

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ 1–2 СТЕПЕНИ

Л.А. Хаишева*, С.В. Шлык, Т.Ю. Быковская

Ростовский государственный медицинский университет.
344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29

Клинико-экономический анализ эффективности лечения артериальной гипертонии 1–2 степени

Л.А. Хаишева*, С.В. Шлык, Т.Ю. Быковская

Ростовский государственный медицинский университет. 344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29

Цель. Клинико-экономический анализ лечения артериальной гипертонии (АГ).

Материал и методы. В исследование были включены 78 пациентов с АГ. Больные в зависимости от степени АГ были разделены на две группы. Первая группа - 38 пациентов АГ 1 степени. Вторая группа – 40 больных АГ 2 степени. Больные 1-ой группы в качестве антигипертензивной терапии получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. При недостижении целевого артериального давления (АД) больных переводили на низкодозовую фиксированную комбинацию лизиноприла и гидрохлортиазида. Больные 2-й группы начинали лечение с фиксированной комбинации лизиноприла и гидрохлортиазида, при неэффективности добавляли амлодипина малеат. Клинико-экономический анализ проводили методом «затраты-эффективность» в конце 3-х месяцев терапии.

Результаты. Около 50% пациентов с АГ в поликлинической практике не выполняют рекомендации врача - самостоятельно уменьшают дозу или отменяют часть гипотензивных препаратов, более 6% больных занимаются самолечением.

Заключение. С точки зрения клинико-экономического анализа, экономически более эффективно для достижения целевого АД лечение АГ 1 ст. При лечении АГ 2 ст целесообразно начинать с назначения фиксированной низкодозовой комбинации гипотензивных препаратов или низкодозовой комбинации с добавлением антагониста кальция.

Ключевые слова: артериальная гипертония, лизиноприл, гидрохлортиазид, амлодипин, клинико-экономический анализ.

РФК 2009;4:45–50

Clinico-economical analysis of the treatment efficacy in patients with arterial hypertension of 1–2 degrees

L.A. Haisheva*, S.V. Shlyk, T.Y. Bykovskaya

Rostov State Medical University. Nahichevansky per. 29, Rostov-on-Don, 344022 Russia

Aim. Clinico-economical analysis of arterial hypertension (HT) treatment

Material and methods. 78 patients with HT were involved into the study. Patients were spitted into two groups depending on HT degree. The first group – 38 patients with HT 1 degree. The second one – 40 patients with HT 2 degree. Patients of group 1 had initial antihypertensive therapy with angiotensin converting enzyme inhibitors. If target level of blood pressure (BP) had not been reached, therapy was changed on fixed combination of lisinopril and hydrochlorothiazide. Patients of group 2 had initial combined antihypertensive therapy with lisinopril and hydrochlorothiazide. If it was needed amlodipine maleat was added. Clinico-economical analysis was performed according to "cost-efficacy" approach at the end of 3 month therapy.

Results. About 50% of hypertensive patients do not follow physician recommendations in out-patient practice. They decrease a dose of medicine or stop therapy themselves. More than 6% of them perform self-treatment.

Conclusion. Analysis showed that therapy of patients with HT of 1 degree is economically more profitable regarding target BP achievement. It is more reasonable to start antihypertensive therapy with fixed low dose combination and add calcium antagonists if it is needed in patients with HT of 2 degree.

Key words: arterial hypertension, lisinopril, hydrochlorothiazide, amlodipine, clinico-economical analysis.

Rational Pharmacother. Card. 2009;4:45–50

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

Несмотря на многообразие современных препаратов для лечения артериальной гипертонии (АГ), имеющихся в арсенале врачей, эффективность их применения практическими врачами по-прежнему оставляет желать лучшего. Практически в каждом классе препаратов можно насчитать десятки оригинальных по форме, но почти одинаковых по эффективности лекарств (например, в России зарегистрировано более 10 молекул ингибиторов АПФ (иАПФ)) [1].

Еще большие проблемы на практике создают дженерические формы одного и того же препарата. В России удельный вес дженериков приближается к 80%, в других странах колеблется от 30 до 90% [2]. На се-

годняшний день у нас в стране зарегистрировано более 60 дженериков эналаприла (по некоторым данным, более 100), более 25 дженериков амлодипина и т.д. [2]. Выгоды от использования дженериков очевидны, однако одновременное появление большого количества копий одного и того же препарата затрудняет оценку эффективности каждой из них в отдельности [2,3].

Нередко мы назначаем лекарственные препараты с учетом их стоимости, но это не всегда является оптимальным, так как дешевым может оказаться препарат, не отвечающий мировым стандартам, а дорогой препарат, несмотря на хорошую эффективность и

безопасность, может не иметь клинических преимуществ перед недорогими [4].

Оценка экономической эффективности лечения АГ, одного из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы (ее частота у лиц пожилого и старческого возраста превышает 70%), вполне закономерно ставит ее в число наиболее актуальных проблем фармакоэкономики в кардиологии. Кроме того, АГ находится в начале развития сердечно-сосудистого континуума и является основным фактором риска ряда серьезных осложнений (прежде всего, инфаркта миокарда и инсульта), лечение которых требует больших денежных затрат [5].

Так, в США в год происходит около 500 000 инсультов, примерно в половине случаев которых причиной является АГ [1]. Общая стоимость лечения инсультов, связанных с АГ, составляет 26 млрд. долларов [1]. В то же время, стоимость антигипертензивной терапии составляет 17 млрд. долларов в год. Антигипертензивная терапия снижает риск инсульта на 40%, и ее положительная экономическая эффективность составляет около 10,5 млрд. долларов [1].

В настоящее время представляется целесообразным применение совместных подходов для оценки медицинских технологий с учетом как клинической составляющей, так и экономической. Методология получила название «клинико-экономический анализ» [6,7]. Клинико-экономический анализ используется для определения экономической целесообразности использования методов диагностики, лечения, профилактики и реабилитации [6,8].

Основным методом клинико-экономического анализа является анализ по критерию «затраты - эффективность». Этот анализ подразумевает соотношение затрат с полученными результатами и сравнение двух и более альтернативных медицинских технологий по этому показателю. Существует также частный случай данного анализа — «минимизация затрат» (сравнительная оценка двух и более технологий с одинаковой эффективностью, но разной стоимостью), также анализ «затраты - полезность» (вариант базисного метода, при котором результаты оцениваются в единицах «полезности» с точки зрения потребителя медицинской помощи), анализ «затраты - выгода» предполагает оценку издержек и эффективности в денежном выражении и вспомогательные виды клинико-экономического анализа, которые в данной статье рассматриваться не будут [6,9]. При экономических расчетах эффективность рассматривается как баланс между полученной от лечения пользой и вредом от побочных явлений или осложнений.

Цель нашего исследования — проведение клинико-экономического анализа лечения АГ 1 и 2 ст.

Материал и методы

В открытом несравнительном исследовании участвовало 78 пациентов с АГ, средний возраст которых составил $(42,3 \pm 5,7)$ года. Больные в зависимости от степени АГ были разделены на две группы: 1-я группа — 38 пациентов с АГ 1 ст. (17 мужчин и 21 женщина), 2-я группа — 40 человек (16 мужчин и 24 женщины), имевших АГ 2 ст.

Критериями исключения больных являлись наличие острых заболеваний бронхолегочной системы, желудочно-кишечного тракта, нервной системы, гематологических, эндокринологических и аутоиммунных заболеваний, тяжелых расстройств функций печени, почек, тяжелой или злокачественной АГ, всех форм вторичных АГ, инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, выраженной сердечной недостаточности, стеноза устья аорты, нарушений ритма сердца, злокачественных новообразований.

У всех пациентов диагноз АГ устанавливался на основании клинических измерений АД в соответствии с Российскими рекомендациями 2008 г [10]. Проводился сбор анамнестических данных, оценка факторов риска (ФР) (пол, возраст, наследственность, индекс массы тела, показатели липидограммы, уровень АД, статус курения). Для определения оценки риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в ближайшие 10 лет в нашем исследовании была использована система SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), модифицированная для Российской популяции с учетом данных национальной статистики и особенностей распространения ФР ССЗ в России. По данной шкале риск считается очень высоким при уровне $> 10\%$, высоким — если располагается в пределах 5-9%, умеренным 1-4%, низким $< 1\%$.

После двухнедельного отмывочного периода все пациенты 1 группы с АГ 1 ст. получали иАПФ лизиноприл 5 мг (Листрил, «Д-р Редди'с») в качестве антигипертензивного препарата первой линии. При недостижении целевого АД через 4 недели добавлялся диуретик (гипоtiaзид). Для повышения приверженности пациентов лечению сочетание лизиноприла 5 мг и гипотиазида 12,5 мг заменено фиксированным низкодозовым препаратом (Листрил Плюс, содержащий 5 мг лизиноприла и 12,5 мг гидрохлортиазида, «Д-р Редди'с»). При недостижении целевого АД еще через 4 недели (8-я неделя исследования) добавлялся антагонист кальция (aCa) Стамло М 5 мг (амлодипина малеат, «Д-р Редди'с»). Согласно современным рекомендациям по АГ, лечение пациентов с АГ 2 ст. сразу может начинаться с комбинации гипотензивных препаратов, поэтому пациенты 2-й группы получали в качестве препарата 1-й линии Листрил Плюс, а при недостижении целевого АД через 4 недели им добавлялся

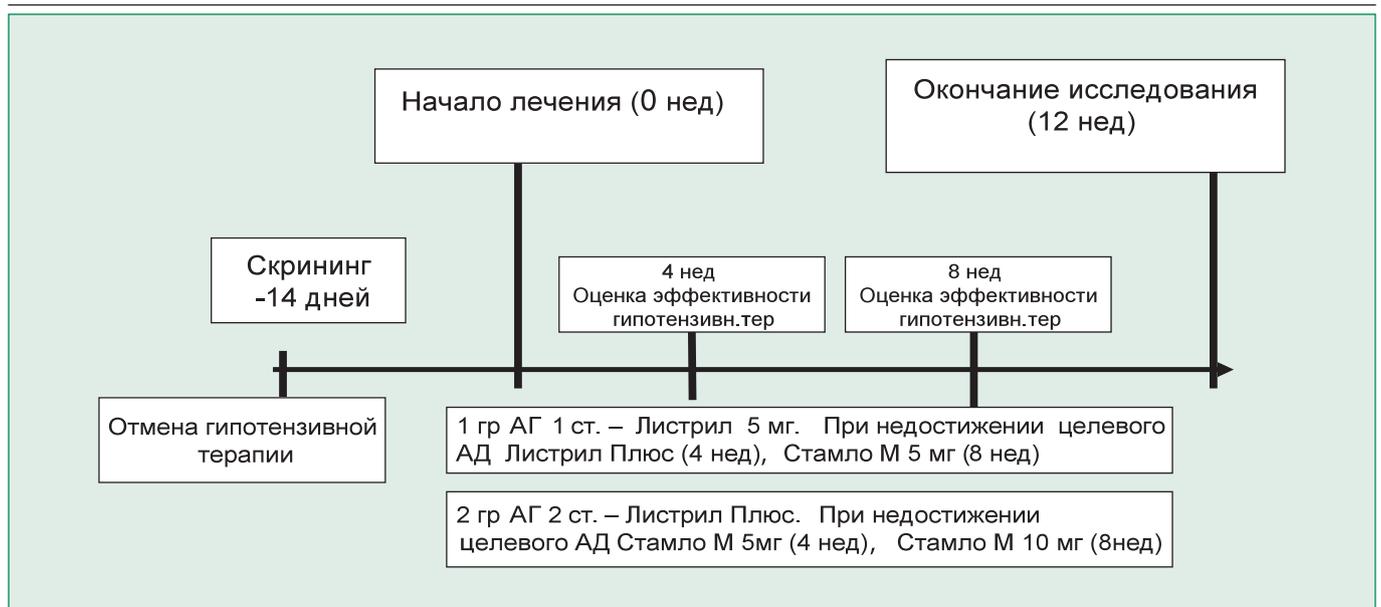


Рис. 1. Дизайн исследования

Стамло М с титрацией дозы от 5 мг до 10 мг при необходимости. Продолжительность исследования составила 12 недель (рис. 1).

Клиническую эффективность оценивали по частоте достижения целевых значений АД [9].

Клинико-экономический анализ проводился методом «затраты - эффективность» в конце 3-х мес. терапии по формуле:

$$CER = \frac{DC + IC}{Ef}, \text{ где}$$

CER (cost-effectiveness ratio) – соотношение «затраты – эффективность» (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности;

DC – прямые затраты; IC – непрямые затраты, Ef – эффективность применения медицинской технологии [5, 10].

В нашем исследовании прямые затраты включали в себя:

- стоимость лечения пациента в стационаре и поликлинике (по счетам, выставленным ЛПУ территориальному фонду ОМС с учетом оплаты коммунальных услуг за счет средств бюджета муниципального образования);
- стоимость оказания медицинских услуг скорой помощью;
- стоимость лекарственных средств при амбулаторном лечении (получаемых за счет различных бюджетов, если пациент имел право на льготное лекарственное обеспечение и не отказался от льготы, а также купленных за собственные средства).

Непрямые затраты включали:

- издержки за период отсутствия пациента на его рабочем месте из-за болезни;

Однако в нашем исследовании в течение всего периода наблюдения ни к одному из пациентов не было отмечено вызовов «Скорой помощи», ни один не был госпитализирован в стационар и не было отмечено выдачи листка временной утраты трудоспособности. В связи с этим непрямые медицинские затраты не учитывались; посещение врача работающими пациентами происходило в свободное от их работы время.

Стоимость препаратов рассчитывали исходя из средней оптовой стоимости данных препаратов на российском рынке. Данные взяты из Государственного реестра цен на лекарственные средства от января 2009 г. и из прайс-листов фирмы «Протек»: средняя стоимость 4-недельного курса лечения: Листрил 5 мг 86,00 руб, Листрил Плюс 225, 00 руб, Стамло М 10 мг 240,45 руб. При анализе затрат также учитывалось ежемесячное посещение кардиолога (269 руб) с целью контроля состояния здоровья, которое включало в себя физикальный осмотр, биохимический анализ крови, липидограмму, ЭКГ. Фармакоэкономические показатели подсчитывались в расчете на 3 месяца лечения.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы статистического анализа «Statistica 6» (Statsoft, США). Результаты представлены в виде средних величин и ошибки средних величин ($M \pm m$). За статистически значимые принимались отличия при $p < 0,05$. Достоверность динамики изучаемых количественных показателей оценивали по t-критерию Стьюдента для парных измерений, а достоверность различий частотных показателей по критерию Фишера. Связь между ранговыми показателями до и после лечения вычисляли на основе таблиц сопряженности, а достоверность указанной связи рассчитывали с помощью критерия χ^2 .

Результаты и обсуждение

Антигипертензивную терапию ранее не получали 16,7% больных. При этом не посещали врача по поводу ССЗ, не имели диагноза АГ и не получали назначения антигипертензивных препаратов 23,1% пациентов, в то время как 6,4% пациентов (5 человек) занимались самолечением, что, на наш взгляд, свидетельствует об их недоверии к врачам амбулаторно-поликлинического звена.

Наиболее часто назначаемым классом препаратов были ИАПФ (более 80% пациентов), значительно реже назначались β-блокаторы и диуретики – 36,4% и 41,4%, соответственно.

Из 78 обследованных нами пациентов 61,5% получали монотерапию и только 21,8% – комбинированную терапию, хотя ранее комбинированная терапия была назначена 44,9%. Таким образом, более 50% пациентов, нуждающихся в комбинированной терапии, самостоятельно начали принимать один препарат, не выполняя рекомендаций врача.

Через 12 недель терапии в 1-й группе 21,1% пациентов (8 человек) с АГ 1 ст. достигли целевых значений АД на монотерапии Листрилом в дозе 5 мг, 26 пациентам (68,4%) на 4-й неделе терапии для достижения целевого АД понадобилось назначение фиксированной низкодозовой комбинации Листрил Плюс ($p < 0,05$).

К концу 8-й недели исследования 2-м пациентам (5,2%) из 1-й группы к терапии было добавлено 5 мг Стамло М. 2 пациента (5,2%) из данной группы выбыли из исследования, так как в связи с хорошим самочувствием решили самостоятельно прекратить лечение. Итак, к концу периода наблюдения в 1-й группе завершили исследование 36 человек, все достигли целевых значений АД (рис. 2).

Среди пациентов 2-й группы к концу исследования 32,5% больных ($n=13$) принимали для достижения и поддержания целевых значений АД фиксированную низкодозовую комбинацию Листрил Плюс. 62,5% пациентам (25 человек) с АГ 2 ст. после 4-х недель терапии было необходимо добавление амлодипина ($p < 0,05$). Только 2 пациента (5%) к концу исследования не достигли в данной группе наблюдения целевых значений АД: на 8-й неделе им была увеличена доза гипотензивных препаратов, которая потребовала коррекции и на 12-й неделе терапии.

Таким образом, через 12 недель лечения 97,4% пациентов на проводимой терапии достигли целевых значений АД. Необходимо отметить, что проводимая терапия хорошо переносилась: ни у кого из пациентов не было отмечено побочных эффектов, которые бы потребовали отмены препарата.

Результаты исследования ACCOMPLISH поставили под сомнение целесообразность использования ком-

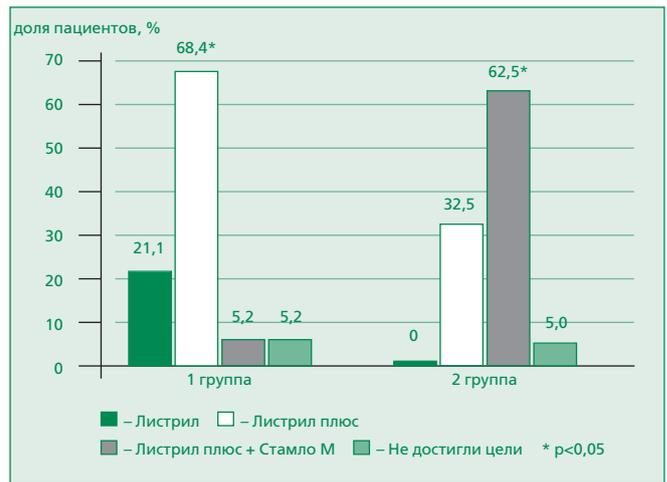


Рис. 2. Доля пациентов, достигших целевого АД в ходе проводимой терапии

* $p < 0,05$ – достоверность различий между пациентами одной и той же группы, достигших целевого АД в ходе лечения на различных видах терапии



Рис. 3. Изменение сердечно-сосудистого риска у больных АГ (%) по модели SCORE до и после терапии

бинации гипотензивных препаратов с участием тиазидных диуретиков (ТД). В нем было показано, что комбинация ИАПФ с амлодипином достоверно лучше влияет на большинство конечных точек, чем комбинация с гидрохлортиазидом (ГХТ) [13, 14]. Однако никакой иной класс антигипертензивных препаратов, кроме диуретиков, не может воздействовать на объем- и натрийзависимые компоненты повышения АД [13, 14].

Несомненно, что цель терапии АГ – это не только достижение целевого значения АД, но и снижение сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистого риска. При оценке риска по шкале SCORE было выявлено, что до начала терапии около 40% пациентов имели высокий и очень высокий риск фатальных ССЗ, согласно рекомендациям ВНОК «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики атеросклероза». В результате лечения через 12 недель ни у кого из обследованных не отмечалось

Таблица 1. АД, уровни глюкозы и общего холестерина при лечении Листрилом и Листрилом Плюс в качестве препаратов первой линии терапии

| Показатель | 1 группа (n=38) | | 2 группа (n=40) | |
|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | Исходно | Через 12 недель | Исходно | Через 12 недель |
| САД, мм рт. ст. | 147,8±3,9 | 129,6±2,9* | 157,3±4,1 | 134,1±3,0* |
| ДАД, мм рт. ст. | 94,8±2,4 | 82,3±1,9* | 98,3±2,8 | 85,7±2,1* |
| Глюкоза, моль/л | 5,36±0,29 | 5,31±0,38 | 5,41±0,39 | 5,37±0,31 |
| ОХС, моль/л | 5,98±1,1 | 5,72±0,87 | 5,57±0,98 | 5,82±0,79 |

*p<0,05 – достоверность различий АД до и после лечения между пациентами одной и той же группы

очень высокого риска, произошло уменьшение числа пациентов, имеющих высокий риск (до начала терапии 28 человек, а после терапии – 17), кроме того, увеличилось число пациентов с умеренным риском с 46 до 61 человека (рис. 3).

В результате проводимого лечения через 12 недель терапии удалось достоверно снизить как уровень систолического АД (САД), так и уровень диастолического АД (ДАД) среди пациентов обеих групп (табл. 1). При этом достоверных различий в показателях АД к концу терапии между группами не получено. При изучении метаболической безопасности к 12-й неделе отличий между 1-й и 2-й группы не выявлено. Таким образом, несмотря на то, что фиксированные тиазид-содержащие комбинации не являются идеальными с точки зрения их метаболической нейтральности, они могут рассматриваться как основа для «тройной» терапии, если доза ГХТ не превышает 12,5 мг в сутки. Это очень важно для соблюдения режима терапии пациентами [12, 14, 15].

При анализе «затраты – эффективность» оказалось, что для пациентов 1-й группы с АГ 1 ст. экономически более выгодно применение фиксированной низкодозовой комбинации – 5 мг лизиноприла и 12,5 мг гидрохлортиазида (Листрил Плюс). Для пациентов, имеющих АГ 2 ст., с точки зрения клинико-экономического анализа наибольший эффект достигается при

применении фиксированной низкодозовой комбинации и амлодипина.

Необходимо отметить, что представленные в данной работе результаты клинико-экономического анализа касаются отдельно взятой группы больных АГ в количестве 78 человек. Эффективность же антигипертензивных препаратов существенно варьирует в зависимости от многих факторов (например, тяжести АГ, возраста и пола больных). Кроме того, антигипертензивные препараты различаются своими органо-протективными свойствами, что также может иметь значение при оценке их клинической эффективности. Изменение критериев оценки эффективности терапии может существенно изменить соотношение затрат для разных препаратов.

Заключение

Около 50% пациентов с АГ в клинической амбулаторной практике не выполняют рекомендации врача: самостоятельно уменьшают дозу или отменяют часть гипотензивных препаратов, более 6% больных занимаются самолечением. При оценке сердечно-сосудистого риска около 40% пациентов с АГ 1-2 ст. имеют высокий и очень высокий риск фатальных ССЗ по системе SCORE. Применение низкодозовой фиксированной комбинации 5 мг лизиноприла и 12,5 мг гидрохлортиазида у пациентов с АГ позволило сни-

Таблица 2. Результаты анализа «затраты – эффективность» у обследованных пациентов в течение 12 недель терапии

| Показатели | Стоимость оказания медицинских услуг, руб | Стоимость курсовой дозы, руб | Доля больных с положительным клиническим эффектом, % | Коэффициент «затраты – эффективность» 12 нед |
|-------------------------------------|---|------------------------------|--|--|
| 1 группа (АГ 1 ст.) | | | | |
| иАПФ (лизиноприл) | 704,0 | 258,0 | 21,1 | 4581 руб%. |
| Листрил Плюс (лизиноприл +ГХТ) | 704,0 | 536,0 | 68,7 | 1804 руб%. |
| 2 группа (АГ 2 ст.) | | | | |
| Листрил Плюс (лизиноприл +ГХТ) | 704,0 | 675,0 | 32,5 | 4227руб%; |
| Листрил Плюс и амлодипин (Стамло М) | 704,0 | 1155 | 62,5 | 2974 руб%. |

зитель риск фатального ССЗ по шкале SCORE, оно более эффективно для достижения целевого АД и метаболически нейтрально.

С точки зрения анализа «затраты – эффективность», лечение АГ 1 ст. целесообразно проводить фиксированной низкодозовой комбинацией гипотен-

зивных препаратов 5 мг лизиноприла и 12,5 мг гидрохлортиазида. При лечении АГ 2 ст. целесообразно стартовое назначение низкодозовой комбинации иАПФ и ГХТ с добавлением в дальнейшем, при необходимости, амлодипина.

Литература

1. Недогода С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ангиотензинпревращающего фермента эналаприла (ренитека, энала, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения больных гипертонической болезнью. Артериальная гипертензия 2000;(1):52-5.
2. Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н., Лукина Ю.В. Выбор дженерика с точки зрения экономической целесообразности. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2008;(4):36-9.
3. Поздняков Ю.М. Фармакоэкономические аспекты применения эналаприлов различных производителей при лечении артериальной гипертонии 1-2 степени (ВОЗ/МОАГ, 99). Южно-российский медицинский журнал 2004;(5):19-24.
4. Воробьев П.А., Вялков А.И., Якимов О.С. и др. Фармакоэкономика в России. Первый опыт. М. 1998.
5. Кобина С.А., Семенов В.Ю. Введение в фармакоэкономику. Проблемы стандартизации в здравоохранении 1999;(1):39-48.
6. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Борисенко О.В. и др. Клинико-экономический анализ. М.: НЬЮДИАМЕД; 2008.
7. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А. и др. Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004;(4):77-82.
8. Гиляревский С.Р., Орлов В.А. Использование анализа эффективности лечения для принятия клинического решения в кардиологии. Кардиология 1997;(9):70-80.
9. Клинические испытания лекарственных средств. Под ред. В.И. Мальцева, Т.К. Ефимцевой, Ю.Б. Белоусова, В.Н. Коваленко. К.: Морион, 2002.
10. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6):3-32.
11. Рудакова А.В. Фармакоэкономические аспекты применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в клинической практике (на примере лизиноприла). Кардиология 2003;(11):86-92.
12. Недогода С.В., Чаляби Т.А., Брель У.А. и др. Возможности достижения целевого артериального давления у больных артериальной гипертензией с использованием фиксированной комбинации эналаприла малеата с гидрохлортиазидом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6):21-7.
13. Kjeldsen S.E., Jamerson K.A., Bakris G.L., et al/ Predictors of blood pressure response to intensified and fixed combination treatment of hypertension: the ACCOMPLISH study. Blood Press. 2008;17(1):7-17.
14. McDonough K.P., Weaver R.H., Viall G.D. Enalapril to lisinopril: economic impact of a voluntary angiotensin-converting enzyme-inhibitor substitution program in a staff-model health maintenance organization. Ann Pharmacother 1992;26(3):399-404.
15. Агеев Ф.Т., Дробижев М.Б., Смирнова М.Д. Свободная или фиксированная комбинация эналаприла и гидрохлортиазида в реальной амбулаторной практике: что лучше для больного артериальной гипертонией? Сравнение эффективности и приверженности лечению. Кардиология 2008;48(5):10-5.