на НЗОК за болнично лечение на пациенти с аневризмална САХ по клинични пътеки (разходи по стойността на клиничните пътеки и консумативи).

IV. РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

IV.1. ПРОУЧВАНЕ НА ТЕНДЕНЦИИТЕ НА ЛЕЧЕНИЕ ПРИ МОЗЪЧНИ АНЕВРИЗМИ В ЧУЖБИНА

Ендоваскуларните спирали и системи за емболизация на мозъчни аневризми, които са получили одобрение в повечето развити страни са много по брой и видове.

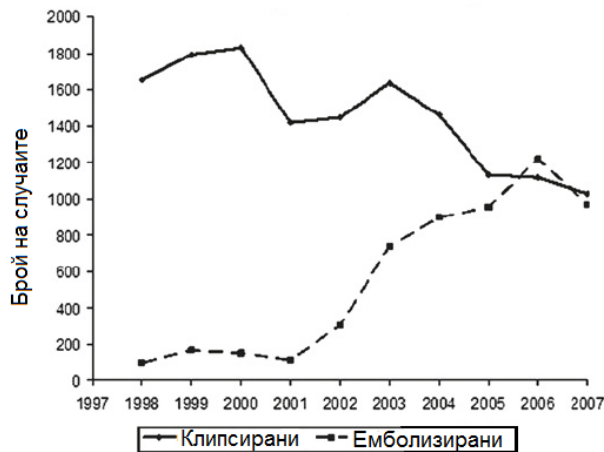
Информацията от Европа и САЩ сочи нарастващата роля на ендоваскуларните емболизационни процедури при лечение на мозъчните аневризми. Клиничните наблюдения в тези страни показват, че руптуриралите мозъчни аневризми трябва своевременно да бъдат изолирани от мозъчното кръвообращение, за да се предотврати повторен кръвоизлив. Поради това, политиката на развитите страни налага своевременно лечение на пациенти със ССАХ в районните лечебни заведения. Транспортирането на подобни пациенти до отдалечените болнични центрове и всяко забавяне на хоспитализацията се отразява негативно върху клиничния изход.

В голяма част от центровете при наличие на развита интервенционална неврохирургия с възможност за прилагане на техниките за емболизация до 40-50% от интракраниалните аневризми биват емболизирани. От 1990 година насам ендоваскуларните процедури за лечение на мозъчни аневризми се прилагат все по-често. Например във Великобритания през 1998 година 30% от интракраниалните аневризми са били емболизирани, а през 2003 година емболизираните аневризми са достигнали 44%.. В следващите години делът на емболизациите придължава да нараства (таблица 1).

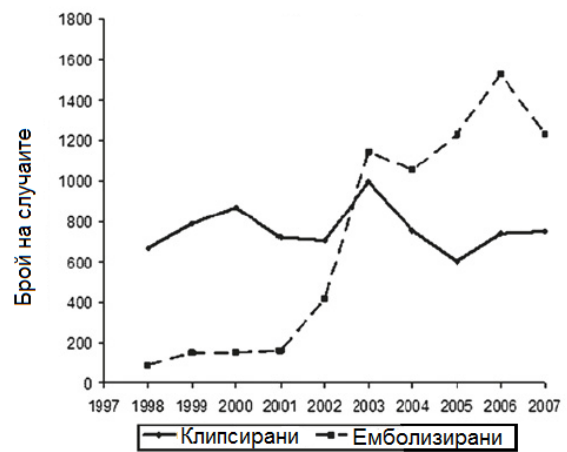
Таблица 1. Интервенции върху мозъчни аневризми по брой и вид за периода 2006-2013 година във Великобритания (HES – Hospital Episode Statistics)

Година	Хирургични интервенции	Ендоваскуларни емболизиращи интервенции		
		Койлинг	Стент и балон асистиращи емболизации	Течни емболизиращи субстанции
2006-2007	881	1147	150	42
2007-2008	674	1790	339	26
2008-2009	605	1807	399	28
2009-2010	606	1902	514	29
2010-2011	600	1847	508	30
2011-2012	589	1899	598	84
2012-2013	484	1889	721	110

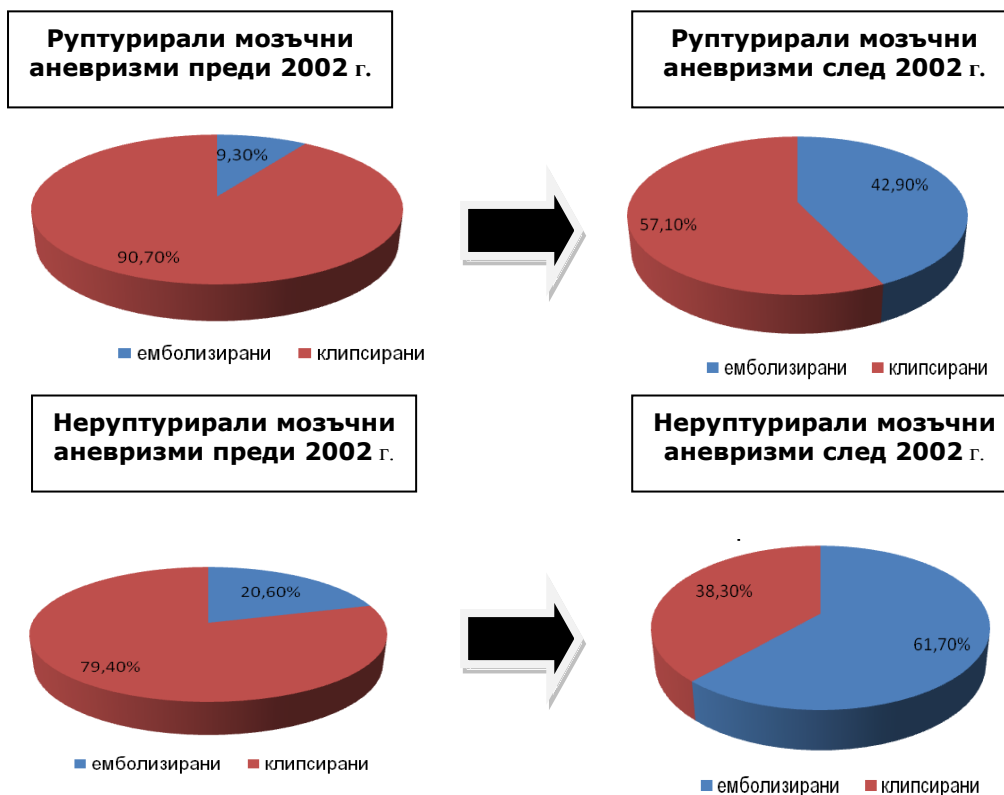
Анализите в САЩ, обобщени от NIS (Nationwide Inpatient Sample) за периода от 1998 до 2007 година за над 1000 болници отразяват промяната в тенденциите за лечение на мозъчните аневризми с увеличаване приложението на ендоваскуларните процедури (фигура 1 и фигура 2).



Фигура 1. Тенденции в лечението при руптурирани мозъчни аневризми в САЩ за периода 1998-2007 г. по данни на NIS (Nationwide Inpatient Sample)



Фигура 2. Тенденции в лечението при неруптурирани мозъчни аневризми в САЩ за периода 1998-2007г. по данни NIS (Nationwide Inpatient Sample)



Фигура 3. Промяна в терапевтичното поведение спрямо руптурирани и неруптурирани мозъчни аневризми в САЩ след публикуване на данните от голямото международно проучване (International Subarachnoid Aneurysm Trail) върху мозъчни аневризми през 2002 година.

Въпреки, че броят на руптуриралите аневризми, които биват лекувани годишно в САЩ се задържа почти постоянен за периода 1998-2007 година, за същия период броят на лекуваните неруптурирала мозъчни аневризми значително е нараснал - почти двойно. Ендоваскуларното лечение при неруптуриралите мозъчни аневризми е било предпочитано в периода след 2002 г. (фигура 3).

Отчита се увеличение на емболизационните процедури както за руптурирала, така и за неруптурирала мозъчни аневризми (фигура 3).

Подобни са наблюденията и в развитите европейски държави. Например, в Германия (Медицински университет в Есен) за периода от юли 1997 година до декември 2000 година са били емболизирани 164 руптурирала аневризми и 82 неруптурирала. За същия период са били оперирани 169 руптурирала мозъчни аневризми. За периода от септември 2008 година до декември 2010 година в същия университет са третирани (оперирани или емболизирани) 492 мозъчни аневризми, от тях 138 са руптурирала и останалите 354 не са руптурирала. За този период 41.1% от пациентите са били лекувани хирургично и 58.2% с интервенционални емболизационни процедури.

Ендоваскуларно лечение (с поставяне на стент/койл в кръвоносния съд) на мозъчни аневризми се прилага за първи път у нас през февруари 2007 година от специалисти на ВМА. До края на 2013 година във ВМА са проведени 380 емболизации на мозъчни аневризми. При 5-7% са наблюдавани усложнения, включително и смърт, при двама пациенти.

През март 2010 година ендоваскуларното лечение е въведено и в МБАЛ „Токуда”, като до ноември на 2012 година са извършени около 47 емболизации за мозъчни аневризми.

В останалите лечебни заведения емболизациите за лечение на мозъчни аневризми предстои да бъдат въведени. От 2011 година на територията на УМБАЛ „Св. Иван Рилски”-София заработва съвременен бипланарен ангиограф и относителният дял на интервенционалните неврорадиологични методи нараства.

Според световната статистика от заболяването страдат 11 на всеки 100 000 души, т.е. у нас подобна диагноза получават средно около 300 пациенти годишно. От направеното проучване могат да се направят следните **ИЗВОДИ**:

1.Благодарение на новите технологии през последните 20-30 години специално в неврохирургията се извърши огромен успех с въвеждането на ендоваскуларното лечение на мозъчно-съдови заболявания и в частност – мозъчни аневризми.

2. Ендоваскуларното лечение на мозъчни аневризми се налага като съвременно интервенционално лечение, но у нас все още се прилага значително по-ограничено.

3. Здравеопазването в момент на финансов недостиг в България неизбежно се отразява върху достъпността за прилагане на ендоваскуларно лечение на мозъчни аневризми.

IV.1.1. Съпоставка на изхода и ефективността от ендоваскуларното и хирургично лечение на мозъчни аневризми въз основа на големи клинични проучвания

Рандомизирани контролни проучвания при руптурирвали мозъчни аневризми

Въпреки големият брой проучвания върху ендоваскуларното и хирургичното лечение на руптуриралите мозъчни аневризми, към момента са известни само две рандомизирани проспективни проучвания, сравняващи двете алтернативни интервенции при руптуриралите мозъчни аневризми.

Първото проучване е на Koivisto et al. (2002) в източна Финландия и обхваща периода 1999-2000 година. То е рандомизирано уницентрично проспективно проучване, сравняващо ендоваскуларното и хирургично лечение на руптуриралите мозъчни аневризми. Обхваща 109 пациенти с данни за аневризмална субарахноидна хеморагия, еднакво подходящи за ендоваскуларно и хирургично лечение.

Второто проучване (Molyneux et al., 2005) е мултицентрово рандомизирано проучване в Европа, известно като ISAT (International Subarachnoid Aneurysm Trail). Обхваща периода между 1994 и 2002 година. Включва 2 143 пациенти. И при двете проучвания липсва сигнификантна разлика в ранната смъртност между хирургичното и ендоваскуларно лечение на руптуриралите мозъчни аневризми. Резултатите от дългосрочното проследяване на пациентите от проучването ISAT са публикувани в The Lancet Neurology през 2009 година.

На таблица 2 в обобщен вид са представени резултати от двете рандомизирани контролни проучвания по (по Koivisto et al., 2002 и Molyneux et al., 2005) върху изхода и ефикасността от хирургично и ендоваскуларно лечение на руптурирвали мозъчни аневризми.

Ранната смъртност и при двете рандомизирани контролни проучвания е висока при хирургично лекуваните пациенти- 3.5% в серията на Koivisto et al. (2002) и 7.9% в серията на Molyneux et al. (2005), в сравнение с ендоваскуларно лекуваните- 1.9% в серията на Koivisto et al. (2002) и 7.0% в серията на Molyneux et al. (2005). Въпреки това разликата не е приета за статистически значима.

В серията на Molyneux et al. (2005) **ре-блйдингът** след първата емболизационна процедура е 1.9% и е два пъти по-висок в сравнение с този след хирургично клипсиране. Koivisto et al. (2002) докладва за един смъртен случай от ре-блйдинг до 30 ден след ендоваскуларна процедура. След неврохирургично клипсиране няма случай на ре-блйдинг до 30 ден. След първата година авторът няма случай на ре-блйдинг и за двете групи.

Таблица 2. Изход и ефективност на ендоваскуларното и неврохирургично лечение на руптурирали мозъчни аневризми

Изход и ефикасност	Ендоваскуларно лечение	Неврохирургично лечение
<i>Морталитет до 30 ден</i>		
Koivisto et al. (2002)	1/52 (1,9%)	2/57 (3.5%)
<i>Морталитет до 2 месец</i>		
Molyneux et al. (2005)	75/1065 (7.0%)	84/1063 (7.9%)
<i>Ре-блйдинг след първата процедура до 30 ден</i>		
Molyneux et al. (2005)	20/1073 (1.9%)	8/1070 (0.8%)
<i>Ре-блйдинг след 30 ден до първата година</i>		
Molyneux et al. (2005)	8/1073 (0.8%)	3/1070 (0.3%)
<i>Ре-блйдинг след първата година</i>		
Koivisto et al. (2002)	0/45 (0.0%)	0/48 (0.0%)
Molyneux et al. (2005)	7/1073 (0.7%)	2/1070 (0.2%)
<i>Епилептични припадъци след процедурата</i>		
Molyneux et al. (2005)	57/1073 (5.3%)	101/1070 (9.4%)
<i>Повторна интервенция върху кръвялата аневризма до 30 ден</i>		
Molyneux et al. (2005)	81/1073 (7.5%)	28/1070 (2.6%)
<i>Повторна интервенция върху кръвялата аневризма до 1 година</i>		
Koivisto et al. (2002)	12/45 (27%)	3/48 (6.3%)

Епилептични припадъци и синдроми са наблюдавани значително по-често при хирургично лекуваните пациенти (9.4%) в сравнение с ендоваскуларно лекуваните (5.3%). Останалите усложнения след двете алтернативни интервенции за изолиране на мозъчните аневризми в рандомизираното проучване на Koivisto et al. (2002) са както следва:

⇒ **В ендоваскуларната група:** три случая на перфорация на аневризмата, два случая на миграция на емболизиращите спирали, един случай на запушване на хранещ съд, един случай на интрапаренхимен кръвоизлив, един случай на преходно нарушение в мозъчното кръвообращение, три случая на хидроцефалия;

⇒ **В хирургичната група:** три случая на интраоперативна руптура на мозъчната аневризма, един случай на абсцес в челния дял, единадесет случая на хидроцефалия. Случаите на следпроцедурна хидроцефалия са сигнификантно повече ($p=0.045$) сред хирургичната група (19%) в сравнение с ендоваскуларната група (3%).

В проучването на Molyneux et al. (2005) до тридесетия ден след първата ендоваскуларна процедура, при 7.5% се е наложило повторно лечение (хирургично или ендоваскуларно). За същия период в хирургичната група 2.6% от болните са се нуждаели от повторно лечение (хирургично или ендоваскуларно). В проучването на Koivisto et al. (2002), 27% от болните в ендоваскуларната група са лекувани повторно през първата година след ендоваскуларната процедура. В хирургичната група значително по-малко пациенти (6.3%) са преминали повторно ендоваскуларно или хирургично лечение.

Изходът от лечението в проучването на Koivisto et al. (2002), оценен по Glasgow Outcome Scale (GOS) не показва значима разлика за ендоваскуларната и хирургичната групи както на третия месец ($p=0.36$), така и на дванадесетия месец ($p=0.319$) – таблица 3.

Molyneux et al. (2005) използват модифицирана скала на Rankin (Modified Rankin Scale - MRS) за оценка на клиничния изход съответно на втория и дванадесетия месец от неврохирургичната или ендоваскуларната интервенция. До края на първата година 250 от 1 063 пациенти (23.5%), лекувани с ендоваскуларна интервенция за кървяла мозъчна аневризма, са починали или са напълно зависими от чужда помощ (MRS 3-6). За същия период 326 от 1 055 пациенти (30.9%), лекувани хирургично за кървяла мозъчна аневризма, са починали или са останали зависими от чужда помощ. Тази разлика в изхода е приета като абсолютен риск на редукция – 7.4% ($p=0.0019$). Относителният риск на редукция е от порядъка на 23.9% (95% CI: 12.4 to 33.9) – таблица 3.

Пациентите, лекувани с ендоваскуларна емболизация са с по-добро функционално възстановяване в сравнение с тези, лекувани хирургично.

Таблица 3 Изход на пациентите след ендovasкуларно (емболизация) или неврохирургично лечение на руптурирани мозъчни аневризми.

Изход	Емболизация	Неврохирургия	p-value
GOS на третия месец (Koivisto et al. 2002)			
GOS 4-5 (добър)	42/52 (80.8%)	45/57 (78.9%)	0.36
GOS 2-3 (лош)	4/52 (7.7%)	6/57 (10.5%)	
GOS 1 (смърт)	6/52 (11.5%)	6/57 (10.5%)	
GOS на дванадесетия месец (Koivisto et al. 2002)			
GOS 5 (добро възстановяване)	40/52 (76.9%)	38/57 (66.7%)	0.319
GOS 4 (умерена инвалидност)	1/52 (1.9%)	5/57 (8.8%)	
GOS 3 (тежка инвалидност)	3/52 (5.8%)	4/57 (7.0%)	
GOS 2 (вегитативен статус)	1/52 (1.9%)	1/57 (1.8%)	
GOS 1 (смърт)	7/52 (13.5%)	9/57 (15.8%)	
MRS на втория месец (Molyneux et al. 2005)			
0 (без клинични симптоми)	203/1065 (19.1%)	144/1063 (13.6%)	Няма данни
1 (леки клинични симптоми)	310/1065 (29.1%)	273/1063 (25.7%)	
2 (известни ограничения в рутинните дейности)	274/1065 (25.7%)	254/1063 (23.8%)	
3 (значимо ограничение в рутинните дейности)	107/1065 (10.1%)	189/1063 (17.8%)	
4 (частично зависим от чужда помощ)	34/1065 (3.2%)	46/1063 (4.3%)	
5 (напълно зависим от чужда помощ)	62/1065 (5.8%)	73/1063 (6.9%)	
6 (смърт)	75/1065 (7.0%)	84/1063 (7.9%)	
MRS на дванадесетия месец (Molyneux et al. 2005)			
0 (без клинични симптоми)	260/1063 (24.5%)	187/1055 (17.7%)	Няма данни
1 (леки клинични симптоми)	301/1063 (28.3%)	292/1055 (27.7%)	
2 (известни ограничения в рутинните дейности)	252/1063 (23.7%)	250/1055 (23.7%)	
3 (значимо ограничение в рутинните дейности)	107/1063 (10.1%)	141/1055 (13.4%)	0.0019
4 (частично зависим от чужда помощ)	30/1063 (2.8%)	42/1055 (4.0%)	
5 (напълно зависим от чужда помощ)	28/1063 (2.6%)	38/1055 (3.6%)	
6 (смърт)	85/1063 (8.0%)	105/1055 (9.9%)	

Степента на аневризмална оклузия, оценена с постоперативни ангиографски изследвания, в проучването на Koivisto et al. (2002) дава значително предимство на хирургичното лечение пред ендovasкуларната емболизация ($p=0.0015$) – таблица 4. През първата година обаче няма статистически значима разлика в степента на аневризмална оклузия в двете групи – неврохирургична и ендovasкуларна. В проучването на Molyneux et al. (2005) не са осъществявани следоперативни ангиографии при всички пациенти. Ангиография е провеждана в случаите, при които е имало

съмнение относно изолирането на аневризмата от мозъчното кръвообращение. Независимо от това, при неврохирургичната група процентът на пълно изолираните руптурирали аневризми е значителна по-висок (82.2%) в сравнение с процентът на пълно изолираните руптурирали аневризми в ендovasкулярната група (66.2%).

Таблица 4. Ангиографски изход след ендovasкулярно и неврохирургично изолиране на руптурирали мозъчни аневризми

Степен на аневризмална оклузия	Ендovasкулярно лечение	Неврохирургично лечение	p value
Степен на оклузия непосредствено след процедурата Koivisto et al. 2002			
Пълна оклузия	26/52 (50%)	42/57 (74%)	p=0.0015
Изпълване в шийката	18/52 (35%)	9/57 (16%)	
Изпълване във фундуса	3/52 (6%)	5/57 (9%)	
Липса на оклузия	5/52 (10%)	1/57 (2%)	
Степен на оклузия на 12 месец след процедурата Koivisto et al. 2002			
Пълна оклузия	40/52 (77%)	49/57 (86%)	p=0.41
Изпълване в шийката	10/52 (19%)	7/57 (12%)	
Изпълване във фундуса	2/52 (4%)	0/57 (0%)	
Липса на оклузия	0/52 (0%)	1/57 (2%)	
Степен на оклузия на 12 месец след процедурата Molyneux et al. 2005			
Пълна оклузия	584/881 (66%)	370/450 (82%)	Няма данни
Частична оклузия	228/881 (26%)	55/450 (12%)	
Липса на оклузия	69/881 (8%)	25/450 (6%)	

Клинични проучвания върху неруптурирали мозъчни аневризми

През последното десетилетие интересът към поведението спрямо неруптуриралите мозъчни аневризми нараства, и една от причините за това е тяхното по-често диагностициране, свързано с развитието на нови неинвазивни диагностични методи като МДКТ-ангиография и МР-ангиография. Терапевтичното поведение спрямо неруптуриралите мозъчни аневризми е все още доста противоречиво. Липсват публикувани рандомизирани контролни клинични проучвания, съпоставящи естествената еволюция на неруптуриралите аневризми със съвременното им лечение (хирургично или ендovasкулярно). Няма и рандомизирани проучвания, които съпоставят изхода от ендovasкулярното и хирургичното лечение на неруптуриралите мозъчни аневризми. В процес на изготвяне са рандомизирани проучвания, които да отговорят на въпроса дали активното лечение на неруптуриралите мозъчни аневризми подобрява изхода при пациентите.

Най-голямото проучване върху неруптуриралите мозъчни аневризми, което е в процес на изготвяне, е TEAM (Trail on Endovascular Aneurysm Management). Представява международно рандомизирано мултицентрово контролирано проучване, съпоставящо ендоваскуларното лечение и консервативното поведение при неруптурирала мозъчни аневризми. Проучването е предвидено да включва вероятността за настъпване на хеморагичен инцидент, морталитета и морбидитета при ендоваскуларно емболизиране и консервативно проследяване, морфологична характеристика на аневризмите, клиничен изход и качество на живот. Проучването се провежда в 60 международни центъра и обхваща около 2000 пациенти, равномерно разпределени в две групи. Продължителността му е от порядъка на 14 години и включва 10 години период на проследяване.

Резултатите, свързани с **перипроцедурната смъртност** от известните нерандомизирани клинични проучвания върху ендоваскуларното и хирургично лечение на неруптуриралите мозъчни аневризми, са съпоставими. Морталитетът след ендоваскуларно лечение на неруптурирала мозъчни аневризми варира от 0% до 3%. Морталитетът след неврохирургично лечение на неруптурирала мозъчни аневризми варира от 0% до 4%. На таблица 5 са обобщени шест такива проучвания.

Таблица 5. Ефикасност и изход след ендоваскуларно и неврохирургично лечение на пациенти с неруптурирала мозъчни аневризми

Изход	Ендоваскуларно лечение	Неврохирургично лечение
Периоперативен морталитет		
Sano <i>et al.</i> 2000	1/33 (3%)	1/95 (1%)
Singh <i>et al.</i> 2002	1/62 (2%)	3/68 (4%)
Manabe <i>et al.</i> 2004	0/15 (0%)	0/75 (0%)
Regli <i>et al.</i> 2002	0/14 (0%)	0/60 (0%)
Porter <i>et al.</i> 2001	0/55 (0%)	1/122 (<1%)
Gruber <i>et al.</i> 1999c	0/10 (0%)	1/5 (-)
Интраоперативна руптура		
Singh <i>et al.</i> 2002	4/62 (6%)	4/68 (4%)
Исхемичен инфаркт		
Brilstra <i>et al.</i> 2004	1/19 (5%)	5/32 (16%)
Vindlacheruvu <i>et al.</i> 2003	1/26 (4%)	5/29 (17%)
Епилептични припадъци		
Singh <i>et al.</i> 2002	0/62 (0%)	2/68 (3%)

Интраоперативната руптура в едно от проучванията, проведено от Singh *et al.* (2002), е била наблюдавана при 6% от случаите в ендоваскуларната група и при 4% от

случаите в неврохирургичната група. Някои **усложнения**, като исхемичен инфаркт и епилептични припадъци, са наблюдавани значително по-често след неврохирургично изолиране на неруптурирани мозъчни аневризми в сравнение с ендоваскуларна емболизация. Резултатите от проучванията са обобщени в таблици 5 и 6.

Таблица 6. Ангиографски изход след ендоваскуларно и неврохирургично изолиране на неруптурирани мозъчни аневризми

Степен на аневризмална оклузия	Ендоваскуларно лечение		Неврохирургично лечение	
	Пълна	Частична	Пълна	Частична
<i>Iihara et al. 2003a</i>	51/77 (66%)	26/77 (34%)	25/35 (71%)	10/35 (29%)
<i>Kai et al. 2001</i>	4/4 (100%)	0/4 (0%)	5/5 (100%)	0/5 (0%)
<i>Linskey et al. 1991</i>	9/11 (82%)	2/11 (18%)	6/6 (100%)	0/6 (0%)

Изходът от лечението на неруптурираните мозъчни аневризми в проучванията направени от Singh et al. (2002), е оценен по скалата на Rankin. Проучването показва, че 92% от пациентите в ендоваскуларната група са запазили същата степен по Rankin скалата, както преди интервенцията. За сравнение, 59% от пациентите в неврохирургичната група не са имали промяна в степента на Rankin скалата след оперативното лечение. Изменението в скората по Rankin скалата при изписване е значително по-изразено в неврохирургичната група в сравнение с ендоваскуларната ($p < 0.0001$). Съобщават за значително по-неблагоприятен изход при неврохирургично лекуваните пациенти.

IV.1.2. Проучване на разходите за ендоваскуларно и хирургично лечение на мозъчни аневризми от литературни източници

Bairstow et al. (2002) проучват разходите за ендоваскуларно и хирургично лечение на руптурирани мозъчни аневризми, използвайки извадка от пациенти, включени в международно рандомизирано контролно проучване (ISAT). Разходите включват директните разходи за интервенцията (хирургична или ендоваскуларна), както и постинтервенционалните разходи (пролежаването в реанимация, в неврохирургично, неврологично и/или рехабилитационно отделение). Анализът показва, че разходите за ендоваскуларно лечение на руптурирани мозъчни аневризми са по-големи, което е свързано с по-високата себестойност на консумативите за

ендоваскуларно лечение. Тези разходи могат да бъдат компенсирани от по-ниските постинтервенционални разходи на ендоваскуларното лечение на руптуриралите мозъчни аневризми. Разходите са представени в австралийски парични единици (таблица 7).

Таблица 7. Разходи за ендоваскуларно и хирургично лечение на руптурирала мозъчни аневризми, включени в ISAT в австралийски долари

Разходи	Неврохирургично лечение (в AUD)	Ендоваскуларно лечение (в AUD)
Консумативи	1 034	4 351
Персонал	985	738
Общ разход за интервенцията	2 020	5 078
Реанимационни	10 068	11 327
В отделениято	4 476	2 984
Рехабилитационни	10 819	5 933
Общи постинтервенционални разходи	19 718	13 005

Koguchi et al. (2004) не намират сигнификантна разлика между разходите за хирургично и ендоваскуларно лечение на мозъчни аневризми (таблица 8). Maud A et al. (2009) проучват изхода и разходите за лечение на болни с руптурирала мозъчни аневризми, еднакво подходящи за хирургично и ендоваскуларно лечение. Разходите за ендоваскуларното лечение са по-големи, но изходът е по-благоприятен (таблица 8).

Таблица 8. Разходи за ендоваскуларно и хирургично лечение на мозъчни аневризми

Страна	Автор, Година	Среден разход за пациент		Аневризми Тип
		Неврохирургично лечение	Ендоваскуларно лечение	
Австралия	Bairstow (2002)	21 738 AUD	18 083 AUD	руптурирала
Япония	Koguchi (2004)	4 560 840 JPY	4 778 900 JPY	руптурирала
САЩ	Barker (2004)	21 800 \$	13 200 \$	неруптурирала
Южна Африка	Le Feuvre (2004)	44 104 ZAR	37 041 ZAR	руптурирала и неруптурирала
Швейцария	Halkes (2006)	8 865 €	10 370 €	неруптурирала
ISAT	Wolstenholme (2008)	20 176 £	18 436 £	руптурирала
САЩ	Maud (2009)	41 769 \$	45 493 \$	руптурирала
САЩ (NIS)	Brinjikji (2012)	23 574 \$	25 734 \$	неруптурирала без усложнения
		36 188 \$	40 502 \$	неруптурирала с усложнения
		68 165 \$	56 020 \$	неруптурирала със смъртени изход

Разходите за ендоваскуларно лечение на неруптурирани мозъчни аневризми са по-големи от хирургично лекуваните, като основна причина за това се посочва отново стойността на скъпоструващите ендоваскуларни устройства.

IV.2. ПРОУЧВАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ И ИЗХОДА СЛЕД ХИРУРГИЧНО И ЕНДОВАСКУЛАРНО ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С МОЗЪЧНИ АНЕВРИЗМИ В БЪЛГАРИЯ

IV.2.1. Демографска характеристика

Възрастовата характеристика на пациентите от известните за страната клинични проучвания и съобщения за хирургично и ендоваскуларно лечение на мозъчни аневризми показва преобладаване на пациентите в активна и работоспособна възраст. Приблизително половината от пациентите (55,4%) са на възраст между 40 и 60 години (Наков Вл., 2015).

Прави впечатление, че **възрастовия пик е между 5 до 10 години по-голям при ендоваскуларно лекуваните пациенти** (таблица 9). Разликата е статистически значима (p -value ANOVA = 0,0326; $p < 0,05$). Може да се направи извод, че ендоваскуларното лечение е било предпочитано като по-малко инвазивно при пациенти в по-напреднала възраст. Причините за това най-вероятно са свързани с факта, че по-възрастните пациенти имат повече придружаващи заболявания в сравнение с по-младата група.

Таблица 9. Възрастова характеристика на хирургично и ендоваскуларно лекувани пациенти в България (p -value ANOVA = 0,0326; $p < 0,05$)

Клинични проучвания и съобщения	Средна възраст
Неврохирургично лечение	
Романски К., 1998	43,7 години
Габровски Ст., 2000	45,7 години
Ендоваскуларно лечение	
Лилов М., 2011	50,7 години
Алиоски Н., 2013	52,2 години

Както сред повечето хирургични серии от пациенти, така и сред ендоваскуларните серии от пациенти, публикувани в нашата страна, **преобладава женския пол**. Този факт се свързва с по-високата заболеваемост на жените от мозъчна аневризмална патология (таблица 10).

Таблица 10. Разпределение на пациентите по пол

Публикувани серии на пациенти с мозъчни аневризми (оперирани или емболизирани)	Разпределение по пол	
	Мъже	жени
Неврохирургично лечение		
Романски К., 1998*	101/194 (52%)	91/194 (47%)
Бъчваров Ч., и сътр. 2000	17/41 (41,5%)	24/41 (58,5%)
Наков Вл., 2015	36/92 (39,1%)	56/92 (60,9%)
Ендоваскуларно лечение		
Лилов М., 2011	55/132(42%)	77/132(58%)

*В публикуваната серия децата са отделени и заемат 1% от случаите.

IV.2.2. Характеристика на мозъчните аневризми (разпределение по циркулация и размер)

Най-честата локализация на аневризмите от публикуваните неврохирургични и ендоваскуларни серии на пациенти е била предна мозъчна циркулация. **Относителният дял на емболизираните аневризми в задна мозъчна циркулация (вертебробазиларна система) превишава този на оперираните.** Разликата е статистически значима ($p\text{-value}=0,00772$; $p<0,05$; Fisher exact test) – таблица 11.

Таблица 11. Разпределение на мозъчните аневризми в предна и задна мозъчна циркулация ($p\text{-value}=0,00772$; $p<0,05$; Fisher exact test)

Публикувани серии на пациенти с мозъчни аневризми (оперирани или емболизирани)	Мозъчна циркулация	
	Предна мозъчна циркулация	Задна мозъчна циркулация
Неврохирургично лечение		
Романски К., 1998*	194/201 (96,6%)	7/201 (3,4%)
Петков А., 2001	248/254 (97,6%)	6/254 (2,4%)
Наков Вл., 2015	88/92 (95,7%)	4/92 (4,3%)
Ендоваскуларно лечение		
Лилов М., 2011	121/149(81,2%)	28/149(18,8%)
Алиоски Н., 2013	31/47(66%)	16/47(34%)

Данните от разпределението на аневризмите според ангажиране на предната и задната мозъчна циркулация, говорят в полза на факта, че **ендоваскуларното лечение на аневризми в задна мозъчна циркулация е било предпочитано пред хирургичното.**

Единични хирургични и ендоваскуларни серии от пациенти, публикувани в нашата страна, описват в пълнота разпределението на аневризмите според големината им. Преобладават аневризмите с големина до 10мм. **Процентът на големите аневризми в ендоваскуларните серии пациенти е по-голям** (p-value ANOVA=0,02837; p<0,05) – таблица 12.

Таблица 12. Разпределение на мозъчните аневризми според големината им (p-value ANOVA=0,02837; p<0,05).

Публикувани серии на пациенти с мозъчни аневризми (оперирани или емболизирани)	Размер на аневризмите		
	Малки (до 10 мм)	Големи (от 11 до 25 мм)	Гигантски (над 25 мм)
Неврохирургично лечение Романски К., 1998	153/201 (76%)	38/201 (19%)	10/201 (5%)
Ендоваскуларно лечение Лилов М., 2011	96/149(64,4%)	45/149(30,2%)	8/149(5,4%)

IV.2.3. Проучване на резултатите от клинично-диагностичните наблюдения на хирургични и ендоваскуларни серии от пациенти в България

Повечето проучвания и научни съобщения за хирургичното и за ендоваскуларното лечение на мозъчни аневризми в България обхващат обединени серии, включващи едновременно пациенти с руптурирали и пациенти с неруптурирали мозъчни аневризми. В повечето серии преобладава делът на пациенти, при които клиничната изява е аневризмална САХ. Делът на пациенти с клинична изява различна от аневризмална САХ и инцидентно открити аневризми е относително по-малък (таблица 13). Диагностицирането на неруптуриралите мозъчни аневризми както в хирургичните серии от пациенти, така и в ендоваскуларните е било свързано с множественост на аневризмалната патология и аневризмална САХ. Това означава, че в хода на диагнозата на спонтанната субарахноидна хеморагия и руптуриралата аневризма, едновременно инцидентно са открити една или повече други неруптурирали аневризми при същия пациент (таблица 14). Към момента в страната няма публикувани серии от пациенти с неруптурирали мозъчни аневризми и без данни за прекаран субарахноиден кръвоизлив.

Таблица 13. Относителен дял на пациентите с клинична изява на аневризмална САХ и без данни за аневризмална САХ от клинични проучвания и съобщения в България.

Публикувани серии на пациенти с мозъчни аневризми (оперирани или емболизирани)	Клинична изява	
	С диагностицирана аневризмална САХ	Без диагностицирана аневризмална САХ
Неврохирургично лечение		
Романски К., 1998	187/194 (96,4%)	7/194 (3,6%)
Габровски Ст., 2000	217/228 (95,2%)	11/228 (4,8%)
Наков Вл., 2015	92/92 (100%)	0/92 (0%)
Ендоваскуларно лечение		
Лилов М., 2011	132/132(100%)	0/132(0%)
Бъчваров Ч., Енчев Я., Аврамов Т., 2014	17/17 (100%)	0/17 (0%)

Таблица 14. Честота на руптурирали и неруптурирали мозъчни аневризми от клинични проучвания и съобщения в България.

Публикувани серии на мозъчни аневризми (оперирани или емболизирани)	Руптурирали мозъчни аневризми	Неруптурирали мозъчни аневризми
Неврохирургично лечение		
Наков Вл., 2015	92/102 (90,2%)	10/102 (9,8%)
Ендоваскуларно лечение		
Лилов М., 2011	132/149 (88,6%)	17/149 (11,4%)

За оценка на клиничното състояние на пациентите с данни за аневризмална САХ е използвана широко възприетата скала на Hunt&Hess (1968, таблица 15), като някои от авторите са използвали нулев стадий за случаите без данни за САХ или без клинични данни за менинго-радикулерно дразнене (Лилов М., 2011). За класифициране степента на аневризмална САХ на компютър-томографското изследване на главен мозък е използвана скалата на Fisher (1980, таблица 16). Сравнителните данни за клиничното състояние по Н&Н и оценката по Fisher са обобщени на таблица 17 и таблица 18. Пациентите са групирани в благоприятен (нулев, първи и втори стадий по Hunt&Hess) и неблагоприятен стадий (трети, четвърти и пети стадий по Hunt&Hess)

Таблица 15. Скала на Хънт и Хес

Стадий	Описание
0 стадий:	без данни за субарахноидна хеморагия/ липсват белези на менинго-радикулерно дразнене;
1-ви стадий:	болен в съзнание, асимтоматичен или с леко изразено главоболие и леко доловима вратна ригидност;
2-ри стадий:	болен в съзнание с умерено или тежко главоболие изразена вратна ригидност и синдром на менинго-радикулерно дразне (СМРД), без неврологичен дефицит, с изключение на пареза на черепно-мозъчен нерв (III-ти ЧМН);
3-ти стадий:	сомнолентен, СМРД, лек неврологичен дефицит;
4-ти стадий:	сопор, умерен до тежък неврологичен дефицит (хемипареза), децеребрационна ригидност и вегетативни нарушения;
5-ти стадий:	дълбока кома, децеребрационна ригидност.

Таблица 16. Скала на Фишер

Степен	Описание
1	без данни за кръвни колекции;
2	дифузни или локални колекции с дебелина на слоя под 1 мм;
3	локализираны колекции с дебелина на слоя над 1 мм;
4	интрацеребрален или интравентрикулен кръвоизлив с или без дифузна субарахноидална хеморагия (САХ).

Таблица 17. Разпределение на пациентите според клиничното състояние по Hunt&Hess (p-value ANOVA=0,3227; p>0,05)

Публикувани серии на пациенти с мозъчни аневризми (оперирани или емболизирани)	Клинично състояние	
	Благоприятен стадий (нулев, първи и втори по Н&Н)	Неблагоприятен стадий (трети, четвърти и пети по Н&Н)
Неврохирургично лечение		
Романски К., 1998	162/194 (83,5%)	32/194 (16,5%)
Петков А., 2001	121/235 (51,5%)	114/235 (48,5%)
Наков Вл., 2015	60/92 (65,2%)	32/92 (34,8%)
Ендоваскуларно лечение		
Лилов М., 2011	104/132(78,8%)	28/132(21,2%)

Предоперативният стадий по Hunt&Hess за хирургичните серии от пациенти до голяма степен е свързан със срока на изолиране на аневризмата от мозъчното кръвообращение след настъпването на аневризмалната САХ. Сериите от пациенти,

които се отличават с по-ранно изолиране на руптуриралата аневризма от мозъчното кръвообращение, включват по-висок процент пациенти в III-V стадий по Hunt&Hess.

Таблица 18. Предоперативна/Прединтервенционална оценка по Fisher (p-value ANOVA=0,4428; p>0,05)

Публикувани серии на пациенти с мозъчни аневризми (оперирани или емболизирани)	Скала на Fisher			
	I	II	III	IV
Неврохирургично лечение Наков Вл., 2015	4/92 (4,4%)	50/92 (54,3%)	15/92 (16,3%)	23/92 (25%)
Ендоваскуларно лечение Лилов М., 2011	31/132 (23,5%)	34/132 (25,8%)	32/132 (24,2%)	35/132 (26,5%)

IV.2.4. Проучване на изхода и ефективността от неврохирургичното и ендоваскуларно лечение на мозъчни аневризми

За сравнителен анализ на изхода и ефективността от неврохирургичното и ендоваскуларното лечение на мозъчни аневризми бяха проучени следните показатели: **ранна смъртност, кръвоизлив по време на интервенция за изолиране на мозъчна аневризма, повторни интервенции за изолиране на мозъчна аневризма, изход на пациентите по GOS (Glasgow Outcome Scale), степента на аневризмална оклузия и усложненията на двете алтернативни интервенции за изолиране на мозъчни аневризми.**

На таблица 19 в обобщен вид са представени резултатите от клинични проучвания и съобщения в България върху изхода и ефективността от хирургичното и ендоваскуларното лечение на мозъчните аневризми (с преобладаване делът на пациентите с руптурирали мозъчни аневризми).

Ранната смъртност при хирургично лекуваните пациенти е: 6,18% (Романски К., 1998), 9,6% (Габровски Ст., 2000) и 14,1% (Наков Вл., 2015). Ранната смъртност при ендоваскуларното лечение е: 3,35% (Лилов М., 2011), 2 % (Алиоски Н., Петров И., 2013) и 5,9% (Бъчваров Ч., Енчев Я., Аврамов Т., 2014). Разликата в процентите не може да се приеме като статистически значима (Fisher exact test p- value=0,199; p>0,05; p- value ANOVA= 0,06736; p>0,05), но разликата по брой случаи е статистически значима (Fisher exact test p- value=0,0110; p<0,05).

Таблица 19. Изход и ефективност на ендоваскуларното и неврохирургичното лечение на мозъчни аневризми според клинични проучвания и съобщения в България.

Показатели оценяващи изхода и ефективността	Ендоваскуларно Лечение			Неврохирургично лечение			
	Ранен морталитет	5/132 (3,35%)	Лилов М., 2011		12/194 (6,18%)	Романски К., 1998	
1/47 (2%)		Алиоски Н., Петров И., 2013		22/228 (9,6%)	Габровски Ст., 2000		
1/17 (5,9%)		Бъчваров Ч., Енчев Я., Аврамов Т., 2014		13/92 (14,1%)	Наков Вл., 2015		
Степен на аневризмална оклузия	Пълна оклузия	Непълна оклузия	Липса на оклузия	Пълна оклузия клипсиране трапинг	Непълна оклузия проксим. лигатура	Липса на оклузия обвиване	
	Лилов М., 2011	93/127 (73,2%)	34/127 (26,8%)	5/149 (3,35%)			
	Романски К., 1998				184/201 (91,54%)	9/201 (4,48%)	8/201 (3,98%)
	Петков А., 2001				239/254 (94%)	3/254 (1,2%)	12/254 (4,8%)
	Наков Вл., 2015				66/70 (94,3%)	-	4/70 (5,7%)
Интраинтервенци онална/ Интраоперативна руптура	1/160 (0,63%)	Лилов М., 2011		15/194 (7,7%)	Романски К., 1998		
				43/228 (18,8%)	Габровски Ст., 2000		
				15/92 (16,3%)	Наков Вл., 2015		
Повторна интервенция за изолиране на аневризмата	11/55 (20%)	Лилов М., 2011		2/92 (2,2%)	Наков Вл., 2015		

Степента на аневризмална оклузия, оценена с постоперативни/постинтервенционални ангиографски изследвания дава предимство на неврохирургичното лечение пред ендоваскуларната емболизация. Разликата обаче не е статистически значима (p -value ANOVA=0,9434; $p>0,05$), когато се съпоставят две от проучванията с проведени следоперативни ангиографски изследвания (Наков Вл., 2015 и Лилов М., 2011).

Кръвоизлив по време на интервенцията (**интрапроцедурна руптура**) е наблюдаван значително по-рядко при ендоваскуларното лечение (0,63%) в сравнение с хирургичното лечение (7,7% ,16,3% и 18,8%). Анализът показва липса на статистическа

значимост по този показател (p -value ANOVA= 0,0557; $p>0,05$) при съпоставяне на процентните разлики. Налице е статистически значима разлика при съпоставка на броя случаи (Fisher exact test p - value=0,0001; $p<0,05$)

Повторните интервенции за ендоваскуларна емболизация на аневризма са значително по-висок процент в сравнение с повторните хирургични интервенции за изолиране на аневризма.

Изходът от лечението, оценен по Glasgow Outcome Scale (GOS) след неврохирургично и ендоваскуларно лечение на мозъчни аневризми е сравнен на таблица 20. Липсва статистически значима разлика при сравняване на данните между двете терапевтични алтернативи за съответен клиничен изход (p -value ANOVA=0,0966; $p>0,05$). Налице е статистически значима разлика при съпоставяне на процентните данни на двата клинични изхода (добро възстановяване спрямо смърт и вегетативен статус) за двете терапевтични алтернативи (p -value Fisher exact test = 0,01659; $p<0.05$).

Таблица 20. Изход на пациентите след ендоваскуларно (емболизация) и неврохирургично лечение на мозъчни аневризми

Терапевтично поведение	Добро възстановяване, умерен дефицит и инвалидност (GOS 3,4 и 5)	Смърт и вегетативен статус (GOS 1, 2)
Хирургично лечение		
Габровски Ст., 2000	90,4%	9,6%
Наков Вл., 2015	83,6%	16,4%
Ендоваскуларно лечение		
Лилов М., 2011	96,65%	3,35%
Алиоски Н., 2013	98%	2%
p-value ANOVA	0,0966	

Честотата на усложненията след двете алтернативни интервенции за изолиране на мозъчните аневризми според известни клинични проучвания и съобщения в нашата страна е приблизително два до три пъти по – висока в хирургичните серии от пациенти в сравнение с ендоваскуларните (таблица 21). Разликата е статистически значима според анализът ANOVA (p - value ANOVA= 0,0229; $p<0,05$). Въпреки това разликата не се приема за статистически значима според тестът за статистическа значимост на Фишер (p -value = 0,1388; $p>0,05$ Fisher`s exact test).

От постоперативни усложнения най-чести са: епидурални, интрацеребрални и паренхимни кръвоизливи, исхемични и паренхимни мозъчни увреди, хидроцефалия и инфекциозни усложнения (следоперативни менингити, абсцеси и инфекции на меките тъкани).

От усложненията след ендоваскуларно лечение преобладават рехеморагии, тромбемболични усложнения, вазоспазъм, миграция на емболизиращи спирали, оклузия на хранещ съд.

Таблица 21. Честота на постоперативните/ постинтервенционалните усложнения след изолиране на мозъчни аневризми

Публикувани серии на пациенти с мозъчни аневризми (оперирани или емболизирани)	Честота на усложненията (в %) след изолиране на мозъчна аневризма
Неврохирургично лечение	
Романски К., 1998	32,6%
Габровски Ст., 2000	23%
Петков А., 2001	32%
Ендоваскуларно лечение	
Лилов М., 2011	6,25%
Алиоски Н., 2013	9%
Бъчваров Ч., Енчев Я., Аврамов Т., 2014	11,7%

IV.3. РЕЗУЛТАТИ И ИЗХОД ОТ ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С МОЗЪЧНИ АНЕВРИЗМИ В УМБАЛ СОФИЯМЕД

IV.3.1. Алгоритъм за събиране на данните

Данните от проучването са получени от медицинската документация на УМБАЛ “Софиямед” за периода месец януари 2013 - месец май 2016 година.

Пациентите включени в настоящото проучване отговарят на следните изисквания: 1) Имат доказана интракраниална аневризма чрез конвенционална ДСА или МДКТ – ангиография; 2) Включени са пациенти както с данни за аневризмална субарахноидна хеморагия, така и пациенти с инцидентно открити мозъчни аневризми и клинична изява различна от аневризмалната субарахноидна хеморагия.

Ретроспективно анализираната база данни от пациенти с мозъчни аневризми отговаря на опростен алгоритъм: пол, възраст, клиничен стадий, размер и разположение на аневризмите, изход.

Поради хетерогенността на пациентите (с данни за ССАХ и с инцидентно открити аневризми) оценяването на клиничното състояние (стадий) при постъпването беше извършено по модифицирана скала. Тя е идентична с широко приетата скала на Hunt&Hess, но с добавен нулев стадий за случаите без данни за спонтанна субарахноидна хеморагия (таблица 15).

За да класифицираме степента на аневризмална САХ на КТ използвахме скалата на Fisher (1980) в модифицираният вид от Classen (2001), отразяващ адитивният риск, свързан с размера на ССАХ и наличието на паренхимна и/или интравентрикулна компонента (таблица 16)

Изходът от проведеното лечение е оценяван по Glasgow outcome scale (GOS) на първия месец от изписването.

При пациенти след хирургично клипсиране на мозъчна аневризма извършването на контролно ангиографско изследване (МДКТ- ангиография, ДСА) не е било задължително, освен в случаите на следоперативно неврологично влошаване и при съмнение за непълно изолиране на аневризмата от страна на оператора.

IV.3.2. Общи резултати

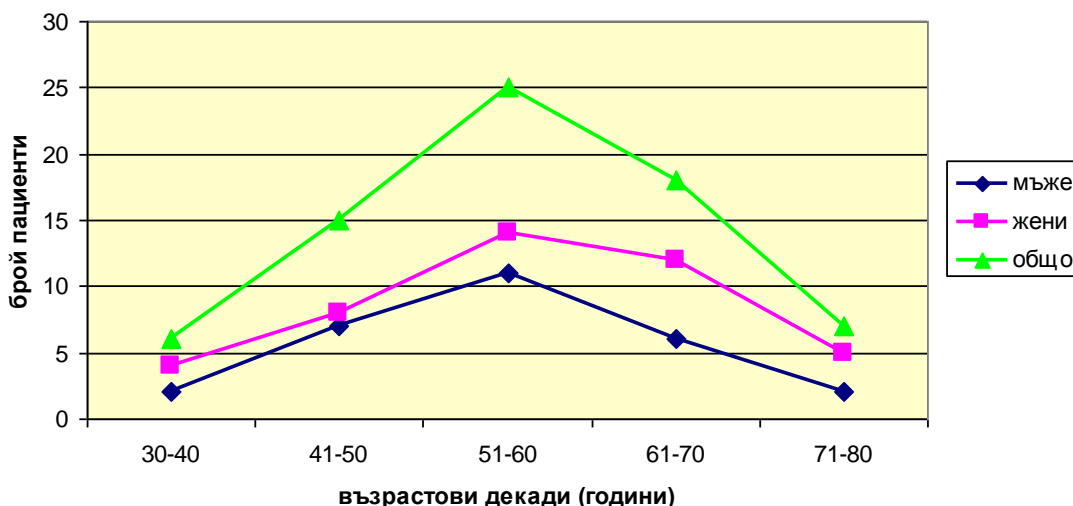
За период от 3,5 години в неврохирургичната клиника на УМБАЛ “Софиямед” са оперирани общо 71 пациенти с 84 мозъчни аневризми. От тях при 13 пациенти са диагностицирани множествени мозъчни аневризми, което съставлява 18,3 % от

оперираните пациенти. При 61 (85,9%) пациенти е доказана аневризмална субарахноидна хеморагия и са оперирани за руптурирали мозъчни аневризми. Пациентите без данни за аневризмална субарахноидна хеморагия и оперирани неруптурирали аневризма са 10 (14,1%).

IV.3.2.1. Демографска характеристика на пациентите:

Обхванатите в хирургичната серия 71 пациенти са били на възраст между 33 - 77 години (средна възраст 55,37 години; SE 1,22). От тях 43 са жени и 28 – мъже в съотношение съответно жени:мъже 1,53:1, което съответства на популационната честота с умерено преобладаване на женския пол.

Възрастовият пик за мъжете е между 40-50 години, докато този при жените се задържа до 60 години – с десет години повече (фигура 4).



Фигура 4. Възрастово разпределение на пациентите с мозъчни аневризми в хирургичната серия

Липсва статистически значима разлика ($P_{\text{value}}=0.809$ ANOVA) в средната възраст на пациентите с руптурирали мозъчни аневризми (55,2 години) и тези с клинична изява различна от аневризмална САХ и неруптурирали мозъчни аневризми (56,1 години). Съотношението жени:мъже при пациентите с неруптурирали мозъчни аневризми (2,33:1) е по-високо в сравнение със съотношението жени:мъже при пациентите с руптурирали мозъчни аневризми (1,44:1). Разликата е статистически значима ($P_{\text{value}}=0.048$ ANOVA).

IV.3.2.2. Етиологични фактори и патогенеза

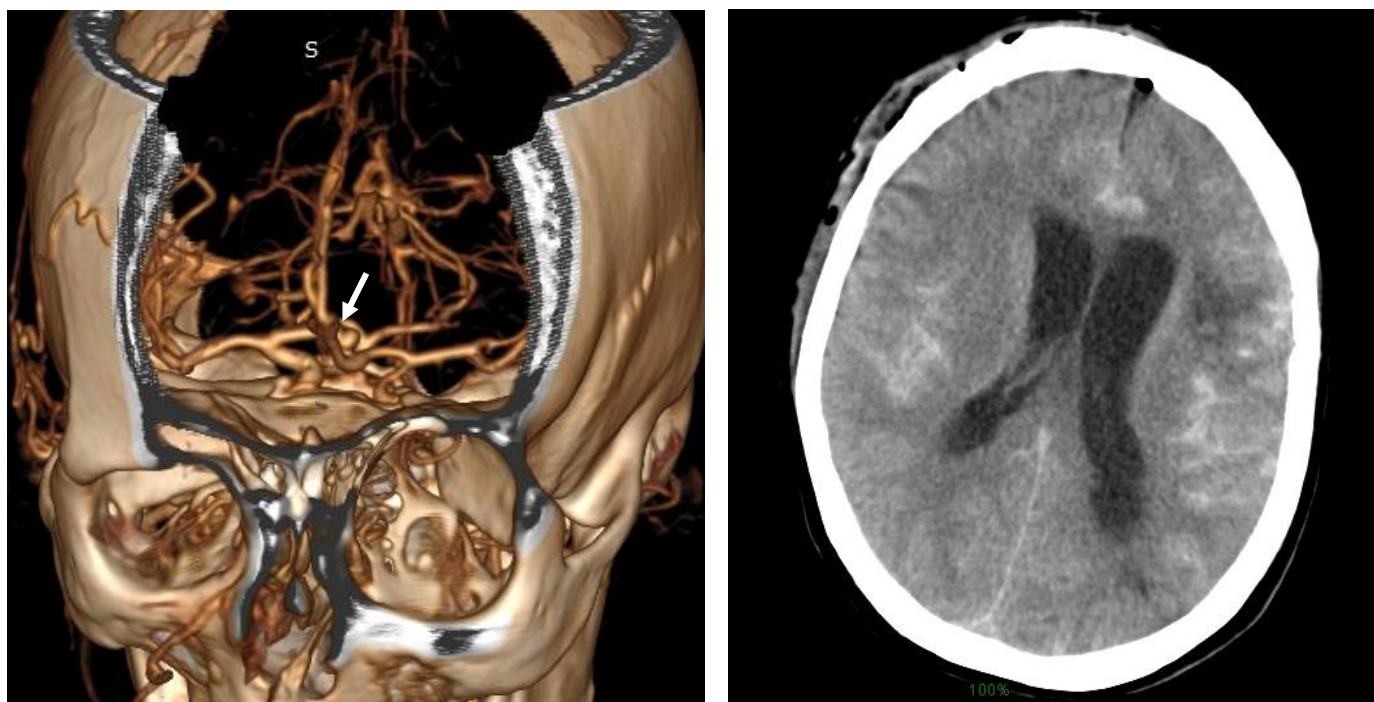
На таблица 22 са представени основните групи придружаващи заболявания. Сред тях преобладават: артериалната хипертония, бъбречната поликистоза и ендокринологичните заболявания (тиреотоксикоза, хипотиреоидизъм, тиреоидит на Хашимото и захарен диабет), мозъчно съдова болест от исхемичен тип.

Таблица 22. Основни групи придружаващи заболявания

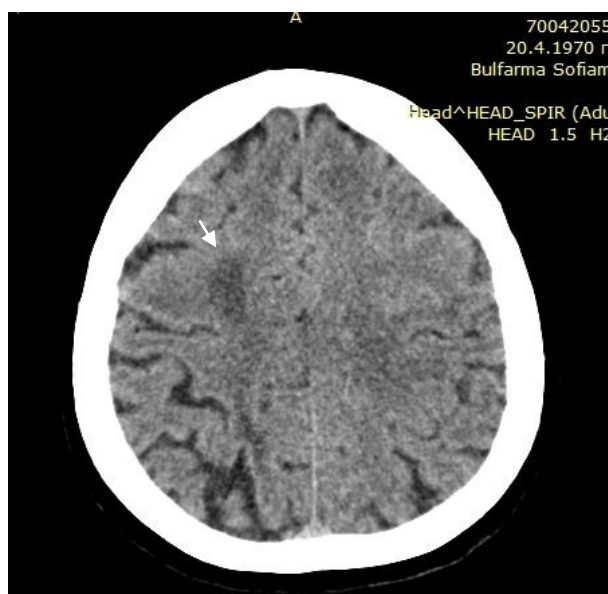
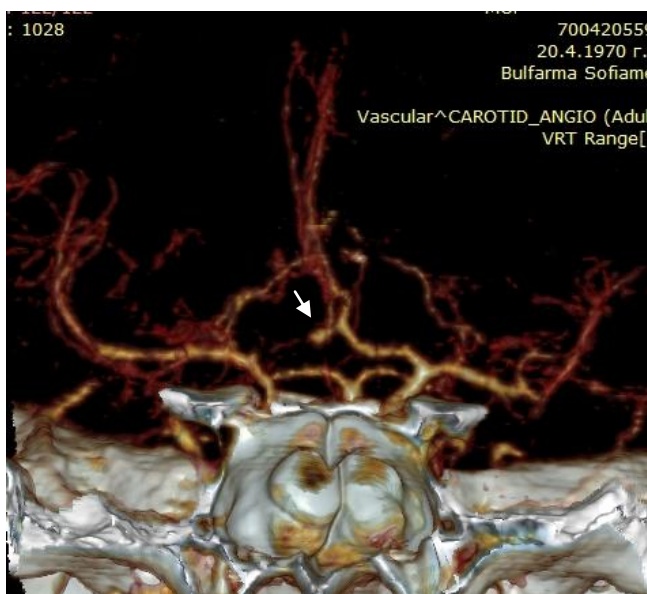
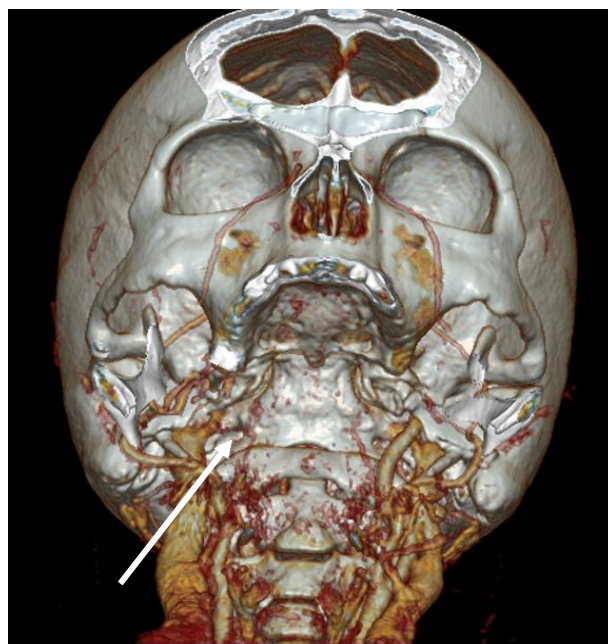
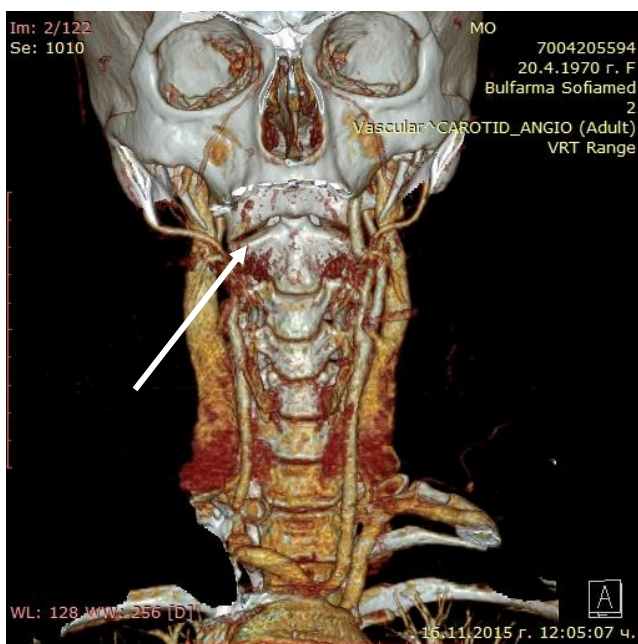
Придружаващи патологични състояния/заболявания	Честота (n=61; 85.9%)
Артериална хипертония	55/77.5%
Бъбречна поликистоза, паренхимна бъбречна увреда	5/7.04%
Ендокринологични заболявания /тиреотоксикоза, хипотиреоидизъм, тиреоидит на Хашимото, захарен диабет /	6/8.45%
След химио- и лъчетерапия с доказано онкологично заболяване	6/8.45%
Други заболявания:	
▪ Преживян исхемичен мозъчен инсулт	6
▪ Тромбофлебит	2
▪ Бронхиална астма	1
▪ ХУХК, язвена болест	2
▪ Аномалии на аортата и вътрешните сънни артерии	3
▪ Сърдечни пороци	2
▪ Артрити /с ревматична и неревматична етиология/	2
▪ Сепсис и фебрилитет	2
▪ След лигатура и оклузия на ВСА	2
▪ Остър панкреатит	1
Мозъчна АВМ	1

Останалите по-редки придружаващи заболявания са: артрити с ревматична и неревматична етиология, тромбофлебит, аномалии на аортата и вътрешните сънни артерии, панкреатит, артерио-венозни малформации, сърдечни пороци и хроничен улцерозен хеморагичен колит. Като патогенечина връзка предположихме, че настъпилата руптура на мозъчна аневризма в хода на развиващ се остър панкреатит може да се дължи на високото серумно ниво на протеолитични ензими.

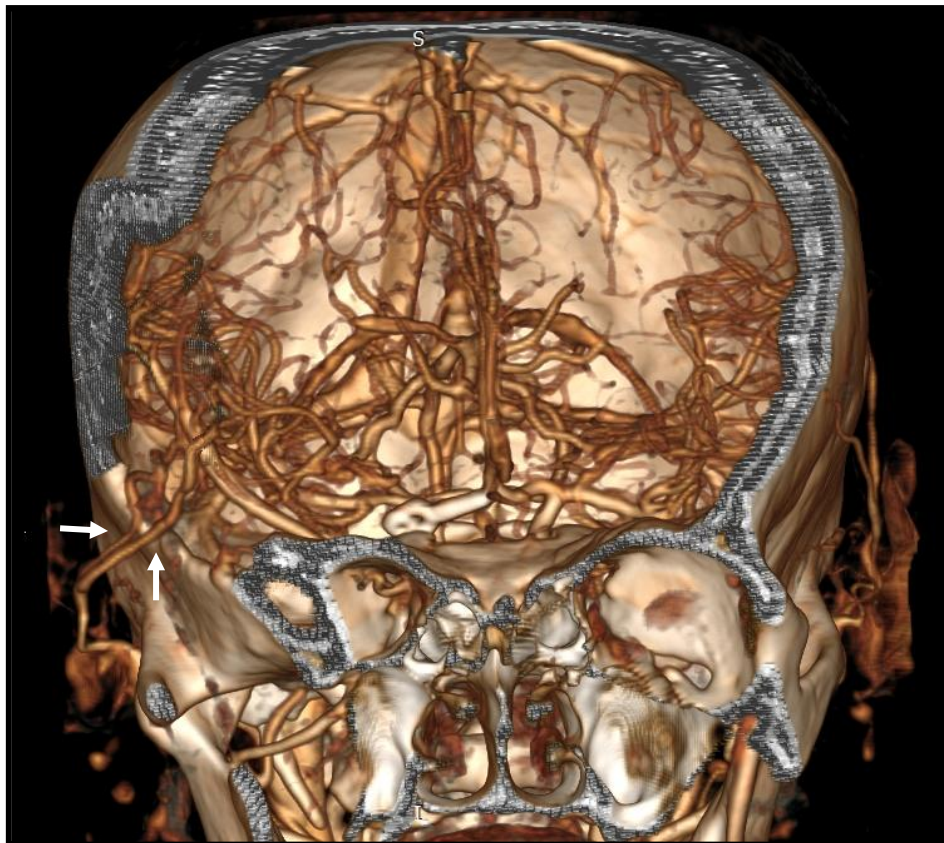
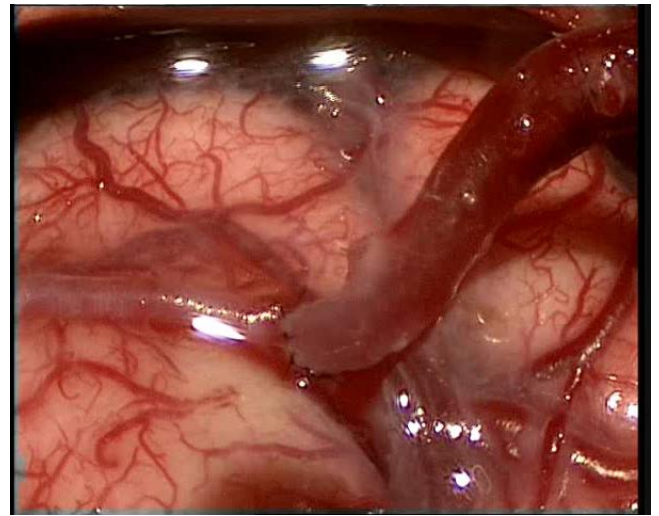
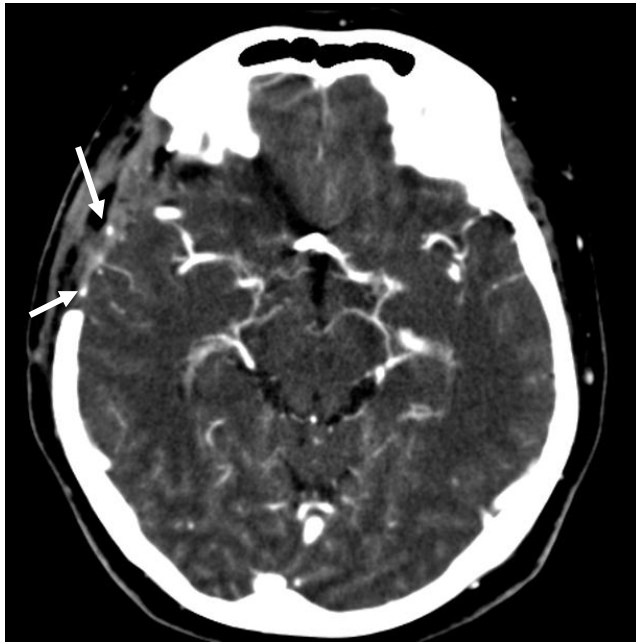
Наблюдавахме сформирани на **“de novo”** аневризма петнадесет години след лигатура на лявата вътрешна сънна артерия за изолиране на кавернозна аневризма. Увеличеното системно налягане в контралатералната дясна страна, като компенсаторен механизъм осигуряващ кръв към лява мозъчна половина през Велизиевия кръг е **най-вероятната причина за сформирани на аневризма**, която клинично протече с кръвоизлив (фигура 5). Подобна еволюция наблюдавахме при пациентка на 45 години с четири годишна давност за пълна оклузия на дясна вътрешна сънна артерия поради наследствен протромботичен статус (фигура 6 а). Клинично се наблюдаваха трикратни инсулти. Лечението изискваше изолиране на аневризмата и възстановяване на кръвоснабдяването на дясното мозъчно полукълбо чрез двоен мозъчно – съдов байпас (фигура 6 б).



Фигура 5. Увеличеното системно налягане в дясната половина на Велизиевия кръг, поради лигатура на лявата вътрешна сънна артерия преди 15 години като причина за сформирани на de novo аневризма в областта на предна съединителна артерия с последваща аневризмална субарахноидна хеморагия.



Фигура 6 а. Пълна липса(тромбоза) на дясна вътрешна сънна артерия, довела до недостатъчност на кръвоснабдяването на дясното мозъчно полукълбо и исхемични трикратни инсулти при 45 годишна жена, както и до развитие на фузиформена аневризма поради увеличеното системно налягане в контралатералната лява страна, като компенсаторен механизъм осигуряващ кръв към дясна мозъчна половина през Велизиевия кръг



Фигура 6 б. Двоен байпас на дясно мозъчно полукълбо (към челния и слепоочния дял) - двата съда навлизат под черепната кост и захранват мозъка (пълна проходимост на първия месец след изписването). Аневризмата на предна съединителна артерия е изключена с аневризмален клипс.

IV.3.3. Клинико-диагностични наблюдения (клиничен стадий по Н&Н, степен по Fisher, клиничен изход)

IV.3.3.1. Оценка на клиничното състояние по Hunt&Hess

При пациентите, които са лекувани консервативно през острия период на ССАХ в друго лечебно заведение и са постъпили по-късно в клиниката за хирургично лечение, беше използвана медицинската документация, за да се оцени тежестта на клиничното състояние по скалата на Hunt&Hess. На таблица 23 е представено разпределението на пациентите в зависимост от клиничното състояние по Н&Н непосредствено след последния САК.

Таблица 23. Разпределение на пациентите (71) от серията в зависимост степента по Hunt&Hess в първите часове на последния САК

Степен по Н&Н	Брой пациенти	Процент
0	10	14.1%
1	10	14.1%
2	13	18.3%
3	26	36.6%
4	10	14.1%
5	2	2.8%

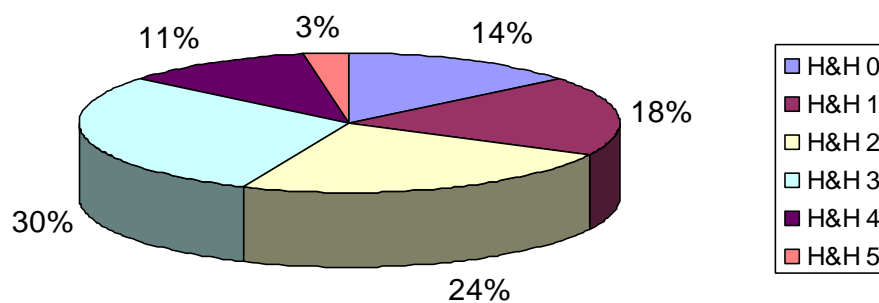
Таблица 24. Изход (GOS) и степен по Hunt&Hess при постъпването (Pearson chi-square =35.588; p-value $\chi^2 = 0.0172$; p<0.05; Pearson R = - 0.30571).

Н&Н	GOS 5	GOS 4	GOS 3	GOS 2	GOS 1	Общо
0	6	1	2	0	1	10
1	9	1	0	0	0	10
2	9	4	0	0	0	13
3	11	8	3	1	3	26
4	5	1	3	0	1	10
5	0	0	0	0	2	2
Общо	40	15	8	1	7	71

Таблица 25. Изход (GOS) и предоперативна степен по Hunt&Hess (Pearson chi-square = 43.31; p-value $\chi^2 = 0.00186$; p<0.05; Pearson R= -0.40008)

Н&Н	GOS 5	GOS 4	GOS 3	GOS 2	GOS 1	Общо
0	6	1	2	0	1	10
1	11	2	0	0	0	13
2	12	5	0	0	0	17
3	8	7	3	1	2	21
4	3	0	3	0	2	8
5	0	0	0	0	2	2
Общо	40	15	8	1	7	71

На таблица 24 и 25 е представена зависимостта на клиничния изход (оценен по GOS на първия месец) от клиничния стадий по Hunt&Hess при постъпването и непосредствено предоперативно. Наблюдаваните резултати показаха изключително висока статистическа зависимост (таблица 25) между изхода (GOS) и предоперативната оценка по Hunt&Hess (p-value $\chi^2= 0.00186$; $p<0.05$) и малко по-слабо изразена такава между изхода (GOS) и оценката по Hunt&Hess (p-value $\chi^2=0.0172$; $p>0.05$) при постъпването (таблица 24). Това даде основание да се предпочете предоперативния скор по Hunt&Hess (фигура 7) при анализа на резултатите в по-нататъшното изложение.



Фигура 7. Разпределение на болните според предоперативната степен по H&H.

Прави впечатление, че в благоприятния първи и втори стадий по Hunt&Hess са били 42% от пациентите. Почти еднаквото разпределение на пациентите по стадия на Hunt&Hess говори в полза на факта, че е даван равен шанс на пациентите кандидати за хирургично лечение.

В добавения нулев стадий по Hunt&Hess бяха включени случаите без данни за спонтанна субарахноидна хеморагия, но с клинична изява както следва:

- В три от случаите се наблюдаваха епилептиформени гърчове;
- При два от случаите наблюдавахме рецидивиращи исхемични мозъчни инсулти;
- При една пациентка наблюдавахме лезия на III- ти и V – ти черепно-мозъчни нерви;
- Останалите четири случая бяха на инцидентно открити аневризми при пациенти с: артериовенозна малформация, мозъчен тумор, в хода на лъче - и химиотерапия и пулсиращо главоболие.

IV.3.3.2. Компютъртомографска оценка (степен по Fisher)

Инициална КТ като диагностичен метод е била осъществена при 57 от пациентите. Магнитнорезонансна томография е използвана при 14 пациенти като инициално изследване. При трима от пациентите тези данни не са били убедителни за наличие на субарахноиден кръвоизлив, поради което се е наложило допълнително да бъде направена диагностична лумбална пункция. Следователно, чувствителността на КТ изследването в групата от болни с клинични данни за ССАХ, при които е бил осъществен инициален КТ е била 95.08%.

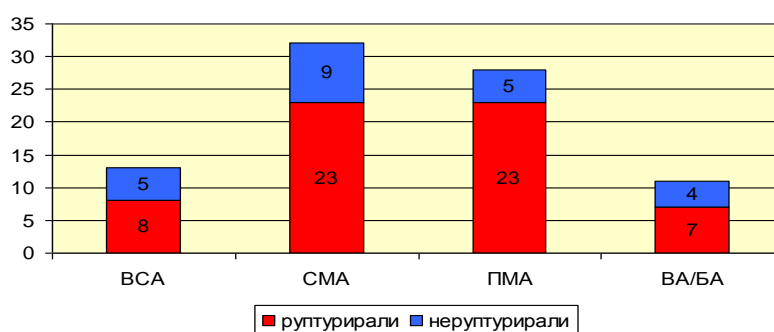
На таблица 26 е представена зависимостта на изхода (GOS) от компютъртомографската оценка по Fisher. Резултатите показват, че по-високата степен по Fisher се свързва с по-неблагоприятен изход (GOS), като зависимостта е статистически значима ($p\text{-value } \chi^2 = 0.01689; p < 0.05$).

Таблица 26. Изход (GOS) и предоперативна степен по Hunt&Hess (Pearson chi-square = 12.062; $p\text{-value } \chi^2 = 0.01689; p < 0.05$; Pearson R= -0.2893)

Fisher	GOS 5	GOS 4	GOS 3	GOS 2	GOS 1	Общо
1 и 2	23	2	3	0	1	29
3 и 4	17	13	5	1	6	42
Общо	40	15	8	1	7	71

IV.3.3.3. Характеристика на мозъчните аневризми

Настоящата хирургична серия обхваща 84 аневризми: общият брой на руптуриралите аневризми е 61 (72,6%), а този на неруптуриралите е 23 (27,4%).



Фигура 8. Локализация на руптурирали и неруптурирали аневризми по съдови басейни (ВСА-вътрешна сънна артерия; СМА-средна мозъчна артерия; ПМА-предна мозъчна артерия; ВА-вертебрална артерия; БА-базиларна артерия;

$p\text{-value } \chi^2 = 0.4689; p > 0.05$).

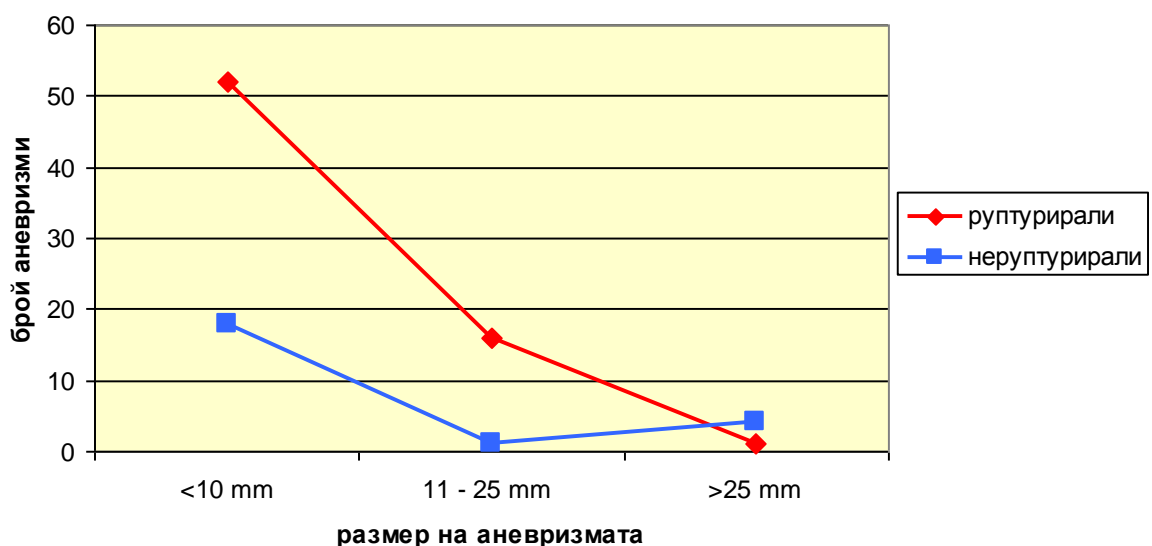
Относителният дял на руптуриралите аневризми в басейна на ПМА е малко по-висок от този на СМА, ВСА и ВБС (p -value $\chi^2 = 0.4689$; $p > 0.05$) – фигура 8.

Диагностиката на мозъчните аневризми и тяхната характеристика (размер и локализация) е осъществена при 57 пациенти (80,3%) въз основа на МДКТ – ангиография. При 14 пациенти (19,7%) е използвана МР – ангиография. При четирима от пациентите допълнително е проведена ДСА за диагностично уточняване.

Таблица 27. Характеристика на аневризмите при 71 пациенти (84 аневризми)

Характеристика		Руптурирали Аневризми (n=61)	Неруптурирали Аневризми (n=23)	P-value
Среден размер в милиметри		8.09(SE 0.518)	8.73(SE 1.599)	P value= 0.6209 ANOVA
Разположение	Предна циркулация	54 (88.5%)	19 (82.6%)	P two tailed= 0.1966 Fisher exact test
	Задна циркулация	7 (11.5%)	4 (17.4%)	

Не се установи статистически значима разлика в средния размер и локализацията на руптуриралите и неруптуриралите аневризми в предна и задна мозъчна циркулация. Неруптуриралите аневризми са с преобладаващи размери под 10 мм и над 25 мм (фигура 9)



Фигура 9. Разпределение на руптуриралите и неруптуриралите аневризми според размера (Chi-square: 11.399; p -value $\chi^2 = 0.00334$; $p < 0.05$).

Причината за подобно разпределение на аневризмите без руптура в два пика по отношение на размера се дължи най-вероятно на факта, че в групата на малките аневризми попадат инцидентно откритите аневризми в рамките на множествената аневризмална патология, а в групата на големите неруптурирани аневризми попадат аневризмите с клинична изява различна от аневризмална САХ (исхемичен инсулт, епилепсия, лезия на черепно-мозъчни нерви).

IV.3.3.4. Изход и ефективност на неврохирургичното лечение за изолиране на мозъчни аневризми

Показатели, които повлияват изхода и ефективността на неврохирургичното лечение за изолиране на мозъчни аневризми са: предоперативният стадий по Hunt&Hess, сроковете на изолиране на кървяла или симптоматична мозъчна аневризма от мозъчното кръвообращение, болничният престой и продължителността на интервенцията.

Налице е статистически значима зависимост на клиничния изход оценен по GOS на първия месец от изписване (5- GR /good recovery/; 4- MD /moderately disabled/; 3- SD /severely disabled/; 2- VS /vegetative state/; 1- D /death/) от предоперативния стадий по Hunt&Hess (таблица 28)

Таблица 28. Клиничен стадий по Hunt&Hess и изход при 61 пациенти с аневризмална САХ (Chi square = 15.988; p-value χ^2 = 0.00006375; p<0.001)

Предоперативен стадий по Н&Н	Благоприятен изход		Неблагоприятен Изход			Общо (n=61)
	GOS 5 GR	GOS 4 MD	GOS 3 SD	GOS 2 VS	GOS 1 D	
1 и 2 стадий	23	7	0	0	0	30 (49.18%)
	30(100%)		0(0%)			
3, 4 и 5 стадий	11	7	6	1	6	31 (50.82%)
	18 (58.1%)		13 (41.9%)			

Равномерното разпределение на пациентите в хирургичната серия както следва: 49.18% (30 случая) в благоприятен 1 и 2 стадий по Hunt&Hess и 50.82% (31 случая) в неблагоприятен стадий по Hunt&Hess подкрепя факта, че хирургичното лечение е давало равен шанс на пациентите. В известни хирургични серии на пациенти с мозъчни аневризми в България за периода 1998-2005 година, делът на пациентите в 1 и 2 стадий

по Hunt&Hess варира около 80%, а този на пациентите в 3, 4 и 5 стадий по Hunt&Hess е от порядъка на 20%. По-високият процент пациенти от 3, 4 и 5 стадий по Hunt&Hess в настоящото проучване говори в полза на факта, че през последните години пациентите биват все по-често своевременно диагностицирани в районните лечебни заведения и насочвани макар и в по-тежко състояние в кратки срокове до специализирани лечебни заведения. Подобрено се е качеството на обслужване и достъпността до специализирана медицинска помощ на пациентите от 3,4 и 5 стадий по Hunt&Hess.

Благоприятен изход при пациенти в първи и втори стадий по Hunt&Hess е наблюдаван в 100% от случаите.

Пациентите в по-неблагоприятен 3, 4 и 5 стадий по Hunt&Hess са имали 58.1% благоприятен изход. Може да се направи извод, че агресивното поведение при тежките предоперативни степени по Hunt&Hess е препоръчително.

Ранното изолиране на кървяла мозъчна аневризма е от съществено значение за изхода, тъй като редуцира риска от нов кръвоизлив. Поради това са отчетени сроковете за изолиране на мозъчната аневризма от настъпването на аневризмалната САХ при 61 пациенти с клинична изява на аневризмална САХ. Проучи се влиянието на срока на изолиране на мозъчната аневризма върху смъртността и клиничния изход оценен по GOS. Резултатите са обобщени в таблица 29 и таблица 30.

Таблица 29. Време (в дни) до изолиране на руптуриралата аневризма при 61 пациенти с аневризмален кръвоизлив и смъртност (p-value =0.01296; p<0.05)

Срокове за изолиране на мозъчна аневризма след аневризмална САХ в дни	Брой пациенти	Смъртност (брой и процент)	p-value ANOVA
Ранна хирургия до 3-тия ден (до 72-рия час)	24 (39.35%)	3 (4.9%)	
Интермедиерна хирургия от 4-тия до 14-тия дни	25 (40.98%)	0 (0%)	
Късна хирургия след 14-тия ден	12 (19.67%)	3 (25%)	
Общо	61	6 (9.8%)	P=0,01296 P<0.05 (ANOVA)

Таблица 30. Време (в дни) до изолиране на руптуриралата аневризма при 61 пациенти с аневризмален кръвоизлив и клиничен изход (GOS)*; Chi square=18.08; p-value $\chi^2 = 0.02063$; p<0.05)

Срокове за изолиране на мозъчна аневризма след аневризмална САХ в дни	GOS 5 GR	GOS 4 MD	GOS 3 SD	GOS 2 VS	GOS 1 D	Общо
Ранна хирургия до 3-тия ден (до 72-рия час)	12 (50%)	4 (16.7%)	5 (20.8%)	0 (0%)	3 (12.5%)	24 (39.3)
Интермедиерна хирургия от 4-тия до 14-тия дни	18 (72%)	7 (28%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	25 (41%)
Късна хирургия след 14-тия ден	4 (33.3%)	3 (25%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)	3 (25%)	12 (19.7%)
Общо	34	14	6	1	6	61

GOS*- клиничният изход е оценен в края на първия месец след изписването от болничното заведение.

Резултатите са много добри в полза на ранната и интермедиерната хирургия.

Причини за смъртността и неблагоприятния изход (GOS1,2 и 3) след ранна хирургия (до 72-ия час) са били:

- тежкият стадий по Hunt&Hess (V ст.), съчетан с висока степен по Fisher (IV ст.) при постъпването и предоперативно при двама пациенти, довели до фатален изход;
- тежка инвалидност (контралатерална хемиплегия и афазия) при трима пациенти се дължеше отново на по- високия стадий по Hunt&Hess (IV ст.), съчетан с висока степен по Fisher (IV ст.) при постъпването и предоперативно при трима пациенти;
- тежка инвалидност (контралатерална хемиплегия и афазия, вертебро-базиларна недостатъчност) при двама пациенти се дължеше на преживяни исхемични мозъчни инсулти в сравнително кратки срокове (до половин година) преди настъпване на аневризмална субарахноидна хеморагия
- трапингът и пълното изолиране на хранещия съд с фатално развитие на исхемичен инсулт следоперативно
- аневризмална САХ, развила се в хода на остър панкреатит (при един пациент).

Причини за смъртността и неблагоприятния изход (GOS1,2 и 3) след късната хирургия (след 14-тия ден) са били:

- рецидивни кръвоизливи (повторно кървене от аневризмата), когато пациентите са постъпили късно в специализираното лечебно заведение и в предоперативната анамнеза са налице данни за неколкократно рецидивиращи хеморагии (трима пациенти);
- задържащ се тежък стадий по Hunt&Hess (III - IV ст.), съчетан с висока степен по Fisher (IV ст.) непосредствено в предоперативния период (при трима пациенти). ;
- съпътстваща инфекциозна етиология (нелекувано септично състояние, провокирано след диаричен синдром) 2-3 месеца преди фаталната аневризмална САХ (един пациент);
- преживян скоро исхемичен мозъчен инсулт във ВБС (един пациент);
- тежък хипотиреоидизъм (един пациент)

Проучен беше клиничният изход след аневризмална хирургия при 61 пациенти с аневризмална САХ и при 10 пациенти с клинична изява различна от субарахноидна хеморагия (мозъчен инсулт, епилепсия, лезия на черепно-мозъчни нерви). Резултатите са обобщени на таблица 31.

Таблица 31. Клиничен изход (GOS) при 71 пациенти на първия месец (p-value = 0.1236 ANOVA; p>0.05)

Клиничен изход GOS	Клинична изява аневризмална САХ (n=61)	Клинична изява различна от ССАХ (n=10)	Общо
GOS 5	34 (55.8%)	6 (60%)	40 (56.4%)
GOS 4	14 (23%)	1 (10%)	15 (21.1%)
GOS 3	6 (9.8%)	2 (20%)	8 (11.3%)
GOS 2	1 (1.6%)	0 (0%)	1 (1.4%)
GOS 1	6 (9.8%)	1 (10%)	7 (9.8%)
Общо	61	10	71

От таблица 31 е видно, че липсва статистически значима разлика в клиничния изход след аневризмална хирургия при пациенти с аневризмална САХ и с клинична изява на заболяването, която е различна от САХ (мозъчен инсулт, епилепсия, лезия на черепно-мозъчни нерви).

Причини за смъртността и неблагоприятния изход (GOS1,2 и 3) след аневризмална хирургия в групата на пациентите с клинична изява различна от ССАХ са били и при тримата пациенти исхемичните мозъчни инсулти.

Средният болничен престой (медиана) в натоящата серия пациенти е бил 14 дни (средноаритметичната стойност е 16,1 дни; SE 1,077). Средният болничен престой на пациентите с клинични данни за аневризмална САХ е 16,45 дни, а средният болничен престой на пациентите с клинична изява различна от аневризмална САХ е 14,2 дни.

Средната продължителност на оперативната интервенция за изолиране на мозъчна аневризма е 5 часа и 10 минути. Когато изолирането на мозъчна аневризма е било предшествано от мозъчно-съдов байпас и последващо клипсиране на аневризмата, интервенцията е продължила средно 8,57 часа.

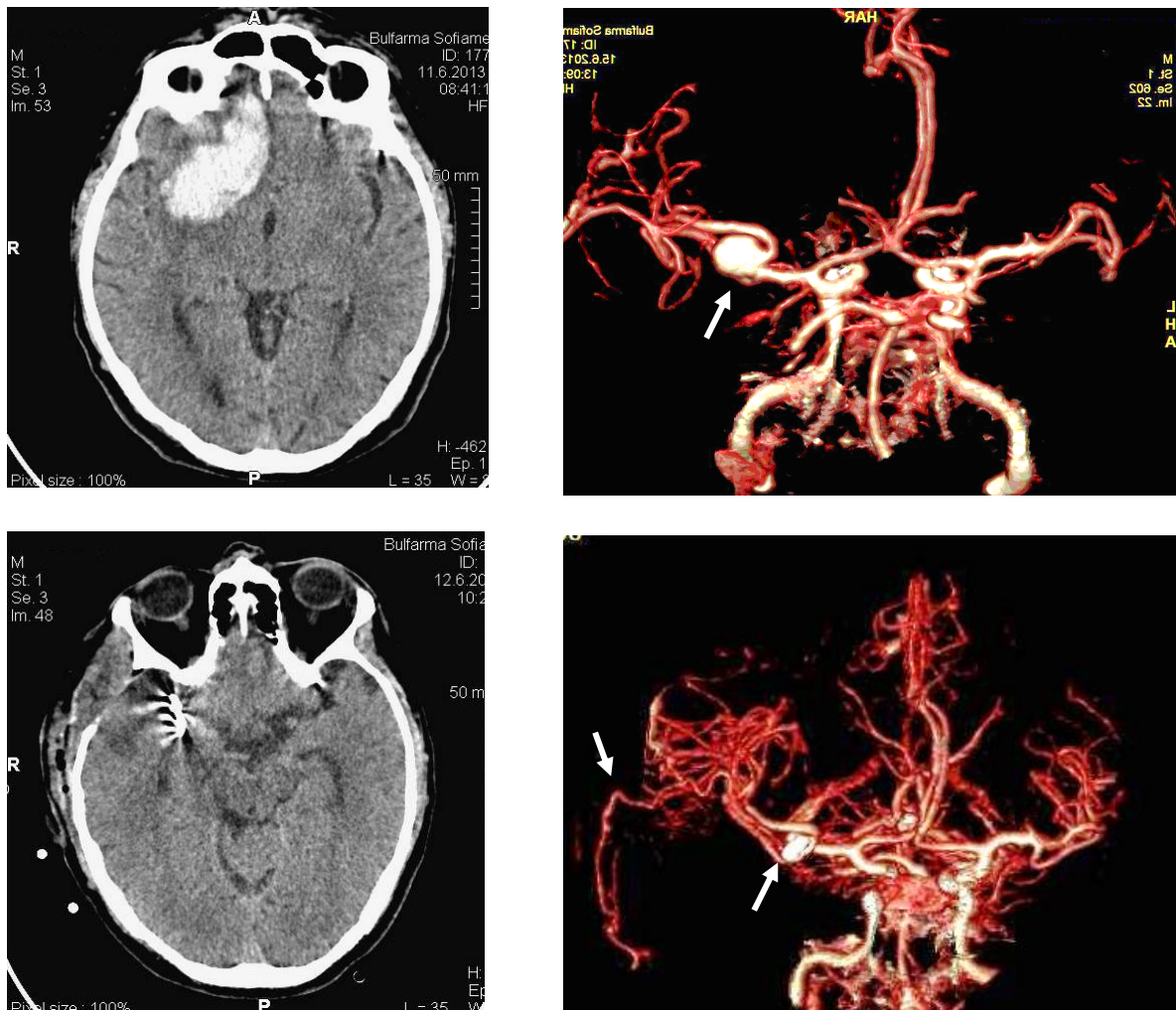
Четири аневризми от общо 84 (4,76%) не са могли да бъдат изолирани от мозъчното кръвообращение.

Периоперативните усложнения са наблюдавани при 28 пациенти (39.4%) и са представени на таблица 32.

Таблица 32. Периоперативни усложнения

Периоперативни усложнения	Клинична изява аневризмална САХ (n=61)	Клинична изява различна от ССАХ (n=10)
Интраоперативни руптури	4 (6.56)	-
Исхемични усложнения	10 (16.39%)	4 (40%)
Постоперативни кръвоизливи	8 (13.1%)	-
Постоперативни инфекции (остеомиелит, менингит и др.)	3 (4.9%)	-
Сърдечно-съдова недостатъчност	2 (3.27%)	1 (10%)
Хидроцефалия	8 (13.11%)	1 (10%)
Лезия на ЧМН	2 (3.28%)	-
Мозъчен оток (с клинична дислокационна изява)	1 (1.63%)	-

В настоящата хирургична серия са използвани познатите техники за изолиране на мозъчните аневризми: клипсиране, трапинг, техники на проксимална лигатура и обвиване на мозъчните аневризми. В случаите при които по една или друга причина изолирането на аневризмата е налагало пълно изключване на хранещ съд или на клон излизащ от аневризмалния сак е прилагана техниката на мозъчно-съдов байпас (фигура 10).



Фигура 10. Клипсиране и едноклонов байпас при изолиране на руптурирала мозъчна аневризма с клон изхождащ от аневризмалната стена.

IV.4. ПРОУЧВАНЕ НА ДИРЕКТНИТЕ МЕДИЦИНСКИ РАЗХОДИ ЗА ХИРУРГИЧНО И ЕНДОВАСКУЛАРНО ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ СЛЕД АНЕВРИЗМАЛНА СУБАРАХНОИДНА ХЕМОРАГИЯ В БЪЛГАРИЯ

Остойносттаването на неврохирургичното и ендоваскуларното лечение на мозъчни аневризми в България беше осъществено чрез изготвяне на справка върху публичните разходи за съответните ресурси на интервенциите за 2015 година. Основните мотиви за подобно остойносттаване бяха:

1 – С цел по-пълно представяне на резултати, отразяващи ефективността след неврохирургично и ендоваскуларно лечение, базата от обследваните пациенти се оказва разнородна (включва пациенти от различни лечебни заведения), което възпрепятства еднаквото остойносттаване на лечението.

2- Времевият интервал на хирургичното и ендоваскуларното лечение се разминава, което налага прилагането на концепцията за дисконтиране (промяна на стойността на парите във времето). Това от своя страна увеличава несигурността в достоверността на остойносттаването.

IV.4.1. Проучване на нормативната уредба за разходите на Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) за болнично лечение на пациенти с аневризмална САХ по клинични пътеки

Лечението на пациенти с данни за аневризмална субарахноидна хеморагия в България се осъществява в рамките на приетите клинични пътеки чрез сключения за всяка календарна година национален рамков договор между НЗОК и БЛС. Консервативното лечение на тези пациенти за периода от 2014 година до 2015 година е включено в клинична пътека № 4 (Субарахноиден кръвоизлив). Хирургичното и ендоваскуларно лечение на пациентите с мозъчни аневризми за същия период е включено в клинични пътеки №200 (Краниотомии, неиндицирани от травма, чрез съвременни технологии - невронавигация, невроендоскопия и интраоперативен ултразвук) и №201 (Краниотомии, неиндицирани от травма по класически начин). В **приложение 16 на националния рамков договор за 2015** са публикувани клиничните пътеки.

Може да се обобщи, че **стойността на клиничните пътеки** (КП 4, КП 200 и КП 201) за лечение на пациент с аневризмална субарахноидна хеморагия включва

основните директни медицински разходи без разходите за скъпоструващите консумативи (аневризмални клипси и сетове за ендоваскуларна емболизация). Стойността на клиничните пътеки за лечение на пациент с аневризмална субарахноидна хеморагия за 2015 години са обобщени в таблица 33.

Таблица 33. Обеми и цени на дейностите в болничната помощ за 2015 година по клинични пътеки №4, №200 и №201 (Извадка от Договор № РД-НС-01-2 от 29.12.2014 г. за приемане на обеми и цени на медицинската помощ за 2015 г. между Националната здравноосигурителна каса и Българския лекарски съюз)

Код на КП	Наименование	Обеми (брой)	Цени на КП (в лв.)
4	Субарахноиден кръвоизлив	284	1 000
200	Краниотомии, неиндицирани от травма, чрез съвременни технологии (невронавигация, невроендоскопия и интраоперативен ултразвук)	2 613	3 550
201	Краниотомии, неиндицирани от травма, по класически начин	948	2 300

Стойността на лечение на пациент с аневризмална субарахноидна хеморагия за покриване на **директните медицински разходи без разходите по скъпоструващи консумативи** (аневризмални клипси и сетове за ендоваскуларна емболизация) възлиза на сумата от клиничната пътека за консервативно лечение (КП №4) и сумата от клиничната пътека за хирургично или ендоваскуларно лечение (КП №200). Сумата на така образуваните разходи на здравния сектор (НЗОК) възлиза на 4 550 лева за пациент.

Някои от дехоспитализираните пациенти, които са развили по-късни усложнения поради вида на кръвоизлива или в резултат от хирургичното или ендоваскуларно лечение, биват рехоспитализирани и лекувани често по КП 201. В този случай стойността на директните медицински разходи без разходите по скъпоструващи консумативи възлиза на 6 850 лева. Относителният дял на реемболизацията е приблизително 20 % (11 пациенти от 55 контролни ангиографии; Лилов М., 2011), а относителният дял на реоперациите е 28,3% (26 пациенти от 92; Наков Вл., 2015).

**IV.4.2.Проучване на нормативните уредби за разходите на
НЗОК при заплащане на медицински изделия (аневризмални клипси и
сетове за ендovasкуларна емболизация) извън цената на клиничните пътеки
в условията на болничната медицинска помощ при лечение на пациенти с
аневризмална САХ**

От началото на 2013 година НЗОК реимбурсира медицински изделия, включително и скъпоструващите сетове за ендovasкуларна емболизация на аневризми. Тези медицински изделия се заплащат извън цената на клинична пътека 200 и 201 в условията на болничната медицинска помощ при провеждане на определени медицински процедури от МКБ 9КМ.

През 2013 и 2014 година Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) заплаща медицинските изделия за ендovasкуларна терапия при заболявания на мозъчните съдове над прогнозния брой (прогнозния годишен обем) след решение на Надзорния съвет на НЗОК в зависимост от наличните бюджетни средства. През 2014 се разширява спецификацията за провеждане на ендovasкуларни процедури по договаряне (таблица 34).

През 2014 и 2015 година скъпоструващите медицински изделия (аневризмални клипси и сетове за ендovasкуларна емболизация на мозъчни аневризми) се заплащат извън цената на клиничните пътеки, в условията на болничната медицинска помощ при провеждане на определени медицински процедури отразени по кодове в МКБ 9КМ , както следва:

39.51 клипсиране на аневризма

39.72 ендovasкуларна корекция или оклузия на съдове на глава и шия

39.79 друга ендovasкуларна корекция на аневризма на други съдове

Таблица 34. Спецификация за провеждане на процедура по договаряне на стойността, до която се заплащат от НЗОК медицинските изделия в условията на болничната медицинска помощ 10.01.2014 г.

Пореден номер от приложение № 5 на ПМС № 5 на МС от 10.01.2013 г.	Група	Тип	№ група технически характеристики	Описание на групите по технически характеристики съгласно становищата на националните консултанти	Прогнозен брой заплащани от НЗОК МИ до:
15	МЕДИЦИНСКИ ИЗДЕЛИЯ ЗА ЕНДОВАСКУЛАРНА ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА МОЗЪЧНИ СЪДОВЕ				48
15.1.	Сет за емболизация на мозъчни аневризми, прилаган в неврохирургията	Включващ 1 бр. микрокатетър, 1 бр. микроводач, 5 бр. платинена спирала	1	С допълнителна система за вторично отделяне на спиралите	До 48 случая след решение на НС на НЗОК
			2	Без допълнителна система за вторично отделяне на спиралите	
15.2.	Сет за емболизация на комплексни мозъчни аневризми, прилаган в неврохирургията	Включващ 2 бр. микрокатетър, 2 бр. микроводач, 6 бр. платинена спирала и 1 бр. от посочените в т. 1, 2 и 3 характеристики	1	Балон за асистиране на койлинга	
			2	Стент за асистиране на койлинга	
			3	Устройство за отклоняване на кръвния поток	

На таблица 35 са представени в обобщен вид медицинските изделия за неврохирургично и ендоваскуларно лечение на мозъчни аневризми, както и стойността, която НЗОК заплаща в лева.

Таблица 35. Списък и стойност на медицинските изделия за група №15 (сетове за ендovasкуларна емболизация и аневризъмални клипси), които НЗОК заплаща в условията на болничната медицинска помощ (2015г.)

Приложение 5

Пореден №	Код НЗОК	Наименование на продукта	Стойност, до която НЗОК заплаща в лева	Производител/Притежател на CE сертификат
15		Медицински изделия за ендovasкуларна терапия при заболявания на мозъчни съдове		
15	15,1	Подгрупа Сет за емболизация на мозъчни аневризми, прилаган в неврохирургията: включващ 1 бр. микрокатетър, 1 бр. микроводач, 5 бр. платинена спирали	10 000,00	
15	15,1	Група по технически изисквания С допълнителна система за вторично отделяне на спиралите		
15	15,2	Подгрупа Сет за емболизация на комплексни мозъчни аневризми, прилаган в неврохирургията: включващ 2 бр. микрокатетър, 2 бр. микроводач, 6 бр. платинена спирали и 1 бр. от посочените в 1, 2 и 3 основни технически характеристики	10 000,00	
15	15,2	Група по технически изисквания Балон за асистиране на койлинга		
15		Група Медицински изделия за неврохирургично лечение на мозъчно-съдови заболявания		
15	15,2	Подгрупа Сет за емболизация на комплексни мозъчни аневризми, прилаган в неврохирургията: включващ 2 бр. микрокатетър, 2 бр. микроводач, 6 бр. платинена спирали и 1 бр. от посочените в 1, 2 и 3 основни технически характеристики	10 000,00	Balt Extrusion S.A.S/ Embo Flüssigkeiten AG/Balton
15	15,2	Група по технически изисквания Стент за асистиране на койлинга		EV3/ Covidien
15		Група Медицински изделия за неврохирургично лечение на мозъчно-съдови заболявания		Stryker Neurovascular
15	15,2	Подгрупа Сет за емболизация на комплексни мозъчни аневризми, прилаган в неврохирургията: включващ 2 бр. микрокатетър, 2 бр. микроводач, 6 бр. платинена спирали и 1 бр. от посочените в 1, 2 и 3 основни технически характеристики	10 000,00	EV3/ Covidien
15	15,2	Група по технически изисквания Устройство за отклоняване на кръвния поток		MicroVention
15		Група Медицински изделия за неврохирургично лечение на мозъчно-съдови заболявания		
15	15,5	Подгрупа Клипси аневризъмални	1 596,00	Aesculap AG Peter Latic GmbH
15	15,5	Техническа характеристика Титаниеви аневризъмални клипси на Яшържил		

Видно е, че цената на ендоваскуларните консумативи превишава в пъти тази на неврохирургичните – 10 000,00 лева за ендоваскуларните сетове за емболизация спрямо 1 596,00 лева за аневризмалните клипси.

Цената на клиничните пътеки за лечение на пациент с аневризмална субарахноидна хеморагия, стойността на медицинските изделия (аневризмални клипси и ендоваскуларни сетове за емболизация), които се заплащат извън цената на клиничната пътека, но в условията на болничната медицинска помощ, както и резултатите от публикуваните проучвания и собственото проучване върху лечението на пациенти с аневризмална САХ, могат да се използват при образуване на **директните медицински разходи**, които включват показателите отразени на таблица 36.

Таблица 36. Произход на разходите (инклузионни показатели)

Ендоваскуларно лечение	Хирургично лечение
Болничен престой в дни	Болничен престой в дни
Продължителност на интервенцията	Продължителност на операцията
Образни изследвания	Образни изследвания
Лабораторни изследвания	Лабораторни изследвания
Електрофизиологични изследвания	Електрофизиологични изследвания
Продължителност на емболизационната интервенция	Продължителност на операцията
Медикаменти: антибиотици; тромболитици; антикоагуланти; калциеви антагонисти; аналгетици	Медикаменти: антибиотици; антикоагуланти; калциеви антагонисти; аналгетици
Консумативи: катетри; метални спирали; водачи; балони, стентове	Консумативи: сутури; метални клипси; дренажи

Като се вземе в предвид така извършеното проучване върху стойността на клиничните пътеки и медицинските изделия за лечение на пациенти с аневризмална субарахноидна хеморагия могат да се измерят с приблизителна точност разходите за хирургичното и ендоваскуларното лечение на пациент с аневризмална субарахноидна хеморагия (таблица 37 и 38).

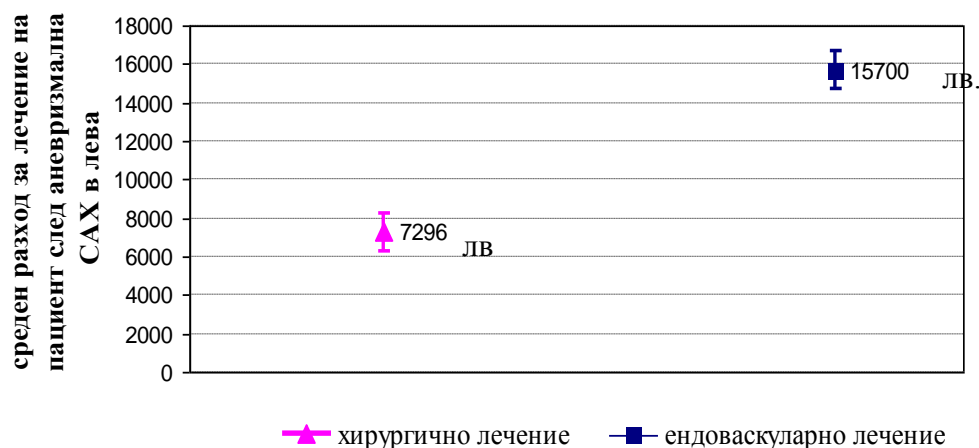
Таблица 37. Разход на пациент за лечение след аневризмална субарахноидна хеморагия (Pearson Chi-Square =71,465; p - value $\chi^2 < 0,0001$)

Категория	Стойност на Хирургичното лечение в лева	Стойност на Ендоваскуларното лечение в лева
Еднократна хоспитализация за изолиране на мозъчна аневризма	6 146	14 550
Първична хоспитализация и рехоспитализация, налагаща повторна интервенция	8 446	16 850

Таблица 38. Дискриптивна статистика на разходите за хирургично и ендоваскуларно лечение на мозъчни аневризми

	Хирургична група	Ендоваскуларна група
Sample size	2	2
Arithmetic mean	7296	15700
95% CI for the mean	5042,04 to 9549,96	13446,04 to 17953,96
Standard deviation	1626,345	1626,345
Standard error of the mean	1150	1150

Налице е статистически значима разлика в стойността на хирургичното и ендоваскуларното лечение на аневризмалната субарахноидна хеморагия (Pearson Chi-Square =71,465; p - value $\chi^2 < 0,0001$). Така образуваните разходи могат да се използват за сформирание на среден разход за лечение на пациент след аневризмална субарахноидна хеморагия (фигура 11).



Фигура 11. Среден разход на пациент с аневризмална САХ за хирургично и ендоваскуларно лечение в лева.

IV.4.3. Болничен престой и продължителност на интервенцията

Проучванията в страната показват средна продължителност на болничния престой между 5,9 и 10 дни (средно 7,95 дни) при ендоваскуларно лечение (Алиоски Н. 2013; Бъчваров Ч., 2014) и 16,1 дни при хирургично лечение на мозъчна аневризма (хирургична серия на пациенти от УМБАЛ Софиямед, 2016). Разликата е статистически значима в полза на ендоваскуларното лечение (p value = 0,000463; $p < 0,05$). Продължителността на интервенцията е между 2 часа и 40 мин. за ендоваскуларната емболизация (Бъчваров Ч., 2014) и 5 часа 10 мин. за неврохирургичната операция (хирургична серия на пациенти от УМБАЛ Софиямед, 2016).

IV.5. ФАРМАКОИКОНОМИЧЕСКИ АНАЛИЗ

IV.5.1. Анализ „Разходи- ефективност”

Анализът „разходи-ефективност” е използван за изготвяне на икономическа оценка, при която са изследвани и разходите, и резултатите от двете алтернативни терапии за мозъчни аневризми (хирургична и ендоваскуларна).

IV.5.1.1. Избор на мярка за резултатност (ефективност)

Основната цел е свързана с влиянието на вида на терапевтичното поведение (хирургично и ендоваскуларно) върху изхода, оценен по GOS:

GR- good recovery (добро възстановяване) - GOS 5;

MD - moderately disabled (умерена инвалидност) - GOS 4;

SD - severely disabled (тежка инвалидност) - GOS 3;

VS - vegetative state (вегетативен статус) - GOS 2;

D - death (смърт) - GOS 1;

За да оценим влиянието на вида на терапевтичното поведение за изолиране на мозъчни аневризми върху изхода, чрез изчисляване на относителния и атрибутивния риск, събраната информация обобщихме в таблица 39 . Използвами сме по две авторски серии за хирургичното и две авторски серии за ендоваскуларното лечение, които са възприели в поведението си и ранното изолиране на мозъчната аневризма след аневризмална САХ.

Таблица 39. Обобщение на данните от изхода на пациенти, лекувани хирургично или ендovasкуларно за мозъчни аневризми според наличните научни съобщения за изхода след хирургично и ендovasкуларно лечение за България.

Терапевтично поведение	Добро възстановяване, умерен дефицит и инвалидност (GOS 3,4 и 5)	Смърт и вегетативен статус (GOS 1, 2)
Хирургично лечение Габровски Ст, 2000 Наков Вл, 2015	90,4%	9,6%
	83,6%	16,4%
	87%	13%
Ендovasкуларно лечение Алиоски Н., 2013 Лилов М., 2011	98%	2%
	96,65%	3,35%
	97,33%	2,67%
p-value ANOVA	0,0966	

Липсва статистически значима разлика при сравняване на данните между двете терапевтични алтернативи за съответен клиничен изход (p-value ANOVA=0,0966; p>0,05). Налице е статистически значима разлика при съпоставяне на процентните данни на двата клинични изхода (добро възстановяване спрямо смърт и вегетативен статус) за двете терапевтични алтернативи (p-value Fisher exact test = 0,01659; p<0.05).

Изчисленият относителен риск (OR) е 1,1187 (95% CI от 1.0302 до 1.2149). Относителният риск е по-голям от 1 (OR>1), което означава, че благоприятният изход по GOS се наблюдава значително по-често след ендovasкуларно лечение. Доверителният интервал е от 1.0302 до 1.2149 (1.0302 < OR <1.2149). Т –тестът показва p-value one tail = 0,1031 (p>0.05) и p-value two tail = 0,2062 (p>0.05). Липсва статистически значима разлика и от данните на ANOVA -анализът (p-value = 0,09664; p> 0.05). Разликата е статистически значима от Fisher exact test (p-value =0,01659; p<0.05).

$$OR = \frac{97,33/100}{87/100} = 1,1187$$

Данните показват, че приблизително 2,67% от пациентите провели ендovasкуларно лечение за аневризмална САХ се починали или са останали във

вегетативно състояние, в сравнение с 13% от оперираните. Това прави разлика в абсолютния атрибутивен риск (AP) от порядъка на: -0,1033(95% CI от - 0,1851 до - 0,0287).

$$AP = 2,67/100 - 13/100 = -0,1033$$

Рискът от смърт и вегетативно състояние (абсолютен риск на редукция) след ендоваскуларно лечение на аневризмалната САХ е 10,33% по – малък в сравнение с хирургичното лечение. Доверителният интервал е от - 0,1851 до -0,0287 (- 0,1851 < AP <-0,0287). Разликата е статистически значима (p-value Fisher exact test=0,01659; p<0.05).

Инкременталните разходи за единица ефективност (ICER) на базата на абсолютния атрибутивен риск са представени както следва:

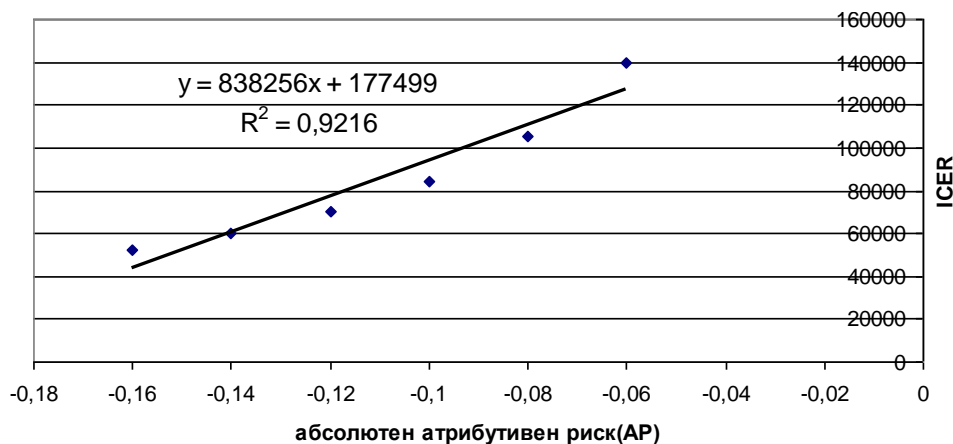
$$ICER = \frac{7\,296 - 15\,700}{-0,1033} = 81\,355,28$$

Това означава, че за да се избегне всяка допълнителна смърт или инвалидност трябва да бъдат похарчени допълнително 81 355,28 лева.

IV.5.1.2. Анализ на чувствителността

IV.5.1.2.1. Унивариантен анализ в зависимост от промяната в абсолютния риск на редукция на смъртността от двете интервенции (хирургична и ендоваскуларна).

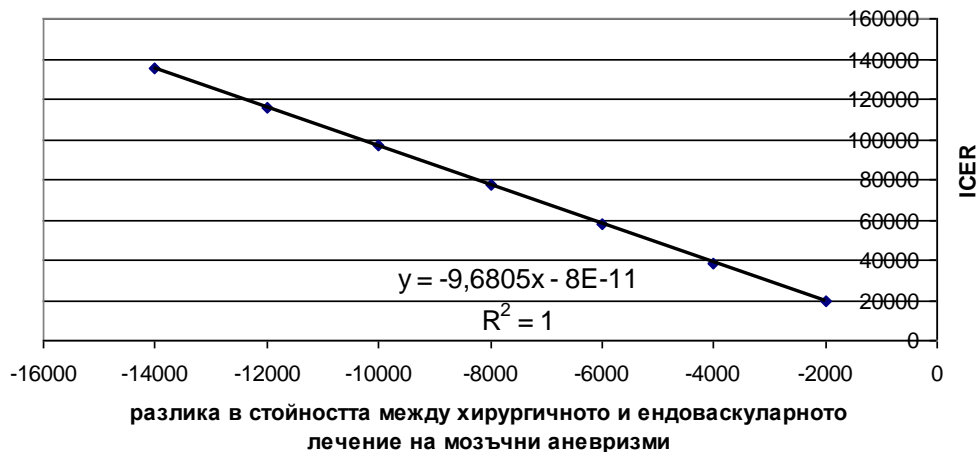
В случай, че абсолютният риск е по-малък или по-голям от изчисления (-0.1033) с вариране от -0.06 до -0.16, стойността на инкременталните разходи за единица ефективност варира от 52 525 до 140 066.7 лева (95% CI от 51 004,54 до 119 576,7 лева) – фигура 12.



Фигура 12. Зависимост на инкременталното отношение „разходи-ефективност” от промяна в абсолютния атрибутивен риск (ΔE).

IV.5.1.2.2. Унивариантен анализ в зависимост от разликата в разходите на двете интервенции (хирургична и ендоваскуларна).

На фигура 13 е отразен графично унивариантен анализ на инкременталните разходи за единица получена ефективност при вариране на разликата в разходите между хирургичното и ендоваскуларното лечение на мозъчните аневризми по абсолютна стойност от 2 000 до 14 000 лева.



Фигура 13. Зависимост на инкременталното отношение „разходи-ефективност” от разликата в разходите (ΔC) на двете интервенции (хирургична и ендоваскуларна)

Стойността на ICER при този тип унивариантен анализ показва линейна зависимост. Инкременталните разходи за единица получена ефективност нарастват от 19 361,08 до 135 527.6 с нарастване на разликата в разходите между хирургичното и ендоваскуларното лечение на мозъчните аневризми (95% CI от 38 762,92 до 116 125,8 лева).

IV.5.2. Анализ „Разходи- полезност”

Необходимостта от извършване на анализ „разходи- полезност” в настоящото проучване произтича от няколко насоки, отнасящи се до предходните собствени проучвания:

- ❖ Ефективността от ендоваскуларното и хирургично лечение на мозъчни аневризми оказва влияние върху смъртността и инвалидността, но не отразява качеството на преживяемостта след съответните терапии;

- ❖ Анализът „разходи- ефективност” сочи, че новата ендоваскуларната терапия за лечение на мозъчни аневризми е по-ефективна, но по-скъпа в сравнение с хирургичното лечение.

IV.5.2.1.Измерване на здравния статус

За измерване на здравния статус и получаване на информация за здравно обусловеното качество на живот бяха взаимствани данни от мащабно кохортно проучване сравняващо общата популация и кохортни извадки след лечение на аневризмална субарахноидна хеморагия по следните показатели: смъртност, очакваната преживяемост след аневризмална САХ, здравно обусловеното качество на живот (EuroQol–5 D), QALE (quality-adjusted life expectancy); QALY (quality-adjusted life years).

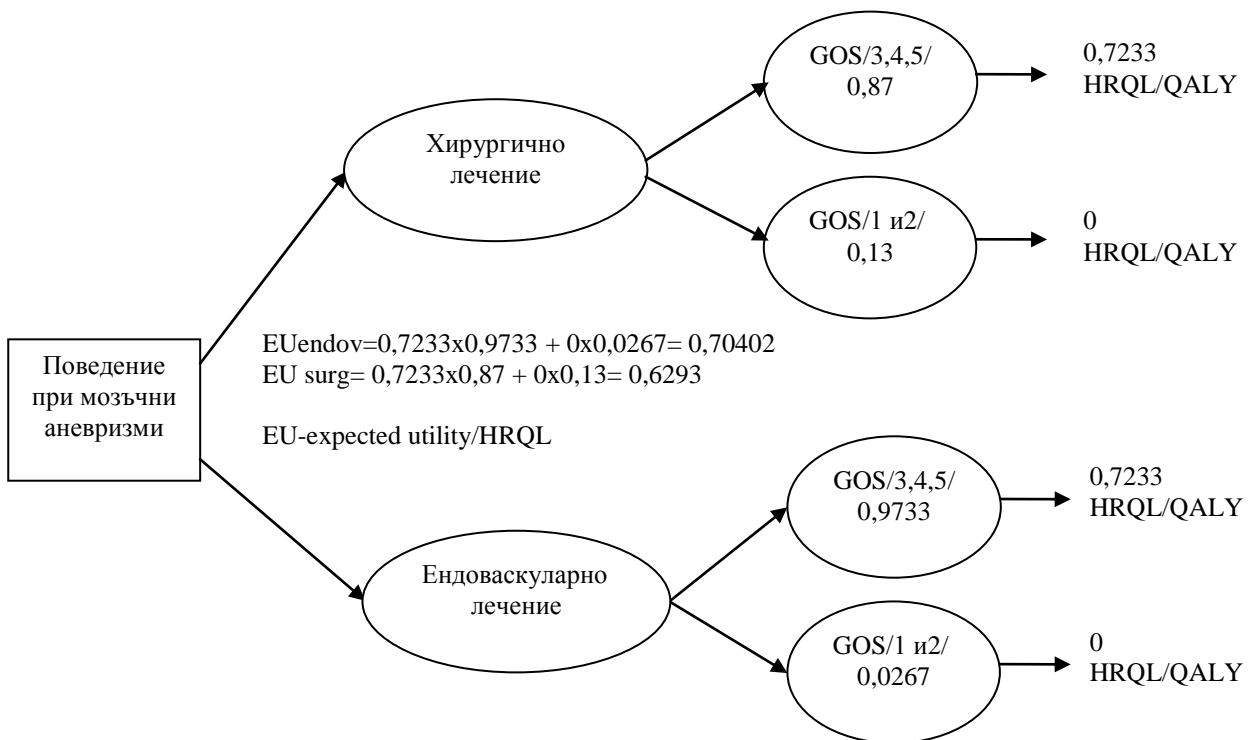
На таблица 40 е представено здравно обусловеното качество на живот при мъже и жени за общата популация и за кохортна извадка след аневризмална субарахноидна хеморагия във възрастта между 40 години и 60 години, съответстваща на възрастовия пик на заболяването.

Таблица 40. Здравно обусловено качество на живот при мъже и жени за общата популация и за кохортна извадка след аневризмална САХ.

пол	Обща популация HRQL*- EQ5L/ QALY/			
	40 – 49 години	50 – 59 години	60 - 69 години	Общо
мъже	0,875	0,81	0,78	0,82833
жени	0,88	0,83	0,795	
пол	Кохортна извадка след аневризмална САХ HRQL*- EQ5L/ QALY/			
	40 – 49 години	50 – 59 години	60 – 69 години	Общо
мъже	0,72	0,76	0,74	0,72333
жени	0,69	0,71	0,72	

*HRQL – Health related quality of life (здравно обусловено качество на живот)

Здравно обусловеното качество на живот (HRQL-EuroQol5D) след аневризмална САХ възлиза средно на 0,72333. Този показател може да се използва, за да се пресметне разликата в здравно обусловеното качество на живот след хирургично и ендоваскуларно лечение на мозъчни аневризми. За определяне на здравното тегло въз основа на данните от клиничния изход беше построен схематичен модел „дърво на решенията“, който включва вероятностите за даден клиничен изход след хирургично и ендоваскуларно лечение на мозъчни аневризми при определяне на очакваното здравно обусловено качество на живот след хирургично и ендоваскуларно лечение на мозъчни аневризми (фигура 14).



Фигура 14. Модел „дърво на решенията“, при определяне на очакваното здравно обусловено качество на живот след хирургично и ендоваскуларно лечение на мозъчни аневризми за България (EU - expected utility/HRQL)

Измерването на годините живот съобразени с качеството на живот (QALY) за период една година въз основа на здравното тегло (HRQL), определено чрез Модел „дърво на решенията“ е както следва:

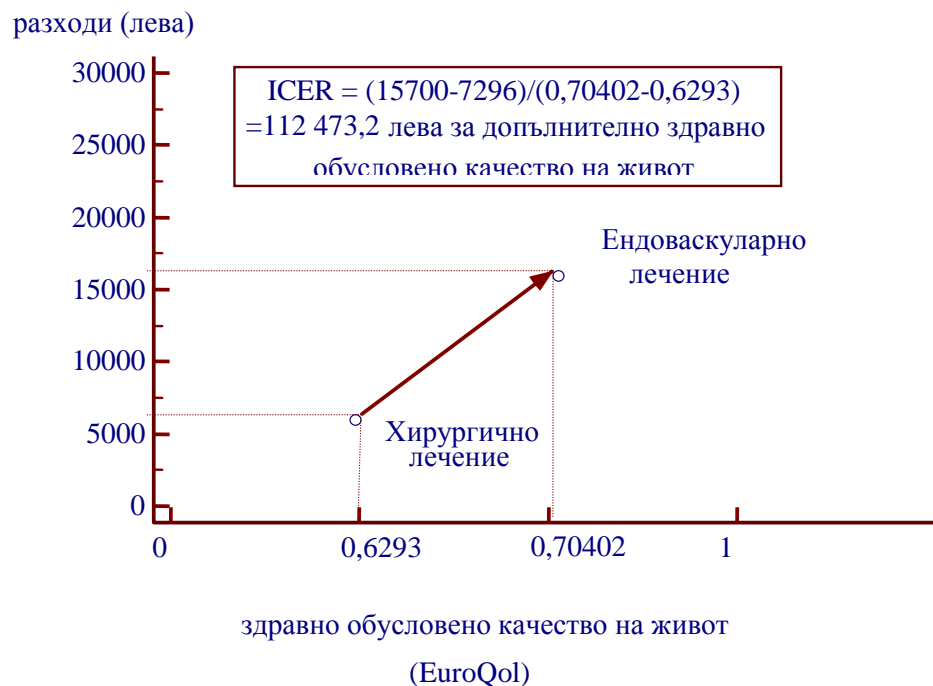
За хирургичното лечение:

$$QALY = \text{здравното тегло HRQL/EuroQol} (0,6293) \times 1 \text{ година} = 0.6293$$

За ендоваскуларното лечение:

$$QALY = \text{здравното тегло HRQL/EuroQol} (0,70402) \times 1 \text{ година} = 0.70402$$

На фигура 15 е представено инкременталното отношение разходи – полезност в зависимост от ползата, отчетена чрез разликата в здравните тегла при двете алтернативни терапии (хирургична и ендоваскуларна), оценени с HRQL/EuroQol –5 D система за измерване на здраво обусловеното качество на живот, което съответства на една година живот съобразена с качеството на живот (Δ QALY).



Фигура 15. Инкрементално отношение разходи – полезност /incremental cost-utility ratio/ въз основа на разликата в здравите тегла (Δ QALY) при двете алтернативни терапии (хирургична и ендоваскуларна).

IV.5.2.2. Анализ на чувствителността

Проведен е двувариантен анализ на чувствителността за определяне стойността на инкременталното отношение (ICER) в зависимост от промяната на два фактора.

Първият фактор е свързан с разликата в стойността на ендоваскуларното и хирургично лечение на мозъчните аневризми (Δ C). Инкременталните разходи показват по-ниска стойност при по-малка разлика между разходите за двете алтернативни терапии.

Като **втори фактор** е използвана стойността на разликата в годините живот, съобразени с качеството на живот (Δ QALY) между ендоваскуларната и хирургичната

групи. По-малките стойности на тази абсолютна разлика съответстват на по-високи инкрементални разходи

На таблица 41 е отразен двувариантния анализ на чувствителността на инкременталното отношение разходи-полезност при вариране на разликата в стойността на ендоваскуларното и хирургично лечение на мозъчните аневризми от 2 000 до 16 000 лева и при вариране на разликата в годините живот, съобразени с качеството на живот от 0.03 до 0.14.

Таблица 41. Дувариантен анализ на чувствителността на инкременталното отношение разходи – полезност (в зависимост от разликата в разходите (ΔC) и годините живот, съобразно качеството на живот ($\Delta QALY$) след ендоваскуларно и хирургично лечение на мозъчни аневризми)§

		Разлика в стойността на ендоваскуларното и хирургичното лечение на мозъчни аневризми в лева (ΔC)						
		112473,2	2000	4000	8000	10000	12000	14000
$\Delta QALY$ за ендоваскуларното и хирургично лечение	0,03	66666,67	133333,3	266666,7	333333,3	400000	466666,7	533333,3
	0,04	50000	100000	200000	250000	300000	350000	400000
	0,05	40000	80000	160000	200000	240000	280000	320000
	0,06	33333,33	66666,67	133333,3	166666,7	200000	233333,3	266666,7
	0,07	28571,43	57142,86	114285,7	142857,1	171428,6	200000	228571,4
	0,08	25000	50000	100000	125000	150000	175000	200000
	0,09	22222,22	44444,44	88888,89	111111,1	133333,3	155555,6	177777,8
	0,1	20000	40000	80000	100000	120000	140000	160000
	0,11	18181,82	36363,64	72727,27	90909,09	109090,9	127272,7	145454,5
	0,12	16666,67	33333,33	66666,67	83333,33	100000	116666,7	133333,3
	0,13	15384,62	30769,23	61538,46	76923,08	92307,69	107692,3	123076,9
	0,14	14285,71	28571,43	57142,86	71428,57	85714,29	100000	114285,7

IV.5.3. Дисконтиране на разходите и ползите

На таблици 42 и 43 са представени в обобщен вариант разходите и ползите преди и след извършване на дисконтиране. Като годишен процент за дисконтиране на разходите и ползите се прие 3,5% според препоръките на NICE (National Institute for Health and Care Excellence).

Дисконтирането на разходите се извърши за двугодишен период, а на ползите – за едногодишен период.

Таблица 42. Разходи и ползи преди дисконтиране

Вид терапевтично поведение	Разходи; С (лв)	ΔC (лв)	Ефективност; E(QALY)	ΔE (QALY)	ICER $\Delta C/\Delta E$ (лв/QALY)
Хирургично лечение	7 296	8 404	0,6293	0,07472	112 473,2
Ендоваскуларно лечение	15 700		0,70402		

Таблица 43. Разходи и ползи след дисконтиране
(дисконтов фактор 3,5%/година)

Вид терапевтично поведение	Разходи; С (лв)	ΔC (лв)	Ефективност; E(QALY)	ΔE (QALY)	ICER $\Delta C/\Delta E$ (лв/QALY)
Хирургично лечение	7 815,65	9 002,57	0,6513	0,0773	116 409,8
Ендоваскуларно лечение	16 818,23		0,7286		

V. ОБСЪЖДАНЕ (ДИСКУСИЯ)

5.1. Увод

Аневризмалната спонтанна субарахноидна хеморагия (ССАХ) е мозъчно съдово заболяване, което се нарежда сред водещите причини за инвалидност и морталитет при сравнително млади хора в работоспособна възраст, с проява на първия инцидент средно на 55 години. Спонтанният субарахноиден мозъчен кръвоизлив се дължи в 80% от случаите на руптура на мозъчна аневризма. Аневризмалната субарахноидна хеморагия се асоциира с висок морбидитет и морталитет. Нетретираните руптурирали мозъчни аневризми са с подчертано висок риск от повторно кървене, свързан с още по-висока инвалидност и фатален изход. Поради това лечението на руптуриралите мозъчни аневризми е задължително. Епидемиологията и ефективността от различните терапевтични процедури след аневризмална субарахноидна хеморагия са обект на значителен брой литературни съобщения, които представят съответните демографски характеристики, рискови фактори и възможностите на съществуващите до момента терапевтични алтернативи. Аневризмалната субарахноидна хеморагия от друга страна се свързва със значителни разходи на здравни ресурси, които са основа за изготвянето на здравноикономически оценки. Подобни здравно-икономически оценки и анализи са от значение при проучване влиянието на заболяването върху годишния здравен бюджет.

Лечението на мозъчните аневризми включва: микрохирургично клипсиране, емболизация с метални спирали, поставяне на стентове, стент-асистирано въвеждане на спирали и течни емболизиращи субстанции. Правилният терапевтичен подход значително редуцира морбидитета и морталитета от аневризмалния субарахноиден кръвоизлив. Съществуват проучвания сравняващи ефективността и разходите на основните терапевтични методи на лечение при аневризмална субарахноидна хеморагия: хирургични и ендоваскуларни. **Ендоваскуларното лечение на мозъчните аневризми е сравнително нова терапевтична алтернатива и налага провеждане на проучвания за определяне на ефективността (постигнатия здравен резултат спрямо поставената цел) и ефикасността (постигнатия резултат спрямо вложените разходи).** Различни аспекти на този нов вид лечение на мозъчните аневризми се изследват и оценяват. Сред тях най-съществени са разходите за ендоваскуларно лечение на мозъчните аневризми. Подобен вид проучвания са особено подходящи за

условията на развиваща се страна като България с цел да се отговори на въпроса дали разходите за този вид терапевтични процедури са оправдани.

Началният опит от ендоваскуларните емболизационни процедури е бил свързан с висок морбидитет и морталитет. Основната причина за това е подборът на пациенти. Постепенно с разширяване на индикациите за прилагане на емболизационните процедури и подобрието на техниките за емболизация резултатите започват да се очертават като добри по отношение на клиничния изход, като морбидитета и морталитета по литературни данни е съответно под 9.1% и 7.8%.

Все повече се приема мнението, че съществуват аневризми, които са по-подходящи за емболизация и такива, които не могат да бъдат обект на тази интервенция. Това е и причината, поради която ISAT (INTERNATIONAL SUBARACHNOID ANEURYSM TRIAL(2002) включва само 22% от всички 9 559, които да бъдат рандомизирани за сравнителна оценка на ендоваскуларното лечение и хирургичите, познати до момента техники (coiling vs. clipping). В така проследената група пациенти руптуриралите аневризми са били еднакво подходящи за хирургично клипсиране и за ендоваскуларно емболизиране. При тази подгрупа пациенти авторите намират по-добър изход при третираниите с ендоваскуларно лечение. Възможността за риск от повторен кръвоизлив (ре-б्लीдинг) обаче е бил по-висок при пациентите лекувани с ендоваскуларна емболизация. На контролните ангиографски проследявания аневризмите лекувани с хирургично клипсиране са показали по-висока степен на пълно изолиране от мозъчното кръвообращение в сравнение с емболизираните аневризми.

На база на достъпните наблюдения пациентите с аневризмална САХ, голям мозъчен кръвоизлив и в тежко клинично състояние имат неблагоприятна прогноза. Някои автори обаче приемат, че ранната хирургия с премахване на хематома и клипсиране на аневризмата, може да спаси част от пациентите в подобно критично състояние.

5.2 Сравнителен анализ на проучвания върху хирургичното и ендоваскуларно лечение на пациенти с мозъчни аневризми в България.

Проучени и анализирани бяха следните показатели: пол, възраст, размер и разположение на аневризмите, клиничен стадий (Hunt&Hess), клиничен изход (Glasgow Outcome Scale) смъртност, степен на аневризмална облитерация, постоперативни/постинтервенционални усложнения.

► Особености на демографското разпределение:

Възrastовият пик е между 5 до 10 години по-голям при ендoваскуларно лекуваните пациенти (p-value ANOVA = 0,0326; p<0,05). В хирургичните серии от пациенти възрастoвият пик се движи от порядъка на 43,7 - 45,7 години, докато в ендoваскуларните серии възрастoвият пик е между 50,7 – 52,2 години. **Ендoваскуларното лечение е било предпочитано като по-малко инвазивно в сравнение с хирургичното при пациенти в по-напреднала възраст.** Причините за това най-вероятно са свързани с факта, че по-възрастните пациенти са с повече придружаващи заболявания и в по-увредено клинично състояние в сравнение с по-младата група.

Както сред хирургичните така и сред ендoваскуларните серии от пациенти, лекувани за мозъчни аневризми **преобладава женският пол.** Този факт се свързва с по-високата заболеваемост на жените от мозъчна аневризмална патология

► Характеристиката на аневризмите в хирургичните и ендoваскуларни серии от пациенти показва:

Относителният дял на емболизираните аневризми в задна мозъчна циркулация (Вертебро-базиларна система) превишава този на оперираните. Разликата е статистически значима (p-value=0,00772; p<0,05; Fisher exact test). **Ендoваскуларното лечение на аневризми в задна мозъчна циркулация е било предпочитано пред хирургичното.**

В ендoваскуларните серии процентът на големите аневризми (11-25мм) е по-висок в сравнение с хирургичните (19%vs30,2%). Разликата е статистически значима (p-value=0,02837; p<0,05; ANOVA).

► Клинико-диагностични наблюдения:

Както в хирургичните така и в ендoваскуларните серии преобладава делът на пациенти, при които клиничната изява е аневризмална САХ. Делът на пациенти с клинична изява различна от аневризмална САХ и инцидентно открити аневризми е относително по-малък. **Относителният дял на руптуриралите аневризми (88,6%-90,2%), превишава този на неруптуриралите (9,8%-11,4%).**

За оценка на клиничното състояние е бил предпочетен предоперативният/ прединтервенционален стадий по Hunt&Hess. Липсва статистически значима разлика между хирургично и ендoваскуларно лекуваните пациенти по отношение на разпределението им според тежестта на предоперативният/ прединтервенционалния стадий по Hunt&Hess (p-value ANOVA= 0,3227; p>0,05) и оценката по Fisher (-value ANOVA=0,4428; p>0,05).

► Сравнителен анализ върху изхода и ефективността от неврохирургичното и ендоваскуларно лечение на мозъчни аневризми:

Ранната смъртност е по-ниска след ендоваскуларно лечение (2%;3,35%; 5,9%) в сравнение с хирургично лечение на мозъчни аневризми (6,18%; 9,6%; 14,1%). Процентната разлика не може да се приеме като статистически значима (Fisher exact test p- value=0,199; $p>0,05$; p- value ANOVA= 0,06736; $p>0,05$), но разликата по брой случаи е статистически значима (Fisher exact test p- value=0,0110; $p<0,05$).

Неблагоприятният **клиничен изход (GOS1 и 2) в ендоваскуларните серии от пациенти е наблюдаван по-рядко в сравнение с хирургичните**. Благоприятният клиничен изход дава предимство на ендоваскуларното лечение пред хирургичното. Липсва статистически значима разлика при сравняване на данните между двете терапевтични алтернативи за съответен клиничен изход (p-value ANOVA=0,0966; $p>0,05$). Налице е статистически значима разлика при съпоставяне на процентните данни на двата клинични изхода (добро възстановяване спрямо смърт и вегетативен статус) за двете терапевтични алтернативи (p-value Fisher exact test = 0,0165; $p<0,05$).

Степента на аневризмална оклузия, оценена с постоперативни/ постинтервенционални ангиографски изследвания дава **предимство на неврохирургичното лечение пред ендоваскуларната емболизация**. Разликата обаче не е статистически значима (p-value ANOVA=0,9434; $p>0,05$).

Процентът на усложненията е два до три пъти по – висок в хирургичните серии от пациенти в сравнение с ендоваскуларните. Разликата е статистически значима (p- value ANOVA= 0,0229; $p<0,05$).

5.3 Собствено наблюдение върху пациенти с мозъчни аневризми.

Ретроспективно се анализираха пациенти с мозъчни аневризми, оперирани в УМБАЛ „Софиямед” за периода януари 2013 – май 2016 година:

► Етиология и демографска характеристика на пациентите:

Възрастовият пик за мъжете е между 40-50 години, докато този при жените се задържа до 60 години – с десет години повече.

Липсва статистически значима разлика в средната възраст на пациентите с руптурирали мозъчни аневризми (55,2 години) и тези с клинична изява различна от аневризмална САХ и неруптурирали мозъчни аневризми (56,1 години). **Съотношението жени:мъже при пациентите с неруптурирали мозъчни аневризми (2,33:1) е по-високо в сравнение със съотношението жени:мъже при пациентите с руптурирали мозъчни аневризми (1,44:1).**

Наред с общоизвестните етиологични фактори наблюдавахме **сформиране на “de novo” аневризма петнадесет години след лигатура на вътрешна сънна артерия** при един пациент и четири години след пълна тромбоза и оклузия на вътрешна сънна артерия при друг. Подобно **несиметрично разпределение на системното налягане във Велизиевия кръг с увеличение в контралатералната на оклузията страна е най-вероятната причина за формиране на аневризма**, която клинично протече с кръвоизлив в единия от случаите. Като патогенечина връзка предположихме, че **настъпилата руптура на мозъчна аневризма в хода на развиващ се остър панкреатит може да се дължи на високото серумно ниво на протеолитични ензими.**

► Клинико-диагностични наблюдения:

Резултатите показаха изключително **висока статистическа зависимост между изхода (GOS) и предоперативната оценка по Hunt&Hess (p-value $\chi^2 = 0.00186$; $p < 0.05$)** и малко по-слабо изразена такава между изхода (GOS) и оценката по Hunt&Hess (p-value $\chi^2 = 0.0172$; $p > 0.05$) при постъпването.

По-високата степен по Fisher се свързва с по-неблагоприятен изход (GOS), като зависимостта е статистически значима (p-value $\chi^2 = 0.01689$; $p < 0.05$).

Не се установи статистически значима разлика в средния размер и локализацията на руптуриралите и неруптуриралите аневризми в предна и задна мозъчна циркулация. **Неруптуриралите аневризми са с преобладаващи размери под 10 мм и над 25 мм.** Причината за подобно разпределение на аневризмите без руптура в два пика по отношение на размера се дължи най-вероятно на факта, че в групата на малките аневризми попадат инцидентно откритите аневризми в рамките на множествената аневризмална патология, а в групата на големите неруптурирали аневризми попадат аневризмите с клинична изява различна от аневризмална САХ (исхемичен инсулт, епилепсия, лезия на черепно-мозъчни нерви).

► Изход и ефективност на неврохирургичното лечение за изолиране на мозъчни аневризми:

Благоприятен изход при пациенти в първи и втори стадий по Hunt&Hess е наблюдаван в 100% от случаите.

Пациентите в по-неблагоприятен 3, 4 и 5 стадий по Hunt&Hess са имали 58.1% благоприятен изход. Агресивното поведение при тежките предоперативни степени по Hunt&Hess е препоръчително. **Пациентите в неблагоприятен стадий по Hunt&Hess имат реален шанс за пълно възстановяване и не бива да бъдат отлагани за**

хирургично лечение или друг вид интервенция (ендоваскуларна) за изолиране на руптуриралата аневризма.

Смъртността и неблагоприятния изход са статистически значимо по-ниски при пациентите оперирани до 14-тия ден от аневризмалната САХ (p-value $\chi^2 = 0.02063$; $p < 0.05$).

Проучен беше клиничният изход след аневризмална хирургия при 61 пациенти с аневризмална САХ и при 10 пациенти с клинична изява различна от субарахноидна хеморагия (мозъчен инсулт, епилепсия, лезия на черепно-мозъчни нерви). Липсва статистически значима разлика в изхода за двете групи (p-value = 0.1236 ANOVA; $p > 0.05$). Мозъчните инсулти като изява на мозъчна аневризма също инвалидизират пациентите и са с не по-малко фатална прогноза в сравнение с аневризмалната САХ.

Средният болничен престой (медиана) в натоящата серия пациенти е бил 14 дни (средноаритметичната стойност е 16,1 дни; SE 1,077).

Средната продължителност на оперативната интервенция за изолиране на мозъчна аневризма е 5 часа и 10 минути. Когато изолирането на мозъчна аневризма е било предшествано от мозъчно-съдов байпас и последващо клипсиране на аневризмата, интервенцията е продължила средно 8,57 часа.

Мозъчно-съдов байпас е приложен във всеки един случай на опериран от автора пациент, при който пълното изолиране на аневризмата изисква прекъсване на хранещ съд.

5.4. Характеристики и анализ на разходите за лечение на мозъчни аневризми.

Директните разходи са пряко свързани с лечението и включват диагностичните и терапевтичните процедури, като ендоваскуларна процедура за изолиране на мозъчна аневризма. Индиректните разходи са свързани с последствията от заболяванията - загуба на трудоспособност, период през който пациента не е в състояние да работи след съответната терапевтична процедура за изолиране на една или повече мозъчни аневризми. Събирането на данни за индиректните разходи зависи до голяма степен от гледната точка на провеждащия оценяването. Поради това **повечето проучвания, както и настоящото, сравняват различните алтернативи на здравните процедури чрез анализ на директните разходи.**

За определяне на директните разходи на хирургичното и ендоваскуларното лечение в настоящото проучване се извърши **справка относно публичните разходи за**

съответните ресурси на интервенциите за 2015 година. Цената на клиничните пътеки за лечение на пациент с аневризмална субарахноидна хеморагия, стойността на медицинските изделия (аневризмални клипси и ендоваскуларни сетове за емболизация), които се заплащат извън цената на клиничната пътека, но в условията на болничната медицинска помощ, както и резултатите от публикуваните проучвания и собственото проучване върху лечението на пациенти с аневризмална САХ, бяха използвани за остойносттаване на **директните медицински разходи.**

Данните от унивариантния анализ ANOVA сочат **статистически значимо ($p_{\text{value}}=0,000463$, $p<0.05$), по-кратък общ болничен престой на ендоваскуларно лекуваните (средна продължителност – 7,95 леглодни) в сравнение с оперираните пациенти (средна продължителност – 16,1 леглодни).**

Продължителността на интервенцията е 5 часа и 10 минути за оперативната интервенция (клипсирание на аневризма) и 2 часа 40 минути за ендоваскуларната емболизация.

В обобщение средният разход на пациент за хирургично лечение е 7 296.00 лева (CI 95% от 5042,04 до 9549,96 лева) и за ендоваскуларно е 15 700.00 лева (CI 95% от 13446,04 to 17953,96 лева).

5.4. Характеристики на фармакоикономическите анализи „Разходи-ефективност“ и „Разходи-полезност“

Анализът „разходи-ефективност“ сочи, че ендоваскуларното лечение е по-ефективно, но и по-високоразходно.

Според анализа „разходи-ефективност“ се установи **статистически значима разлика ($p< 0.0001$) при съпоставяне на разходите на двете терапевтични алтернативи – хирургична и ендоваскуларна.**

Въз основа на резултатите е изчислен **относителен риск (OR): 1,1187** (95% CI от 1.0302 до 1.2149). Относителният риск е по-голям от 1 ($OR>1$), което означава, че **благоприятният изход (GOS 4 и 5) се наблюдава значително по-често след ендоваскуларно лечение.** Т-тестът показва $p\text{-value one tail} = 0,1031$ ($p>0.05$) и $p\text{-value two tail} = 0,2062$ ($p>0.05$). Липсва статистически значима разлика и от данните на ANOVA -анализът ($p\text{-value} = 0,09664$; $p> 0.05$).

Разликата в абсолютния атрибутивен риск (AR) от порядъка на: $-0,1033$ (95% CI от $- 0,1851$ до $- 0,0287$). Следователно **рискът от смърт и инвалидизиране след ендоваскуларно лечение е 10.33% по-малък в сравнение с този след хирургично.** Доверителният интервал е от $- 0,1851$ до $-0,0287$ ($-0.1851 < AR < -0.0287$). Въпреки

отчетеният по-нисък риск от смърт и инвалидизиране след ендоваскуларно лечение разликата не се намери за статистически значима (p -value ANOVA= 0,0966; $p > 0.05$).

Инкременталните разходи за единица ефективност (ICER) на базата на абсолютния атрибутивен риск показват, че за да се избегне всяка допълнителна смърт или инвалидност трябва да бъдат похарчени допълнително 81 355,28 лева. От проведения анализ на чувствителността стойността на ICER показва линейна зависимост при вариране на разликата в разходите на двете интервенции (хирургична и ендоваскуларна). Инкременталните разходи за единица получена ефективност нарастват от 19 361,08 до 135 527.6 с нарастване на разликата в разходите между хирургичното и ендоваскуларното лечение на мозъчните аневризми (95% CI от 38 762,92 до 116 125,8 лева).

Резултатите от измерването на **годините живот съобразени с качеството на живот (QALY)** след проведеното лечение въз основа на здравното тегло по EuroQol/HRQL дават **предимство на ендоваскуларното лечение: 0.6293 QALY за хирургичното лечение и 0.70402 QALY за ендоваскуларното.** Двувариантният анализ на чувствителността на инкременталното отношение разходи-полезност показва стабилност при промяна на разликата в стойността на ендоваскуларното и хирургично лечение (ΔC) на мозъчните аневризми от 2 000 до 16 000 лева и при вариране на разликата в годините живот, съобразени с качеството на живот от 0.03 до 0.14 ($\Delta QALY$) между двете алтернативни терапии.

VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С настоящата разработка са проучени и анализирани здравно-икономическите аспекти на хирургичното и ендоваскуларно лечение на мозъчните аневризми в България и е изготвена фармакоикономическа оценка. Проучени са тенденциите за поведение и разходите на хирургичното и ендоваскуларното лечение на мозъчните аневризми в чужбина. При реална възможност за постигане на по-добра ефективност, по-кратък болничен престой и по-добро качество на живот ендоваскуларното лечение на мозъчните аневризми оправдава своите разходи. Разбира се, не всички клинични случаи са показани за ендоваскуларна процедура и тя не може да бъде самоцел, тъй като съществуват мозъчни аневризми, които са показани основно за хирургично лечение. Когато обаче мозъчната аневризма е еднакво подходяща за хирургично и ендоваскуларно лечение, последното би следвало да бъде предпочетено ако е достъпно, независимо от по-високата си финансова стойност.

VII. ОСНОВНИ ИЗВОДИ

Относно тенденциите за лечение на мозъчните аневризми:

1. През последните 20-30 години в неврохирургията са въведени много методи, които са минимално инвазивни, съкращават значително престоят за лечение и лекуват широк спектър от заболявания. В практиката навлезе *ендоваскуларното лечение на мозъчните аневризми*.

2. *Делът на ендоваскуларните емболизации за лечение на мозъчни аневризми нараства.*

3. *Лечението на мозъчните аневризми не може да се абсолютизира – съществуват аневризми с медицински показания за хирургично лечение и такива за ендоваскуларно лечение.*

Относно разходите за лечение на мозъчните аневризми:

4. Според клинични контролни проучвания и според настоящото проучване в България: *разходите за ендоваскуларно лечение на руптурирани и неруптурирани мозъчни аневризми са по-големи в сравнение с хирургично лекуваните, като основна причина за това се посочва стойността на скъпоструващите ендоваскуларни устройства.*

5. *Средната продължителност на болничния престой е значително по-кратка след ендоваскуларно лечение в сравнение с хирургично, което съкращава преките медицински разходи.*

Относно фармакоикономическа оценка на хирургичното и ендоваскуларното лечение на мозъчни аневризми в България:

6. Проучването показва, че *ендоваскуларното лечение на мозъчни аневризми е с по-добра ефективност: 10,33% абсолютен риск на редуция за смъртността и инвалидността.*

7. Новата ендоваскуларната терапия за лечение на мозъчни аневризми е *по-ефективна, но по-скъпа в сравнение с хирургичното лечение, както показва анализът „разходи - ефективност“.*

8. Ефективността от лечението, измерена чрез здравно обусловеното качество на живот *QALY*, също дава предимство на ендоваскуларното пред хирургичното лечение. Измереното инкрементално отношение (ICER) от анализа *“разходи – полезност”* е 112 473,2 лева за единица допълнително здравно обусловено качество на живот (QALY).

9. Проведените анализи на чувствителността показват *стабилност при вариране на резултатите*.

САМООЦЕНКА НА ПРИНОСИТЕ В ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

А. ПРИНОСИ С НАУЧНО-ТЕОРИТИЧЕН ХАРАКТЕР

1. Въз основа на много чуждестранни и български литературни източници са разкрити тенденциите на лечение на мозъчните аневризми през последното десетилетие в чужбина и в България.

2. Коментирани са и критично са оценени разходите за хирургично и ендovasкулярно лечение на мозъчни аневризми в чужбина и в България. Въпреки финансовите ограничения българските неврохирурзи прилагат всички съвременни методи и работят с модерна апаратура.

3. Коментирани са и са представени резултати и богат практически опит в областта на хирургичното и ендovasкулярното лечение на мозъчни аневризми в България. Документирани са случаи с по-различни етиологични и патогенегични механизми за възникване и руптура на мозъчни аневризми, които са наложили по-комплексни подходи на хирургично лечение (включително и използването на мозъчно-съдови байпаси).

4. Проведена е първата фармакоикономическа оценка за хирургичното и ендovasкулярното лечение на мозъчни аневризми в България. Идентифицирани са и са измерени разходите и резултатите при разглежданите алтернативи за диагностика и лечение. Големите по обем разходи без адекватна система за тяхното насочване и контрол могат да доведат до разпиляване на финансови ресурси и незадоволителни здравни резултати.

Тези приноси с научно -познавателен или потвърдителен характер представляват интерес за специалистите от науката и практиката в неврохирургичната, фармацевтичната и икономическа сфера.

Б. ПРИНОСИ С НАУЧНО-ПРИЛОЖЕН ХАРАКТЕР

1. Проведеният анализ в някои европейски страни, САЩ и у нас е с фокус върху терапевтичните подходи, ефективността и разходите за лечение на мозъчните аневризми. В практиката навлезе *ендovasкулярното лечение на мозъчните аневризми и се очертава тенденция за увеличаване на неговия дял. Лечението на мозъчните*

аневризми обаче не може да се абсолютизира – съществуват аневризми с медицински показания за хирургично лечение или такива за ендоваскуларно лечение.

Този анализ е актуален в научно и научно-приложно отношение, тъй като засяга заболяване, водещо до висока смъртност и инвалидизация.

2. Резултатите от ФИ проучване показват, че новата ендоваскуларната терапия за лечение на мозъчни аневризми е *по-ефективна, но по-скъпа в сравнение с хирургичното лечение*. Лечението у нас варира от порядъка на 20 хиляди лева и понякога трябва да се осъществи на няколко етапа. Здравната каса покрива основна част от тези разходи. Това целево ФИ проучване е насочено към важен проблем - съвремененото лечение на мозъчни аневризми у нас.

3. Определен методичен принос има разработената комплексна методика за провеждане на фармакоикономическата оценка на хирургичното и ендоваскуларното лечение на мозъчни аневризми в България с използването на два ФИ методи- „разход- ефективност” и ” разход- полезност”, както и прилагане на ФИ модел „дърво на решенията”. Измереното инкрементално отношение (ICER) от анализа *“разходи – ефективност”* показва *10.33% абсолютен риск на редуция за смъртността и инвалидността*. Измереното инкрементално отношение от анализа *“разходи – полезност”* е 112 473,2 лева за единица допълнително здравно обусловено качество на живот (QALY). Резултатите от ФИ проучване са представителни. Разработената методика позволява непосредственото ѝ използване от изследователи, проявяващи по-специален интерес към икономическа оценка на здравни технологии, което добавя и научно -приложния принос на методиката.

4. Прецизно проведените анализи на чувствителността показват *стабилност при вариране на резултатите*.

IX. СПИСЪК НА НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

V. Georgieva, E. Krastev, Em. Gagov, N. Georgiev, I. Tsandev: MULTIDETECTOR COMPUTED TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY IN THE FOLLOW-UP OF SURGICAL TREATED PATIENTS WITH MULTIPLE INTRACRANIAL ANEURYSMS. Journal of US-China medical science; Vol. 12, №3, p. 105-110 doi: 10.17265/1548-6648/2015.03.003ISSN1548-6648; 2015 IF

V. Georgieva, E. Krastev, St. Kostadinova, D. Antonova, Em. Hristov: MORPHOMETRIC FEATURES OF RUPTURED AND UNRUPTURED ANEURYSMS IN SURGICALLY TREATED PATIENTS WITH MULTIPLE INTRACRANIAL ANEURYSMS. Journal of US-China medical science (под печат) ISSN 1548-6648.

В. Георгиева, Е. Кръстев, В. Хинкова, З. Златев, Хр. Рангелов, Я. Петрова, А. Димитров: КЛИНИЧЕН ИЗХОД СЛЕД ЛЕЧЕНИЕ НА СИМПТОМАТИЧНО ИЗЯВЕНИ МОЗЪЧНИ АНЕВРИЗМИ. Медицински меридиани VI (1), 48-50, 2016.

В. Георгиева, Е. Кръстев, Зл. Димитрова, Ек. Петкова, Е. Христов: ФАРМАКОИКОНОМИЧЕСКИ АНАЛИЗ „РАЗХОДИ-ЕФЕКТИВНОСТ” НА ТЕРАПЕВТИЧНИТЕ АЛТЕРНАТИВИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА МОЗЪЧНИ АНЕВРИЗМИ. Медицински меридиани VI (1), 31-35, 2016.

V. Georgieva, E. Krastev, M. Milev, Malinov E.: SPATIAL RELATIONS OF INTRACRANIAL ANEURYSMS TO THE ARTERIAL VESSEL AS DETERMINING FACTOR FOR RUPTURE POTENTIAL IN PATIENTS WITH MULTIPLE INTRACRANIAL ANEURYSMS (PRELIMINARY STUDY). Bulg Neurosurg, 16(1-2), 11, 2011.

X. СПИСЪК НА НАУЧНИТЕ СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. **В. Георгиева, Е. Кръстев, И. Петров, В. Хинкова, З. Златев:** Екстра-интракраниален байпас при пациенти със симптоматична оклузия на вътрешна сънна артерия. XIX Национална годишна конференция на БНДСЕХА с международно участие, Златни пясъци 8-11 Октомври 2015, Ангиология и Съдова хирургия, 2, 2015, стр.23.

2. **Georgieva V., Krastev E., Hinkova V.:** The role of CFD simulations in diagnosis and prevention of the cerebrovascular diseases. Technology Transfer Workshop on Biomedical Simulations, December 4, 2014, Sofia – Bulgaria, Scientific Programme, Institute of Information and Communication Technologies Bulgarian Academy of Sciences: <http://www.iict.bas.bg/acomin/news/4-Dec-2014 TTWorkshop Biomedical simulations.pdf>

3. **V. Georgieva, Z. Dimitrova, K. Andreevska, J. Amin:** Cost-effectiveness analysis of clipping vs. coiling of intracranial aneurysms. IV INTERNATIONAL CONFERENCE OF YOUNG SCIENTISTS, House of Scientists, Plovdiv – Bulgaria, 13–15 June 2013, Programme p.18.

4. Nina Philipova, Elena Nikolova, Nikola Nikolov, **Vaniya Georgieva**, Stefan Radev: Investigation of the Geometry Effect on the Wall Shear Stress on the Aneurysm Wall. International Conference on Mathematical Methods and Models in Biosciences and School for Young Scientists. Sofia - Bulgaria, 16–21 June 2013, BIOMATH 2013, CONFERENCE BOOK p.77

5. Philipova N., Nikolova E., **Georgieva V.**, Nikolov N., Radev St., Markov St.: Numerical Modelling of Blood Flow in Cerebral Aneurysms. XVIII Международная конференция по

вычислительной механике и современным прикладным программным системам. Москва – Россия, 22-31 мая 2013, Программа стр. 3.

6. Кръстев Е., Георгиева В., Малинов Е., Милев М.: Аневризми DE NOVO в хирургична серия от пациенти с множествени мозъчни аневризми. // XX Национална Конференция по неврохирургия. 19 Ноември 2011 г., Правец, Научна програма и абстракти стр. 65.

7. **Georgieva V.**, Krastev E., Milev M., Malinov E.: Spatial relations of intracranial aneurysms to the arterial vessel as determining factor for rupture potential in patients with multiple intracranial aneurysms (preliminary study) 7-th Black Sea Neurosurgical Congress. 17-19 November 2011, Pravets – Bulgaria, Scientific Programme and Abstract Book p. 36.

8. E. Krastev, **V. Georgieva**, E. Malinov, M. Milev: *Follow-up study of surgically treated patients with multiple aneurysms and aneurysmal subarachnoid hemorrhage for a period of 19 years.* Fifth Bulgarian-German Symposium “Cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: current treatment strategies” 24-26 May 2011, Sunny Beach-Bulgaria, Scientific Programme: <http://www.wasteels.bg/offers/NEURO11/en/programs.html>