

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С ПОМОЩЬЮ МАРКОВСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Н.С. Максимчук-Колобова*, Е.И. Тарловская, С.В. Мальчикова

Кировская государственная медицинская академия. 610027, Киров, ул. К.Маркса, 112

Цель. Оценить экономическую эффективность комбинированной двухкомпонентной антигипертензивной терапии больных артериальной гипертензией (АГ) высокого сердечно-сосудистого риска с помощью марковского моделирования.

Материал и методы. Обследовали 65 больных эссенциальной АГ (19 мужчин и 46 женщин) в сочетании с метаболическими нарушениями, анамнезом предшествующей неэффективной антигипертензивной терапии. Больные были рандомизированы на 2 группы. Группа В/А получала валсартан и амлодипин в виде фиксированной комбинации в дозе 160/5 и 160/10 мг соответственно уровню артериального давления (АД). Пациенты группы Л/А получали лосартан в дозе 100 мг и амлодипин в дозах 5 и 10 мг. Длительность лечения – 24 нед. Оценивали изменение АД, также динамику регрессии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Оценка экономической эффективности выполнена на основе моделирования с применением специализированного программного обеспечения Decision Tree 4.xla.

Результаты. Для построения модели в качестве оценки эффективности лечения использовали данные о влиянии двух вариантов комбинированной терапии на ГЛЖ. Больных распределяли по величине массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) исходно и через 24 нед терапии. Выявлено достоверное снижение ММЛЖ в группе В/А с 225,1±71,7 до 186,3±44,5 г ($p<0,05$), в группе Л/А динамики ММЛЖ не было. В модели рассчитывали экономические и частотные показатели в перспективе на 10 лет. Терапия В/А позволяет избежать дополнительно 94 смертей, 22 инсультов, 64 инфарктов миокарда на 1000 больных. Отсутствие необходимости лечения предотвращенных осложнений поможет сэкономить около 5,5 млн руб. на каждую 1000 больных. Терапия В/А сохраняет максимальное число лет качественной жизни за счет уменьшения ГЛЖ (5,016 лет). Л/А является наиболее экономичным вариантом фармакотерапии по причине меньшей стоимости лечения (16491,25 руб. за 1 год качественной жизни). За 1 дополнительный год качественной жизни при лечении В/А потребуется дополнительно затратить 286698,7 руб., что позволяет считать терапию экономически высоко эффективной.

Заключение. Терапия В/А обладает лучшей гипотензивной и кардиопротективной активностью. Применение комбинации В/А эффективнее снижает риск острого инфаркта миокарда, инсульта и смерти. Терапия В/А сохраняет максимальное число лет жизни и лет качественной жизни за счет уменьшения ММЛЖ.

Комбинация Л/А является наиболее экономичной относительно стоимости сохраненного года жизни с учетом и без учета качества жизни. Комбинация Л/А позволяет экономить за счет меньшей стоимости лечения.

Ключевые слова: фиксированная комбинация валсартан/амлодипин, генерическая комбинация лосартан/амлодипин, гипертрофия левого желудочка, фармакоэкономическая эффективность, сохраненные годы жизни, моделирование.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(3):251–257

Economic evaluation of combined therapy of arterial hypertension by Markov's modeling

N.S. Maksimchuk-Kolobova*, E.I. Tarlovskaya, S.V. Malchikova

Kirov State Medical Academy. K.Marxa ul. 112, Kirov, 610027 Russia

Aim. To evaluate the economic effectiveness of the combined two-drug antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension (HT) and high cardiovascular risk by Markov's modeling.

Material and methods. Patients ($n=65$; 19 males and 46 females) with essential HT accompanied by metabolic disorders, history of previous ineffective antihypertensive therapy were included into the study. Patients were randomized into 2 groups. Group V/A was treated with valsartan and amlodipine in fixed-dose combinations of 160/5 and 160/10 mg depending on blood pressure (BP) level. Patients of group L/A were treated with losartan 100 mg and amlodipine 5 or 10 mg daily. Treatment duration was 24 weeks. Changes in BP level, and left ventricular hypertrophy (LVH) regression were assessed. Economic evaluation was performed on the basis of modeling with specialized software Decision Tree 4.xla.

Results. Effect of the two variants of combination therapy on LVH was used to estimate treatment effectiveness and to build the model. Patients were distributed according to the left ventricular mass (LVM) at baseline and after 24 weeks of therapy. Significant decrease in LVM was observed in V/A group: from 225.1±71.7 to 186.3±44.5 g ($p<0.05$). There was no LVM dynamics in L/A group. The model took into account economic and frequency factors for 10 years forecast. V/A therapy is able to prevent 94 deaths, 22 strokes, and 64 myocardial infarction per 1000 patients. Absence of need in treatment of these prevented events can save about 5.5 million RUR for every 1000 patients. It would reduce the total costs per patient during 10 years. V/A therapy is able to save maximal number of quality adjusted life years (QALY) due to LVM regression (5.016 years). L/A combination is the most economical variant of pharmacotherapy due to low cost of treatment (16.491.25 RUR per 1 QALY). It would take 286.698.7 RUR additionally for one additional QALY in the treatment with V/A, and it is economically effective.

Conclusion. Treatment with V/A fixed-dose combinations shows higher antihypertensive and cardioprotective efficacy in comparison with that in L/A combination therapy. It reduces a risk of acute myocardial infarction, stroke and death more effectively. V/A therapy gains the maximal number of life years and QALY due to LVM regression.

L/A combination is the most cost-effective in terms of cost of life year gained and QALY. L/A combination allows to save costs due to lower cost of treatment.

Key words: fixed-dose valsartan/amlodipine combination, generic losartan/amlodipine combination, left ventricular hypertrophy, pharmacoeconomic effectiveness, life years gained, modeling.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(3):251–257

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): n.maksimchuk@mail.ru

Во всем мире артериальная гипертензия (АГ) относится к социально значимым заболеваниям в связи

с высокой распространенностью и риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности от них, что, в свою очередь, приводит к увеличению расходов на лечение АГ [1–3]. Проведенный в 2002 г. анализ стоимости терапии АГ определил глобальность экономического бремени АГ для общества, которое составило 1,3% от внутреннего валового продукта Российской Федерации [4]. Одной из наиболее актуальных проблем современной фармакоэкономики в кардио-

Сведения об авторах:

Максимчук-Колобова Надежда Сергеевна – ассистент кафедры госпитальной терапии Кировской ГМА

Тарловская Екатерина Иосифовна – д.м.н., профессор той же кафедры

Мальчикова Светлана Владимировна – д.м.н., доцент той же кафедры

логии является оценка экономической эффективности лечения АГ [1].

Основные пути снижения социально-экономического бремени АГ должны быть направлены на первичную и вторичную профилактику АГ и ее осложнений, включая повышение охваченности лечением больных АГ и эффективности фармакотерапии. На основании данных многоцентровых рандомизированных клинических исследований и клинического опыта установлено, что 70–80% больных АГ требуется комбинированная антигипертензивная терапия для достижения целевого уровня АД [2].

Обоснование и внедрение фармакотерапевтических технологий лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ориентированных на препараты и их комбинации, обладающие клинико-экономическими преимуществами и социальной значимостью в плане отдаленного результата оцениваемого медицинского вмешательства, чрезвычайно актуальны для практического здравоохранения. Клинико-экономические критерии оценки эффективности комбинированной антигипертензивной терапии необходимы не только по причине широкого распространения АГ, но и в связи с выраженным влиянием адекватно проводимого лечения на снижение риска ССЗ, прежде всего, инфаркта миокарда и мозгового инсульта, которые характеризуются высокой стоимостью лечения. В связи с этим в России активно разрабатываются технологии фармакоэкономического анализа результатов терапии конкретных заболеваний и определения порога допустимого соотношения между стоимостью терапии и ее клинической эффективностью.

Для более полной оценки экономического значения антигипертензивной терапии необходимо учитывать органопротективные свойства препаратов. Так, указанные свойства являются наиболее важными косвенными критериями эффективности [5]. Данное утверждение подтверждается и тем, что для профилактики неблагоприятных исходов необходимы препараты, которые, снижая АД, оказывают множественные положительные плеiotропные эффекты, нормализующие или максимально улучшающие работу органов, пострадавших в результате АГ [6].

Наряду с гипотензивным эффектом, важным критерием оценки терапии является возможность регрессии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [7]. Опубликованы результаты более чем 500 работ, посвященных этой теме. Наиболее значимыми из них считаются исследования M.J. Koren et al. [8], A.P. Yurenev [9], Фремингемское исследование [10], M. Muiesan et al. [11], а также исследования ELSA [12], LIFE [13] и HOPE [14]. Однако до настоящего времени не проводилась экономическая оценка преимуществ регресса ГЛЖ у пациентов с АГ.

Цель работы — провести оценку экономической эффективности комбинированной двухкомпонентной антигипертензивной терапии больных АГ высокого сердечно-сосудистого риска с помощью марковского моделирования.

Материал и методы

Протокол и дизайн исследования был рассмотрен и утвержден на заседании Локального этического комитета при Кировской ГМА. В исследование были включены 65 больных АГ высокого и очень высокого риска в возрасте от 18 до 70 лет, из них 19 мужчин и 46 женщин. Основным критерием включения явился анамнез неэффективной предшествующей гипотензивной терапии. Все пациенты проходили общепринятую процедуру подписания информированного согласия и могли прекратить участие в исследовании в любое время.

Критерии не включения в исследование: вторичная или злокачественная АГ; ИБС: стенокардия напряжения, острый коронарный синдром; тахикардия; синдром слабости синусового узла, синоатриальная или атрио-вентрикулярная блокада II–III степени; мозговой инсульт в предшествующие 6 мес; ХСН III–IV ФК по NYHA; гипокалиемия <3,4 ммоль/л; креатинин сыворотки >220 мкмоль/л; подагра; неконтролируемый сахарный диабет 2 типа; печеночно-клеточная недостаточность или увеличение сывороточной активности печеночных трансаминаз (АЛТ и/или АСТ) более 3 верхних границ нормы; тяжелые сопутствующие заболевания, включая онкологические; тяжелая депрессия; ретинопатия III–IV степени; анамнез злоупотребления алкоголем и наркотиками; беременность и лактация.

Все пациенты были рандомизированы на 2 группы, в каждой из которых назначалась антигипертензивная фармакотерапия одной из исследуемых комбинаций в амбулаторном режиме. Группа В/А получала фиксированную комбинацию амлодипина и валсартана (Эксфорж, Новартис Фарма АГ, Швейцария), группа Л/А — свободную комбинацию лозартана (Лориста, KRKA, Словения) и амлодипина (Тенокс, KRKA, Словения). Начальная терапевтическая доза валсартана составила 160 мг, лозартана — 100 мг. Доза амлодипина зависела от степени повышения АД: пациентам со 2 степенью повышения АД рекомендовалось 5 мг 1 р/сут; пациентам с повышением АД 3 степени — 10 мг 1 р/сут. Длительность терапии составляла 24 нед.

Пациентам проводилось амбулаторное мониторирование АД, эхокардиоскопия выполнялась на аппарате Acuson 128XP\10c (США). По формуле R. Devereux (1983) рассчитывали массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ):

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times [(\text{КДР} + 3\text{СЛЖ} + \text{МЖП})^3 - \text{КДР}^3] - 13,6,$$
 где: МЖП — толщина межжелудочковой перегородки,

КДР — конечный диастолический размер, ЗС — толщина задней стенки ЛЖ в диастолу; индекс массы миокарда будет рассчитан по формуле: ИММЛЖ/площадь поверхности тела (г/м^2).

Обработка результатов исследования проведена методами вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc.). Описание изучаемых параметров производили путем расчета средних выборочных значений и стандартного отклонения $M \pm SD$. Для показателей, подчиняющихся нормальному закону распределения, использовали критерий Стьюдента. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный критерий Стьюдента. Различия средних величин признавались статистически значимыми по уровню $p < 0,05$.

Оценка экономической эффективности терапии была выполнена на основе математического моделирования, которое позволило оценить эффективность и преимущества рассматриваемых медицинских вмешательств с учетом влияния на «мягкие» и «жесткие» конечные точки.

В основу расчетов клинических и экономических исходов для каждой схемы сравнения была положена марковская модель фармакотерапии АГ, построенная с использованием программного пакета DecisionTree 4.xla. В основу дерева решений легли полученные нами данные о степени регресса ГЛЖ и результаты исследования LIFE [13], содержащего наиболее полную информацию о частоте развития осложнений АГ (нефатальном ОИМ и ОНМК) и смертности в зависимости от ГЛЖ. В качестве альтернатив в модели выступили: лечение оригинальной фиксированной комбинацией валсартан/амлодипин (В/А) и лечение генерической свободной комбинацией лосартан/амлодипин (Л/А). 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 ЗО).

Моделирование проводилось на временном горизонте 10 лет; процесс терапии был разбит на 10 циклов длительностью 12 мес. В течение каждого цикла пациент мог находиться в одном из следующих состояний: без ССО, после ССО [инфаркт миокарда (ИМ) или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)], смерть. Предполагалось, что состояние больного не меняется в течение всего цикла. По завершении цикла пациент мог остаться в том же состоянии или перейти в другое по следующим причинам: развитие острого нефатального или фатального осложнения АГ в соответствии с риском его развития согласно данным исследования LIFE. Абсорбирующим состоянием счита-

ли смерть от любой причины, то есть пациент, попав в такое состояние, оставался в нем в течение всего оставшегося времени моделирования.

В качестве методов исследования использовался анализ «затраты-эффективность». Стоимость амбулаторной терапии АГ рассчитывали, исходя из данных о средней стоимости используемых лекарственных средств в аптечных организациях г. Кирова. Стоимость терапии острых осложнений в условиях стационара рассчитывали на основании стандартов медицинской помощи, тарифов на медицинскую помощь в объеме Программы государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи на 2011 г (утв. постановлением Правительства РФ от 4 октября 2010 г. № 782) с учетом реального койко-дня $\times 3$ [15]. Затраты на медицинские услуги, препараты, а также исходы заболеваний и результаты были дисконтированы по ставке дисконта 3% в год.

Результаты

Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Из всех пациентов 28 человек страдали сахарным диабетом 2 типа (СД). Все пациенты страдали ожирением - индекс массы тела в среднем составлял $33,3 \pm 3,7$ кг/м^2 42 пациента имели в семейном анамнезе ССЗ. 16 (51,6%) больных в группе В/А и 21 (61,8%) человек в группе Л/А имели ГЛЖ, остальные — концентрическое ремоделирование миокарда ЛЖ.

На фоне проводимой терапии целевого АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) через 12 нед лечения достигли 25 пациентов в группе В/А и 24 пациента в группе Л/А. Зарегистрировано достоверное снижение САД и ДАД к концу исследования, динамика представлена в табл. 2.

Кроме того, через 24 нед наблюдения в группе В/А было зарегистрировано значимое уменьшение ИММЛЖ и ИММЛЖ, что привело к сокращению количества больных с ГЛЖ с 51,6% до 22,2%. В группе В/А опре-

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование (n=65)

Параметр	Значение ($M \pm \sigma$)
Возраст, годы	$55,9 \pm 7,8$
Продолжительность АГ, годы	$9,7 \pm 6,9$
Степень повышения АД (2–3), n (%)	33/32 (50,8/49,2)
Систолическое АД, мм рт.ст.	$171,0 \pm 14,4$
Диастолическое АД, мм рт. ст.	$101,1 \pm 8,4$
Креатинин, мкмоль/л	$85,5 \pm 15,8$
Калий, ммоль/л	$4,3 \pm 0,5$
АЛТ, МЕ/л	$25,8 \pm 10,2$
АСТ, МЕ/л	$24,9 \pm 8,3$
Общий холестерин, ммоль/л	$6,0 \pm 1,2$
Глюкоза, ммоль/л	$6,5 \pm 1,6$
Индекс массы тела	$33,3 \pm 3,7$

Таблица 2. Динамика АД в процессе лечения антигипертензивными комбинациями

Показатель	Группа В/А		Группа Л/А	
	Исходно (n=31)	Через 12 нед (n=27)	Исходно (n=34)	Через 12 нед (n=32)
САД, ммрт.ст.	171,3±14,2	127,8±9,5*	170,8±14,9	135,4±7,4*†
ДАД, мм рт.ст.	100,2±7,9	82,8±8,7*	101,9±8,9	85,7±6,1*
ΔСАД, ммрт.ст.		-44,1±13,3		-35,5±13,4†
ΔДАД, мм рт.ст.		-16,3±9,3		-15,4±10,1

*p<0,05 по сравнению с исходным значением; †p<0,05 по сравнению с аналогичным значением в противоположной группе

Таблица 3. Распределение пациентов по величине ММЛЖ

Группа	ММЛЖ<194	194≤ММЛЖ<263	ММЛЖ≥263
Лечение В/А, %	70	19	11
Лечение Л/А, %	19	62	19

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка в граммах

Таблица 4. Затраты на лечение осложнений АГ

Осложнение АГ	Стоимость, руб.
Инфаркт миокарда	55712,97
Острое нарушение мозгового кровообращения (ишемический инсульт)	85184,25

деялось достоверное уменьшение ММЛЖ с 225,1±71,7 до 186,3±44,5 г (p<0,05, парный критерий Стьюдента) и ИММЛЖ с 115,5±29,7 до 99,5±21,0 г/м² (p<0,05). В группе Л/А влияния на исследуемые параметры выявлено не было. Необходимо отметить, что за 24 нед наблюдения показатели, учитываемые при расчёте ИММЛЖ больных (масса тела, рост), достоверно не изменились.

Учитывая современные требования к обеспечению максимальной органопротекции с помощью антигипертензивных препаратов, для построения модели в ка-

честве суррогатной точки для оценки эффективности антигипертензивной терапии мы использовали величину ММЛЖ, которая является мощным и значимым предиктором кардиоваскулярного риска [16].

На момент включения в исследование пациенты обеих групп были сопоставимы по величине ММЛЖ. Для построения модели мы распределили больных по величине данного параметра, определяемой через 24 нед лечения. Результаты представлены в табл. 3.

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. 4 представлены затраты на лечение осложнений АГ.

На рис. 1 представлена схема моделирования. Все ветви приводятся полностью только для группы, получающей фиксированную комбинацию В/А; для группы Л/А вся приведенная структура дерева повторяется.

На лечение фиксированной комбинацией В/А пациентам необходимо тратить в 3 раза больше денег по сравнению с терапией Л/А (7850,16 руб. против 23410,44 руб.). Вместе с тем терапия В/А позволяет избежать 94 смерти, 22 инсульта и 64 инфаркта миокарда на 1000 больных. Мы посчитали, что отсутствие необходимости лечения предотвращенных случаев осложнений поможет сэкономить 5439683,58 руб. на каждую 1000 больных. Кроме того, данная комбинация позволяет сохранить большее число лет жизни за счет уменьшения ГЛЖ, однако меньшую стоимость 1 сохраненного года жизни обеспечивает комбинация Л/А (10782,33 руб.).

Вследствие того, что более дешевая комбинация не является самой эффективной, требуется проведение инкрементального анализа.

$CER_{\Delta} = (205904,78 - 75208,01) / (7,373 - 6,975) = 130696,77 / 0,398 = 328086,20$ руб. То есть, стоимость 1 дополнительного года жизни при лечении комбинацией В/А вместо Л/А составит 328086,20 руб.

В результате расчетов в модели получились следующие экономические и частотные показатели в перспективе на 10 лет (табл. 5).

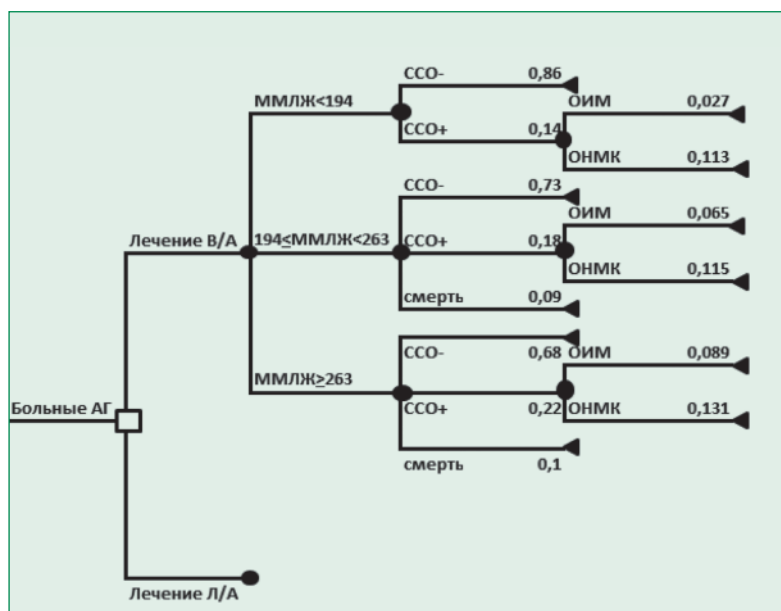


Рис. 1. Принципиальная схема моделирования

Принято считать, что для выбора терапии наиболее значимым является определение количества сохраненных лет качественной жизни — QALY и их стоимость. Источником данных о полезности состояний (стандартизированных коэффициентах) стали как собственные оценки, полученные в проспективном исследовании, так и результаты уже проведенных исследований. Значения полезности для осложнений АГ, полученные в других исследованиях, были взяты из матрицы полезности исходов [17].

Как видно из табл. 6, комбинация В/А позволяет сохранить максимальное число лет качественной жизни за счет уменьшения ГЛЖ (5,016 г.). Однако, как и в случае со стоимостью 1 сохраненного года жизни наиболее экономичным вариантом фармакотерапии является комбинация Л/А по причине меньшей стоимости лечения (16491,25 руб. за 1 QALY).

При сравнении двух вмешательств получили стоимость единицы дополнительной полезности QALY. $CUR_{\Delta} = (205904,78 - 75208,01) / (5,016 - 4,560) = 130696,77 / 0,456 = 286698,7$ руб. Это означает, что 1 дополнительный год качественной жизни при лечении комбинацией В/А требует дополнительных затрат в 286 698,7 руб.

Надежность результатов модельного фармакоэкономического исследования можно оценить с помощью анализа чувствительности, который заменяет в этом случае статистическую обработку данных, полученных в ходе клинического испытания. Возможность значительных различий в стоимости антигипертензивной терапии делает подобный анализ особенно важным.

Анализ чувствительности может проводиться по одному, двум и трем параметрам одновременно. Анализ чувствительности по одному параметру означает, что изменяется только этот параметр, для остальных характерны базовые величины.

На рис. 2 отображено изменение показателя стоимости 1 LYG при изменении месячной стоимости антигипертензивной терапии. За базовую величину мы приняли стоимость терапии В/А, а за динамическую — стоимость терапии Л/А в диапазоне $\pm 50\%$ от средней величины. Так, анализ чувствительности подтверждает, что стоимость сохраненного года жизни при лечении Л/А меньше, чем при использовании фиксированной комбинации В/А.

Обсуждение

В результате проведенного на основе моделирования анализа с учетом данных собственного проспективного исследования и исследований, доказывающих взаимосвязь ГЛЖ с осложнениями АГ, было показано, что изучаемые антигипертензивные комбинации различны и с клинической, и с фармакоэкономической точки зрения. Оказалось, что эффективная терапия фиксированной комбинацией В/А, приводящая к регрессу ГЛЖ, сопряжена с развитием меньшего количества инфарктов, инсультов и смерти. Более высокая клиническая эффективность влечет за собой и предотвращение определенного объема затрат. Отсутствие необходимости лечения предотвращенных случаев осложнений поможет сэкономить около 5,5 млн. руб. на каждую 1000 больных.

В современной практике при выборе между затратами и качеством терапии предпочтение отдается первому. Однако при необходимости повышения эффективности лечения основное внимание сместится в сторону качества терапии. Этим же обстоятельством обусловлено и смещение приоритетов от экономии средств на оказание медицинской помощи при применении дешевых способов лечения к поиску более эффективных путей использования материальных ре-

Таблица 5. Оценка эффективности затрат, определенная в процессе моделирования

Параметр	Лечение валсартан/амлодипин	Лечение лосартан/амлодипин
Средние затраты на лечение 1 пациента в год, руб.	23410,44	7850,16
Вероятность развития инфаркта миокарда	78 на 1000	142 на 1000
Вероятность развития инсульта	214 на 1000	236 на 1000
Вероятность развития смерти за 10 лет	56 на 1000	150 на 1000
Суммарные затраты на 1 пациента за 10 лет, руб.	205904,78	75208,01
Сохраненные годы жизни (LYG)	7,373	6,975
Стоимость 1 LYG	27925,04	10782,33
LYG (life years gained) — сохраненные годы жизни		

Таблица 6. Оценка эффективности антигипертензивных комбинаций на основе QALY, определенная в процессе моделирования

Комбинация	Стоимость лечения 1 пациента, руб. за 10 лет	QALY, лет	Стоимость 1 QALY, руб.
В/А	205904,78	5,016	41046,75
Л/А	75208,01	4,560	16491,25
QALY (quality adjusted life year) — год качественной жизни			

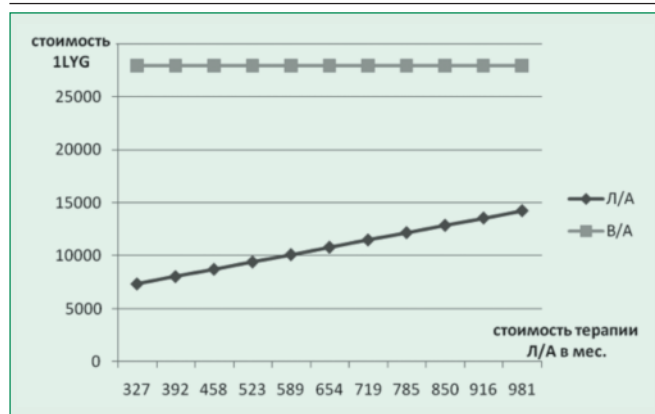


Рис. 2. Анализ чувствительности по стоимости месячного курса комбинаций лосартан/амлодипин

сурсов. Предпочтение более эффективного, но и более дорогого лечения определяется порогом допустимой стоимости для общества и готовностью государства инвестировать в сохранение жизни и ее качества.

В настоящем исследовании проводилась оценка влияния терапии на динамику ГЛЖ, которая, как известно, является независимым фактором, повышающим риск ССО. По данным Фремингемского исследования, увеличение ИММЛЖ на каждые 50 г/м² ассоциируется с возрастанием 4-летнего относительного риска ССО (сердечной недостаточности, ИБС, желудочковых аритмий, внезапной смерти) в среднем в 2 раза [18]. У больных АГ существует прямая зависимость средней величины ИММЛЖ от уровня САД [19] и ДАД [14]. В настоящее время принято считать, что наличие метаболических нарушений способно значительно ускорить данный процесс [20]. Так, частота ГЛЖ у больных, включенных в исследование, составила 57%. Полученные результаты согласуются с работой В. И. Вигдорчика и соавт. (2004), которые выявили ГЛЖ в 59% случаев у больных АГ с ожирением и в 67% случаев у больных с полным набором метаболических нарушений [21].

Регресс ГЛЖ является благоприятным прогностическим фактором. Различные группы гипотензивных препаратов существенно различаются по способности уменьшать выраженность ГЛЖ. Так, в мета-анализе А. Klingbeil и соавт. [22] ИММЛЖ на фоне приема блокаторов рецепторов ангиотензина II уменьшался на 13%, антагонистов кальция (АК) — на 11%, ингибиторов АПФ — на 10%, диуретиков — на 8%, бета-адреноблокаторов — на 6%. Таким образом, лидирующие позиции в этом списке наряду с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы занимают пролонгированные АК, что позволяет максимально защитить органы-мишени за счет синергизма не только антигипертензивного, но и плейотропных эффектов препаратов, входящих в комбинацию.

По результатам исследования было установлено, что использование фиксированной комбинации В/А способствовало достоверной регрессии ГЛЖ и уменьшению степени концентрического ремоделирования ЛЖ, что свидетельствует о более выраженном кардиопротективном эффекте данной комбинации в отличие от терапии Л/А. Полученные результаты свидетельствуют в пользу возможностей данных комбинаций, более выраженных для В/А, в предупреждении поражения органов-мишеней при АГ.

Современное лечение различных заболеваний немыслимо без использования последних достижений медицины. Появление нового лекарственного препарата или метода лечения, достоверно снижающего смертность или улучшающего прогноз, является достаточным основанием для его активного использования. Клинико-экономический анализ становится важнейшим инструментом управления качеством медицинской помощи, так как позволяет соотнести клинические результаты с затратами, найти пути оптимизации, а нередко — и уменьшения затрат, а также позволяет более рационально перераспределить ресурсы для удовлетворения потребности пациентов в медицинской помощи.

Очевидно, что расчет эффективности затрат за период наблюдения пациентов в ходе клинического испытания не может в полной мере оценить экономическую привлекательность терапии, особенно если ее преимущества проявляются в отдаленном будущем. Этим обусловлена целесообразность проведения моделирующих фармакоэкономических исследований, особенно при заболеваниях хронического течения [23]. В процессе расчетов было установлено, что наиболее экономичным вариантом фармакотерапии в плане стоимости 1 сохраненного года жизни (10782,33 руб.) и года качественной жизни (16491,25 руб.) является свободная генерическая комбинация Л/А. Применение данной комбинации по сравнению с оригинальной фиксированной комбинацией В/А позволяет снизить затраты за счет меньшей стоимости лечения, но сопряжено с меньшей эффективностью в снижении риска осложнений и смерти. За дополнительные преимущества в сохранении 1 года жизни и 1 года качественной жизни при использовании комбинации валсартан/амлодипин государству необходимо дополнительно потратить 328086,20 и 286698,7 руб. соответственно. Для оценки результатов исследований с использованием инкрементальных показателей следует учитывать понятие «порог готовности платить» (ПГП). Эта величина показывает, сколько государство готово заплатить для достижения определенного эффекта, который может выражаться в единицах эффективности, характерных для определенной патологии, или показателях полезности. По рекомендациям комиссии ВОЗ по макроэкономике показатель ПГП принято считать равным трем ВВП в

пересчете на душу населения [24]. В РФ, по оценкам на 2011 г., ПГП составлял 1140900 руб., и это означает, что общество готово заплатить данную сумму за 1 QALY [25]. Итак, более дорогая альтернатива лечения будет считаться затратно-эффективной (рентабельной), если сопряженные с ней дополнительные затраты на 1 QALY будут ниже ПГП. Принято считать, что если дополнительные затраты на 1 QALY меньше ВВП на душу населения, оцениваемое медицинское вмешательство является выгодным вложением [25].

В целом показатели оценки экономической эффективности различных гипотензивных медикаментов являются не только критериями более рационального использования ограниченных ресурсов, выделяемых на здравоохранение, но и помогают выбрать в каждой конкретной клинической ситуации тот препарат, который обеспечит больному наиболее приемлемую эффективность и качество жизни с учетом реальных финансовых возможностей.

Заключение

Антигипертензивная терапия фиксированной оригинальной комбинацией В/А обладает лучшей гипотензивной активностью и способствует достоверной ре-

грессии ремоделирования миокарда левого желудочка в течение 24 нед терапии. Антигипертензивная терапия генерической комбинацией Л/А обеспечивает меньшие затраты за 1 год качественной жизни, однако применение комбинации В/А сохраняет большее количество лет дополнительной качественной жизни.

Поэтому последняя может считаться предпочтительной в лечении больных АГ высокого сердечно-сосудистого риска. Применение комбинации В/А эффективнее снижает риск острого инфаркта миокарда, инсульта и смерти.

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «Новартис Фарма», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения автора статьи и редакции.

Литература

- Gilyarevsky SR. Clinical efficacy and cost-effectiveness of combined fixed-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor and thiazide diuretic. *Farmateka* 2005; (10): 27-35. Russian (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).
- Ostroumova OD, Nedogoda SV, Mamaev VI, Shorikova EG. Pharmacoeconomic aspects of efficiency angiotensinopreparatschayushchego enzyme inhibitors in hypertension and heart failure. *Russian Journal of Medicine* 2003; 11 (5): 262-266. Russian (Остроумова О.Д., Недогода С.В., Мамаев В.И., Шорикова Е.Г. Фармакоэкономические аспекты эффективности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности. *Русский Медицинский Журнал* 2003; 11(5): 262-266).
- Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. 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.
- Leonova, MV Erofeev SB, Bykov AV, Belousov YuB. Pharmacoeconomic analysis of antihypertensive treatment: the advantages of fixed combinations. *Cardiology* 2008; (1): 43-50. Russian (Леонова М.В., Ерофеева С.Б., Быков А.В., Белоусов Ю.Б. Фармакоэкономический анализ антигипертензивной терапии: преимущества фиксированных комбинаций. *Кардиология* 2008; (1): 43-50).
- Roth M., Davenport R. Economics sense appreciation of hypertension treatment. *Am J Managed Care* 1999; 4(9): 1-8.
- Dendorfer A, Dominiak P, Schunkert H. ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists. *Handb Exp Pharmacol* 2005; 170: 407 - 442.
- Elisaf M, Liberopoulos E.N. Are the pleiotropic effects of drugs used for the prevention of cardiovascular disease clinically relevant? *Curr Pharm Des* 2009; 15(5): 463-466.
- Koren M.J., Savaage D.D., Casale P.N. Changes in left ventricular mass predict risk in essential hypertension. *Circulation* 1990; 82 (Suppl 11): 29.
- Yurenev A.P. Management of essential hypertension in patients with different degrees of left ventricular hypertrophy: Multicentral trial. *Am J Hypertens* 1992; 5: 182-189.
- Kannel W.B. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham study. *Am J Hyper* 2000; 13: 53-510.
- Muesan M.L., Salvetti M., Rizzoni D. et al. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *Hypertens* 1995; 13: 1091-1097.
- Kobalava JD, Kotovskaya YuV. Arterial hypertension and atherosclerosis: the main results of the study ELSA. *Heart* 2002; 3 (1): 6. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия и атеросклероз: основные результаты исследования ELSA. *Сердце* 2002; 3(1): 6).
- Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
- Hoogwerf BJ, Young JB. The HOPE study. Ramipril lowered cardiovascular risk, but vitamin E did not. *Cleve Clin J Med* 2000; 67(4): 287-93.
- Vorobiev PA, editor. Clinical and economic analysis. Moscow: Nyudiamed; 2008. Russian (Воробьев П.А., редактор. Клинико-экономический анализ. М.: Ньюдиамед; 2008).
- Shepard D.S., Hodgkin D. Cost effectiveness of intensive treatment of hypertension (based on presentations). *Am J Manag Care* 1998; 4 (Suppl 12): S765-769.
- Plavinsky SL The theory of decision-making in the clinic: a training manual. St. Petersburg.: StPMAPS; 2001. Russian (Плавинский С.Л. Теория принятия решений в клинике: учебное пособие. СПб.: СПбМАПО; 2001).
- Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-1847.
- Koren M.J., Savaage D.D., Casale P.N. Changes in left ventricular mass predict risk in essential hypertension. *Circulation* 1990; 82 (Suppl 11): 29.
- Balahonova TV, Chazova IE, Saidov MA, et al. The features of target organ damage in hypertensive patients with the presence and absence of metabolic syndrome. *Ter Arkhiv* 2009; (6): 67-73. Russian (Балахонова Т.В., Чазова И.Е., Саидова М.А., и др. Особенности поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией с наличием и в отсутствие метаболического синдрома. *Терапевтический Архив* 2009; (6): 67-73).
- Karpov YuA., Chazova IE, Vigdorchik AV. The efficacy and safety of a fixed combination of amlodipine and valsartan in the treatment of hypertension in clinical practice: results of observational studies of the Russian EXTRA-2. *System Hypertension* 2010 (4): 14-21. Russian (Карпов Ю.А., Чазова И.Е., Вигдорчик А.В. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики: результаты Российского наблюдательного исследования ЭКСТРА-2. *Системные Гипертензии* 2010; (4): 14-21).
- Klingbeil A. U. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115: 41-46.
- Rudakova A.V. Pharmacoeconomic analysis of the organization of centralized drug supply. *Pharmindex Practic* 2004; (6): 47-52. Russian (Рудакова А.В. Фармакоэкономический анализ в организации централизованного лекарственного обеспечения. *Фарминдекс-Практик* 2004; (6): 47-52).
- WHO. Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2001.
- Yagudina RI, Kulikov AU, Litvinenko MM QALY: history, methodology and the future of the method. *Pharmacoeconomics* 2010; (1): 7-11. Russian (Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Литвиненко М.М. QALY: история, методология и будущее метода. *Фармакоэкономика* 2010; (1): 7-11).

Поступила: 27.06.2013

Принята в печать: 27.06.2013

140546/Exf/A4/07.2013/5000