

УДК 616.12-009.72-085:615.1:33

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ОРГАНИЧЕСКИХ НИТРАТОВ В АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

Е.В. Соляник, Е.В. Елисева, Б.И. Гельцер

Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Ключевые слова: стенокардия, органические нитраты, «затраты–эффективность», «затраты–полезность».

При определении затратной эффективности органических нитратов разных форм высвобождения определены преимущества для изосорбид-5-моонитрата обычной и пролонгированной форм – коэффициент «затраты–эффективность» составил 17,5 и 13,9 соответственно. Для обеспечения относительного благополучия пациента при использовании нитратов обычной формы высвобождения требуется 71 721,5 руб, а при использовании пролонгированных нитратов – 55 458,1 руб. Значения коэффициента «затраты–полезность» на амбулаторном этапе существенно ниже, чем при лечении стабильной стенокардии в стационаре, и составляют 26 131,8 руб. при использовании пролонгированных нитратов и 39 654,7 руб. при использовании нитратов обычной формы высвобождения (разница между коэффициентами составляет 48,3% в пользу нитратов пролонгированных форм). Для того чтобы в полной мере оценить экономические преимущества той или иной программы терапии, даже если они не различаются по своему влиянию на прогноз у данной категории пациентов, необходимо комплексное фармакоэкономическое исследование. Применение нитратов обычной формы высвобождения в терапии стабильной стенокардии не оправдывает себя не только в плане экономического преимущества, но и с позиций полезности такого лечения для пациента.

В структуре сердечно-сосудистой патологии преобладает ишемическая болезнь сердца, и особенно ее хронические формы, в частности стабильная стенокардия, требующие длительного и затратного лечения, которое далеко не всегда является эффективным. В связи с этим не вызывает сомнения необходимость разработки концепции фармакоэкономического анализа стационарного и амбулаторного лечения больных стабильной стенокардией с учетом эффективности, доступности и рациональности лекарственной терапии.

Основой базисной терапии, направленной на предупреждение и купирование приступов стенокардии по-прежнему остаются нитроглицерин, или органические нитраты. Их выраженный антиангинальный и антиишемический эффект не позволяет отказаться от использования этой группы препаратов в длительной терапии стабильной стенокардии [7, 11]. Нет доказательств того, что терапия нитратами оказывает какое-либо влияние на прогноз жизни. Однако в недавно завершившемся исследовании METRO при использовании предсказательной модели GREACE выявлено снижение риска смерти в течение 6 месяцев после инфаркта миокарда на 48% у больных стабильной стенокардией, принимавших нитроглицерин [6, 8]. Влияние данных препаратов на самочувствие больных является настолько очевидным, что вряд ли можно

отказаться от их назначения [1, 5, 9]. Достаточное многообразие лекарственных форм органических нитратов, представленных на фармацевтическом рынке, делает актуальным проведение комплексного фармакоэкономического анализа именно этой группы лекарственных средств. Ключевым моментом метода является выбор утилитарных показателей, которые в количественной форме отражают обусловленное состоянием здоровья качество жизни (КЖ). Утилитарные показатели располагаются в порядке уменьшения КЖ от полного здоровья (1) до смерти (0) [4]. В настоящее время стоимость 1 года качественной сохраненной жизни (Quality Adjusted Life Years – QALY) часто используется для экономической оценки эффективности лечения [12]. Оценка рентабельности затрат, или коэффициент «затраты–выгода» (Cost-Benefit Analysis), используется для денежного выражения дополнительных расходов. Увеличение количества лет жизни можно рассматривать как стоимость продуктивной ценности этих лет в виде зарплаты или произведенных материальных благ или в виде налогов, полученных государством от пациента. Этот коэффициент является самым сложным для анализа ввиду крайней неоднородности групп наблюдения [10]. Тем не менее в США и большинстве развитых стран он достаточно давно применяется для определения выгоды от производимых вмешательств, и без получения данных этого анализа программы лечения каждого конкретного заболевания в большинстве случаев не рассматриваются. Считается, что стоимость лечения менее \$20 000/QALY является экономически эффективной, от \$20 000/QALY до \$40 000/QALY – приемлемой (именно такую стоимость имеют большинство методов лечения), от \$40 000/QALY до \$60 000/QALY – пограничной, а стоимость более \$60 000/QALY – чрезмерной. Стоимость лечения более \$100 000/QALY считается неприемлемой [3, 4].

Подобных исследований в нашей стране крайне мало. Финансовые преимущества не учитываются в составлении стандартов терапии, в частности стабильной стенокардии, что увеличивает расходы государства, страховых компаний и самих пациентов. Комплексный фармакоэкономический анализ позволяет выявить наиболее эффективные в плане экономических преимуществ программы лечения и использовать его результаты для оптимизации медикаментозного вмешательства. Среди антиангинальных препаратов, относящихся к органическим нитратам, в лечении стенокардии используются изосорбид динитраты

(ИСДН) и изосорбида-5-мононитраты (ИСМН) разных форм высвобождения, при этом как те, так и другие включены в региональные и общероссийские стандарты терапии стабильной стенокардии [2]. Настоящее исследование было проведено для определения программы антиангинальной терапии с использованием органических нитратов, обладающей высокой эффективностью и полезностью при наименьших затратах на лечение.

Анализ «затраты–эффективность»

Для определения экономической целесообразности разных программ лечения, обладающих сопоставимой клинической эффективностью, наиболее перспективным является расчет показателя «затраты–эффективность» (Cost-Effectiveness Analysis). Проведено простое открытое проспективное исследование в параллельных группах с рандомизацией по виду антиангинальной терапии. Было выделено две группы лиц с верифицированной стабильной стенокардией II–IV функционального класса; в 1-й группе (130 человек) пациенты в качестве антиангинального средства получали органические нитраты пролонгированной формы, во 2-й группе (129 человек) использовались органические нитраты обычной формы высвобождения. Группы были сопоставимы по клинико-демографическим параметрам. В качестве критерия эффективности определены суррогатные точки – разница между средним количеством приступов стенокардии до начала лечения и через 30 дней после приема препарата при условии поддержания больным более или менее одинакового уровня физической активности. Этот показатель определяли на этапе наиболее активной антиангинальной терапии в стационаре. Расчет проводился по формуле:

$$K_{\text{eff}} = P \times 30 / (N_2 - N_1),$$

где K_{eff} – коэффициент «затраты–эффективность», P – затраты на суточную дозу препарата ($P \times 30$ – стоимость курсового лечения), N_1 и N_2 – количество приступов стенокардии в неделю до и после лечения.

Анализ полученных данных показал, что наименьший коэффициент «затраты–эффективность» у ИСДН обычной формы, но при этом он обладал и минимальной клинической эффективностью. Разница между количеством приступов стенокардии до и после лечения оказалась недостоверной. Следовательно, для достижения клинически значимого результата необходимы либо большие дозы препарата, либо увеличение срока лечения. Следует учитывать и длительность антиангинального эффекта этих нитратов: она составляет в среднем 4 часа и требует, как минимум, четырехкратного приема в течение суток, что отрицательно сказывается на соблюдении назначенного режима и снижает комплаентность. ИСДН пролонгированной формы и ИСМН обычной формы высвобождения отличаются наиболее высокими

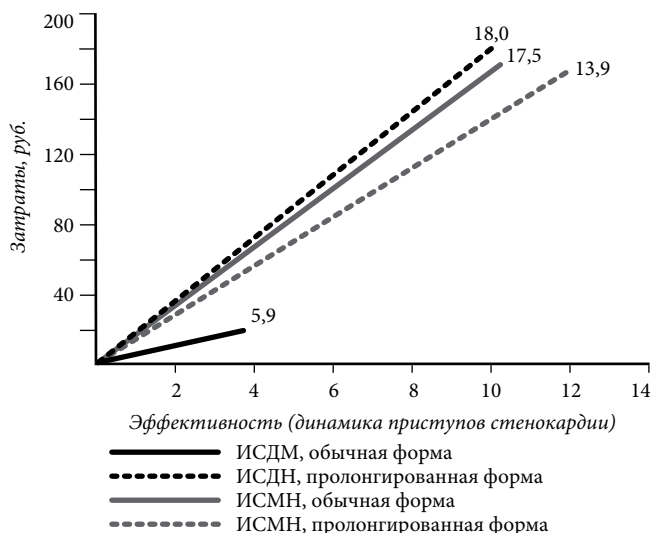


Рис. 1. Коэффициент «затраты–эффективность» при лечении различными формами ИСДН и ИСМН.

затратными коэффициентами при условии получения заданной антиангинальной эффективности, однако здесь более высокую позицию занимает ИСМН обычной формы, его коэффициент «затраты–эффективность» составил 17,5, что на 0,5 меньше, чем при применении ИСДН пролонгированной формы (рис. 1).

В последнее время большой популярностью пользуются пролонгированные ИСМН, которые обладают рядом преимуществ: быстрым и полным всасыванием после приема, отсутствием «эффекта первого прохождения» (first-pass effect), наличием только одного активного вещества, четкой корреляцией между дозой, концентрацией в крови и фармакологическим эффектом. Эти нитраты оказались самыми высокоэкономичными в лечении стабильной стенокардии. Коэффициент «затраты–эффективность» для них составил 13,9 при соответствующей клинической эффективности. Количество приступов стенокардии за исследуемый период в этой группе уменьшилось на 12,3%, что является наибольшим в целом по выборке. Экономичность применения исследованных нами ИСМН пролонгированной формы имеет одинаковые положительные тенденции как при анализе минимизации затрат, так и при анализе «затраты–эффективность». Это связано с высокой клинической эффективностью, хорошей переносимостью, а также сравнительно небольшой стоимостью этих препаратов.

Качество жизни

Изучение структуры расходов при том или ином варианте медикаментозного вмешательства на разных этапах лечения позволяет оценить более или менее затратный тип терапии, не учитывая при этом его эффективность и полезность для пациента и общества. Для устранения этого противоречия необходимо рассматривать не только количественную составляющую, определяемую как совокупность прямых и косвенных

Таблица
Качество жизни на разных этапах нитратной антиангинальной терапии

Группа	Показатель КЖ, баллы (ср. арифметическая)			
	в начале терапии	после выписки	через 1 мес. после выписки	через 3 мес. после выписки
1-я (n=130)	3,5	6,9	6,5	7,4
2-я (n=129)	3,3	6,8	6,0	6,1

затрат при том или ином виде терапии, но и качественный показатель, выраженный в QALY. В случае, когда значимой разницы между выживаемостью в результате двух различных видов медикаментозного вмешательства нет, основой адекватной оценки QALY будет компонент, оценивающий КЖ. Значения QALY лежат в диапазоне от 0 до 1, поэтому полезность любого состояния, отличного от состояния здоровья, всегда будет меньше единицы.

Определяя показатель КЖ по визуально-аналоговой шкале, пациент имеет возможность оценить свое состояние от наихудшего до наилучшего, какое он может себе представить, выраженное в числовом значении. Полезность в этом случае определяется как соотношение 1,0 и показателя КЖ [4]. Помимо обследования, предусмотренного стандартами диагностики стабильной стенокардии, проводилось анкетирование с использованием психометрической визуально-аналоговой шкалы для оценки КЖ, связанного со здоровьем с целью определения полезности терапии в начале курса, по окончании стационарного этапа и при амбулаторно-поликлиническом лечении через 1 и 3 мес. (табл.).

Используя полученные данные о стоимости разных видов терапии и значения показателя КЖ, определили коэффициент «затраты–полезность» (Cost-Utility Analysis) для каждого вида медикаментозного вмешательства на разных этапах лечения. Поскольку продолжительность такого лечения даже гипотетически сложно установить, использовали показатели КЖ, определенные непосредственно после выписки из стационара и через 3 месяца лечения: в первом случае – для определения соотношения затрат и полезности на стационарном этапе, во втором – на амбулаторном этапе, для 1 года QALY (рис. 2).

Коэффициент «затраты – полезность» (CUA) рассчитывался по формуле:

$$CUA=P/U,$$

где P – стоимость лечения, включающая прямые и косвенные затраты; U – полезность определенного вмешательства, выраженная стандартизированным показателем, помноженным на определенное количество QALY.

Коэффициент рассчитывали на этапе стационарного и амбулаторно-поликлинического наблюдения

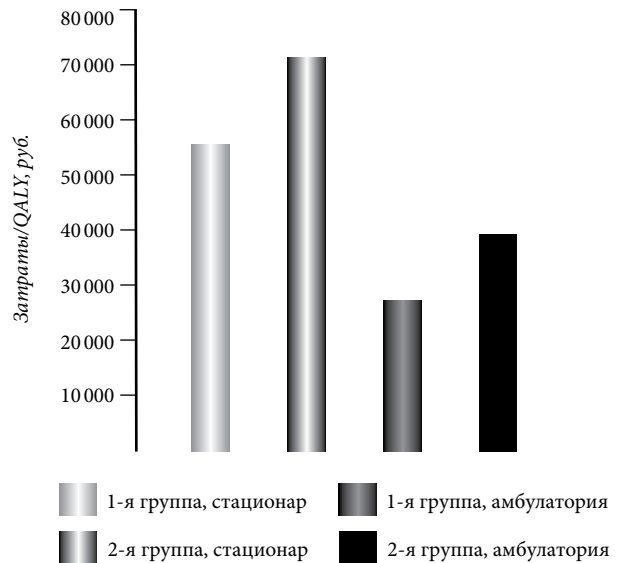


Рис. 2. Коэффициент «затраты–полезность» при использовании разных групп органических нитратов на стационарном и амбулаторном этапах лечения.

и лечения в двух исследуемых группах, получавших разные виды нитратов. Использовали также анализ приращения затрат на единицу полезности (CUA_{incr}) в зависимости от вида антиангинальной терапии. Расчет проводили по формуле:

$$CUA_{incr}=(PC_1+IC_1)/U_{t1}-U_{t2},$$

где PC_1 и IC_1 – прямые и косвенные затраты в разные временные промежутки, U_{t1} и U_{t2} – полезность на первом и втором этапах исследования. Затраты и результаты были сопоставимы по времени, поэтому необходимости в дисконтировании не было.

Между затратами и утилитарностью при лечении в стационаре установлена умеренная, а на амбулаторно-поликлиническом этапе – сильная взаимосвязь: коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил 0,40 и 0,75 соответственно. Таким образом, нельзя однозначно сказать, что чем больше расходов несет лечебно-профилактическое учреждение, тем полезнее для пациента проводимая терапия. В то же время при амбулаторном лечении стабильной стенокардии расходы более оправданы, поскольку между ними и полезностью для пациента существует тесная взаимосвязь.

Определенные преимущества зарегистрированы при использовании в программах терапии органических нитратов пролонгированной формы. Для обеспечения относительного благополучия пациента при использовании обычных форм нитратов требовалось 71 721,5 руб., а при использовании нитратов пролонгированной формы – 55 458,1 руб. Коэффициент «затраты–полезность» к концу стационарного лечения во 2-й группе, где пациенты получали органические нитраты обычной формы высвобождения, был на 21,3% выше, чем в 1-й группе. Такие же различия регистрировались и на этапе амбулаторного лечения.

В этом случае разница значений коэффициента между группами составляла 48,3% в пользу программы терапии, включающей пролонгированные нитраты. Значения коэффициента «затраты–полезность» на амбулаторном этапе были существенно ниже таковых при стационарном режиме и составляли 26 131,8 руб. при использовании пролонгированных нитратов и 39 654,7 руб. – при лечении нитратами обычной формы высвобождения (рис. 2). Различия регистрировались в обеих группах. При этом в 1-й группе показатель затрат, соотнесенных с утилитарностью, снизился более чем в два раза, а во 2-й группе разница значений составила 80,1%.

Это в большей степени обусловлено тем, что на амбулаторно-поликлиническом этапе существенная часть затрат на лечение приходится на долю самих пациентов, тогда как в условиях стационара практически все расходы несет лечебно-профилактическое учреждение. Если учитывать факт, что органические нитраты обычной формы высвобождения стоят меньше, то такие различия выглядят еще более существенными. Расчет приращения затрат на единицу утилитарности показал, что при использовании в лечении стабильной стенокардии органических нитратов пролонгированной формы необходимо дополнительно потратить 36 970 руб. Оценить размер дополнительных затрат во 2-й группе не представлялось возможным, поскольку прироста показателя полезности в данном случае не отмечено. Следовательно, какими бы ни были расходы на лечение при включении в программу терапии органических нитратов обычного высвобождения, они фактически являются бесполезными. При неравнозначности затрат, приходящихся на долю государства и пациентов на стационарном и амбулаторном этапах лечения, нельзя с уверенностью сказать, что если пациент продолжает лечение, то расходы снижаются.

Заключение

Для того чтобы в полной мере оценить экономические преимущества той или иной программы терапии, даже если они не различаются по своему влиянию на прогноз у данной категории пациентов, необходимо комплексное фармакоэкономическое исследование.

Каждый вид анализа отражает тот или иной аспект экономической целесообразности определенного вида медикаментозного вмешательства, но не позволяет соотнести финансовые приоритеты с необходимостью этих затрат и их полезностью для пациента. Как показало наше исследование, назначение органических нитратов пролонгированной формы является обоснованным в плане клинической эффективности и экономической целесообразности, а применение нитратов обычной формы в терапии стабильной стенокардии не оправдывает себя не только в плане экономического преимущества, но и с позиций полезности такого лечения для пациента.

References

1. Aronov D.M., Lupanov V.P. The nitrates usege in coronary heart disease, *Kardiologija*. 2006. No. 1. P. 83–85.
2. Karpov Ju.A. Treatment of patients with stable stenocardia: the issue of the new recommendations GFCF, *RMZh*. 2008. Vol. 16, No. 21. P. 1379–1384.
3. Koncevaja A.V., Kalinina A.M., Spivak E.Ju. The influence of learning in the School of Health for patients with coronary heart disease on the cost structure for medical treatment (ABC-and VEN-analysis), *Racionalnaja farmakoterapija v kardiologii*. 2008. no. 3. P. 59–64.
4. Jagudina R.I., Kulikov A.Ju., Litvinenko M.M. QALY: history, methodology and future methods, *Farmakojekonomika*. 2010. No. 1. P. 11–14.
5. Abrams J. How to use nitrates // *Cardiovasc. Drug Ther.* 2002. Vol.16, No. 6. P. 511–514.
6. ASC Risk Model // URL: <http://www.outcomes-umassmed.org/grase/asrisk/asc/risk/content> (date 21.04.2011).
7. Cori T., Stolfo Di.G., Sicuro S. et al. Nitroglycerine protects the endothelium from ischemia and reperfusion: human mechanistic insight, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2007. Vol. 64. P. 145–150.
8. Iyenar S.S., Rosano G.M. Effect of antianginal drugs in stable angina on predicted mortality risk after surviving a myocardial infraction: a preliminary study (METRO), *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. 2009. Vol. 9 (5). P. 293–297.
9. Jansen R., Cleophas T.J., Zwindermann A.H. et al. Chronic nitrate therapy in patients with angina and comorbidity, *Am. J. Ther.* 2006. Vol. 13, No. 3. P. 188–191.
10. Laher M., Vaughan A., Griffith C. et al. Cost-effective benefit and health economic of cardiac rehabilitation in elderly subject, *Abstracts EuroPrevent congress*. Madrid (Spain). 2007. P. 103.
11. Thomas G.R., Di Fabio M., Cori T. et al. Once daily therapy isosorbide-5-mononitrates causes endothelial dysfunction in humans: evidence of a free-radical-mediated mechanism, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 49. P. 1289–1295.
12. Weinstein M.C., Torrance G., McGuire A. et al. QALY: the basics, *Value and health*. 2009. Vol. 12. P. 5–9.

Поступила в редакцию 01.07.2011.

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF ORGANIC NITRATES IN ANTIANGINAL THERAPY OF STABLE ANGINA

E.V. Solyanik, E.V. Eliseeva, B.I. Geltser

Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russian Federation)

Summary – At determining cost efficiency of organic nitrates of various release forms, the authors have found the advantages for isosorbide-5-mononitrate of ordinary and prolonged forms: «cost-efficiency» coefficient was equal to 17.5 and 13.9, respectively. To ensure patient's relative well-being when using nitrates of ordinary release form, it costs 71,721.5 rubles; application of prolonged ni-trates requires 55,458.1 rubles. The «cost-utility» coefficient at outpatient stage is considerably lower than during treatment of stable angina in in-patient clinic and is 26,131.8 rubles with prolonged ni-trates and 39,654.7 rubles with nitrates of ordinary release form (difference in coefficients is 48.3 % in favour of nitrates of prolonged forms). To evaluate the economic advantages of one or another therapy program to the full extent, even if they do not have differences by their impact on prognosis at this category of patients, it is required to carry out complex pharmacoeconomic analysis. Applying of ni-trates of ordinary release form does not work well not merely in terms of economic advantage, but also from positions of utility of such treatments for the patient.

Key words: angina, organic nitrates, cost-efficiency, cost-utility.