

доц. Голубев С.А.

Витебская областная клиническая больница

## Фиксированные лекарственные комбинации в лечении артериальной гипертензии: фармакоэкономические и организационные аспекты\*

Golubev S.A.

Vitebsk Regional Clinical Hospital, Belarus

### Fixed drug combinations in the treatment of arterial hypertension: pharmacoeconomic and organizational aspects

**Резюме.** Представлен обзор современной информации о фармакоэкономических и организационных аспектах применения поликомпонентных лекарственных средств (фиксированных комбинаций) в лечении артериальной гипертензии (АГ). Анализ различных видов фармакоэкономических исследований продемонстрировал, что активное внедрение в клиническую практику фиксированных комбинаций, содержащих блокатор ренин-ангиотензиновой системы и тиазидоподобный диуретик или амлодипин, является экономически эффективным, прежде всего у больных с наиболее тяжелым течением заболевания, сопутствующей патологией и проблемами с приверженностью рекомендованным режимам фармакотерапии. Организационные проблемы внедрения данной новой медицинской технологии рассмотрены с позиций пациента, врача и системы здравоохранения. Показано, что применение фиксированных комбинаций антигипертензивных лекарственных средств улучшает приверженность пациентов фармакотерапии, в том числе на фоне множественных медикаментозных назначений; облегчает нагрузку врачей и может повысить их активность в менеджменте АГ. Для проявления этих эффектов необходимы оперативные и скоординированные управленческие решения лекарственной политики, направленные на активное продвижение использования и оптимизацию затрат на приобретение данных лекарственных средств для улучшения профилактики угрожающих жизни осложнений АГ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, фиксированные комбинации, фармакоэкономика, приверженность лечению, оценка медицинских технологий.

**Summary.** The review of contemporary information on pharmacoeconomic and organizational aspects of the use of polycomponent drugs (fixed-dose combinations) in the treatment of arterial hypertension is presented. Analysis of different types of pharmacoeconomic studies demonstrated that active implementation in clinical practice of fixed-dose combinations containing a renin-angiotensin system blocker and a thiazide-like diuretic or amlodipine is economically efficient, first of all in patients with severe disease, co-morbidity and problems in compliance with pharmacotherapy regimens recommended. Organizational aspects of the implementation of this new health technology are considered from patient's and physician's perspectives and from the level of the health care system. It is shown the use of fixed-dose antihypertensive combinations improves patients' compliance with pharmacotherapy, including cases with multiple prescriptions; one can facilitate physicians' load and increase their activity in hypertension management. In-time and coordinated decision making in drug policy is necessary for manifestation of these effects. The efforts should be directed on use promoting as well as optimization of purchasing cost of these drugs to improve prevention of life-threatening complications of hypertension.

**Keywords:** arterial hypertension, fixed-dose combinations, single-pill combinations, pharmacoeconomics, patient compliance, health technology assessment.

\* Первую часть статьи – «Фиксированные лекарственные комбинации в лечении артериальной гипертензии: оценка с позиций доказательной медицины» – читайте в № 4, 2014 г.

**П**рогресс медицинской практики в любой стране мира измеряется направленностью и интенсивностью внедрения новых фундаментальных и прикладных медицинских технологий. Разработка и внедрение в клиническую практику современных поликомпонентных лекарственных средств, часто называемых фиксированными комбинациями, представляет собой яркий пример такого прикладного (инкрементного) инновационного процесса [1]. На пути внедрения новых перспективных технологий встречаются и требуют активного преодоления различные барьеры, среди которых прежде всего следует отметить экономические, организационные и психологические факторы. Более того, для объективного решения вопроса о возможности и целесообразности внедрения той или иной медицинской технологии в практику она должна пройти всестороннюю оценку с позиций эффективности, безопасности, экономичности, этичности и организационных аспектов. Ранее мы предприняли анализ современных данных об эффективности и безопасности применения фиксированных комбинаций антигипертензивных лекарственных средств с позиций доказательной медицины [2]. Его результаты позволили сделать вывод о возможности улучшения контроля артериально-

го давления (АД) и переносимости лечения при применении данных средств в менеджменте больных артериальной гипертензией (АГ). Цель настоящей публикации, являющейся логическим продолжением предыдущей, – предоставить заинтересованному читателю обзор современной информации о фармакоэкономических и организационных аспектах применения поликомпонентных лекарственных средств в лечении АГ с позиций оценки и менеджмента новой медицинской технологии.

#### **Фармакоэкономические аспекты применения современных поликомпонентных средств в лечении АГ**

Прежде всего следует отметить, что активное лечение АГ в целом является одним из наиболее экономически эффективных вмешательств, применяемых в медицинской практике. Наиболее убедительно это было продемонстрировано экспертами Британского общества по АГ и Национального института качественной клинической практики (NICE) в Великобритании. Проведенный ими фармакоэкономический анализ лег в основу обоснования необходимости детальных и современных рекомендаций как по принятию решений врачами в процессе лечения больных АГ, так и по аудиту их деятельности в этой области с целью оценки качества оказания медицинской по-

мощи [3]. Иными словами, система здравоохранения, не имеющая приоритетной, хорошо структурированной и финансируемой программы по контролю АГ, является экономически неэффективной, поскольку не вкладывает силы и средства в эту приоритетную область, дающую наибольшую отдачу от затраченных ресурсов. Безусловно, важно правильно определять, своевременно внедрять и корректировать наиболее эффективные и доступные компоненты такой программы. При этом важнейшим критерием включения (исключения) того или иного компонента является фармакоэкономический, или оптимальное соотношение затрат и эффекта [4].

В этом контексте представляются важными фармакоэкономические исследования по оценке внедрения фиксированных комбинаций в программы ведения больных АГ как при стартовой терапии, так и при недостаточной эффективности предшествующих стратегий. За рубежом такие работы были проведены, хотя они и немногочисленны. Можно выделить несколько основных дизайнов фармакоэкономических исследований, посвященных данной проблеме.

Одним из них является проведение фармакоэкономических оценок с использованием данных крупных рандомизированных контролируе-

мых исследований (РКИ), в которых изучалось применение комбинированной терапии, в том числе в виде фиксированных комбинаций. Так, на базе результатов исследования ADVANCE опубликован анализ эффективности затрат при внедрении в программу ведения больных АГ, страдающих сахарным диабетом, готовой комбинации длительного действия ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и тиазидоподобного диуретика [5]. Австралийским исследователям удалось показать, что недифференцированное (рутинное) назначение указанному контингенту больных АГ фиксированной комбинации иАПФ и диуретика предусматривало дополнительные затраты на приобретение препарата, однако тем самым приводило к экономии расходов на госпитализацию и другие виды фармакотерапии. Поскольку в исследовании ADVANCE активное применение фиксированной комбинации способствовало снижению общей смертности, был рассчитан коэффициент затрат на год дополнительно сохраненной жизни, который оказался существенно ниже пороговых значений, определяющих фармакоэкономическую приемлемость вмешательства.

Все работы по фармакоэкономическому анализу результатов исследования LIFE, проведенные

учеными разных стран Европы, а также Канады, продемонстрировали высокую эффективность затрат комбинированной терапии АГ лозартаном и гидрохлоротиазидом в сравнении с комбинацией ателолола и гидрохлоротиазида [6]. Затраты на дополнительно сохраненный год жизни, скорректированный по его качеству, на фоне применения более эффективной первой комбинации, были приемлемыми при проведении анализа как с позиций общества, так и систем здравоохранения различных стран. Данные результаты косвенно свидетельствуют в пользу клинико-экономической предпочтительности фиксированных комбинаций с использованием лозартана и гидрохлоротиазида, таких как **Ко-Сентор** и др.

Высокой практической значимостью обладают работы по фармакоэкономическому сопоставлению применения фиксированных антигипертензивных комбинаций и комбинированной терапии, состоящей из тех же (или близких), но отдельных лекарственных средств (которые в литературе часто называют «свободными» комбинациями). Как правило, дизайн таких исследований представляет собой ретроспективный или проспективный анализ крупных когорт пациентов, данные о которых хранятся в электронных базах данных (регистрах). Так, исследовательская группа из США сопоставила общие

затраты (на лекарственные средства, госпитализации, амбулаторные сервисы и пр.) при лечении пожилых больных АГ с множественной сопутствующей патологией с использованием фиксированной и «свободной» комбинации амлодипина и иАПФ [7]. Оказалось, что отдельное назначение тех же медикаментов сопровождается значительно большими (на 65%) общими затратами на ведение пациентов; при этом приверженность лечению (рассчитанная по реализации рецептурных прописей в фармацевтической базе данных) была на 14,4% выше в группе, получавшей фиксированную комбинацию. Иными словами, дополнительные затраты на оплату фиксированной комбинации перекрывались экономией на других медикаментах и медицинских сервисах, в особенности у больных с сочетанной патологией. Схожие данные были получены в другом ретроспективном исследовании, где экономия при реализации программы ведения пациентов с включением фиксированной комбинации амлодипина и иАПФ была связана с теми же компонентами затрат, а также с меньшими расходами на госпитализацию, и была наиболее выражена у лиц с наиболее тяжелым течением заболевания [8]. Экономически эффективным, приводящим к экономии затрат на лекарственное обеспечение, оказалось и вмешательство

по замене «свободной» комбинации иАПФ и антагониста кальция фиксированной комбинацией у пациентов афроамериканского происхождения [9]. Схожие результаты были получены и при оценке такого перевода европейскими исследователями [10]. Реальные возможности проведения такой фармакоэкономически эффективной замены появились в Республике Беларусь еще в 2006 г. с регистрацией и появлением на локальном фармацевтическом рынке первой фиксированной комбинации иАПФ и антагониста кальция пролонгированного действия под торговым наименованием **Экватор**. В 2011 г. эти возможности расширились с появлением на рынке лекарственного средства Экватор в новом диапазоне дозировок активных компонентов – 20 мг лизино-прила и 10 мг амлодипина.

Еще один перспективный вид фармакоэкономических исследований – моделирование процессов оказания медицинской помощи, ее затрат и эффектов с использованием реальных и оценочных данных, полученных из различных источников. Важнейшие критерии качества таких работ – прозрачность модели (доступность ее структуры и использованных допущений) для пользователя и проведение анализа чувствительности получаемых результатов к изменениям ключевых параметров, вве-

денных в структуру модели и расчеты [4]. Так, канадские исследователи в качественно разработанной модели оценили результативность перевода пациентов, получающих иАПФ и диуретики за счет системы здравоохранения, на фиксированную комбинацию указанных антигипертензивных средств и установили, что эффект от экономии на фармацевтических сервисах отпуска лекарственных средств может составить от 27 до 45 млн канадских долларов в год в целом по стране [11]. Указанный эффект может определяться снижением числа, а также повышением единообразия и качества рецептурных прописей. Следует отметить, что фармакоэкономическое моделирование является единственной возможностью оценить долгосрочные эффекты медицинских вмешательств (проявляющиеся через несколько лет и более). Подобная работа по оценке внедрения в практику поликомпонентных лекарственных средств с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов мужского пола в возрасте 55 лет и старше (т.е. моделирование реализации идеи «полипилюли» N. Waldu и M. Law [12]) указывает на экономическую эффективность данной стратегии согласно международным критериям [13].

Таким образом, различные виды фармакоэкономических исследований (фармакоэкономические оцен-

ки результатов крупных РКИ, ретроспективные анализы баз данных пациентов, фармакоэкономическое моделирование) стабильно указывают на то, что при использовании фиксированных комбинаций лекарственных средств улучшение контроля АД (через улучшение приверженности пациентов лечению) сопровождается снижением общих затрат на оказание медицинской помощи по сравнению с теми же, но раздельными комбинациями, прежде всего за счет снижения числа госпитализаций, визитов к врачам, затрат на другие медикаменты. В целом научные данные свидетельствуют о том, что активное внедрение в практику фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов в виде сочетания средств, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему (РАС), с тиазидоподобным диуретиком или амлодипином является экономически эффективным, прежде всего у больных АГ с наиболее тяжелым течением заболевания, сопутствующей патологией и проблемами в приверженности рекомендованным режимам фармакотерапии.

При транслировании результатов фармакоэкономических исследований в конкретные условия клинической практики и системы здравоохранения следует помнить, что они имеют ряд ограничений, связанных с проблемами переноса данных РКИ

в общую популяцию, различиями в организации и функционировании систем здравоохранения, допущениями и импортом данных из различных источников в фармакоэкономические модели (последнее нивелируется проведением анализа чувствительности результатов моделирования к изменению ключевых входных параметров) [4]. Тем не менее, представленный обзор данных свидетельствует о том, что фиксированные антигипертензивные комбинации демонстрируют экономическую эффективность в различных стратегиях фармакотерапии и в разных регионах мира. Следует приветствовать появление работ, специфичных к реалиям систем здравоохранения стран СНГ, что может детализировать имеющуюся картину данных, но, на наш взгляд, вряд ли изменит ее концептуальный характер.

#### **Организационные проблемы внедрения фиксированных комбинаций антигипертензивных средств: факторы пациента**

При оценке лекарственных технологий не следует забывать и о самом пациенте, который имеет собственное мнение как о целесообразности использования лекарственного средства, так и о режиме его применения. Отношение пациента к реализации врачебных рекомендаций описывает концепция приверженности больных лечению, достаточно давно

разрабатываемая в развитых странах, под которой понимают степень соответствия поведения пациента в отношении приема лекарств согласованным с ним рекомендациям врача и других лиц, оказывающих ему медицинскую помощь [14]. Согласно данной концепции, можно выделить два измерения приверженности фармакотерапии: во-первых, степень соответствия ежедневного приема лекарства режиму, предписанному врачом (англ. *compliance*); во-вторых, степень соответствия продолжительности реального курса лечения рекомендованному (англ. *persistence*). Врачу присуща априорная уверенность в том, что его рекомендации должны быть и будут выполнены пациентом. На практике больной, наделенный собственными волей и мироощущением, далеко не всегда: а) понимает инструкции врача; б) доверяет им; в) выполняет их. Применительно к лекарствам и лекарственной терапии это означает, что пациент далеко не всегда обращается в аптеку и приобретает назначенные препараты, а еще реже – систематически применяет их, следуя предписанной врачом схеме. Так, имеются данные, что в США 14% рецептов не попадают в аптеку, а 13% из отпущенных в аптеке лекарств никогда не принимаются [15]. Влияние поведения больного – вот что кардинально отличает ле-

карственные технологии от других лечебных вмешательств, например, хирургических. К сожалению, на этот аспект работы с больными обращают недостаточное внимание как организаторы здравоохранения, так и непосредственно дающие рекомендации практикующие врачи. Отечественные оригинальные исследования, посвященные проблемам приверженности больных лечению при АГ, единичны [16]. Отчасти это связано с недоступностью современных методов изучения, измерения и контроля приверженности лечению, в том числе в связи с незаконченным формированием клинико-фармакологической службы в системе здравоохранения, отсутствием компьютеризации учета оборота рецептурных лекарственных средств и *de facto* свободным доступом населения к рецептурным сердечно-сосудистым лекарственным средствам.

Различные исследования, проведенные за рубежом, часто демонстрируют неожиданно низкую приверженность фармакотерапии как при хронических, так и при острых заболеваниях, даже при состояниях с выраженными клиническими проявлениями. При когортных длительных наблюдениях как степень приверженности точному режиму применения лекарств, так и число больных АГ, продолжающих плановый прием ле-

карств, прогрессивно уменьшаются, причем из тех пациентов, которые сохраняют приверженность лечению в течение года, 50% прекращают его в течение последующих двух лет [17]. Невыполнение режима лечения влечет за собой дополнительные расходы по обслуживанию непредотвращенных осложнений, тем большие, чем более эффективным могло бы быть нереализованное лечение. Лица с частичной приверженностью плановой антигипертензивной терапии влекут за собой ничуть не меньшее бремя затрат, чем лица, не приверженные лечению [18]. Следует полагать, что полезные эффекты фармакотерапии у этой распространенной в клинической практике группы больных не реализуются, при этом они активно потребляют ресурсы здравоохранения.

Таким образом, оценка и принятие мер по повышению приверженности больного обоснованным врачебным рекомендациям клинико-экономически целесообразны. Проблемой является многообразие факторов, влияющих на различные измерения приверженности лечению, которые у конкретного пациента представляют собой индивидуальную, изменяющуюся со временем комбинацию [19]. Еще меньше ясности с эффективностью вмешательств по коррекции неоптимальной приверженности. К

сожалению, предложенные подходы зачастую сложны в реализации, требуют большого количества времени и трудозатрат, а главное – недостаточно эффективны [20, 21]. На сегодняшний день среди мер по коррекции приверженности фармакотерапии АГ наиболее убедительны доказательства значимого эффекта оптимизации схемы назначения лекарств с переходом от 2–3-кратного приема на однократный в сутки, а также уменьшением общего количества принимаемых таблеток (капсул) [22]. Традиционные недорогие препараты, применяемые «по таблетке (или по уколу) 3 раза в день», создают зачастую иллюзию лечения для медперсонала, наблюдающего за пациентом.

Приведенные закономерности требуют от врача дополнительных усилий по стимулированию приверженности пациента, прежде всего – через упрощение режима терапии, в частности, с использованием фиксированных комбинаций. Современные поликомпонентные лекарственные средства предоставляют доступную возможность контроля проблем полифармации без ущерба эффективности лечения [23]. Так, в крупной базе данных пациентов продемонстрировано, что через один год наблюдения число больных, продолжавших принимать фиксированную комбинацию лизинопри-

ла и гидрохлоротиазида, было на 18,8% больше, чем в группе лиц, леченных той же комбинацией, но в виде двух таблеток [24]. Последний метаанализ исследований по сравнению степени приверженности пациентов с АГ лечению с использованием фиксированных и «свободных» комбинаций указывает назначимо более высокий уровень приверженности фиксированным комбинациям при тенденции к повышению эффективности и безопасности лечения [25]. При этом крайне важно, что улучшение соблюдения режима фармакотерапии АГ наблюдается вне зависимости от сопутствующих лекарственных назначений [26]. Более того, при необходимости интенсификации режима фармакотерапии ключевым фактором, влияющим на готовность больного следовать рекомендациям по добавлению в схему лечения новых компонентов, является не значимость заболевания и даже не дополнительные расходы, а то, насколько успешно пациент справлялся с приемом уже назначенных лекарств [27].

Начинают накапливаться данные об ответе белорусских больных АГ на применение современных комбинарованных лекарственных средств. В многоцентровом клиническом исследовании, приближенном по дизайну к реалиям клинической прак-

тики, продемонстрирована высокая приверженность пациентов лечению и низкая частота побочных эффектов при 6-месячном применении лекарственного средства Экватор один раз в сутки, что, очевидно, и стало условием достижения выраженного положительного влияния данной стратегии на состояние органов-мишеней повышенного АД [28].

Таким образом, применение фиксированных комбинаций антигипертензивных лекарственных средств улучшает приверженность пациентов плановой фармакотерапии, их удовлетворенность процессом наблюдения и лечения, в том числе на фоне множественных медикаментозных назначений, широко распространенных при лечении сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета, что в долгосрочной перспективе создает условия для повышения эффективности и безопасности менеджмента АГ.

### **Организационные проблемы внедрения фиксированных комбинаций антигипертензивных средств: факторы врача**

Пациенты с АГ составляют основную массу обращений к врачам общей практики (участковым терапевтам), так называемого рутинного приема. Весь комплекс ситуационных, краткосрочных и долгосрочных задач по диагностике, лечению и профилактике данного заболевания

сложно в полной мере реализовать в рамках рутинного амбулаторного визита. Кроме того, как практикующие медицинские работники, так и организаторы здравоохранения должны учитывать тот факт, что на результативность проводимой лечащим врачом диспансеризации и лечения мощно влияют субъективные факторы поведения больного, сила и направленность его мотивации на лечение и выздоровление, картина болезни и идеальной медицинской помощи при ней в сознании пациента. Все эти факторы, модель поведения больного в целом формируются годами, а роль врача в этих процессах хотя и может быть значимой, но не является определяющей. Наш лечебно-консультативный опыт убеждает, что даже после консультативного приема специалиста эти жесткие конструкции далеко не всегда удастся скорректировать. Тем не менее, делать это необходимо, причем на всех этапах оказания медицинской помощи, что способно существенно улучшить ее эффективность и экономность. Однако реальные условия амбулаторного приема не позволяют обоснованно надеяться на высокую эффективность большинства предлагаемых мероприятий по коррекции приверженности больных медицинским рекомендациям [22]. Взаимодействие врача и пациента носит полифакторный характер и

среди групп факторов, определяющих его эффективность (связанных с системой здравоохранения, характером заболевания, социально-экономическими и психологическими особенностями пациента и др.), врач может (и должен) активно влиять прежде всего на стратегию и тактику лечения. Однако распространенная тактика «подбора лекарства» для лечения АГ (а на деле – зачастую произвольного «перебора» известных врачу и доступных пациенту монопрепаратов наряду с увеличением их доз и кратности приема, не соответствующих официальным инструкциям по медицинскому применению) закономерно ведет к разочарованию участников этого процесса, поскольку не учитывает принципов клинической фармакологии, а также необходимости раннего адекватного комбинирования современных антигипертензивных средств, что наиболее просто и эффективно достигается с использованием фиксированных комбинаций.

При условии регистрации и наличия на фармацевтическом рынке фиксированных антигипертензивных комбинаций с различным дозовым содержанием компонентов задачи научно обоснованного индивидуального выбора схемы лечения врач может решать более оперативно и успешно, избегая при этом распространенных дефектов назначения,

связанных с нерациональным комбинированием лекарственных средств, необоснованной отменой (заменой) лекарственного средства в программе лечения, неоптимальным выбором разовых доз и кратности их применения. Так, с появлением на фармацевтическом рынке Республики Беларусь в 2011 г. фиксированных комбинаций лизиноприла и гидрохлоротиазида под торговым наименованием **Ко-Диротон**, в дозировках 10 и 12,5 мг; 20 и 12,5 мг лизиноприла и гидрохлоротиазида соответственно, созданы оптимальные условия для реализации всех рекомендуемых схем применения указанных лекарственных средств при приеме 1–2 таблеток один раз в сутки (в диапазоне доз от 10 до 40 мг лизиноприла и от 12,5 до 25 мг гидрохлоротиазида).

Веские доказательства в пользу представленных доводов по совершенствованию врачебной практики получены в канадском исследовании STITCH, где сравнивался «традиционный» подход относительно свободного назначения семейными врачами антигипертензивных средств и унифицированный алгоритм, состоявший из четырех ступеней и включавший стартовую фиксированную комбинацию тиазидоподобного диуретика и блокатора РАС [29]. Доля пациентов, достигших целевого уровня АД через 6 мес. лечения,

была значимо выше в группе алгоритма с использованием фиксированных комбинаций. Статистический анализ продемонстрировал, что такой подход увеличивал вероятность достижения цели на 20%.

Следует добавить, что помимо разочарований и потерь на длительном пути наблюдения и лечения пациентов с АГ, устаревшая врачебная тактика «подбора» и частых замен лекарственных средств приводит к повышению затрат в первые 12 месяцев лечения [30]. Ограниченное время контакта врача с пациентом при амбулаторном визите можно и нужно использовать с большей пользой — для повышения мотивации больного к дальнейшему регулярному наблюдению и лечению с использованием оптимальных схем. Отечественные и зарубежные данные указывают на важность для результативности любой программы фармакотерапии регулярных контактов пациента и врача (которые в части случаев могут быть опосредованы медицинскими сестрами или фармацевтическими работниками) [16, 21].

В последние годы для описания недостаточной активности врачей в достижении целей фармакотерапии все шире используется термин «терапевтическая инерция», которая представляет собой реально существующий феномен и вносит существенный вклад в недостаточный

популяционный контроль АД [31]. Применительно к АГ терапевтическая инерция может быть определена и идентифицирована как отсутствие коррекции режима фармакотерапии врачом, несмотря на установленный факт недостижения целевого уровня АД. Так, активность белорусских врачей по контролю АД у больных сахарным диабетом оставляет желать лучшего, поскольку в этой группе целевой уровень АД наблюдается в 17,3% случаев [16]. Причины терапевтической инерции требуют дальнейшего изучения; среди важнейших из них отмечают недостаток времени, низкую настороженность в отношении повышенных цифр АД (недооценку связанного с ними сердечно-сосудистого риска, который не имеет каких-либо пороговых значений), недостаточную ориентацию в клинической фармакологии современных антигипертензивных лекарственных средств, прессинг по сдерживанию расходов на приобретение лекарственных средств со стороны плательщика [32, 33]. Дефицит врачебного энтузиазма закономерно передается пациенту, способствуя потере приверженности длительному плановому лечению. При условии информированности и активности врача фиксированные комбинации способны облегчить или разрешить многие проблемы подобного рода. Яркий современный пример успеш-

ного преодоления терапевтической инерции, достойный подражания, демонстрируют в последние годы врачи общей практики государственной системы здравоохранения Великобритании. В основе феномена – сочетание наличия современных, клинико-фармакоэкономически обоснованных рекомендаций по лечению АГ и мер по контролю и стимулированию (в том числе финансовому) их действительного внедрения в практику [34].

Таким образом, современные антигипертензивные фиксированные комбинации способны облегчить врачебный труд и одновременно повысить его активность и эффективность в контексте менеджмента АГ.

### **Организационные проблемы внедрения фиксированных комбинаций антигипертензивных средств: факторы системы**

Доминирующим механизмом совершенствования продукта в сфере высоких технологий является процесс последовательного многоступенчатого (инкрементального) улучшения его характеристик, изредка прерываемый радикальными инновациями. Оба эти варианта инновационного процесса имеют важное значение, требуют своевременного учета и активного использования их результатов на практике. Фармацевтическая индустрия и система здравоохранения не являются исключе-

нием из этого правила [1]. История развития фармакологии и фармакотерапевтической помощи соответственно представляет собой постоянный процесс совершенствования эффективности, безопасности, экономичности и удобства применения представителей определенных групп (классов) лекарственных средств. Новые комбинации существующих антигипертензивных препаратов в одной лекарственной форме позволяют не только повысить эффективность и безопасность лечения АГ (что характерно для рациональных комбинаций в целом), но и предоставить дополнительные преимущества по упрощению режима лечения, повышению приверженности пациентов к его исполнению и снижению общих затрат на оказание медицинской помощи. Это делает системные организационные усилия по внедрению данной лечебной технологии, в том числе первичные затраты на приобретение лекарственных средств, обоснованными и целе-сообразными.

Стоимость приобретения необходимых лекарственных средств – существенный первичный барьер на пути оптимизации амбулаторного лечения АГ. Поэтому система лекарственного обращения должна способствовать максимальному использованию потенциала зарегистрированных в стране жизненно важных и одновременно фарма-

коэкономически эффективных лекарственных средств. На этом пути существенными проблемами являются инертность в распространении, объективном анализе и применении на практике новейшей клинко-фармакологической информации, несогласованность в действиях различных регуляторных институтов, задержки в принятии организационно-управленческих решений или их неоптимальность на различных уровнях [33].

К сожалению, удельный вес назначений современных антигипертензивных фиксированных комбинаций врачами Республики Беларусь в 2009 г. не превышал 5% [16]. Учитывая представленные данные об эффективности, безопасности, фармакоэкономике и удобстве применения фиксированных антигипертензивных комбинаций с позиций всех участников лекарственного обращения (см. рисунок), актуальными являются разработка и применение мер по стимулированию их клинического применения, в том числе включение данных лекарственных средств в ограничительные списки (перечень основных лекарственных средств, лекарственные формуляры организаций здравоохранения) и клинические протоколы лечения. Хотя возможность льготного отпуска фиксированных комбинаций антигипертензивных лекарственных средств



предусмотрена действующим национальным перечнем основных лекарственных средств (при условии включения всех активных компонентов фиксированных комбинаций в перечень), им отводится недифференцированная и скромная роль, не соответствующая их современной клиничко-экономической значимости. Практически важной мерой (в том числе в контексте широкой доступности по оптимальным ценам приобретения) представляется также регулярное проведение централизованных конкурсных процедур закупок по наиболее значимым двухкомпонентным антигипертензивным средствам.

Как уже отмечалось, внедрение фиксированных комбинаций может быть связано с дополнительными затратами на их оплату. Если плательщик (государство, пациент, его близкие) готов к ним, то этот вклад окупится в перспективе снижением числа осложнений и связанных с ними медико-социальных проблем. Если такой готовности не наблюдается, то надо быть готовым и к отсутствию повышения эффективности ведения больных АГ, существенным дополнительным затратам в других сегментах медицинской помощи и серьезным социальным издержкам. Концентрация усилий лишь на

<b>Таблица</b> Сравнительная оценка затрат на приобретение антигипертензивных лекарственных средств при использовании фиксированных и свободных комбинаций (на примере продукции ОАО «Гедеон Рихтер»)		
Схема лечения*	Рецептурная пропись**	Средние затраты на месяц лечения, у.е.***
Лизиноприл 10 мг один раз в сутки + гидрохлоротиазид 12,5 мг один раз в сутки	<i>Tab. Dirotori 0,01</i> <i>Tab. Hydrochlorthiazidi 0,0125</i>	9,45
	<i>Tab. Co-Dirotori 0,01/0,0125</i>	6,5
Лизиноприл 20 мг один раз в сутки + гидрохлоротиазид 12,5 мг один раз в сутки	<i>Tab. Dirotori 0,02</i> <i>Tab. Hydrochlorthiazidi 0,0125</i>	14,0
	<i>Tab. Co-Dirotori 0,02/0,0125</i>	9,75
Лозартан 50 мг один раз в сутки + гидрохлоротиазид 12,5 мг один раз в сутки	<i>Tab. Sentori 0,05</i> <i>Tab. Hydrochlorthiazidi 0,0125</i>	7,55
	<i>Tab. Co-Sentori 0,05/0,0125</i>	5,0
Лозартан 100 мг один раз в сутки + гидрохлоротиазид 25 мг один раз в сутки	<i>Tab. Sentori 0,1</i> <i>Tab. Hydrochlorthiazidi 0,025</i>	13,25
	<i>Tab. Co-Sentori 0,1/0,025</i>	10,35
Лизиноприл 10 мг один раз в сутки + амлодипин 5 мг один раз в сутки	<i>Tab. Dirotori 0,01</i> <i>Tab. Normodipini 0,005</i>	16,35
	<i>Tab. Ekvatori 0,01/0,005</i>	13,6

Примечание: \* приведены рациональные схемы лечения с соблюдением рекомендуемых доз и кратности их применения; \*\* приведены прописи с минимальным числом таблеток на прием; \*\*\* использованы данные [www.tabletka.by](http://www.tabletka.by) по состоянию на 28.09.2011 г.; у.е. – условная единица, равная курсу доллара США Национального банка Республики Беларусь на 28.09.2011 г. (5584 белорусских рубля).

сдерживании цены приобретения лекарственных средств через продвижение наиболее дешевых аналогов является близорукой тактикой, ибо не учитывает задачи достижения максимальной эффективности, наилучшей безопасности, оптимальной приверженности лечению и, в конечном итоге, несет в себе потенциал ухудшения уровня здоровья и социальных диспропорций [33]. Следует отметить, что для современных фар-

мацевтических рынков, например США, характерны определенные закономерности ценовой политики в отношении двухкомпонентных антигипертензивных лекарственных средств [35]. Во-первых, цена приобретения фиксированных комбинаций блокатора РАС с гидрохлоротиазидом, как правило, несущественно выше, сравнима или даже ниже, чем цена монопрепарата – блокатора РАС того же производителя. Во-

вторых, цена современных комбинаций блокатора РАС (в особенности антагониста рецепторов ангиотензина II) и амлодипина, как правило, достаточно высока и существенно превышает цену альтернативных схем фармакотерапии. В этом контексте следует приветствовать с позиций системы здравоохранения и потребителя лекарственных средств ценовую политику, реализуемую на белорусском фармацевтическом рынке фармацевтической компанией ОАО «Гедеон Рихтер» (краткий анализ представлен в таблице), предлагающей в настоящее время наиболее широкий спектр современных фиксированных комбинаций для лечения АГ по фармакоэкономически привлекательным ценам.

### **Заключение**

Активная и рациональная фармакотерапия приводящих к преждевременной смерти и инвалидизации заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистой и онкологической патологии, является залогом победы в борьбе за демографическую безопасность. Особая роль в этом процессе принадлежит инновационным лекарственным средствам, предоставляющим новые возможности повышения эффективности и безопасности лечения. Понимая эти проблемы, автор настоящей публикации стремился донести результаты комплексной оценки фик-

сированных комбинаций антигипертензивных лекарственных средств – новой медицинской технологии – до лиц, принимающих как организационно-управленческие, так и лечебно-диагностические решения. Рассмотрены результаты только качественно спланированных, проведенных и опубликованных исследований. Как оказалось, подвергнутая анализу технология фармакотерапевтической помощи относится к той довольно редкой группе вмешательств, для которой характерны как высокая клиническая эффективность, так и привлекательный фармакоэкономический профиль и широкая применимость на всех уровнях оказания медицинской помощи. Этот факт позволяет сделать простой и ясный вывод с позиций международных стандартов оценки и менеджмента медицинских технологий: активное внедрение в практику современных поликомпонентных препаратов, представляющих собой фиксированные комбинации базисных антигипертензивных средств, является важным критерием и условием прогресса в области совершенствования лечения и вторичной профилактики АГ – самой распространенной и социально значимой сердечно-сосудистой патологии. На этом пути, безусловно, следует оперативно учитывать всю динамично обновляющуюся информацию по

дифференцированной оценке желаемых и побочных эффектов, фармакоэкономическим результатам и организационным аспектам применения отдельных фиксированных комбинаций при лечении различных контингентов больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Wertheimer A.I., Morrison A.* // P&T. – 2002. – Vol. 27. – P. 44–49.
2. *Толубев С.А.* // Мед. новости. – 2011. – № 8. – С. 42–47.
3. NICE/BHS. Clinical guideline 34: hypertension: management of hypertension in adults in primary care: partial update. – <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG034NICEguideline.pdf>.
4. *Толубев С.А.* Основы практической фармакоэкономики. – Минск, 2004. – 244 с.
5. *Glasziou P.P., Clarke P., Alexander J.* et al. // MJA. – 2010. – Vol. 193, N 6. – P. 320–324.
6. *Keating G.M.* // Drugs. – 2009. – Vol. 69. – P. 1239–1265.
7. *Dickson M., Plauschinat C.A.* // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2008. – Vol. 8, N 1. – P. 45–50.
8. *Taylor A.A., Shoheiber O.* // Congest Heart Fail. – 2003. – Vol. 9. – P. 324–332.
9. *Kountz D.S.* // J. Natl. Med. Assoc. – 1997. – Vol. 89. – P. 457–460.
10. *Hilleman D.E.* et al. // J. Hum. Hypertens. – 2001. – Vol. 15. – P. 559–565.
11. *Stankus V., Hemmelgarn B., Campbell N.R.* et al. // Can. J. Clin. Pharmacol. – 2009. – Vol. 16, N 1. – e151-e155.
12. *Wald N.J., Law M.R.* // BMJ. 2003. – Vol. 326. – P. 1419.
13. *Newman J., Grobman W.A., Greenland P.* // Prev. Cardiol. – 2008. – Vol. 11. – P. 36–41.
14. World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva, World Health Organization, 2003. – [http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_introduction.pdf](http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_introduction.pdf).
15. *Chapman R.H., Benner J.S., Petrilla A.A.* et al. // Arch Intern Med 2005; 165: 1147–52.
16. *Ливенцева М.М., Павлова О.С., Нечесова Т.А., Коробко И.Ю.* // Кардиология в Беларуси. – 2009. – № 2. – С. 59–68.
17. *Van Wijk B.L., Klungel O.H., Heerdink E.R., de Boer A.* // J. Hypertens. – 2005. – Vol. 23. – P. 2101–2107.
18. *Sokol M.C., McGuigan K.A., Verbrugge R.R., Eps-tein R.S.* // Med. Care. – 2005. – Vol. 43. – P. 521–530.
19. *Osterberg L., Blaschke T.* // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353. – P. 487–497.
20. *Glynn L.G., Murphy A.W., Smith S.M.* et al. // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2010. – Is. 3. – CD005182. – DOI: 10.1002/14651858.CD005182.pub4.
21. *Golubev S.* et al. // Basic and Clin. Pharmacology and Toxicology. – 2011. – Vol. 109 (Suppl. 1). – P. 109–110.
22. *Schroeder K., Fahey T., Ebrahim S.* // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2004. – Is. 3. – CD004804. – DOI: 10.1002/14651858.CD004804.
23. *Volpea M.* et al. // Fundament. and Clin. Pharmacology. – 2010. – Vol. 24. – P. 9–17.
24. *Dezii C.M.* // Manag. Care. – 2000. – Vol. 9 (suppl.). – P. 2–6.
25. *Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R.* // Hypertension. – 2010. – Vol. 55. – P. 399–407.
26. *Wanovich R., Kerrish P., Gerbino P.P.* et al. // Am. J. Hypertens. – 2004. – Vol. 17. – S223.
27. *Zikmund-Fisher B.J., Hofer T.P., Klamerus M.L., Kerr E.A.* // Patient. – 2009. – Vol. 2. – P. 221–231.
28. *Нечесова Т.А., Ливенцева М.М., Коробко И.Ю., Калинина Т.В.* // Мед. новости. – 2008. – № 11. – С. 1–4.
29. *Feldman R.D., Zou G., Feagen B.G.* et al. // Hypertension. – 2009. – Vol. 53. – P. 646–653.
30. *Saleh S.S., Szebenyi S., Carter J.A.* et al. // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). – 2008. – Vol. 10. – P. 43–50.
31. *Okonofua E.C., Simpson K.N., Jesri A.* et al. // Hypertension. – 2006. – Vol. 47. – P. 345–351.
32. *Redon J., Brunner H.R., Ferri C.* et al. // J. Hypertens. – 2008. – Vol. 26 (Suppl. 4). – S1–S14.
33. *Ruilope L.M., Burnier M., Muszbek N.* et al. // Blood Press. – 2008. – Vol. 1. – P. 5–14.
34. *Cole A.* // BMJ. – 2005. – Vol. 331. – P. 536.
35. *Rabhani A., Alexander G.C.* // Am. J. Hypertens. – 2008. – Vol. 21. – P. 509–513.