

Сравнительная фармакоэкономическая оценка применения препаратов из группы простаноидов для терапии облитерирующих заболеваний периферических артерий нижних конечностей

М. В. Авксентьева^{1,2}, А. В. Чупин³

¹ Национальный центр по оценке технологий здравоохранения (НЦ ОТЗ), Москва, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет (МГМУ) им И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

³ Центр сосудистой хирургии Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Распространённость облитерирующих заболеваний периферических артерий (ОЗПА) диктует необходимость совершенствования подходов к лекарственной терапии пациентов, которым не показана хирургическая реваскуляризация. Применение препаратов группы простаноидов (алпростатила, илопроста), обладающих доказанной эффективностью при лечении ОЗПА и критической ишемии нижних конечностей (КИНК), может приводить к значительным расходам.

Результаты проведённого фармакоэкономического анализа алпростатила и илопроста показывают, что использование илопроста для терапии КИНК при учёте только прямых затрат не приводит к увеличению расходов, а при учёте непрямых затрат позволяет экономить до 27 тыс. руб. на одного пациента по сравнению с использованием алпростатила. При этом эффективность терапии основного заболевания и его наиболее тяжёлых последствий остаётся высокой. Таким образом, использование илопроста для терапии критической ишемии нижних конечностей является фармакоэкономически целесообразным по сравнению с использованием алпростатила.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: критическая ишемия нижних конечностей, илопрост, алпростатил, фармакоэкономический анализ.

59

ВВЕДЕНИЕ

Облитерирующие заболевания периферических артерий (ОЗПА) нижних конечностей широко распространены во всём мире, особенно среди мужчин. Они характеризуются неуклонным прогрессированием, ранней инвалидизацией, а также высоким риском летального исхода [1]. Частота развития ОЗПА значительно повышается в случае наличия факторов риска: пожилого возраста, курения, сахарного диабета, артериальной гипертензии, нарушений липидного обмена [2]. При существующей тенденции к старению населения и повышению распространённости других перечисленных факторов риска всё более актуальным становится совершенствование методов лечения пациентов с ОЗПА.

Хотя методом выбора для лечения пациентов с ОЗПА является хирургическая реваскуляризация, она применима лишь у порядка 60 % пациентов и к тому же не является стопроцентной гарантией излечения: лишь в 40–90 % случаев пациенту не требуется дополнительного лечения в течение последующего года жизни [3]. Именно поэтому высока

потребность в эффективной и обоснованной консервативной терапии ОЗПА.

Для эффективной консервативной терапии ОЗПА III–IV степени по Покровскому-Фонтену используются препараты из группы простаноидов. Их эффективность в уменьшении боли, ускорении заживления трофических язв и снижении риска ампутации подтверждены клиническими исследованиями и систематическим кокрановским обзором [4], препараты внесены в международные и национальные российские рекомендации по лечению ОЗПА [2, 5].

Фармакоэкономическая оценка препаратов из группы простаноидов, применяемых для лечения ОЗПА и, в частности, критической ишемии нижних конечностей (КИНК), в РФ проводилась лишь дважды: один раз для алпростатила [6] и один раз для илопроста [7]. В этих исследованиях использование простаноидов сравнивалось с типичной практикой лечения пациентов с КИНК. Исследования показывают, что терапия простаноидами выгодна с точки зрения эффективности затрат. Однако прямого сравнения между алпростатилем и илопростом в фар-

макоэкономических исследованиях не проводилось. Таким образом, до сих пор не решённым остаётся вопрос о выборе между простаноидами с точки зрения фармакоэкономики.

Целью нашего исследования стало проведение фармакоэкономического исследования препаратов из группы простанойдов – алпростадил (Вазопростан®) и илопроста (Иломедин®) – для лечения КИНК в условиях российского здравоохранения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ эффективности. Для достижения поставленной цели был проведен поиск прямых сравнительных исследований эффективности применения алпростадил и илопроста для лечения КИНК.

По результатам исследования [3] проведен фармакоэкономический анализ илопроста и алпростадил с использованием метода «минимизации затрат».

Анализ затрат. При расчете затрат учитывались прямые медицинские затраты и не прямые затраты (потери ВВП в случае инвалидизации в трудоспособном возрасте). Прямые медицинские затраты включали расходы на лекарственное лечение КИНК (применение алпростадил и илопроста), проведение ампутации и лечение трофических язв вследствие неэффективности консервативного лечения. Непрямые затраты включали издержки, обусловленные потерей трудоспособности больных вследствие инвалидизации, либо смерти пациентов в трудоспособном возрасте.

Расчет затрат на лекарственные препараты проводился на основании цен тендерных закупок по данным ЦМИ «Фармэксперт» за III квартал 2012 года. Стоимость курсовой дозы рассчитывалась на основании стоимости упаковки, количества ампул в упаковке, а также количества используемых за курс лечения ампул. Режим дозирования и длительность лечения соответствовали таковым в исследовании [3]. Поскольку соответствующая дозировка илопроста может быть достигнута с использованием ампул двух разных объемов, было произведено усреднение стоимости суточной дозы в зависимости от стоимости ампул и их реальной доли в продажах. Методика расчета затрат на ампутации, лечение трофических язв и не прямых расходов вследствие потери трудоспособности была аналогична исследованию [7].

При анализе затрат на ампутацию использовались тарифы системы обязательного медицинского страхования (ОМС) г. Москвы на 2012 год:

- непосредственно на хирургическую операцию 2 146,18 руб.;
- на анестезиологическое пособие 3 347,56 руб.;
- на пребывание пациента с ОЗПА в стационаре хирургического профиля (оплата законченного случая лечения артериосклеротической болезни и других поражений сосудов) – 40 149,15 руб. за 21 день.

Общие учитываемые затраты системы ОМС на проведение ампутации составили 45 642,89 руб. Согласно имеющимся рекомендациям [9], для определения общих расходов системы здравоохранения на проведение ампутации (включая ОМС и другие источники финансирования) был использован поправочный коэффициент, отражающий долю средств ОМС в общих затратах здравоохранения, равный в 2012 г. в Москве 1,75¹. Таким образом, затраты на ампутацию составили 79 875,06 (45 642,89 × 1,75) руб.

Одними из составляющих прямых медицинских издержек являются расходы на лечение трофических язв. При КИНК трофические язвы развиваются из-за различных причин, единых стандартов и алгоритмов их лечения не существует [10]. Затраты на лечение трофических язв рассчитывались на основании тарифа ОМС г. Москвы за 2012 год на законченный случай стационарного лечения артериосклеротической болезни и других поражений сосудов, исходя из экспертного мнения, что пациент с язвой, развившейся на фоне КИНК, должен быть госпитализирован. Согласно описанной ранее методике, к величине тарифа ОМС (33 956,46 руб.) был применён поправочный коэффициент 1,75, и общие расходы на терапию трофических язв составили 59 423,81 руб. В случае неполного излечения трофических язв пациенту требовалось более длительное по сравнению со стандартом лечение. Для таких случаев было сделано допущение, что расходы на лечение язв вырастали на 30 %.

Далее был проведен расчет не прямых расходов, обусловленных потерей трудоспособности больными КИНК. В настоящей работе рассчитывались потери валового внутреннего продукта (ВВП) для больных КИНК, находящихся в трудоспособном возрасте, ставших инвалидами или умерших вследствие тяжелой формы развития КИНК.

Для расчёта потерь ВВП были использованы данные о доле больных трудоспособного возраста среди пациентов с КИНК из ретроспективного исследования, в котором изучалась типичная практика ведения больных с КИНК III-IV степени по Покровскому-Фонтену². Всего в исследовании участвовало 148 человек (105 мужчин, 43 женщины), из них 34 (32,4 %) мужчины и 4 женщины (9,3 %) были младше пенсионного возраста. Известно, что мужчины чаще страдают КИНК, к тому же проблема развития ОЗПА III-IV

¹ Расчет поправочного коэффициента произведен на основе данных о доле финансирования медицинской помощи из средств ОМС согласно Территориальной программе государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи гражданам РФ в г. Москве на 2012 год.

² Деркач Е. В. Клинико-экономическое обоснование применения алпростадил при консервативной терапии больных с ишемией нижних конечностей: диссертация ... канд. мед. наук. Москва, 2006. 175 с.

степени по Покровскому-Фонтену в трудоспособном возрасте у мужчин стоит очень остро. Средний возраст трудоспособных мужчин с КИНК согласно данным исследования составил $48,6 \pm 6,7$ лет. Соответственно, в нашем исследовании расчет потерь ВВП основывался на предположении, что у потерявших трудоспособность или умерших больных потери ВВП имеют место в период с 48,6 до 60 лет (пенсионный возраст для мужчин в России), расчёт вёлся на 12 полных лет.

Показатель ВВП на душу населения в России в 2012 году был рассчитан на основе данных о ВВП за 2011 год и прогноза Минфина России о приросте ВВП в 2012 году (+ 3,7 %) и составил 395 949 руб. Недополученный ВВП при расчётах косвенных издержек дисконтировался на 5 % в год (то есть указанное значение ВВП сокращалось на 5 % ежегодно ввиду того, что имеет место обесценивание расходов и доходов, которые предстоят не в настоящее время, а в отдалённом периоде).

Величина ВВП в течение 12 лет составляет 4 751 388 руб., или 3 684 865 руб. с учётом дисконтирования (обесценивания на 5 % в год). Поскольку вероятность возникновения КИНК в трудоспособном возрасте составляет 32,4 %, то в среднем потери ВВП равны 1 193 896 руб. на каждого пациента с КИНК. Потери ВВП при лечении простаноидами рассчитывались как доля этой суммы в зависимости от частоты ампутаций выше коленного сустава и смертельных исходов, зафиксированных при использовании соответствующего препарата.

На заключительном этапе исследования был проведён анализ чувствительности, позволяющий оценить воспроизводимость результатов расчетов при изменении исходных параметров. Использовался метод Монте-Карло, сущность которого состоит в многократном повторении случайного процесса

изменения параметров эффективности (частоты ампутаций, летальных исходов и вероятность излечения язв) согласно статистическим законам бета-распределения. За основу для статистического распределения перечисленных параметров были взяты данные исследования [3] о количестве пациентов и частоте наступления событий. Было проведено 1000 повторений и определено, с какой частотой использование илопроста или алпростадилы приводят к экономии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе поиска обнаружено единственное прямое сравнительное исследование илопроста и алпростадилы: рандомизированное открытое контролируемое исследование, включавшее 267 пациентов (группа алпростадилы – 129 человек, группа илопроста – 138 человек) с ОЗПА IV степени по Покровскому-Фонтену [3]. Пациенты обеих групп проходили курс лечения длительностью 21–28 дней. Алпростадил и илопрост применялись в дозировках, соответствующих инструкциям: алпростадил дважды в день по 40 мкг (2 x 2 ампулы), а илопрост с титрованием дозы – средняя дозировка составила 1,5 нг/кг/мин, что составляет 40 мкг/сут (1 ампула 2,5 мл, либо 2 ампулы по 1 мл). В конце курса лечения оценивалось состояние трофических язв, уменьшение боли в покое и общее изменение состояния. В последующие 6 месяцев (этап наблюдения) у пациентов в соответствующих группах проводилась оценка наиболее тяжёлых последствий ОЗПА – частоты ампутаций выше коленного сустава и смертельных исходов.

Согласно имеющимся результатам РКИ [3], эффективность алпростадилы и илопроста имеет тенденцию к различию (табл. 1), однако ни по одному из ключевых параметров эффективности эти различия не достигли статистической значимости (при этом,

Таблица 1. Частота клинически значимых исходов у пациентов, получавших илопрост и алпростадил, по данным РКИ [3], %

Исход	Илопрост	Алпростадил	Разница
Ампутация выше коленного сустава	32,1	27,2	4,9
Летальный исход	7,5	14,6	–7,1
Полное излечение трофических язв	17,9	10,4	7,5

Таблица 2. Затраты на простаноиды (в расчёте на одного пациента)

Препарат	Затраты, руб.	
	дневная доза	период лечения 28 дней
Иломедин	3 409,54*	95 467,12
Вазапостан	3 555,65	99 558,14

* Средневзвешенная по двум формам выпуска

Таблица 3. Затраты на ведение больного с КИНК с учетом вероятности ампутаций, полного заживления язв и потерь ВВП в связи с ампутацией и преждевременной смертью

Направление расходов	Затраты, руб.	
	Илопрост	Алпростадил
Лекарственное лечение простаноидами	95 467,12	99 558,14
Ампутация выше коленного сустава	25 620,30	21 713,61
Лечение язв	74 051,21	75 388,42
Всего прямых затрат	195 138,63	196 660,17
Потери ВВП (из-за смертей и ампутаций в трудоспособном возрасте)	473 053,29	498 422,77
Итого	668 191,92	695 082,93

как отмечают авторы исследования, различия в частоте смертельных исходов приблизились к границе статистической значимости: $p = 0,1$, а достижение отдельных исходов лечения язв – таких как снижение числа язв на одного пациента и площади наибольшей язвы – было статистически значимо лучше при применении илопроста).

В базовом анализе мы рассчитали затраты на ведение больного с КИНК с учетом вероятности достижения клинически значимых исходов, выявленной в РКИ [3].

Согласно данным ЦМИ «Фармэксперт» за III квартал 2012 года, средняя цена илопроста (Иломедин®) составила 7 787,27 руб. (ампулы 20 мкг 1 мл № 5) и 18 159 руб. (ампулы 50 мкг 2,5 мл № 5). Средняя цена алпростадилла составила 8 889,12 руб. (ампулы 20 мкг № 10). Рассчитанная стоимость лечения простаноидами в течение 28 дней представлена в табл. 2.

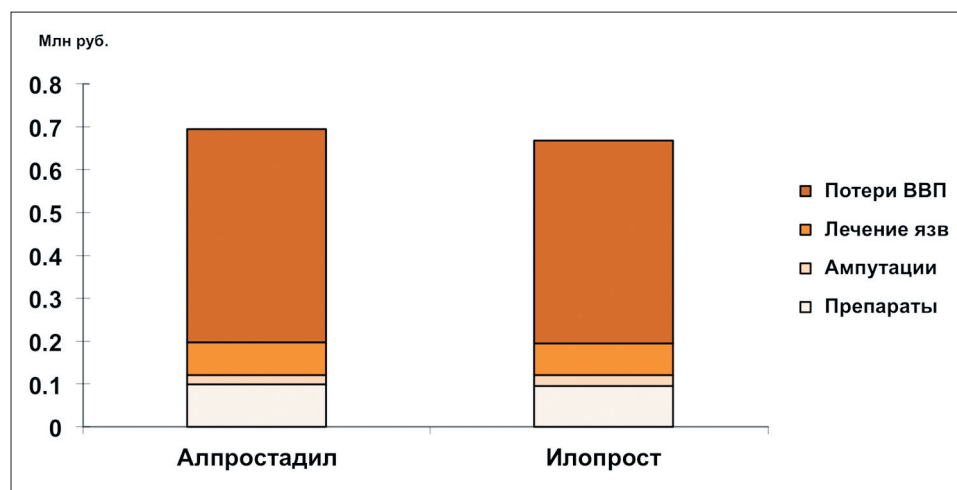
Результаты расчета затрат при терапии илопростом и алпростадиллом представлены в табл. 3 и на рисунке.

По данным литературных источников, большинство пациентов с КИНК являются людьми пожилого возраста (средний возраст в выборках превышает 60 лет). Однако всё чаще КИНК возникает у пациентов в трудоспособном возрасте [1]: порядка одной трети

пациентов находятся в возрастной группе от 35 до 60 лет. Поэтому при расчёте потенциальных издержек нельзя не учитывать тот факт, что инвалидизация и смерть пациентов этой возрастной группы, согласно теории человеческого капитала, приводит к недопроизводству ВВП.

При учёте только прямых издержек можно говорить о том, что применение илопроста не приводит к дополнительным издержкам по сравнению с применением алпростадилла. Если учитывать не прямые издержки (см. табл. 3 и рисунок), то благодаря применению илопроста для консервативного лечения КИНК при сохранении тенденции меньшей частоты смертельных исходов можно сэкономить до 27 тыс. руб. на 1 пациента по сравнению с алпростадиллом.

Очевидно, что при уравнивании частоты достижения клинически значимых исходов для обоих исследуемых вариантов лечения разница в стоимости ведения больных будет определяться ценой препаратов, которая ниже для илопроста. Влияние вариативности частоты ампутаций, летальных исходов и полного излечения язв на результаты расчета затрат было проверено нами в анализе чувствительности методом Монте-Карло. В результате 1000 проведённых расчётов с изменяемыми параметрами вероятностей



Структура расходов на ведение 1 пациента с КИНК, получающего алпростадил либо илопрост

было определено, что использование илопроста приводит к экономии в 63 % случаев по сравнению с алпростадилем, и лишь в 37 % случаев использование алпростадиле экономичнее.

В ряде клинических исследований было показано, что эффективность илопроста при инфузионном введении в широком диапазоне дозировок не различается [8]. С использованием метода Монте-Карло были проведены расчёты исходя из дозировки илопроста 20 мкг/сут (цена суточной дозы в таком случае составит 1557,45 руб.). По результатам 1000 расчётов илопрост в дозе 20 мкг/сут приводит к экономии в 79 % случаев по сравнению со стандартным алгоритмом использования алпростадиле.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение илопроста вместо алпростадиле для лечения КИНК не приводит к дополнительным расходам при учёте только прямых затрат, а при учёте непрямых затрат может приводить к экономии до 27 тыс. руб. на одного пациента, что позволяет считать илопрост доминирующей альтернативой по сравнению с алпростадилем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельев В. С., Кошкин В. М. Критическая ишемия нижних конечностей. М.: Изд-во «Медицина». 1997.
2. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ). Часть 1. Периферические артерии. М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2010; 176 с.
3. Altstaedt H-O et al. Treatment of Patients with Peripheral Arterial Occlusive Disease Fontaine Stage IV with Intravenous Iloprost and PGE1: A Randomised Open Controlled Study. *Prost Leuc Fatty Acids* 1993; 49 (2); 573-578.
4. Ruffolo A. J., Romano M., Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia (Review). *The Cochrane Library* 2010; Issue 3.
5. Norgren L., Hiatt W. R., Dormandy J. A., Nehler M. R., Harris K. A., Fowkes F. G., et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007; 33 (Suppl 1): S1-75.
6. Воробьев П. А., Деркач Е. В., Герасимов В. Б., Авксентьева М. В. Экономическая оценка эффективности применения вазопростана при критической ишемии нижних конечностей. *Тер архив.* 2001; 73 (8): 59-63.
7. Авксентьева М. В., Крысанов И. С., Чупин А. В. Фармакоэкономические аспекты терапии облитерирующих заболеваний периферических артерий нижних конечностей. *Ангиол сосуд хирургия.* 2012; 18 (4): 16-21.
8. DAWID study group. Low-dose iloprost infusions compared to the standard dose in patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage IV. *VASA.* 1998; 27: 15-19.
9. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи). Под ред. П. А. Воробьева. М.: Издательство «НьюДиамед». 2004; 404 с.
10. Чупин А. В. Артериальные трофические язвы нижних конечностей. *Хирургия.* 2002; 2 (6): 35-41.

Сведения об авторах

Авксентьева Мария Владимировна

д-р мед. наук, руководитель отдела клинико-экономического анализа АНО «Национальный центр по оценке технологий здравоохранения»; профессор кафедры общественного здравоохранения и профилактической медицины факультета управления и экономики здравоохранения Первого МГМУ им И. М. Сеченова

Адрес для переписки:

115093, Москва, Партийный пер., д. 1, корп. 58, стр. 1, офис 34

Тел.: +7 (495) 545-09-27

E-mail: avksenta@rambler.ru

Чупин Андрей Валерьевич

д-р мед. наук, профессор, руководитель Центра сосудистой хирургии ФНКЦ ФМБА России

Адрес для переписки:

115682, г. Москва, Ореховый б-р, 28.

Тел.: +7 (495) 395-05-77

E-mail: achupin@rambler.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Clinical and Economic Analysis

Comparative Pharmacoeconomic Analysis of Prostanoids for Peripheral Arterial Occlusive Disease

M. V. Avxentyeva^{1,2}, A. V. Chupin³

¹ National Centre for Health Technology Assessment, 117335, Moscow, post-office box 88, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Trubetskaya St. 8, bild. 2, Russia

³ The Center of Vascular Surgery of the Federal Scientific-Clinical Center of Specialised Kinds of Medical Technologies of Federal State Medico-Biological Agency, 115682, Moscow, Orekhoviy bul., 28, Russia

Peripheral arteries occlusive disease (PAOD) is a prevalent illness that needs improved pharmacological management, especially for patients not eligible for surgical revascularization. Prostanoids alprostadil or iloprost were shown to be effective in PAOD and critical limb ischemia (CLI) but are rather costly. The results of our pharmacoeconomic study (cost estimation based on randomized control trial results) showed that iloprost does not increase cost of treatment when only direct medical costs are taken into account. If indirect costs are included into the analysis iloprost saves up to 27 thousand rubles per patient. Clinical efficacy is still high. Thus iloprost is a better alternative than alprostadil for CLI.

Keywords: critical limb ischemia (CLI), iloprost, alprostadil, pharmacoeconomic analysis.