

ЭКОНОМИКА ВАЗОПРОТЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

С. Мальчикова¹, кандидат медицинских наук,
Е. Тарловская¹, доктор медицинских наук, профессор,
М. Авксентьева², доктор медицинских наук, профессор,
¹Кировская государственная медицинская академия,
²РГМУ
E-mail: malchikova@list.ru

Доказана взаимосвязь эндотелиальной дисфункции с фатальными и нефатальными осложнениями артериальной гипертензии (АГ). Представлены результаты долгосрочного прогнозирования клинико-экономической эффективности 4 двухкомпонентных схем фармакотерапии АГ с помощью Марковского моделирования.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эндотелиальная функция, клинико-экономический анализ, сохраненный год качественной жизни.

Во всем мире артериальная гипертензия (АГ) относится к социально значимым заболеваниям в связи с высокой распространенностью и риском развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них [1, 5, 11]. Согласно анализу стоимости терапии АГ, проведенному в 2002 г., экономическое бремя АГ для общества составляет 1,3% от внутреннего валового продукта (ВВП) Российской Федерации [3].

Таблица 1

Характеристика АГП

Препарат	Фирма-производитель	Содержание препарата в таблетке, мг**
<i>Комбинация А</i>		
Арифон ретард	Servier	1,5
Престариум*	Servier	4/8
<i>Комбинация В</i>		
Равел СР	KRKA	1,5
Тенокс	KRKA	5/10
<i>Комбинация С</i>		
Экватор	Gedeon Richter	Лизиноприл 10 + амлодипин 5
<i>Комбинация D</i>		
Тенокс	KRKA	5/10
Конкор	MERCK	5/10

* В январе 2008 г. в России зарегистрирована форма, полностью эквивалентная Престариуму 4 и 8 мг, – Престариум А 5 и 10 мг, содержащая аргининовую соль периндоприла. Более высокая стабильность новой формы обеспечивает эффективное применение Престариума А в различных климатогеографических зонах.

** В одной упаковке содержится 30 таблеток.

Снижение указанного бремени возможно за счет первичной и вторичной профилактики АГ и ее осложнений, включая повышение охвата лечением больных и эффективности фармакотерапии.

Эффективная антигипертензивная терапия позволяет уменьшить риск развития сердечно-сосудистых осложнений и летальных исходов от них на 10–30% [13], что обеспечивает экономическую выгоду, несмотря на высокую стоимость такой терапии [8]. Известно, что расходы на антигипертензивные препараты (АГП) составляют около 30% стоимости лечения АГ [18]. Поэтому принципиально важно, чтобы терапия была максимально эффективной в улучшении отдаленного прогноза у пациентов с АГ [11].

Современная практика лечения больных АГ в рандомизированных клинических исследованиях свидетельствует о необходимости комбинированной антигипертензивной терапии, применение которой позволяет в 2 раза увеличить число пациентов, ответивших на терапию, повышает частоту достижения целевого уровня АД более чем на 70% [5].

В последнее время широко изучается воздействие АГП на эндотелиальную функцию (ЭФ), нарушение которой играет важную роль в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и АГ [12], и является предвестником неблагоприятного исхода [14, 16].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о положительном влиянии антигипертензивной терапии на ЭФ [15, 17], особенно ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Однако до настоящего времени не проводилась экономическая оценка действенности эффективных АГП, в том числе в виде комбинаций, оказывающих вазопротективный эффект при АГ.

С учетом ограниченных финансовых ресурсов перед организаторами здравоохранения возникает закономерный вопрос: насколько обосновано не только с клинической, но и с экономической точки зрения назначение той или иной антигипертензивной терапии?

Целью данного исследования был сравнительный фармакоэкономический анализ комбинаций АГП (табл. 1) с учетом влияния на ЭФ.

В исследовании использовали только рациональные антигипертензивные комбинации [2], в которые были включены оригинальные лекарственные средства (ЛС) либо качественные генерики.

Марковская модель разработана с применением специализированного программного обеспечения Decision Tree 4.xla. В основу модели легли полученные нами в проспективном исследовании данные о частоте нормализации функции эндотелия в каждой из групп [4] и результаты проспективного исследования F. Perticone и соавт. [16], содержащего наиболее полную информацию о частоте развития осложнений АГ и смертности в зависимости от наличия ЭД.

Марковское моделирование проводилось в течение 10,5 лет и включало 4 цикла по 31,5 мес (средняя продолжительность исследования F. Perticone и соавт.). Предполагалось, что состояние пациента в течение всего цикла не изменилось (без сердечно-сосудистых осложнений (ССО), после ССО, смерть) и осталось таким же по завершении цикла или переходило в другое вследствие развития острого нефатального или фатального осложнения АГ (в соответствии с риском его развития). Состояние после осложнений АГ считали абсорбирующим, т.е. па-

циент, оказавшись в таком состоянии, пребывал в нем в течение всего оставшегося времени моделирования.

В ходе исследования схемы терапии сравнивали по ряду клинических, экономических и макроэкономических параметров: смертность, частота развития острых осложнений, число сохраненных лет жизни, число больных без осложнений, прямые медицинские затраты (затраты на лекарственную терапию пациента и стационарную помощь системы здравоохранения).

Стоимость амбулаторной терапии до развития осложнений АГ рассчитывали исходя из данных о средней стоимости используемых ЛС в аптечных организациях г. Кирова по ценам на 15.01.2010 г. Стоимость терапии острых осложнений в условиях стационара рассчитывали на основании стандартов медицинской помощи, тарифов на медицинскую помощь в объеме Территориальной программы ОМС по г. Кирову с 01.09.2009 г. с учетом реального койко-дня, умноженного на 3, и анализа прейскуранта лечебно-профилактического учреждения [7]. Для всех расходов принята годовая ставка дисконтирования, равная 5%.

С позиций современной медицины АГ не рассматривают только как «болезнь высоких цифр АД», а характеризуется как прогрессирующий полиэтиологичный сердечно-сосудистый синдромокомплекс, приводящий к структурным и функциональным изменениям сердца и сердечно-сосудистой системы [9]. Поэтому уровень АД и степень его коррекции не могут служить достоверным критерием тяжести имеющихся изменений и полноты терапевтического воздействия. Учитывая современную концепцию, мы решили для построения модели в качестве оценки эффективности каждой схемы терапии использовать не гипотензивные показатели, а дополнительные, не связанные с АД параметры, полученные в проспективном исследовании (влияние на ЭФ). В табл. 2 представлено распределение больных по достигнутому в процессе 12-недельного лечения состоянию ФЭ.

Подсчет затрат на лечение осложнений осуществлялся по формуле: (стоимость койко-дня × число дней госпитализации × 3) + тариф на обязательные диагностические исследования + тарифицированные методы лечения. В табл. 3 приведены затраты на лечение осложнений АГ.

Таким образом, разработанная Марковская модель позволяет:

1) оценить затраты, связанные с лечением АГ и профилактикой ассоциированных с ней осложнений;

2) оценить экономическую эффективность различных медицинских вмешательств (индапамид ретард+периндоприл; индапамид ретард+амлодипин; амлодипин+лизиноприл; амлодипин+бисопролол); число больных, которых необходимо пролечить для предупреждения одного осложнения, количество развившихся и предотвращенных осложнений АГ, число сохраненных лет жизни;

3) провести анализ чувствительности с целью определения воздействия на экономическую

Таблица 2

Распределение пациентов по состоянию ФЭ (%)

Ответ на терапию	Комбинация			
	A	B	C	D
Нормальная ЭФ	71,4	51,9	50	33,3
ЭД	28,6	48,1	50	66,7

Примечание. ЭД – эндотелиальная дисфункция.

Таблица 3

Затраты на лечение осложнений АГ

Осложнение	Стоимость, руб.
ОИМ	55712,97
НС	31606,32
Коронарная ангиография с ЧКВ (со стентом)	169200 [7]
ОНМК (ишемический инсульт)	85184,25
ТИА	29688,77
АПТ	52700 [7]

Примечание. ОИМ – острый инфаркт миокарда; НС – нестабильная стенокардия; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака; АПТ – аорто-подвздошный тромбоз.

эффективность в модели параметров, подверженных изменчивости.

Отметим, что Марковская модель имеет ряд упрощающих допущений, что приемлемо при математическом моделировании [19]. Важным допущением разработанной модели были условие 100% ответа на лечение и соблюдение 100% комплаентности, что малореально. Однако принятие такого допущения облегчает процесс построения сложной модели, делая ее более гибкой по отношению к вводимым данным [10]. Вместе с тем важность всех этих допущений нивелируется тем фактом, что они касаются всех анализируемых видов медикаментозного вмешательства, а следовательно, при срав-

Принципиальная схема моделирования

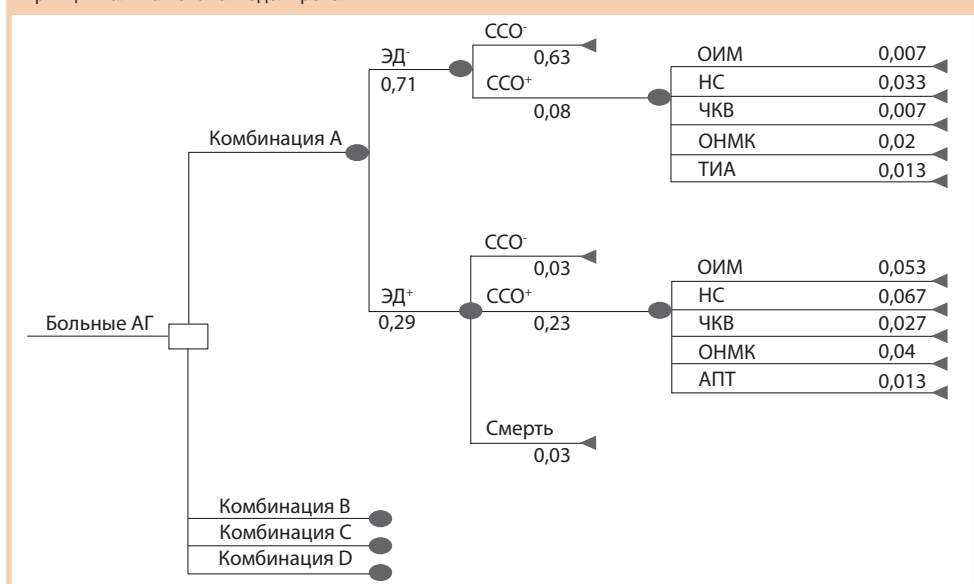


Таблица 4

Оценка эффективности затрат при лечении различными антигипертензивными комбинациями, определенная в процессе моделирования

Комбинация	Стоимость лечения, руб/чел	Доля больных без осложнений	Продолжительность жизни, годы	Стоимость случая без осложнений, руб.	Стоимость сохраненного года жизни, руб.
<i>Анализ в течение 31,5 мес</i>					
A	27839,00	0,87	2,6	31998,85	10707,31
B	19704,07	0,85	2,6	23181,26	7578,49
C	27512,72	0,84	2,57	32753,24	10705,34
D	24930,29	0,82	2,57	30402,79	9700,50
<i>Анализ в течение 10,5 лет</i>					
A	142864,3	0,6	10,26	238107,1	13924,39
B	125341,5	0,54	10,24	232113,9	12240,38
C	152544,4	0,52	10,13	293354,6	15058,67
D	152274,35	0,48	10,05	317238,2	15151,68

Таблица 5

Анализ приращения эффективности затрат

Комбинация	Стоимость лечения за 10,5 лет, руб.	Частота отсутствия осложнений	Частота смертельных исходов
B	125341,5	0,54	0,04
A	142864,3	0,60	0,03
D	152274,35	0,48	0,06
C	152544,4	0,52	0,05

Таблица 6

Оценка эффективности различных антигипертензивных комбинаций на основе QALY, определенная в процессе моделирования

Комбинация	Стоимость лечения, руб.	QALY	Стоимость 1 QALY
<i>Анализ в течение 31,5 мес</i>			
A	27839,00	1,83	15212,57
B	19704,07	1,82	10826,41
C	27512,72	1,87	14712,68
D	24930,29	1,79	13927,54
<i>Анализ в течение 10,5 лет</i>			
A	142864,3	6,98	20467,66
B	125341,5	6,86	18271,35
C	152544,4	6,97	21885,85
D	152274,4	6,69	22761,49

нении уже не играют значимой роли. Следующим допущением было отсутствие оценки развития побочных эффектов.

На рисунке показана схема моделирования. Все ветви представлены полностью только для комбинации А; для

остальных приведенная структура дерева повторяется.

Результаты оценки эффективности затрат на протяжении 31,5 мес (средний срок наблюдения в исследовании F. Perticone и соавт.) и 10,5 лет представлены в табл. 4.

Было установлено, что наиболее экономичным вариантом фармакотерапии является комбинация В, применение которой позволяет экономить за счет меньшей стоимости лечения. Кроме того, данная комбинация наиболее экономична в плане стоимости лечения 1 больного без осложнений и сохраненного года жизни.

Далее в краткосрочной модели идут комбинации D, затем А и С. Важно, что промежуток времени, в течение которого можно ждать возвращения вло-

женных средств (в том числе и в бюджетном здравоохранении), намного больше, чем 31,5 мес, в течение которых проводилось клиническое испытание. Увеличение периода, на который мы готовы инвестировать средства, приводит к неравнозначному росту коэффициента «затраты/эффективность». Так, терапия комбинацией В остается самой экономичной и через 10 лет, однако за это время стоимость одного сохраненного года жизни увеличивается на 38,1%. Комбинация А в долгосрочной модели выходит на 2-е место за счет сокращения расходов на осложнения. При этом рост затрат составляет всего 23,1%. Оценивая коэффициент «затраты/эффективность» для комбинаций С и D, отметим, что при примерно одинаковых значениях прирост стоимости 1 сохраненного года жизни в 1-м случае составит 28,9%, во 2-м – 36% за 8 лет.

Несмотря на то что комбинация В является самой дешевой, более дорогая комбинация А, как показывает инкрементный анализ (табл. 5), эффективнее других снижает риск осложнений и смерти.

Для удобства мы расположили комбинации по возрастанию стоимости лечения. Очевидно, что комбинации D и С (самые дорогие и не самые эффективные) выбывают из анализа.

Частота осложнений при комбинации А составила 37%, В – 42%; смертельных исходов – соответственно 3 и 4% за 10,5 лет, т.е. комбинация А обеспечивает максимальную эффективность при большей, чем комбинация В, стоимости. К примеру, применение комбинации А вместо В в течение 10 лет предупредит развитие нефатальных осложнений у 5 пациентов из 100 с АГ и 1 фатального осложнения.

Сравнение комбинаций А и В показывает, каких дополнительных вложений потребуют 1 дополнительный случай без осложнений и предупреждение 1 дополнительного летального исхода:

$$CER_{ABI} = (142864,3 - 125341,5) / (0,60 - 0,54) = 17522,8 / 0,06 = 292046,67 \text{ руб.}$$

$$CER_{AB2} = (142864,3 - 125341,5) / (0,03 - 0,04) = 17522,8 / -0,01 = -1752280 \text{ руб.}$$

ЭВОЛЮЦИЯ ПРОДОЛЖАЕТСЯ...

ПРЕСТАРИУМ® А от 5 до 10 мг

ПЕРИНДОПРИЛ АРГИНИН 1 раз в день

Это означает, что лечение дополнительно 1 больного без осложнений комбинацией А потребует дополнительных затрат в 292 046,67 руб. по сравнению с комбинацией В, а предупреждение 1 дополнительного летального исхода – 1 752 280 руб.

Наряду с поиском наиболее экономически выгодных антигипертензивных комбинаций в процессе моделирования мы попытались спрогнозировать количество сохраненных лет качественной жизни (QALY) – и их стоимость.

Источником данных о полезности состояний (стандартизированных коэффициентах) стали как собственная оценка, полученная в проспективном исследовании, так и результаты проведенных ранее исследований. Значение QALY при комбинации А составило 0,713 (что равно 8,6 мес, или 257 дням качественной жизни). При комбинации В – 0,714 (8,6 мес, или 257 дней); С – 0,736 (8,8 мес, или 265 дней); D – 0,704 (8,4 мес, или 253 дня). Значения полезности для осложнений АГ, полученные в других исследованиях, взяты из матрицы полезности исходов [6]. В табл. 6 приведены результаты моделирования и анализа «затраты/полезность».

Как видно из табл. 6, количество QALY было максимальным через 31,5 мес для комбинации С, а через 10,5 лет – для комбинации А. Однако, как и в случае со стоимостью лечения 1 больного без осложнений и сохраненного года жизни, наиболее экономичным вариантом фармакотерапии является комбинация В (меньшая стоимость лечения).

Через 10 лет терапия комбинацией В остается самой экономичной. Комбинация А благодаря лучшим показателям отдаленной эффективности увеличивает стоимость 1 QALY на 10,8%. В то же время при использовании комбинированных схем С и D стоимость года качественной жизни возрастает соответственно на 16,5 и 19,7%.

При сравнении 2 вмешательств (самого дешевого и самого эффективного) рассчитывают отношение приращения стоимости к приращению числа лет качественной жизни при терапии комбинацией А по сравнению с В, по сути являющееся стоимостью единицы дополнительной полезности (стоимостью 1 дополнительного QALY).

$$CUR_{AB} = (142864,3 - 125341,5) / (6,98 - 6,86) = 17522,8 / 0,12 = 146\,023,33 \text{ руб.}$$

Это означает, что 1 дополнительный год качественной жизни при лечении комбинацией А требует дополнительных затрат в 146 023,33 руб.

Дополнительные затраты на 1 сохраненный год жизни и 1 дополнительный год качественной жизни составляют соответственно 1 752 280 и 146 023,33 руб.; оба этих показателя меньше утроенного ВВП на душу населения в РФ.

Надежность результатов модельного фармакоэкономического исследования можно оценить с помощью анализа чувствительности, который заменяет в этом случае статистическую обработку данных, полученных в ходе клинического испытания. Наличие на российском фармацевтическом рынке нескольких препаратов амлодипина со значительными различиями в стоимости делает подобный анализ особенно важным.

Как указано выше, базовый вариант анализа основывался на средних ценах используемых ЛС в аптечных организациях г. Кирова. Анализ чувствительности проводили с изменением стоимости препаратов при замене оригинального ЛС качественным генериком (в нашем варианте оригинального ариффона ретард – генериком равел СР); генерика – оригинальным ЛС (равел СР – на ариффон ретард; генериков амло-



Престариум А - гарантия доказанной эффективности

115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
тел.: (495) 937 07 00; факс: (495) 937 07 01.
Рег. номер: ЛСР-000257/08 от 29.01.2008



Таблица 7

Эффективность затрат при лечении различными антигипертензивными комбинациями, определенная в ходе анализа чувствительности

Комбинация	Минимальная стоимость лечения, руб/чел/мес	Стоимость сохраненного года жизни, руб.	Максимальная стоимость лечения, руб/чел/мес	Стоимость сохраненного года жизни, руб.
<i>1 сохраненный год жизни</i>				
A	469,8	11354,79	751,18	13924,39
B	350,1	11870,98	860,18	16539,12
C	422,3	12825,23	848,66	16768,78
D	407,78	14179,55	826,66	18084,75
<i>1 QALY</i>				
A	469,8	16690,56	751,18	20467,66
B	350,1	17719,94	860,18	24688,13
C	422,3	18639,83	848,66	24371,27
D	407,78	21301,11	826,66	27167,68

дипина – на норваск) или более дешевым качественным генериком (корди кор).

Анализ чувствительности (табл. 7) показывает, что при использовании в комбинациях более дешевых качественных генериков (минимальные цены) или оригинальных ЛС (максимальные цены) на лидирующую позицию по экономической целесообразности стоимости сохраненного года жизни и стоимости года качественной жизни может выйти комбинация А (периндоприл+индапамид ретард), что еще раз подтверждает важность не только цены, но и качества.

Таким образом, построенная модель не претендует на полноту описания изучаемых процессов, так как не учитывает всего множества факторов риска и клинических исходов АГ. Вместе с тем анализ, проведенный на основе результатов собственного проспективного исследования и исследования, доказывающего взаимосвязь ЭД и осложнений АГ, показал, что изучаемые антигипертензивные комбинации различны не только с клинической, но и с фармакоэкономической точки зрения.

Установлено, что наиболее экономичным вариантом фармакотерапии в плане стоимости 1 случая без осложнений и сохраненного года жизни является комбинация: индапамид ретард+амлодипин. Применение данной комбинации по сравнению с другими позволяет сэкономить за счет меньшей стоимости лечения. Наряду с этим самая дорогая комбинация периндоприл+индапамид ретард эффективнее других снижает риск осложнений и летального исхода. Это приводит к тому, что через 10,5 лет терапия периндоприлом и индапамидом ретард по затратам уступает лишь самой дешевой комбинации и позволяет сохранить максимальное число лет качественной жизни.

Сегодня на практике в выборе между ценой и качеством терапии побеждает цена. Однако при необходимости повышения эффективности лечения приоритет в данном выборе получает качество терапии. Этим же обстоятельством продиктован и переход от экономии средств на оказание медицинской помощи при применении дешевых способов лечения к поиску более эффективных путей использования материальных ресурсов.

Литература

1. Гиляревский С.Р. Клиническая эффективность и экономическая целесообразность применения комбинированных препаратов с фиксированными дозами ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и тиазидного диуретика // Фарматека. – 2005; 10: 27–35.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр) / Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Российского медицинского общества по артериальной гипертонии. – М., 2008.
3. Леонова М.В., Ерофеева С.Б., Быков А.В. и др. Фармакоэкономический анализ антигипертензивной терапии: преимущества фиксированных комбинаций // Кардиология. – 2008; 1: 43–50.
4. Мальчикова С.В., Тарловская Е.И. Плеотропные эффекты различных вариантов комбинированной терапии артериальной гипертензии // Кардиоваск. тер. – 2009; 2: 33–38.
5. Остроумова О.Д., Недогода С.В., Мамаев В.И. и др. Фармакоэкономические аспекты эффективности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности // Русс. мед. журнал. – 2003; 11 (5): 262–266.
6. Плавинский С.Л. Теория принятия решений в клинике: учеб. пособие – СПб.: СПбМАПО, 2001. – 69 с.
7. Прейскурант на медицинские услуги. КОГУЗ «Кировская областная клиническая больница» от 23.01.2009.
8. Fischer M., Avorn J. Economic implications of evidence-based prescribing for hypertension: can better care cost less? // JAMA. – 2004; 291 (15): 1850–1856.
9. Haas M. Hypertension, race, and glomeruli: more than simply a numbers game // Kidney Int. – 2006; 69 (4): 640–642.
10. Kanis J., Dawson A., Oden A. et al. Cost-effectiveness of preventing hip fracture in the general female population // Osteoporos Int. – 2001; 12 (5): 356–361.
11. Law M., Morris J., Wald N. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // BMJ. – 2009; 338:b1665. doi: 10.1136/bmj.b1665.
12. Martin B., Anderson T. Risk prediction in cardiovascular disease: the prognostic significance of endothelial dysfunction // Can. J. Cardiol. – 2009; 25 (A): 15–20.
13. Massie B. Analyses of cost effectiveness in the management of essential hypertension: what they can and what they do not teach us // Clin. Cardiol. – 1996; 19 (Suppl. 10): 810–816.
14. Muesan M., Salvetti M., Pains A. et al. Prognostic role of flow-mediated dilatation of the brachial artery in hypertensive patients // J. Hypertens. – 2008; 26 (8): 1612–1618.
15. Paoletti V., Raparelli V., Ferroni P. et al. Arterial hypertension and cardiovascular risk: need for a combined strategy of intervention // Clin. Ter. – 2008; 159 (4): 269–273.
16. Peticone F., Ceravolo R., Pujia A. et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients // Circulation. – 2001; 104: 191–196.
17. Schiffrin E., Park J., Pu Q. Effect of crossing over hypertensive patients from a beta-blocker to an angiotensin receptor antagonist on resistance artery structure on an endothelial function // J. Hypertens. – 2002; 20: 71–78.
18. Tarride J.-E., Morgan L., DesMeules M. et al. A review of the cost of cardiovascular disease // The Canadian J. Cardiology. – 2009; 25 (6): 195–202.
19. Zethraeus N., Ben Sedrine W., Caulin F. et al. Models for assessing the cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis // Osteoporos Int. – 2002; 13 (11): 841–857.

VASOPROTECTION ECONOMY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION
S. Malchikova¹, Candidate of Medical Sciences; Professor E. Tarlovskaya¹, MD; Professor M. Avksentyeva², MD

¹Kirov State Medical Academy; ²Russian State Medical University
The paper provides evidence for an association of endothelial dysfunction with fatal and nonfatal complications of arterial hypertension (AH). It gives the results of a long-term prediction of the clinical and economic efficiency of 4 two-component pharmacotherapy regimens for AH, by applying the Markov simulation.

Key words: arterial hypertension, endothelial function, clinical and economic analysis, quality adjusted life year.