

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДАБИГАТРАНА ЭТЕКСИЛАТА В СРАВНЕНИИ С ВАРФАРИНОМ В АСПЕКТЕ ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Ю.Б. Белоусов¹, В.Ю. Мареев², И.С. Явелов¹, Д.Ю. Белоусов^{3*}

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова 119192, Москва, Ломоносовский проспект, 27Б

³ Центр фармакоэкономических исследований. Москва; <http://healthconomics.ru>

Клинико-экономический анализ эффективности дабигатрана этексилата в сравнении с варфарином в аспекте профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

Ю.Б. Белоусов¹, В.Ю. Мареев², И.С. Явелов¹, Д.Ю. Белоусов^{3*}

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова. 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова. 119192, Москва, Ломоносовский проспект, 27Б

³ Центр фармакоэкономических исследований. Москва; <http://healthconomics.ru>

В соответствии с современными рекомендациями, дабигатрана этексилат может назначаться с целью профилактики инсульта и системных тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП).

Цель. Оценить фармакоэкономическую эффективность применения дабигатрана этексилата в сравнении с варфарином в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ФП в условиях системы обязательного медицинского страхования (ОМС) в России.

Материал и методы. В ходе исследования была построена модель Маркова, в рамках которой моделировали когорту пациентов с ФП со средним и высоким риском развития инсульта, при этом принимали во внимание сердечно-сосудистые осложнения и инвалидизацию. Затраты на лечение осложнений и ведение пациентов с последовавшей после инсульта инвалидностью были подсчитаны с использованием тарифов системы ОМС и с учетом официальных данных статистики. Были рассчитаны сердечно-сосудистые осложнения, ожидаемая продолжительность жизни, общие затраты и показатели клинико-экономической эффективности в расчете на 100 пациенто-лет.

Результаты. В периоде наблюдения, соответствующего продолжительности жизни моделируемых пациентов, среди когорты, «получившей» дабигатрана этексилат, количество ишемических и геморрагических инсультов было меньше. Рассчитанные затраты на 1 дополнительный год жизни при применении дабигатрана составили 461 602 руб.

Заключение. Показано, что дабигатрана этексилат может служить эффективной в фармакоэкономическом аспекте альтернативой варфарину у российских пациентов с ФП.

Ключевые слова: дабигатрана этексилат, варфарин, антагонисты витамина К, фибрилляция предсердий, фармакоэкономика, клинико-экономический анализ, стоимость-эффективность, Марковское моделирование.

РФК 2012;8(1):37-44

Pharmacoeconomic evaluation of dabigatran vs warfarin in cardiovascular events prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation

Yu.B. Belousov¹, V.Yu. Mareev², I.S. Yavelov¹, D.Yu. Belousov^{3*}

¹ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Ostrovityanova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

² Moscow State University named after M.V. Lomonosov. Lomonosovskii prosp. 27B, Moscow, 119192 Russia

³ Center of pharmacoeconomic studies. <http://healthconomics.ru>, Moscow, Russia

According to recent guidelines, oral dabigatran etexilate is indicated for stroke and systemic embolism prevention in patients with atrial fibrillation (AF).

Aim. Based on the RE-LY study to evaluate the cost-effectiveness of dabigatran etexilate versus warfarin prescribed in "real-world" settings from a Russian payer perspective.

Material and methods. Markov model simulated AF patients at moderate to high risk of stroke while tracking clinical events and resulting functional disability. Acute event costs and resulting long-term follow-up costs incurred by disabled stroke survivors were calculated using general tariff agreement of Russian obligatory health insurance system and official national statistics. Clinical events, summarized as events per 100 patient-years, expected life years, total costs, and incremental cost effectiveness ratios (ICER) were calculated.

Results. Over a lifetime, dabigatran etexilate treated patients experienced fewer intracranial haemorrhages and fewer ischaemic strokes. ICER of dabigatran etexilate was 461,602 roubles per one additional life year versus "real-world" warfarin.

Conclusion. This study demonstrates that dabigatran etexilate is a cost-effective alternative to current care for the prevention of stroke and systemic embolism among Russian patients with AF.

Key words: dabigatran etexilate, warfarin, vitamin K antagonists, atrial fibrillation, pharmacoeconomics, clinic-economic evaluation, cost-effectiveness, Markov modeling.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(1):37-44

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

Сведения об авторах:

Белоусов Юрий Борисович — д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, зав. кафедрой клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Мареев Вячеслав Юрьевич — д.м.н., профессор, зам. проректора МГУ им. М.В. Ломоносова; исполнительный директор Общества специалистов по сердечной недостаточности

Явелов Игорь Семёнович — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Белоусов Дмитрий Юрьевич — генеральный директор Центра фармакоэкономических исследований

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) известна как широко распространённая в популяции аритмия [1], в несколько раз повышающая риск развития инсульта, характеризующегося тяжелым течением и высокой частотой инвалидизации [2].

Несмотря на то, что антитромботическая терапия служит основой лечения больных с ФП, частота применения оптимальных режимов антикоагуляции в реальной клинической практике по-прежнему остаётся низкой [3], что объясняется следующими аспектами. До недавнего времени основным антикоагулянтом, назначаемым больным с фибрилляцией предсердий с целью про-

филактики инсульта, служил варфарин. Его применение было сопряжено со значительными практически сложностями, связанными с необходимостью частого лабораторного мониторинга, подбором дозировок и многочисленными взаимодействиями с другими лекарствами и компонентами пищи. Вопрос контроля антикоагулянтного действия варфарина стоял особо остро в связи с низкой приверженностью лечению российских пациентов и зачастую с малой доступностью коагологических лабораторий. Многие практикующие специалисты, понимая, что их пациенты не смогут в будущем контролировать МНО (что «автоматически» подвергало их риску развития как кровотечений, так и тромбоемболических осложнений), воздерживались от назначений антитромботической терапии либо рекомендовали прием заведомо значительно менее эффективного аспирина.

Сегодня пациенты с фибрилляцией предсердий, которым антикоагулянты показаны, но не были назначены, лица с лабильным МНО и непереносимостью варфарина получили возможность лечения новым пероральным антикоагулянтом дабигатрана этексилатом (Прадакса®, фирмы Boehringer Ingelheim), не требующим рутинного мониторинга и не взаимодействующим с системой цитохрома P450 печени. Помимо простоты использования, дабигатран в дозировке 150 мг 2 раза/сут показал свое превосходство над варфарином в отношении профилактики инсульта в прямом сравнительном исследовании RE-LY, а также имел преимущества в безопасности в аспекте развития кровотечений [4].

Несмотря на очевидное превосходство дабигатрана над варфарином в клиническом аспекте, вопросы экономики здравоохранения в настоящее время играют одну из основных ролей при выборе того или иного метода лечения. Это обстоятельство определяет необходимость сравнения дабигатрана этексилата и варфарина в рамках клинико-экономического (фармакоэкономического) анализа.

Целевой аудиторией результатов данного исследования являются кардиологи, невропатологи, терапевты, клинические фармакологи, лица, принимающие решения о лекарственном обеспечении, специалисты по фармакоэкономике и экономике здравоохранения, страховые компании.

Цель настоящей работы – оценить фармакоэкономическую эффективность применения дабигатрана этексилата в сравнении с варфарином в аспекте профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с фибрилляцией предсердий в условиях системы обязательного медицинского страхования в России.

Задачи исследования:

- разработать методологию фармакоэкономического исследования;

- построить Марковскую модель для оценки исходов лечения;
- определить целевую популяцию пациентов;
- определить критерии оценки эффективности сравниваемых стратегий лечения;
- рассчитать прямые медицинские затраты на скорую, амбулаторную и стационарную медицинскую помощь различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и осложнений в условиях обязательного медицинского страхования (ОМС);
- рассчитать не прямые затраты, связанные с развитием инсульта;
- описать сравниваемые альтернативные стратегий лечения («сценарии»);
- провести сравнительный анализ долгосрочной (на протяжении всей жизни моделируемых пациентов) экономической эффективности альтернативных стратегий лечения в расчёте на популяцию из 10 тысяч пациентов с учетом как прямых, так и не прямых затрат.

Материал и методы

В соответствии с поставленными целями и задачами в исследовании проведён клинико-экономический анализ фармакоэкономической эффективности антитромботической терапии больных с фибрилляцией предсердий (ФП) дабигатраном в сравнении с варфарином с применением метода затраты-эффективность в соответствии с Российским Отраслевым стандартом проведения «Клинико-экономических исследований» [5].

Модель Маркова. Для прогнозирования вероятности развития ССО и ассоциированных с ними прямых медицинских затрат (DC) и не прямых затрат (IC), связанных с развитием инсульта при использовании различных терапевтических стратегий, была построена Марковская модель течения заболевания ФП. В модели использовались 3-мес циклы, их продолжительность была выбрана из-за хронического характера течения ФП неклапанной этиологии и рисков развития мозгового инсульта и кровотечений, модифицируемых в зависимости от клинического состояния и назначенной терапии. Структура модели позволяла провести следующий анализ:

- изучить несколько альтернативных стратегий лечения («сценариев»);
- рассмотреть осложнения и затраты на протяжении различных периодов времени;
- оценить риски развития ССО;
- провести дисконтирование полученных результатов.

Модель Маркова включала 11 основных и 4 дополнительных состояния. Согласно условиям модели, осложнения могли приводить к различным степеням инвалидизации (от II-III до I групп, при которой утрачи-

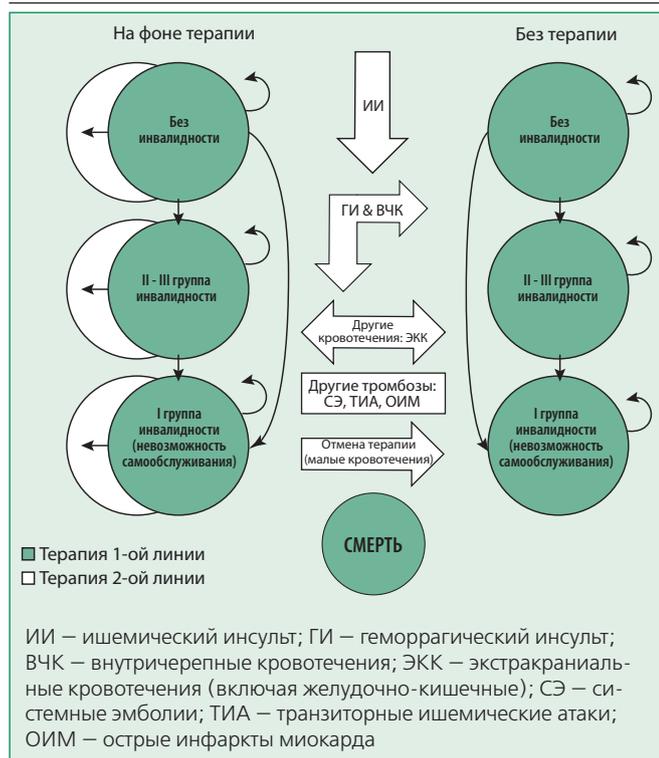


Рис. 1. Упрощенная схема Марковской модели

вается способность к самообслуживанию) либо к смерти. В течение каждого 3-мес цикла у каждого из пациентов в моделируемой популяции было возможно развитие одного из осложнений, смерти или отсутствие изменения клинического состояния. Выбор продолжительности цикла определялся тем, что:

1. в течение 3-мес периода маловероятно возникновение сразу нескольких осложнений;
2. этот период примерно соответствует срокам временной отмены терапии в связи с развитием экстракраниальных кровоизлияний.

Упрощенная схема модели представлена на рис. 1.

В модель были включены такие осложнения, как возникший впервые и повторный ишемический инсульт (ИИ), внутримозговое кровоизлияние (ВЧК), геморрагический инсульт (ГИ), экстракраниальное кровоизлияние (ЭКК), а также системные эмболии (СЭ), транзиторная ишемическая атака (ТИА), острый инфаркт миокарда (ОИМ). Определение каждого из осложнений соответствовало критериям исследования RE-LY [4].

Моделируемая когорта состояла из 10 000 пациентов.

«Временной горизонт» анализа был взят на уровне продолжительности жизни моделируемых пациентов. Установленное значение горизонта планирования позволяло провести оценку с максимальной точностью, прослеживая пациентов и структуру затрат в течение всей жизни моделируемой когорты.

Оценка затрат на оказание медицинской помощи проводилась на основе генерального тарифного соглашения программы обязательного медицинского

страхования (ОМС) одного из субъектов Российской Федерации за 2011 г — Республики Татарстан (РТ; www.fomsrt.ru). В качестве основных источников данных по эффективности использовались результаты исследований RE-LY [4] и мета-анализов [6], а также официальные статистические данные Росстата (www.gks.ru) и российских Регистров инсульта [7].

Популяция пациентов в Марковской модели соответствовала больным, включенным в исследование RE-LY [4]. Профиль пациента в модели:

- наличие ФП неклапанной этиологии в сочетании с хотя бы одним дополнительным фактором риска инсульта/тромбоэмболии (согласно системе стратификации по шкале CHADS₂). Предполагалось, что противопоказания к лечению анти тромботическими препаратами отсутствуют. Риск по шкале CHADS₂ от 0 до 6 баллов, средний уровень риска составлял 2,1 балла, при этом примерно у 2/3 анализируемой популяции уровень риска был принят равным 2 и >баллам;
- было сделано предположение о том, что около 20% больных в моделируемой когорте в анамнезе имели ИИ или ТИА, что соответствовало распределению пациентов, включенных в исследование RE-LY.

Для приближения модели к российской действительности количество лиц мужского пола было установлено на уровне 35%, возраст участников на момент рандомизации равнялся 65 г. (средний возраст участников исследования RE-LY составлял 71 г.; мужчин — 63,6%). В моделируемой когорте пациентов с ранее перенесенным инсультом было сделано предположение о том, что 17,3% имеют инвалидность II-III групп, а 13,3% — I группы; данное распределение основано на данных российских Регистров инсульта [7].

Моделируемые клинические сценарии. В ходе исследования проводилось сравнение анти тромботической терапии дабигатраном этексилатом и варфарином в условиях «реальной клинической практики», то есть частота отмены варфарина и степень контроля МНО бралась из исследований, изучавших повседневную медицинскую практику [8], а не из рандомизированных клинических исследований.

В ходе работы оценивалась клинико-экономическая эффективность дабигатрана этексилата в стандартном режиме 150 мг 2 раза/сут. Данная терапия сравнивалась с лечением варфарином в режиме, приближенном к реальной клинической практике. Было принято, что на фоне всего времени лечения варфарином МНО находится в пределах целевых значений 2,0-3,0 у 56% пациентов, ниже 2,0 — у 14% пациентов, выше 3,0 — у 30% больных; такое распределение соответствует данным, полученным в ходе крупных международных исследований [6], и примерно соответствует данным российских авторов [9].

Как мы указывали выше, основным источником данных по сравнительной эффективности варфарина и дабигатрана служило исследование RE-LY [4]. В модели была заложена возможность «переключения» пациентов в обеих группах с терапии первой линии на лечение аспирином в связи с развитием геморрагических осложнений. Согласно данным Гилярова М.Ю. [9], переключение на монотерапию аспирином из-за развития ЭКК было принято за 42,8%, что примерно соответствует данным, полученным в исследовании Zuo H.J. et al. [10].

Допущения Марковской модели. В течение всего времени, что пациенты получали антитромботическую терапию (и оставались приверженными лечению) эффективность дабигатрана и варфарина считалась неизменной. Отмена терапии в связи с развившимся кровотечением «возвращала» пациентов к исходному высокому уровню риска, то есть все клинические преимущества предшествующей антитромботической терапии утрачивались. Ввиду того, что инсульты у больных с ФП характеризуются большей тяжестью и более высокой частотой инвалидизации, чем в общей популяции, улучшение функционального статуса после перенесённых инсультов в данной модели не допускалось. При этом было возможно ухудшение функционального статуса с течением времени (например, инвалидность II-III групп могла «прогрессировать» в I группу). Уровень смертности от инсульта в данной модели не зависел от наличия инсультов в анамнезе.

Ввиду отсутствия детализированной российской статистики по причинам смертности в различных половозрастных группах использовалась следующая схема её расчёта:

- за основу были взяты данные Росстата РФ по уровням мужской и женской смертности в интервалах 55-59 лет, 60-64 года, 65-69 лет, 70-74 года, 75-79 лет, 80-84 года и 85-89 лет [11];
- было сделано допущение, что уровень смертности в рамках каждого из представленных четырёх-летних интервалов возрастает линейно, что позволило рассчитать уровни мужской и женской смертности для лиц каждого возраста в интервале 55-89 лет с «детализацией» в 1 г.;
- оценка уровней смертности в популяции от ИИ и ГИ, СЭ, ЭКК и ОИМ базировалась на данных великобританской национальной статистики [12].

С учётом значительно более высоких уровней смертности от указанных причин в России в эти данные были внесены поправки путём расчёта повышающих коэффициентов риска инсульта и ССЗ. Коэффициенты риска смертности от инсульта и ССЗ были определены путём деления уровней смертности от данных причин на 100 тыс. мужского и женского населения в возрасте 55-89 лет в России на таковые в Великобритании. По-

вышающие коэффициенты для инсульта составили 3,41 для женщин и 3,05 для мужчин, коэффициенты смертности от всех иных ССЗ составили 2,29 и 1,55, соответственно. Следует отметить, что наши расчётные данные примерно соответствовали сводной статистике АНА [13].

Данные, используемые в анализе эффективности и безопасности дабигатрана и варфарина. Как мы указывали выше, основным источником данных по эффективности и безопасности дабигатрана служило исследование RE-LY [4]. Сравнение двух режимов терапии в каждом из циклов Маркова было реализовано путем расчета количества конечных точек эффективности, безопасности и стоимость лечения дабигатраном в сравнении с варфарином.

В случае «переключения» больного с терапии первой линии на приём аспирина или в случае отмены терапии для расчёта эффективности и безопасности использовались данные мета-анализов, включавших 20 клинических исследований [6].

Вероятности развития впервые возникших и повторных ишемических инсультов были рассчитаны с учётом шкалы CHADS₂. Данные по эффективности и безопасности изучаемых режимов терапии, используемые в расчётах, представлены в табл. 1.

При оценке частоты и степени тяжести инвалидизации, связанной с развившимися ишемическим и геморрагическим инсультами, использовалась сходная методология. Источниками данных были мета-анализы [6], исследование RE-LY [4], а также ряд других работ [8, 14]. Применённые данные суммированы в табл. 2.

Расчёт затрат. Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2011 г. (условный кросс-курс руб/\$ США=30/1).

При расчёте стоимости 1 дня лечения препаратами сравнения использовались предельные розничные

Таблица 1. Относительные риски развития осложнений на фоне исследуемых режимов терапии в сравнении с терапией варфарином

Параметр (ОР в сравнении с варфарином)	D ₁₅₀	A	Без терапии
Ишемический инсульт	0,76*	1,62*	3,35*
Системная эмболия	0,61	1,77*	4,44*
ТИА	0,86	1,56*	1,23*
Геморрагический инсульт	0,26	0,84*	0,33*
Другие внутричерепные кровотечения	0,52*	0,51*	0,33*
Экстракраниальные кровотечения	1,07	1,14*	0,61*
Незначительные кровотечения	0,91	0,63*	0,55*
Острый инфаркт миокарда	1,27	1,42*	1,57*

ОР – относительный риск (в сравнении с терапией варфарином); D₁₅₀ – дабигатран 150 мг 2 раза/сут; А – аспирин; ТИА – транзиторная ишемическая атака. * данные мета-анализов. Уровень риска не зависел от того, получали ли больные лечение в рамках терапии первой линии или в рамках терапии второй линии. Аспирин использовался в качестве терапии второй линии. Подробные объяснения в тексте

Таблица 2. Относительные риски развития осложнений на фоне исследуемых режимов терапии

Параметр (ОР)	D ₁₅₀	W	A	Без терапии
Ишемический инсульт — инвалидизация (к 90 дню)				
Без инвалидности	57,7%	55,2%	51,4%	41,3%
Умеренная степень	15,7%	19,4%	18%	18,5%
Тяжелая степень	1,6%	4,1%	6,7%	7,7%
Смертность	25,1%	21,3%	23,9%	32,5%
Геморрагический инсульт — инвалидизация (к 90 дню)				
Без инвалидности	7,8%	7,8%	15,1%	15,1%
Умеренная степень	8,8%	8,8%	16,3%	16,3%
Тяжелая степень	31,8%	31,8%	42,8%	42,8%
Смертность	51,6%	51,6%	25,9%	25,9%

ОР — относительный риск (в сравнении с терапией варфарином); D₁₅₀ — дабигатран 150 мг 2 раза/сут; W — варфарин; А — аспирин. Тяжелая степень инвалидности подразумевала утрату способности к самообслуживанию. Также ввиду отсутствия к моменту написания работы соответствующих исследований уровней инвалидизации и смертности среди больных с геморрагическим инсультом, принимающих антитромбоцитарные препараты и не получающих терапию, были взяты из объединенного мета-анализа [по 15]

цены на ЖНВЛП, установленные Минздравсоцразвития России (по состоянию на декабрь 2011 г.) [4], соответственно, стоимость 1 дня лечения варфарином составила 4,3 руб, аспирином — 5,4 руб; стоимость лечения дабигатрана этексилатом (Прадакса®, Boehringer Ingelheim) составляла 137,7 руб/сут.

Дополнительные расходы, связанные с назначением варфарина и контролем терапии в условиях ком-

мерческой лаборатории, оценивались в 18 648 руб/год, согласно результатам исследования [16]. Эти расходы включали забор крови медицинской сестрой, определение МНО и коррекцию дозировки варфарина врачом.

Для расчёта затрат при оказании помощи в рамках программы обязательного медицинского страхования (ОМС — тарифы медико-экономических стандартов/МЭС) мы воспользовались данными генерального тарифного соглашения одного из субъектов Российской Федерации за 2011 г. (РТ — www.fomsrt.ru).

При расчёте стоимости лечения инсультов, СЭ, ТИА, ЭКК (кроме незначительных) и ОИМ дополнительно учитывались затраты на вызов бригады скорой медицинской помощи (СМП). При оценке затрат на наблюдение в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) учитывались средние сроки наблюдения при соответствующих клинических состояниях [17]. В случае фатальных осложнений время пребывания в реанимации принималось за один день.

Дополнительно учитывалась стоимость услуг сиделки в палате, которая была принята за 1000 руб/сут, согласно предложениям в сети Интернет на 2011 г. (www.hh.ru). Кроме того, в расчет общей стоимости лечения больных с нефатальными инсультами, инфарктами и системными тромбоэмболиями включалась стоимость транспортировки больного из стационара домой.

Затраты, связанные с развитием осложнений, приведены в сводной табл. 3.

Таблица 3. Расчёт стоимости осложнений по медико-экономическим стандартам (цены округлены) [по 18]

Осложнения	К/д в ОРИТ	Затраты, руб							
		СМП	ОРИТ	К/д в стационаре	Стоимость 1 к/д	Стоимость пребывания в стационаре	Оплата сиделки	Перевозка СМП из стационара домой	Итого
ИИ	1,8		9232	20	1690	33800	21800	1768	68368
ИИ (фатальный)	1		5129	—	—	—	—	—	6897
СТЭ	1		5129	21	633	13293	22000	1768	43958
СТЭ (фатальная)	1		5129	—	—	—	—	—	6897
ТИА	-		0	12	1690	20280	12000	-	34048
ВЧК	9,15		46930	21	1690	35490	30150	1768	116106
ВЧК (фатальное)	1		5129	—	—	—	—	—	6897
ГИ	5,1	1 768	26157	21	1690	35490	26100	1768	91284
ГИ (фатальный)	1		5129	—	—	—	—	—	6897
ЭКК	1		5129	35	689,8	24143	36000	—	67040
ЖКК	1		5129	35	689,8	24143	36000	—	67040
ЭКК (фатальное)	1		5129	—	—	—	—	—	6897
ОИМ	4,4		22567	19	633	12027	23400	1768	61531
ОИМ (фатальный)	1		5129	—	—	—	—	—	6897
Незначительное кровотечение	—	—	—	—	444*	—	—	—	444*

МЭС — тарифы на медико-экономические стандарты в рамках программы ОМС; К/д — койко-день; СМП — скорая медицинская помощь; ИИ — ишемический инсульт; СТЭ — системная тромбоэмболия; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ВЧК — внутрисердечные кровоизлияния; ГИ — геморрагический инсульт; ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение; ЭКК — экстракраниальное кровотечение; ОИМ — острый инфаркт миокарда; * приведена стоимость одного посещения круглосуточного пункта экстренной медицинской помощи Областной больницы Республики Татарстан. Стоимость 1 койко-дня наблюдения в ОРИТ составляла 5129 руб

При оценке затрат, связанных с лечением инсульта, дополнительно учитывалась стоимость наблюдения больных в постинсультном периоде. Было принято, что перенесшие инсульт пациенты проходили 2-мес курс восстановительного лечения. Согласно генеральному тарифному соглашению РТ, сутки пребывания в восстановительном центре стоят 700 руб, таким образом цена всего курса составила 42 700 руб. При расчете стоимости третьего месяца наблюдения и лечения больных после перенесенного инсульта учитывалась стоимость приобретения жизненно-важных препаратов [19] и средств по уходу за больным (2 000 руб), а также стоимость одного визита врача на дом (193 руб). Итоговая стоимость трехмесячного периода наблюдения и восстановительного лечения больных, перенесших инсульт, составила 44 893 руб.

В рамках исследования был также проведен анализ непрямых затрат, связанных с развитием инсульта. Было сделано допущение, что перенесшему инсульт пациенту потребуется уход родственника, который временно утратит трудоспособность, что будет выливаться в снижение валового регионального продукта (ВРП). Согласно официальным данным, ВРП Республики Татарстан составляет 884 233 млн руб, экономически активное население составляет 1 995,7 тыс чел, из них безработных — 169 тыс чел (www.gks.ru). Таким образом, ВРП РТ на душу работающего населения составляет 491 322 руб/год. Было принято, что непрямые затраты, связанные с развитием инсульта, будут равняться этой сумме. Следует отметить, эта цифра согласуется с исследованиями Скворцовой В.И., согласно которым непрямые расходы, связанные с инсультом, составляют 609 216 руб [15].

Прямые и непрямые затраты в рамках данного исследования оценивались раздельно.

Особенности проведения анализа. Согласно современным рекомендациям ставка дисконтирования была установлена на уровне 3,5%. Для оценки «стабильности» результатов нами был проведен односторонний анализ чувствительности. Кроме того, дополнительно был осуществлён вероятностный анализ чувствительности (PSA), в рамках которого оценивался кумулятивный эффект от изменения всех параметров модели в границах их 95% доверительных интервалов. Были сделаны такие допущения, что исходные уровни риска имеют β -распределение, относительные риски — логарифмическое нормальное распределение, а стоимость — γ -распределение. Моделирование осуществлялось с использованием программного обеспечения Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение

В моделируемой популяции у группы лиц, получивших лечение дабигатраном этексилатом, в сравне-

нии с варфарином отмечалась более низкая прогнозируемая частота развития ишемических инсультов (3,2 против 3,61), системных тромбоэмболий (0,37 против 0,45) и геморрагических инсультов (0,53 против 1,11), а также экстракраниальных кровотечений (3,27 против 3,8) в расчёте на 100 пациенто-лет. Прогнозируемая частота развития фатальных осложнений была также меньше в группе дабигатрана этексилата. Ожидаемое количество различных осложнений в моделируемых группах подробно представлено в табл. 4.

Совокупные прямые и непрямые медицинские затраты на проведение профилактики и лечение осложнений в случае их развития в моделируемой популяции из 10 000 пациентов в течение анализируемого периода (горизонт анализа соответствовал длительности жизни больных) представлены в табл. 5, а расходы в расчёте на одного больного — в табл. 6.

Таким образом, при лечении варфарином расходы на закупку препарата, контроль МНО и подбор эффективной дозы были существенно меньшими, чем в случае дабигатрана. При этом расходы на лечение и наблюдение больных после развившихся осложнений были меньшими в группе дабигатрана. Кроме того, применение дабигатрана было связано с меньшими непрямыми расходами (разница — 51 024 руб).

Таблица 4. Ожидаемая частота развития осложнений в моделируемой популяции (в расчёте на 100 пациенто-лет)

Осложнения	Дабигатран	Варфарин
ИИ (впервые возникший и повторный)	1,15	3,61
• фатальный	1,15	1,26
• без инвалидности	1,3	1,42
• инвалидизирующий (II-III группы)	0,55	0,66
• инвалидизирующий (I группа)	0,2	0,66
СТЭ	0,36	0,45
СТЭ (фатальная)	< 0,01	< 0,01
ТИА	1,19	1,3
ВЧК и ГИ	0,52	1,11
• фатальные	0,22	0,53
• без инвалидности	0,05	0,09
• инвалидизирующие (II-III группы)	0,06	0,11
• инвалидизирующие (I группа)	0,19	0,38
ЭКК	3,27	3,8
ЭКК (фатальные)	0,04	0,04
ЖКТ (нефатальные)	0,83	0,77
ОИМ (всего)	1,18	1,03
ОИМ (фатальные)	0,01	0,01

ИИ — ишемический инсульт; СТЭ — системная тромбоэмболия; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ВЧК — внутримозговые кровоизлияния; ГИ — геморрагические инсульты; ЭКК — экстракраниальное кровотечение; ЖКТ — желудочно-кишечные кровотечения; ОИМ — острый инфаркт миокарда

Таблица 5. Совокупные затраты в расчёте на 10 000 пациентов

Затраты	Дабигатран	Варфарин
Прямые затраты		
Препараты, руб	3 773 546 684	1 499 660 616
Лечение осложнений, руб	406 801 464	466 208 329
Наблюдение после возникших осложнений, руб	5 931 442 360	6 117 930 706
Итого, руб	10 111 790 509	8 083 799 650
Приращение затрат, руб		2 027 990 859
Непрямые затраты		
Итого, руб	16 228 695 738,20	16 738 936 322,26
Приращение затрат, руб		-510 240 584

Таблица 6. Совокупные затраты в расчёте на одного пациента

Затраты	Дабигатран	Варфарин
Виды затрат	Дабигатран	Варфарин
Прямые затраты		
Препараты, руб	377 355	149 966
Лечение осложнений, руб	40 680	46 621
Наблюдение после возникших осложнений, руб	593 144	611 793
Итого, руб	1 011 179	808 380
Приращение затрат, руб		202 799
Непрямые затраты		
Итого, руб	1 622 869,57	1 673 893,63
Приращение затрат, руб		-51 024,06

Следует отметить, что за счет большей клинической эффективности в моделируемой группе дабигатрана количество «дополнительных» «сохраненных» человеко-лет составило 3 288.

Анализ чувствительности (PSA) показал достаточную стабильность результатов данного фармакоэкономического анализа. Распределение показателей дополнительных лет жизни и приращения затрат показаны на рис. 2.

Заключение

На основании проведенного фармакоэкономического анализа терапевтической стратегии применения дабигатрана этексилата в сравнении с варфарином при фибрилляции предсердий можно сделать следующие выводы. Совокупные прямые медицинские затраты на проведение профилактики и лечение осложнений при фибрилляции предсердий меньше при лечении варфарином, в то время как непрямые затраты оказываются меньше в случае лечения дабигатраном. Общие затраты на 1 дополнительный год жизни больных с фибрилляцией предсердий при лечении дабигатраном составляют 461 602 руб, таким образом его применение может считаться эффективным в клинико-экономическом аспекте. Включение дабигатрана в медико-экономические стандарты, программу государственного возмещения, а также в формулярные списки стацио-

наров будет способствовать снижению социально-экономического бремени инсульта.

Конфликт интересов

Проведение фармакоэкономического исследования было профинансировано фармацевтической фирмой Boehringer Ingelheim, однако на полученные результаты исследования это не оказало влияния.

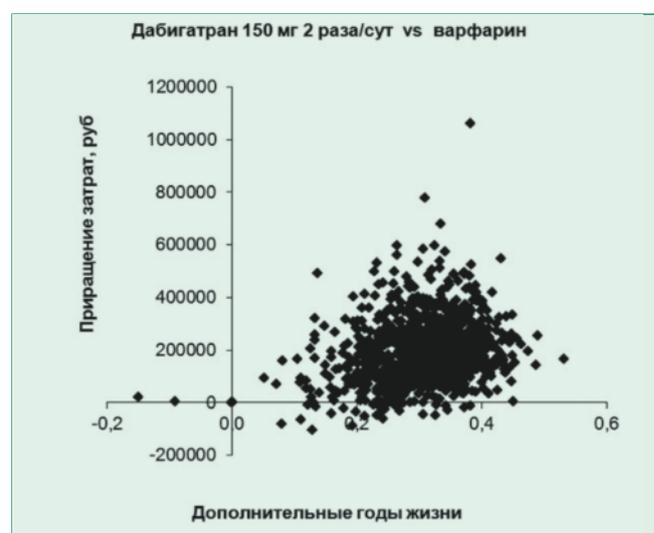


Рис. 2. Графическое представление результатов анализа чувствительности (PSA)

Литература

1. Iguchi Y., Kimura K., Shibazaki K., et al. Annual incidence of atrial fibrillation and related factors in adults. *American Journal of Cardiology* 2010; 106(8): 1129-33.
2. Jørgensen H.S., Nakayama H., Reith J., et al. Acute stroke with atrial fibrillation. *The Copenhagen Stroke Study. Stroke* 1996; 27(10): 1765-9.
3. McBride D., Brügggenjürgen B., McBride D. Anticoagulation treatment for the reduction of stroke in atrial fibrillation: a cohort study to examine the gap between guidelines and routine medical practice. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2007; 24: 65-72.
4. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-51.
5. Industry Standard "Clinical and economic studies. General Provisions" 91500.14.0001-2002. Available on: http://rspor.ru/mods/norm_doc/mz163_2002.pdf. Date of access: 02/22/2012. Russian (Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» 91500.14.0001-2002. Доступно на: http://rspor.ru/mods/norm_doc/mz163_2002.pdf). Дата доступа: 22.02.2012.
6. Roskell N.S., Lip G.Y., Noack H. et al. Treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: a network meta-analysis and indirect comparisons versus dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2010; 104: 1106-1115.
7. Epidemiology of stroke. Data Registers. Part one. Available at: <http://medicalarea.ru/index.php?id=207>. Date of access: 02/22/2012. Russian (Эпидемиология инсульта. Данные Регистров. Часть первая. Доступно на: <http://medicalarea.ru/index.php?id=207>). Дата доступа: 22.02.2012).
8. Hylek E.M., Go A.S., Chang Y. et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349:1019-1026.
9. Gilyarov M.Y. Thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation: factors influencing the risk of their development and efficiency of antithrombotic therapy. Author' abstract for the degree Doctor of Medical Science. Moscow, 2011. Russian (Гиляров М.Ю. Тромбоземболические осложнения у больных с фибрилляцией предсердий: факторы, влияющие на риск их развития и эффективность антиромботической терапии. Автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук. М., 2011).
10. Zuo H.J., Su J.L., Lin Y. et al. Analysis on long-term compliance of anticoagulation treatment and demands of disease management in patients with atrial fibrillation. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2010; 90(32):2246-9.
11. Russian Statistical Yearbook 2011. Moscow: Rosstat, 2012. Available at: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2011/year/year2011.rar. Date of access: 02/22/2012. Russian (Российский статистический ежегодник 2011. М.: Росстат; 2012. Доступно на: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2011/year/year2011.rar. Дата доступа: 22.02.2012).
12. Mortality statistics: Metadata 2010. London: Office for National Statistics; 2011. Available at: <http://www.ons.gov.uk/ons/guide-method/user-guidance/health-and-life-events/mortality-metadata.pdf>. Date of access: 02/22/2012.
13. Lloyd-Jones D., Adams R., Brown T., et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2010 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121: e46-e215.
14. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-867.
15. Gusev E.I., Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V. The problem of stroke in the Russian Federation: the time of action. *Zhurnal nevropatologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova (Moscow)* 2007;107(6): 4-10. Russian (Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных действий. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2007;107(6): 4-10.
16. Belousov Yu.B., Yavelov I.S., Belousov D.Yu., Afanas'eva E.V. Analysis of the direct costs associated with the use of warfarin in patients with atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2011; 7(5): 561-566. Russian (Белоусов Ю.Б., Явелов И.С., Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. Анализ прямых затрат ассоциированных с применением варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий. РФК 2011; 7(5): 561-566).
17. Lee W., Christensen M., Joshi A., Pashos C. Long-Term Cost of Stroke Subtypes among Medicare Beneficiaries. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:57-65.
18. General agreement on tariffs in 2011 the Territorial MHI programs for the city of St. Petersburg. Available at: http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338. Date of access: 02/22/2012. Russian (Генеральное тарифное соглашение на 2011 год Территориальной программы ОМС по г. Санкт-Петербург. Доступно на: http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338. Дата доступа: 22.02.2012).
19. Belousov Yu.B., Belousov D.Yu., Beketov A.S. Clinical and economic analysis of the use of candesartan in elderly patients with hypertension for the prevention of nonfatal stroke. *Consilium medicum* 2009; 3: 22-27. Russian (Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю., Бекетов А.С. Клинико-экономический анализ применения кандесартана у пожилых пациентов с артериальной гипертензией для предотвращения развития нефатального инсульта мозга. *Consilium medicum* 2009; 3: 22-27).

Поступила 15.02.2012
Принята в печать 20.02.2012