

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ

Рудакова А.В.

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

Заболеваемость и смертность от инсульта в России существенно выше, чем в большинстве европейских стран [1,9]. В связи с этим, для России профилактика инсульта — одна из важнейших проблем здравоохранения.

Ранее мета-анализ клинических испытаний показал, что блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) высокоэффективны в плане предотвращения инсультов [5]. В исследовании LIFE лозартан достоверно снижал частоту инсультов по сравнению с бета-адреноблокатором атенололом [6]. Впрочем, в исследовании VALUE валсартан продемонстрировал несколько меньшую эффективность в этом отношении по сравнению с блокатором медленных кальциевых каналов (БМКК) амлодипином (хотя различия между группами и не достигли уровня статистической достоверности), но это, возможно, было связано с менее эффективным контролем артериального давления (АД) в группе валсартана [13]. В исследовании SCOPE с кандесартаном также было показано, что БРА снижает частоту инсультов у пожилых пациентов с артериальной гипертонией (АГ), причем максимальная эффективность отмечалась у пациентов с инсультом в анамнезе [12].

Исследование MOSES — проспективное рандомизированное исследование, включавшее 1405 пациентов с цереброваскулярными инцидентами в анамнезе за последние 24 мес. Первичная конечная точка — общая смертность и все сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события. Пациенты в группах сравнения получали либо БРА эпросартан, либо БМКК дигидропиридиновой группы нитрендипин (с добавлением в обоих случаях других АГ препаратов при отсутствии достиже-

ния целевого уровня АД). По завершении исследования было выявлено достоверное снижение частоты первичной конечной точки в группе эпросартана ($p=0,014$) [10].

Частота сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий в группах сравнения в исследовании MOSES приведена в табл. 1.

Бесспорным достоинством исследования явился тот факт, что более чем у 30% пациентов (34,4% в группе эпросартана и 33,1% в группе нитрендипина) целевой уровень АД был достигнут на монотерапии сравнимыми препаратами. Кроме того, в группах сравнения было обеспечено одинаковое снижение АД (целевые уровни АД были достигнуты в течение первых 3 мес. исследования у 75,5% пациентов в группе эпросартана и 77,7% пациентов в группе нитрендипина). Таким образом, полученные различия нельзя объяснить разницей в контроле АД.

Важно отметить, что в исследовании MOSES высокая эффективность эпросартана была продемонстрирована по сравнению с активной церебропротективной терапией, поскольку ранее нитрендипин в исследовании Syst-Eur привел к снижению частоты инсультов на 38%, а коронарных событий — на 26% по сравнению с плацебо [11]).

Однако очевидно, что БРА на сегодняшний день являются наиболее дорогостоящими среди всех антигипертензивных препаратов. В связи с этим, представлялось целесообразным оценить эффективность затрат на вторичную профилактику инсульта эпросартаном.

Как правило, при хронических заболеваниях оценка эффективности затрат осуществляется с помощью

Таблица 1

Клиническая эффективность эпросартана и нитрендипина у пациентов после инсульта
[Schrader J. et al., 2005]

Сосудистое событие	Эпросартан (n=681)	Нитрендипин (n=671)
Ишемический инсульт	31	39
Транзиторная ишемическая атака	66	92
Кровоизлияние в мозг	5	3
Острый коронарный синдром	39	48
Сердечная недостаточность	30	46
Фатальная аритмия	7	11
Тромбоэмболия легочной артерии	1	3

Таблица 2

Сопутствующая терапия в группах эпросартана и нитрендипина

Класс препаратов	Эпросартан (% пациентов)	Нитрендипин (% пациентов)	Средняя стоимость 1 DDD, руб.
Диуретики	46,5	45,9	3,22
Бета-адреноблокаторы	33,2	32,2	7,36
Ингибиторы АПФ	11,3	21,0	5,90
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	2,5	4,8	17,54
Блокаторы медленных кальцевых каналов	14,4	7,5	5,22
Другие антигипертензивные препараты	14,4	13,0	10,46
Антиагреганты	76,1	80,0	8,88
Статины	32,2	30,5	13,95

построения марковских моделей, предполагающих переход пациентов с определенной вероятностью из одного клинического состояния в другое на протяжении промежутка времени, называемого марковским циклом. Модель должна базироваться на надежных клинических данных, а результаты ее анализа должны быть максимально прозрачны. Более высокая важность затрат и клинических преимуществ в отдаленном будущем учитывается при моделировании с помощью дисконтирования (уменьшения) со временем.

При проведении фармакоэкономических исследований (особенно при заболеваниях хронического течения), для того, чтобы можно было сравнить эффективность затрат на терапию в различных клинических ситуациях, как правило, используют универсальный показатель — стоимость 1 дополнительного года жизни. Что это означает? Предположим, что терапия А требует затраты 200 руб. в месяц, а за год при таком варианте терапии умрут 5% пациентов. Терапия В требует затраты 1200 руб. в месяц, причем за год умрут 1% пациентов. Что касается времени наступления летальных исходов, предположим, что они равномерно распределены на протяжении года. Горизонт исследования (его продолжительность) — 1 год. Какова эффективность дополнительных затрат на терапию В по сравнению с терапией А?

Подсчитаем затраты на каждый из вариантов терапии. Для варианта А затраты составят $200 \cdot 0,95 \cdot 12 + 200 \cdot 0,05 \cdot 6 = 2340$ руб. Для варианта В та же величина составит $1200 \cdot 0,99 \cdot 12 + 1200 \cdot 0,01 \cdot 6 = 14328$ руб. Таким образом, разница в затратах в расчете на 1 пациента за год составит $14328 - 2340 = 11988$ руб.

Кроме этого, необходимо рассчитать среднюю продолжительность жизни пациентов для каждого из вариантов терапии на протяжении периода исследования (1 год). Для варианта А эта величина составит $1,0 \cdot 0,95 + 0,5 \cdot 0,05 = 0,975$ года. Для варианта В та же величина — $1 \cdot 0,99 + 0,5 \cdot 0,01 = 0,995$ года. Таким образом, дополнительная продолжительность жизни составит 0,02 года (0,995–0,975).

В результате, в нашем примере эффективность дополнительных затрат на терапию В по сравнению с терапией А составит $11988 \text{ руб.} / 0,02 \text{ года} = 599400 \text{ руб.} / 1$ дополнительный год жизни.

При разработке марковских моделей очень важна продолжительность исследования. По сути, этот показатель свидетельствует о том, как долго мы готовы ждать возвращения инвестированных средств. Чаще всего осуществляется анализ на весь период дожития пациентов, но нередко его дополняют более краткосрочным прогнозом. При экстраполяции результатов клинических испытаний возможно допущение о сохранении эффекта при пролонгировании терапии или же предполагается прекращение терапии по завершении исследования, а вследствие этого, отсутствие в дальнейшем дополнительных преимуществ в опытной группе.

Если говорить об абсолютной величине коэффициента «затраты/эффективность», естественно, чем он меньше, тем лучше, но допустимая верхняя граница зависит от объема финансирования. ВОЗ рекомендует ориентироваться при этом на утроенный показатель внутреннего валового продукта на душу населения [14]. Несмотря на то, что, прежде всего,

Таблица 3

Расчетная стоимость терапии осложнений АГ

Сосудистое событие	Средний койко-день	Затраты, руб.
Ишемический инсульт	20,73	17829
Транзиторная ишемическая атака	16,44	11309
Кровоизлияние в мозг	14,54	9092
Острый коронарный синдром	21,0	14896
Госпитализация по поводу сердечной недостаточности	28,09	24211
Тромбоэмболия легочной артерии	25,09	21083

Таблица 4

Летальность при осложнениях АГ

Сосудистое событие	28-дневная летальность, %	Ссылка
Ишемический инсульт	20	Гусев Е.И. и др., 2003
Транзиторная ишемическая атака	0	-
Кровоизлияние в мозг	61,4	Гусев Е.И. и др., 2003
Острый коронарный синдром	10	Явелов И.С. и др., 2004
Госпитализация по поводу сердечной недостаточности	6,7	Nieminen M. et al., 2006
Тромбоэмболия легочной артерии	10	Яковлев В.Б. и др., 2005

эта рекомендация относится к странам со слаборазвитой экономикой, в определенной степени на нее можно ориентироваться и в России [7]. Таким образом, в настоящее время, вероятно, ориентировочным верхним пределом коэффициента может являться уровень в 25 тыс. USD/1 дополнительный год жизни.

Нами была разработана марковская модель на основе результатов исследования MOSES (программа TreeAge Pro). Продолжительность цикла – 1 мес. Затраты дисконтировали на 6% в год, продолжительность жизни – на 1,5% в год. Стоимость препаратов соответствовала референтным ценам, использовавшимся в программе ДЛО в 4 кв. 2006 г., с учетом НДС и торговой надбавки по Санкт-Петербургу. Поскольку нитрендипин на российском фармацевтическом рынке отсутствует, при анализе использовали стоимость средней суточной дозы БМКК дигипиридиновой группы, применявшихся в рамках программы ДЛО в Санкт-Петербурге (2 кв. 2006 г.).

Структура потребления прочих препаратов в группах сравнения и их стоимость в соответствии со структурой потребления в программе ДЛО в Санкт-Петербурге приведены в табл. 2.

Стоимость терапии эпросартаном, с учетом средней суточной дозы – 623 мг/сут – и сопутствующей терапии составила 54,63 руб./сут (36,08 руб. – эпросартан и 18,55 руб. – сопутствующая терапия), а стоимость терапии сравнения – 24,21 руб./сут (5,17 руб. – БМКК дигипиридиновой группы и 19,04 руб. – сопутствующая терапия).

Стоимость терапии различных осложнений АГ при расчете соответствовала единому тарифу на медицинскую помощь, оказываемую в медицинских учреждениях стационарного типа для взрослого населения, в объеме Территориальной программы ОМС по Санкт-Петербургу с 01.12.2006 по 31.12.2006 с учетом реального койко-дня (табл. 3).

Очевидно, что тарифы ОМС не в полной мере покрывают расходы на лечение. В связи с этим, анализ проведен и для варианта с утроенной величиной затрат, как рекомендуют отечественные специалисты в области экономики здравоохранения [1].

Летальность при возникновении осложнений соответствовала результатам эпидемиологических исследований (табл. 4).

Результаты оценки эффективности затрат на протяжении 28 мес. (реальный срок наблюдения в иссле-

Таблица 5

Эффективность затрат на эпросартан у пациентов после инсульта (по результатам исследования MOSES)

Параметры	Анализ в течение 28 мес.		Анализ на период дожития			
			Прекращение терапии эпросартаном через 28 мес., переход на терапию БМКК		Продолжение терапии	
	Эпросартан	БМКК	Эпросартан	БМКК	Эпросартан	БМКК
Стоимость лечения, руб. (по тарифам ОМС)	44986	23169	110795	88341	175595	88341
Стоимость лечения, руб. (вариант с тарифом ОМС x 3)	52091	32981	145807	125790	203361	125790
Продолжительность жизни, мес	26,602	26,468	133,017	131,854	136,543	131,854
Эффективность дополнительных затрат на эпросартан, руб./1 доп. год жизни (по тарифам ОМС)	1953761		231684		223299	
Эффективность дополнительных затрат на эпросартан, руб./1 доп. год жизни (вариант с тарифом ОМС x 3)	1711343		206538		198518	

довании MOSES), а также на период дожития 68-летних пациентов представлены в табл. 5. Изменение смертности пациентов в зависимости от возраста соответствовало таблицам продолжительности жизни по России [15].

Экстраполяция данных проводилась в двух вариантах: с продолжением терапии и сохранением клинической эффективности на всем протяжении исследования, а также с прекращением терапии эпросартаном по истечении 28 мес. с переходом пациентов на более дешевую терапию БМКК.

Важно отметить, что, безусловно, промежуток времени, в течение которого мы можем себе позволить ждать возвращения вложенных средств (в том числе, и в бюджетном здравоохранении), намного больше, чем 2,5 года, в течение которых проводилось клиническое испытание MOSES. Увеличение периода, на который мы готовы инвестировать средства,

как видно из табл. 5, приводит к резкому снижению коэффициента «затраты/эффективность» до величины, составляющей менее 10 тыс. USD в расчете на 1 дополнительный год жизни пациента. Даже при прекращении терапии по истечении реального срока исследования, продолжительность жизни в группе эпросартана значительно увеличивается за счет пациентов, жизни которых были спасены за 2,5 года. Продолжение терапии приводит к дополнительному увеличению продолжительности жизни на 3,5 мес. (136,543 мес. vs 133,017 мес.) и дальнейшему снижению коэффициента «затраты/эффективность».

Таким образом, оценка, проведенная на основе результатов исследования MOSES, показала, что терапия эпросартаном артериальной гипертензии у пациентов после инсульта высокоэффективна не только с клинической, но и с фармакоэкономической точки зрения.

Литература

1. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьев А.С., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи). - М: Издательство «Ньюдиамед». - 2004. - 404 с.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Килюковский В.В., Айриян Н.Ю. Эпидемиология инсульта в России // Consilium medicum 2003; 5(5).
3. Явелов И.С., Грацианский Н.А. Российский регистр острых коронарных синдромов: лечение и исходы в стационаре при остром коронарном синдроме с подъемами сегмента ST1 // Кардиология 2004; 4: 4-13.
4. Яковлев В.Б., Яковлева М.В. Тромбоз легочной артерии: патофизиология, диагностика, лечебная тактика // Consilium medicum 2005; 7(6).
5. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomized trials // Lancet 2003; 362: 1527-1535.
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.
7. Gaziano T. Cardiovascular disease in the developing world and its cost-effective management // Cardiology Rounds 2005; 9(2): 3547-3553.
8. Nieminen M., Brutsaert D., Dickstein K., et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population // Eur. Heart J. 2006; 27: 2725 - 2736.
9. Sarti C., Stegmayr B., Tolonen H., et al. Are changes in mortality from stroke caused by changes in stroke event rates or case fatality? Results from the WHO MONICA Project // Stroke 2003; 34: 1833.
10. Schrader J., Luders S., Kulschewski A., et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention. Principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES) // Stroke 2005; 36: 1218-1226.
11. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L., et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension // Lancet 1997; 350: 757-64.
12. Trenkwalder P., Elmfeldt D., Hofman A. et al. The Study of Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) - Major CV events and stroke in subgroups of patients // Blood Pressure 2005; 14: 31-37.
13. Weber M.A., Julius S., Kjeldsen S.E., et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial // Lancet 2004; 363: 2032-2034.
14. World Health Organization. Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2001.
- 15.

Поступила 01/10-2007