

Фармакоэкономическая экспертиза дронедарона при мерцательной аритмии у больных старших возрастных групп

А.С. Колбин, А.А. Курылев, Ю.Е. Балыкина, М.А. Проскурин

Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург

Мерцательная аритмия (МА) представляет собой актуальную проблему для отечественного здравоохранения, учитывая её распространенность в российской популяции, осложнения и экономические потери. МА, как известно, возникает при различных сердечно-сосудистых заболеваниях и является частой причиной инвалидизации и ухудшения качества жизни — снижается толерантность к физической нагрузке, нарастает сердечная недостаточность, увеличивается риск тромбоэмболических осложнений. Являясь независимым предиктором внезапной смерти, МА двукратно увеличивает смертность от инсульта (ОНМК) и сердечной недостаточности, а также вероятность острого инфаркта миокарда (ОИМ). Высокий уровень госпитализаций при этой патологии во многом определяется не только особенностями течения заболевания, но и не вполне эффективной фармакотерапией. Оценённое нами экономическое бремя болезни [1] только в части госпитализации составляет более 11 млрд руб. в год. Если учесть стоимость госпитализаций с поправкой на возникающие вследствие МА острые инфаркты миокарда и ОНМК, то расходы на этот вид лечебной помощи могут составить поистине астрономическую сумму в 53,77 млрд руб. в год (59 % всех расходов и экономических потерь общества, связанных с МА). В среднем расходы на лечение одного больного МА в год без учёта хирургического лечения сопоставимы с затратами в европейских странах [1].

Определённые клинические надежды связаны с внедрением в практику дронедарона, представляющего новое поколение противоаритмических лекарственных средств с инновационным подходом к решению проблемы лечения МА. Новый препарат дронедарон позволяет отказаться от выбора между стратегиями контроля ритма или частоты сердечных сокращений, поскольку фундаментальным его эффектом является уменьшение госпитализации по сердечно-сосудистым причинам и эффективная профилактика неблагоприятных исходов МА [2—4]. Убедительные доказательства «жизнеспасающих» свойств дронедарона продемонстрированы в международных контролируемых исследованиях, в частности в ATHENA [5, 6]. На популяции больных МА пожилого возраста

с проявлениями сердечной недостаточности было установлено, что при ежедневном применении дронедарона в дозе 800 мг/сут в течение 3 лет уменьшается частота госпитализации и риск смертельных исходов от сердечно-сосудистых причин. Эти позитивные результаты могут иметь существенное значение для лечебной практики в нашей стране, тем более, что регистрация дронедарона в Российской Федерации (РФ) уже осуществлена (Мультак, Санофи-авентис, Франция). Оценка экономической полезности этого препарата для систем здравоохранения проведена в разных странах. В частности, в Великобритании он рекомендован с фармакоэкономических позиций у больных МА с такими факторами риска, как неконтролируемая двумя лекарственными средствами артериальная гипертензия, сахарный диабет, транзиторные ишемические атаки, ОНМК, уменьшение фракции выброса левого желудочка, нестабильная сердечная недостаточность и пожилой возраст [7]. После проведённого клинико-экономического анализа и согласования стоимости дронедарон принят для страхового возмещения у больных МА в Канаде [8]. Причём в канадских документах его рекомендуют больным МА с сохранённой фракцией выброса левого желудочка, пациентам без структурных изменений в сердце для поддержания синусового ритма. Таким образом, место дронедарона в лечебной практике ещё подлежит уточнению, но одно очевидно — стоимостные аспекты применения этого препарата должны быть изучены для перспектив экономической полезности и целесообразности государственного возмещения в РФ.

Поскольку данные о применении дронедарона в широкой отечественной клинической практике пока отсутствуют, оценка могла быть произведена только на основании публикаций результатов проведённых широкомасштабных исследований и имеющихся сведений о потенциальной экономической нагрузке МА на наше общество. Наиболее чёткие данные по эффективности дронедарона получены в упоминавшемся исследовании ATHENA, популяция которого и взята для настоящего экономического анализа.

Целью фармакоэкономической экспертизы было прогнозирование влияния дронедарона на социально-эко-

номическое бремя МА и заключение о целесообразности государственного или страхового возмещения у больных пожилого возраста путём сравнения со стандартной терапией.

Материал и методы

При методологии клинико-экономического анализа были использованы отраслевые стандарты «Клинико-экономического исследования» применяемые в РФ [9]. Для клинико-экономической оценки применяли стандартные методы анализа [10, 11]. Использован анализ «эффективности затрат» (cost-effectiveness analysis) с вычислением коэффициента стоимость-эффективность (cost-effectiveness ratio — CER) по формуле:

$$CER = DC/Ef, \text{ где}$$

DC — прямые медицинские затраты/Direct Costs;

Ef — эффективность терапии.

При превышении эффективности и прямых затрат одного из исследуемых режимов по сравнению с другим, был проведён анализ инкрементальной стоимости с определением инкрементального коэффициента стоимости-эффективности (incremental cost-effectiveness ratio — ICER) по следующей формуле:

$$ICER = (DC_1 - DC_2) \div (Ef_1 - Ef_2), \text{ где}$$

DC₁ и DC₂ — прямые медицинские затраты 1 и 2 метода терапии, соответственно;

Ef₁ и Ef₂ — эффективность терапии 1 и 2 метода терапии, соответственно.

Были рассчитаны стоимости ряда ССЗ и осложнений (CoI/Cost of Illness) по следующей формуле:

$$CoI = \sum_{DC}, \text{ где}$$

CoI — стоимость болезни;

DC — прямые медицинские затраты/Direct Costs.

Прямые затраты включали:

- стоимость лекарственных средств для лечения МА, а также её осложнений в соответствии с изученными режимами и имеющимися стандартами и опубликованными данными по стоимости лечения осложнений МА [12], определяли по базе данных ФАРМ-индекс на 15 марта 2011 г. [13];
- стоимость пребывания пациента в стационаре по причине МА (стоимость госпитализации) [1];
- стоимость стационарного лечения осложнений МА — ОНМК, ОИМ, в том числе затраты на диагностические процедуры [1].

Данные по первичной госпитализации больных (первая госпитализация после назначения соответствующей методики лечения) при применении тактики с дронедавроном, полученные в исследовании ATHENA [6, 7], были сравнены с таковыми при применении других стратегий с использованием амиодарона, соталолом, β-адреноблокаторов, верапамилом [14] (табл. 1). В случае рассмотрения терапии

дронедавроном в сравнении со стандартным лечением амиодароном, соталолом, β-адреноблокаторами или верапамилом, назначенными после первой госпитализации по поводу МА, снижение абсолютного риска коронарных и мозговых событий, связанных с ними госпитализаций, достигает значимых величин (рис. 1). Поскольку контроль событий в случае дронедаврона проведён через 3 года, а показатели по стандартной терапии приведены в расчёте на календарный год у больных, лечившихся в течение 10 лет, сделано следующее уравнивающее допущение. Количество событий в группах стандартной терапии за 3 года получено путём утраивания ежегодных событий. Расчёт стоимостей госпитализаций в этом случае проводился по минимальному значению соответствующих параметров госпитализации на основании данных о стоимости события [1] (табл. 2). Для дронедаврона к стоимости событий добавлены затраты на его применение в течение 3 лет и усреднённая стоимость сопутствующей фармакотерапии, стоимость амбулаторного лечения в группах сравнения в течение 3 лет рассчитана по действующим стандартам и добавлена к стоимости событий с госпитализациями.

Таблица 1

Первичная госпитализация при использовании различных тактик лечения мерцательной аритмии

Препарат	Ежегодное количество госпитализаций на 100 больных		
	По причине МА	По поводу ОНМК	По поводу ОКС (в том числе ОИМ)
Дронедавроном	14,5*	1,65*	2,69*
Амиодарон	9,4	5,8	9,4
Соталол	25,8	8,5	14,5
β-блокаторы	20,6	20,6	38,1
Верапамил	19,4	14,5	13,3

Примечание. * — за 3 года.

Результаты

Стоимость дронедаврона (Мультак, таб. 400 мг № 60) составляет в среднем 3 800 руб., что соответствует затратам на месяц лечения, для получения стоимости в течение 3 лет произведено умножение на 3 (табл. 2). К этой стоимости добавлена стоимость фармакотерапии, которая используется совместно. В исследование ATHENA больные получали β-адреноблокаторы (71%), ингибиторы АПФ (69%), непрямые антикоагулянты (варфарин) (60%), диуретики (54%), статины (39%), блокаторы кальциевых каналов (верапамил) (14%), дигоксин (14%). Приведение к единой модели пациента для экономических расчётов имеет известные ограничения, тем не менее, стоимость лечения одного больного в течение 3 лет может быть рассчитана по формуле:

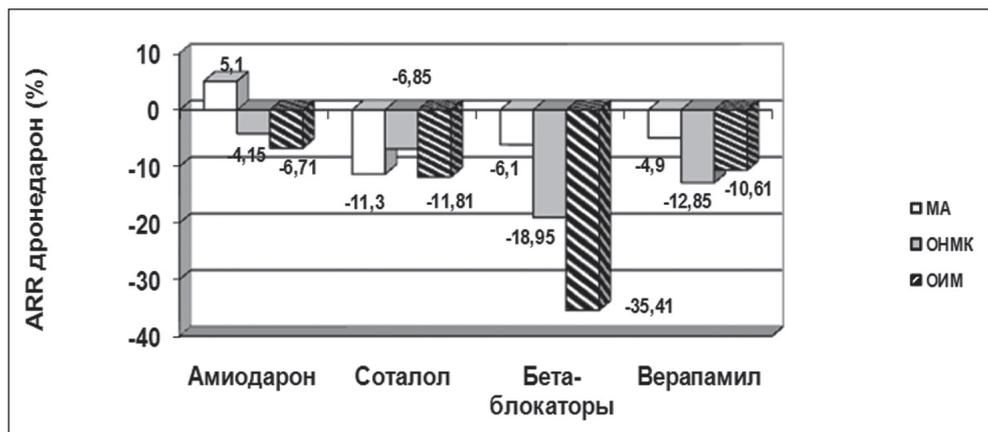


Рис. 1. Снижение абсолютного риска событий с госпитализацией при применении дронедаарона в течение 3 лет по сравнению с другими вариантами лечения мерцательной аритмии в течение 1 года. МА — мерцательная аритмия, ОНМК — мозговой инсульт, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ARR — снижение абсолютного риска.

$$ST_{общая} = ST_1 \times ЧН_1 + ST_2 \times ЧН_2 + \dots + ST_i \times ЧН_i, \text{ где}$$

ST_1 — стоимость препарата в течение 3 лет;
 $ЧН_1$ — частота его назначения.

Для расчёта стоимости в моделировании совместной с дронедаароном фармакотерапии была взята стоимость

с дронедаароном в 3,1 раза (табл. 2). Тем не менее, утилитарная стоимость режимов не отражает прогнозных затрат, поскольку не учитывается цена результата. Вместе с тем, очевидна разница в количестве развивающихся за 3 года осложнений МА в случае применения дронеда-

наиболее часто применяющихся в соответствующей группе препаратов по данным на 16 марта 2011 г. [13] (табл. 3). Аппроксимированная с учётом частоты назначения стоимость терапии составила чуть более 10 тыс. руб./больной.

Стоимость фармакотерапии с учётом имеющегося стандарта была указана ранее [1]. Она составляет 7797 руб./больной на 180 дней лечения. С учётом продолжительности моделирования в 3 года общие затраты на выполнение стандарта составят 4743 тыс. руб./100 больных, что меньше, чем стратегия терапии

Таблица 2

Фармакоэкономическое сравнение тактики лечения мерцательной аритмии с применением дронедаарона и стандартной фармакотерапии

Показатели	Дронедаарон	Стандартная терапия
Стоимость амбулаторного лечения в течение 3 лет, тыс. руб./100 больных	14 709 В том числе: Дронедаарон 13 680* Сопутствующая терапия 1 029	4 743**
Количество первичных госпитализаций по поводу МА за 3 года/100 больных	14,5	28,2
Стоимость госпитализации по поводу МА, руб.	9 526	
Стоимость госпитализаций по поводу МА, тыс. руб./100 больных/3 года	138,1	268,6
Количество первичных госпитализаций по поводу ОИМ за 3 года/100 больных	2,69	28,2
Стоимость госпитализации и реабилитации по поводу ОИМ, тыс. руб.	230,6	
Стоимость госпитализаций по поводу ОИМ, тыс. руб./100 больных/3 года	620,3	6 502,9
Количество первичных госпитализаций по поводу ОНМК за 3 года/100 больных	1,65	17,4
Стоимость госпитализации и реабилитации по поводу ОНМК, тыс. руб.	275,2	
Стоимость госпитализаций по поводу ОНМК, тыс. руб./100 больных/3 года	454,08	4 788,5
Итоговая стоимость, тыс. руб./100 больных/3 года	15 921	16 303 (+382)
Разница в стоимости на 1 больного в год, руб.	—	+ 1 273

Примечание.

* — из расчёта Мультак (таб.400 мг № 60) 3 800 руб., суточная доза 800 мг;

** — из расчёта средней стоимости лекарственного блока стандарта по лечению МА [12] для одного амбулаторного пациента (180 дней лечения) в 7797 руб.

Таблица 3

Стоимость сопутствующей дронедарону фармакотерапию (на основании исследования ATHENA)

Препарат	Стоимость, руб.	Средняя дозировка, мг/сут	Стоимость за 3 года, руб./пациент	Частота назначения, %	Аппроксимированная стоимость с учётом частоты назначения, руб./пациент
Конкор 5 мг № 50	300	5	6 570	71	4 664
Каптоприл 50 мг № 20	26	50	1 423	69	982
Варфарин 2,5 мг № 100	120	5	2 628	60	1 576
Гипотиазид 25 мг № 20	69	12,5	1 888	54	1 019
Симвастатин 20 мг № 30	120	20	4 380	39	1 708
Верапамил 80 мг № 50	34	160	1 490	14	208
Дигоксин 0,25 мг № 30	28	0,25	1 008	14	141
Итого, руб.					10 298

рона. Так, вероятность госпитализации по поводу МА при использовании дронедарона в сравнении со стандартной терапией меньше в 1,94 раза, по поводу острого инфаркта миокарда — в 10,4 раза, инсультов — в 10,5 раз (табл. 2). При определении конечных результатов по стоимости, когда были учтены затраты на фармакотерапию, госпитализации по поводу всех сердечно-сосудистых событий, оказалось, что схема с дронедароном не только не затратна на перспективу, но и способна привести к экономии общественных расходов до 1 273 руб./больной/год. *Много это или мало?* Если основываться на наших расчётах, говорящих о количестве больных МА в Российской Федерации в 2,5 млн человек, то прогнозная экономия средств общественного здравоохранения может составить не менее 3,1 млрд/руб./год, что облегчит социально-экономическое бремя этого заболевания в нашей стране только по прямым расходам на 5,91 %. Высвобождающиеся ресурсы могут быть направлены на другие социально-значимые заболевания.

Вероятности госпитализаций при использовании стратегии с дронедароном в сравнении со стандартом рассчитаны исходя из исследования ATHENA и расчётного количества госпитализаций в РФ (табл. 4). Полученные результаты имеют высокую степень значимости различий (отношения шансов (odds ratio — OR) — 0,37, доверительный интервал 95 % (ДИ) 0,32—0,42, $p < 0,01$). При этом снижение абсолютного риска (absolute risk reduction — ARR) госпитализации при использовании дронедарона составляло 42 %, снижение относительного риска ((relative risk reduction — RRR)) — 69 %. Расчетный параметр NNT (число больных, которых необходимо лечить (number needed to treat)) был равен 2,35, что свидетельствует о том, что на каждый случай госпитализа-

ции при неуспехе лечения дронедароном в течение 3 лет за этот же период приходится более 2 случаев госпитализации при стандартной фармакотерапии МА. Следовательно, используя дронедарон амбулаторно, на каждые 100 больных можно предотвратить 25 госпитализаций по поводу МА, ОНМК и ОИМ (расчётное число госпитализаций в группе дронедарона — 19, при использовании стандартной терапии с учётом NNT — $19 \times 2,35 = 44$, разница — 25).

С учётом распределения госпитализаций по причинам, усреднённая стоимость одной госпитализации рассчитана по формуле:

$$ST_{общая} = ST_1 \times ЧВ_1 + ST_2 \times ЧВ_2 + \dots + ST_n \times ЧВ_n, \text{ где}$$

ST — стоимость госпитализации по соответствующей причине;
 ЧВ — частота госпитализации по соответствующей причине.

Усреднённая стоимость госпитализации при стандартной терапии составит 60 411 руб. ± 315 руб. (ДИ 95 %; 59 786—61 036 руб.). Следовательно, при замене стандартного лечения на стратегию с дронедароном, потенциально за счёт уменьшения уровня госпитализаций можно ожидать экономии от 1,49 млн руб./100 больных (59 786 руб. x 25 госпитализаций) до 1,52 млн руб./100 больных (61 036 руб. x 25 госпитализаций)

При использовании стратегии с дронедароном затраты на амбулаторную фармакотерапию за 3 года составляют 14 709 тыс. руб., 100 больных = 147 090 руб./больной, к этому результату следует добавить 10 895 руб. для наблюдения за пациентом в амбулаторных условиях в течение 180 дней по Стандарту [1, 12]. Итого расходы на лечение

Таблица 4

Вероятность первичной госпитализации больных мерцательной аритмией при применении дронедарона в сравнении со стандартной фармакотерапией

Показатель	Стратегия с дронедароном		Стандартное лечение	
	Количество больных	%	Количество больных	%
Количество больных	2 301		2 507 500	
Госпитализации (n, частота)	435 (0,189)	100	1 539 507 (0,614)	100
— По причине МА	335 (0,1456)	77	1 227 000 (0,4893)	79
— По причине ОНМК	38 (0,0165)	8	175 490 (0,07)	11
— По причине ОИМ	62 (0,0269)	15	137 017 (0,0546)	10

Примечание. МА — мерцательная аритмия; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ОИМ — острый инфаркт миокарда.

дронедароном и наблюдение в амбулаторных условиях в течение 3 лет составят 157 985 руб. Полная стоимость стандарта по лечению МА составляет 129 67 руб. на 180 дней [1], а на 3 года — 78 882 руб./больной. Вероятность успешного лечения без госпитализации у методики с дронедароном выше (рис. 2). Подсчет CER свидетельствует том, что на 1 % предупреждения первичной госпитализации у одного больного дронедароном в течение 3 лет тратится 157 985 руб., 81,1 % = 1 948 руб., что несколько меньше — на 4,8 % (78 882 руб., 38,6 % = 2 043 руб.), чем при стандартном лечении.

С целью принятия решения о том, какая стратегия лечения всё же является наиболее предпочтительной с экономической точки зрения, провели расчёт ICER, где в качестве показателя эффективности было принято количество первичных госпитализаций, которых удалось бы избежать за 3 года наблюдения у 100 пациентов.

Таким образом, при отказе от стратегии стандарта РФ в пользу дронедарона, необходимо будет затратить дополнительно 188 483 руб. на 100 пациентов, что позволит избежать одну дополнительную первичную госпитализацию (из 100 пациентов), что с точки зрения сравнения с порогом готовности платить в 1 062 510 руб. [16] является экономически оправданным, поскольку дополнительные

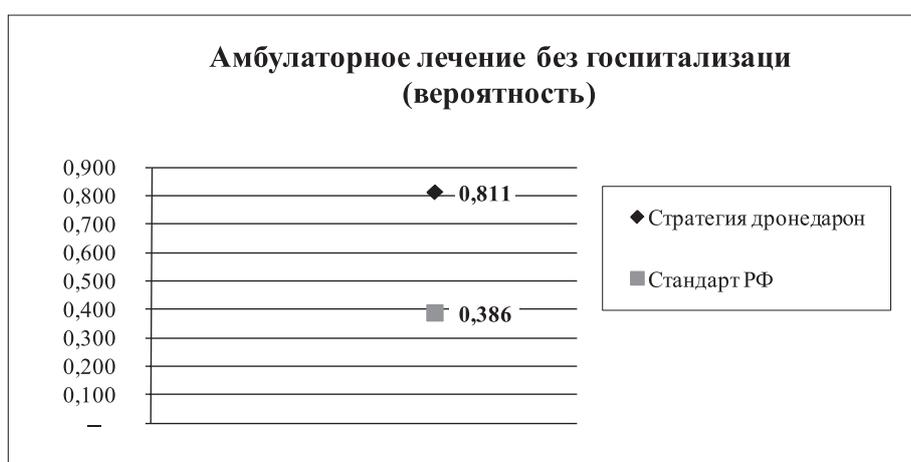


Рис. 2. Вероятность успешного амбулаторного лечения мерцательной аритмии дронедароном и по стандарту без госпитализации

вложения на 82 % меньше «порога готовности платить» в РФ.

В случае, если эффективности искусственно уравниены до наибольшей (по дронедарону), установлено, что для достижения такого же результата по профилактике госпитализаций с использованием стандартной стратегии потребуются большие затраты, чем на дронедарон. Стоимость 1 % эффективности стандартной стратегии, как уже упоминалось выше, 2 043 руб., до уровня эффективности дронедарона необходимо добавить 42 %, или 85 806 руб., что в совокупности со стоимостью 39 % эффекта в 78 822 руб. составляет 164 628 руб., что больше, чем для дронедарона, на 4,2 %.

Таблица 5

Расчёт инкрементального коэффициента «стоимости-эффективности» для дронедарона в сравнении со стандартной терапией МА в РФ

Стратегия	Стоимость амбул. за 3 года, руб./100 чел.	Прирост затрат, руб.	Кол-во первичных госпитализаций, которых удалось избежать за 3 года у 100 чел.	Улучшение	ICER
Дронедарон	15 798 500	7 916 300	81	42	188 483
Стандарт	7 882 200	—	39	—	—

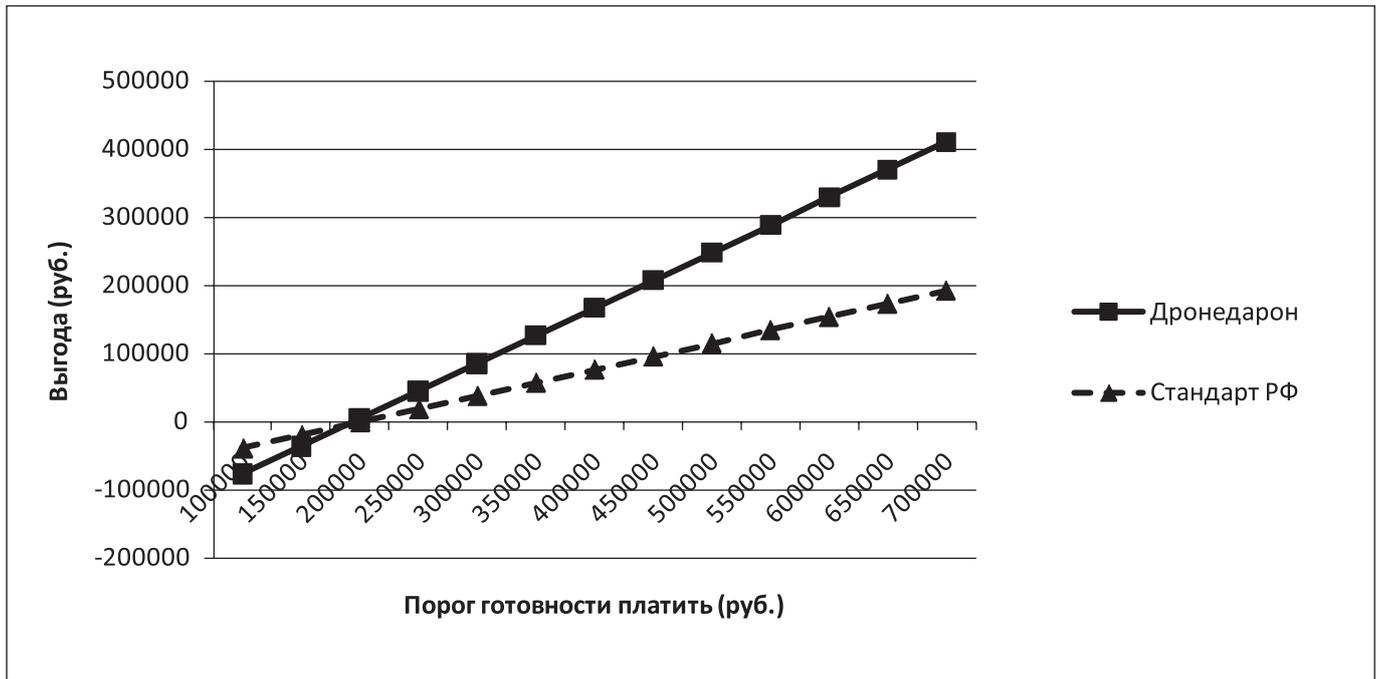


Рис. 3. «Чистая денежная выгода» при изменении «порога готовности платить» за амбулаторное лечение альтернативных стратегий

Для верификации полученных данных был рассчитан коэффициент NMB (Net Monetary Benefit) — «чистая денежная выгода» для каждой из стратегий [15].

Было проанализировано изменение NMB при вариациях уровня «порога готовности общества» платить за амбулаторное лечение, чтобы избежать госпитализации (рис. 3). Видно, что с увеличением порога выгода возрастает при обеих стратегиях лечения. Но если в случае с дронедавроном она появляется при готовности платить в 200 тыс. руб. за больного, что несколько выше предполагаемых расходов на 3 года, то при стандартном лечении она возникает с готовности в 225 тыс. руб., что превышает планируемые расходы в 2,88 раза. Отсюда следует вывод о большей прогнозной экономичности при лечении МА дронедавроном.

Закключение

На основании проведённого сравнительного клинико-экономического анализа стратегии с применением дронедаврона и стандартной фармакотерапии мерцательной аритмии можно сделать следующие прогностические выводы:

1. дронедавроном экономически оправдан для лечения мерцательной аритмии у больных старших возрастных групп при условии лечения не менее 3 лет;
2. экономическая выгода применения дронедаврона возникает вследствие уменьшения количества госпитализаций

3. использование дронедаврона в программах государственного возмещения должно позволить уменьшить социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в РФ.

Ограничения исследования

Прогнозный анализ по дронедаврону выполнен на основании данных, полученных в рандомизированном клиническом исследовании, в котором в качестве сопутствующей терапии использовались средства, частично отсутствующие в Стандарте РФ по лечению мерцательной аритмии. Для более детального анализа требуется разработка Стандарта с дронедавроном с дальнейшим уточнением стоимостных аспектов в реальной клинической практике.

При подсчётах не учтена стоимость нежелательных побочных реакций лекарственных средств, прогноз которых затруднителен из-за отсутствия реальных статистических данных по безопасности и переносимости анализируемых методик в российской популяции больных.

Стоимостные аспекты социально-экономического бремени мерцательной аритмии основаны на так называемых «определённых предположениях».

Литература

1. Колбин А. С., Бисерова И. Н., Балыкина Ю. Е., Белоусов Д. Ю. и соавт. Социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в Российской Федерации. // Клиническая фармакология и терапия, 2010, 19 (4); 17—22.
2. Новая стратегия лечения фибрилляции предсердий. Клиническая фармакология и терапия. — 2010, 19 (3): 1—7.
3. Сулимов В. А. Новые цели в лечении больных с фибрилляцией предсердий: от устранения симптомов к улучшению клинических исходов. — Кардиология. — 2010, 4:4—10.
4. Prystowsky E., Camm L., Lip G. et al. The impact of new and emerging clinical data on treatment strategies for atrial fibrillation J Cardiovasc Electrophysiol. 2010;21 (8):946—958.
5. Connolly S. J., Crijns H. J., Torp-Pedersen C. et al. Analysis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blind parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. Circulation 2009;120:1174—1180.
6. Hohnloser S. H., Crijns H. J., van Eickels M et al. Dronedarone in patients with congestive heart failure: insights from ATHENA. Eur Heart J. 2010;31 (14):1717—1721.
7. Maund E., McKenna C., Sarowar M. et al. Dronedarone for the treatment of atrial fibrillation and atrial flutter. Health Technol Assess. 2010;14 (Suppl. 2):55—62.
8. Gillis A. M., Verma A., Talajic M. et al. Canadian cardiovascular society atrial fibrillation guidelines 2010: rate and rhythm management. Can J Cardiol. 2011;27 (1):47—59.
9. Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации. Отраслевой стандарт клинико-экономического исследования. Общие положения 91500.14.0001—2002. МЗ РФ. Приказ от 27 мая 2002 года № 163.
10. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений. Ред. В. Б. Герасимов, А. Л. Хохлов, О. И. Карпов. — М.: Медицина, 2005. — 352 с.
11. Walley T., Hauxcox A., Boland A. (Eds.). Pharmacoeconomics. Elsevier Health Sciences, 2004.
12. Стандарт медицинской помощи больным мерцательной аритмией. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 05 октября 2006 г. № 698
13. www.pharmindex.ru
14. Hansen M. L., Gadsbøll N., Gislason G. H. et al. Atrial fibrillation pharmacotherapy after hospital discharge between 1995 and 2004: a shift towards beta-blockers // Europace. 2008;10 (4):395—402.
15. Briggs A., Claxton K., Sculpher M. Decision modeling for health economic evaluation. Oxford University Press, 2007.
16. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. // Фармакоэкономика, 2011, 4 (1), 7—12