

УДК 616. 127-005.8

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕЧЕНИЯ РАЗНЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СХЕМАМИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ Q-ИНФАРКТ МИОКАРДА

Гафурова Р.М., Исламова У.А., Абдуллаев А.А.

ГОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия», Махачкала,
e-mail: dgma@list.ru

По результатам исследования установлено, что наибольшей эффективностью в профилактике суммарного критерия, включающего смерть, нестабильную стенокардию и повторный инфаркт миокарда в постинфарктном периоде, обладает комбинация рамиприла, карведилола и триметазидина. Проведен фармакоэкономический анализ «затраты-эффективность». Высокие прямые затраты на медикаменты не всегда определяют отсутствие предпочтений для их выбора в состав комбинационной терапии пациентов.

Ключевые слова: карведилол, метопролол, постинфарктный период, рамиприл, триметазидин, фармакоэкономический анализ, эналаприл

COMPARATIVE FARMACOECONOMIC ANALYSIS OF THE TREATMENT DIFFERENT MEDICINAL SCHEME PATIENT, AFTER Q-VAVE MYOCARDIAL INFARCTION

Gafurova R.M., Islamova U.A., Abdullaev A.A.

GOU VPO «Dagestan State Medical Academy», Makhachkala, e-mail: dgma@list.ru

On result of the study is installed by that most efficiency in preventive maintenance total criterion, including death, unstable angina pectoris and the repeated myocardial infarction in after myocardial infarction period, possesses the combination a ramipril, carvedilol and trimetazidin. Farmacoeconomic analysis «expenses-efficiency» is organized. The High direct expenses on medication not always define the absence of the preferences for their choice in composition combinational therapy patient.

Keywords: carvedilol, metoprolol, after myocardial infarction period, ramipril, trimetazidin, farmacoeconomic analysis, enalapril

Лечение пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда, несмотря на достижения медикаментозной терапии в последние годы, все еще остается актуальной задачей кардиологии. Включение новых препаратов в традиционные схемы лечения в постинфарктном периоде (по одному из препаратов группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, β-адреноблокаторов, статинов и антиагрегантов) требует проведения новых научных исследований для определения их эффективности и безопасности [1, 6]. Необходимо проведение фармакоэкономических исследований для изучения экономической целесообразности использования этих препаратов [4]. Это оправдано ограниченностью финансирования лечебных учреждений и, в большинстве случаев, материальных ресурсов у самого больного. Для разрешения данной проблемы в сложившейся ситуации требуется учитывать не только клиническую эффективность и безопасность того или иного препарата, но также и его экономический эффект на пациента и на здравоохранение [3, 8].

Цель исследования – сравнить результаты фармакоэкономического анализа при лечении разными лекарственными схемами (эналаприл + метопролол и рамиприл + карведилол + триметазидин) в сочетании со стандартным лечением в постинфарктном периоде.

Материал и методы исследования

Исследование было рандомизированным открытым проспективным, выполненным в 2003–2010 гг. Проведение его основано на Хельсинкской декларации 1964 года, пересмотренной в 2000 году, а также на руководстве GCP «Good Clinical Practices» для исследований, проводимых в Европейском Сообществе.

Критерии включения пациентов в исследование: верифицированный первичный Q-ИМ 18-21-дневной давности; информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании. **Критерии исключения из исследования:** повторный и не-Q-ИМ; фракция выброса ЛЖ < 40%, сопутствующая хроническая обструктивная болезнь легких и тяжелые болезни, способные повлиять на выживаемость; нарушения внутрижелудочковой проводимости сердца и фибрилляция предсердий; клапанные пороки сердца; частота сердечных сокращений в покое более 100 в 1 мин, возраст ≥ 75 лет; участие в любом другом исследовании. **Критерии преждевременного выбытия пациентов из исследования:** появление побочных действий лекарственных препаратов; отказ от продолжения участия в исследовании; несоблюдение протокола исследования (режима приема лекарственных препаратов).

При наличии критериев включения пациенты с Q-ИМ методом случайных чисел были рандомизированы в две группы, сопоставимые по полу, возрасту, уровню АД, индексу курьельщика, ИМТ, сопутствующим заболеваниям ($p > 0,05$). При этом принималось такое правило: числа от 1 до 33 соответствовали контрольной группе, от 34 до 66 – 1-й группе и от 67 до 99 – 2-й группе. Для включения в исследование всех пациентов это же правило повторяли еще три раза.

На начальном этапе (визит 1) в исследование было включено 209 больных, перенесших Q-ИМ. В повтор-

ном обследовании через 6 мес. (визит 2) приняли участие 99 пациентов 1-й и 103 – 2-й групп наблюдения. Посещение клиники прекратили семь (3,3%) пациентов. Во время второго визита оценивали выраженность и характер субъективной симптоматики, проводили общеклиническое обследование, включавшее измерение роста и массы тела, расчет индекса массы тела и другие исследования по намеченному плану.

В 1-й группе ($n = 103$) применялась стандартная терапия, включавшая ацетилсалициловую кислоту, симвастатин (вазилип; KRKA, Словения), эналаприл (эднит; Gedeon Richter, Венгрия), метопролол (эгилок; Egis, Венгрия) и по показаниям – другие средства. Во 2-й группе ($n = 106$) назначали препараты ОАО фармацевтической компании Egis (Венгрия): рамиприл (хартил) и карведилол (таллитон) в сочетании с триметазидином (предуктал MB; Servier, Франция). Препараты назначались в стартовой дозировке (эналаприл в дозе по 2,5 мг дважды в сутки, метопролол – по 25 мг дважды в сутки, рамиприл – 2,5 мг, карведилол – 6,25 мг, триметазидин – по 35 мг дважды в сутки) с последующим титрованием доз при отсутствии целевых значений АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) или частоты сердечных сокращений в покое (50–60 в 1 мин). Целевая доза эналаприла соответствовала 10 мг, метопролола – 50 мг, рамиприла – 5 мг, карведилола – 25 мг и триметазидина – 70 мг (в сутки). Испытуемое лечение в обеих группах вмешательства проводили в течение 6 мес. после выписки из стационара.

При исходном и повторном визитах всем пациентам проводили оценку результатов общеврачебного и лабораторных методов исследования (клинические анализы крови и мочи, общий холестерин, глюкоза и др.). В течение всего периода наблюдения регистрировали конечные точки: смерть, повторный ИМ, нестабильная стенокардия и суммарный критерий – сумму всех этих событий, для чего ежеквартально собирали сведения из амбулаторных карт пациентов в городских и районных поликлиниках.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США). Количественные параметрические данные представлены через среднюю величину и стандартную ошибку среднего ($M \pm m$). Для всех показателей, измеряемых по номинальной или ранговой шкале, оценивали соответствующие частоты выявления различных градаций в процентах. При проведении параметрического анализа исходных данных использовали парный и непарный t -критерий Стьюдента. Для оценки динамики показателей на фоне лечения использовали парный непараметрический метод анализа по Уилкоксоу. Межгрупповые сравнения проводили с использованием непараметрического U -критерия Манна-Уитни. Критическим считали уровень значимости $p = 0,05$.

Анализ первичной эффективности был основан на изменении суммарного критерия – суммы всех осложнений постинфарктного периода (смерть, повторный ИМ, нестабильная стенокардия) в конце лечения (табл. 1).

Фармакоэкономический анализ проводили методом «затраты-эффективность» [7, 9]. Используя результаты исследования, рассчитали затраты на лечение 209 пациентов в течение 180 дней. При расчете прямых медицинских затрат учитывали стоимость основной испытуемой терапии (предуктал MB, хартил, таллитон, эднит, эгилок) без учета препаратов, входящих в состав стандартной терапии. Для этого исполь-

зовали средние розничные цены в аптеках г. Москвы, опубликованные на сайте www.AptekaMos.ru по состоянию на май 2011 г. С учетом различных схем лечения за единицу лекарственного препарата при проведении фармакоэкономических расчетов была принята одна таблетка каждого из них, входящего в испытуемые схемы. Расчет ее стоимости проводили по формуле:

$$C = C_{\text{уп}} / n,$$

где C – стоимость одной таблетки; $C_{\text{уп}}$ – стоимость упаковки препарата (руб.); n – количество таблеток в упаковке (штук).

Прямые немедицинские затраты, стоимость лабораторных и инструментальных исследований не учитывались вследствие идентичности таковых для всех пациентов. Соотношение затраты/эффективность рассчитывали по формуле:

$$CER = DC/EF,$$

где CER – соотношение «затраты/эффективность» (выявляет затраты, необходимые на единицу эффективности, на один процент суммарного критерия); DC – прямые медицинские затраты; E – эффективность лечения (относительное число суммарного критерия – %). Данный анализ позволил определить, насколько затраты на тот или иной препарат соответствовали его эффективности.

На заключительном этапе анализа затрат определяли экономическую выгоду при использовании анализируемых сочетаний препаратов. С целью наглядного представления результатов рассчитывали «упущенные возможности» при лечении более затратным ЛС (Q) по формулам:

$$\Delta C = C_{\text{high}} - C_{\text{low}}; Q = \Delta C / C_{\text{low}},$$

где ΔC – экономия денежных средств при применении менее затратного препарата (руб.); Q – упущенные возможности; C_{high} – затраты на лечение более затратным препаратом (руб.); C_{low} – затраты на лечение менее затратным препаратом (руб.).

Результаты исследования и их обсуждение

Обе исследуемые схемы сочетания препаратов оказывали незначительный эффект в изменении анализируемой конечной точки исследования (суммарный критерий). В то же время схема рамиприл + карведилол + триметазидин имела некоторое преимущество в этом. 6-месячный постинфарктный период у пациентов 1-й группы (табл. 1) характеризовался частотой суммарного критерия, равной – 11,7%. Следовательно, за все время наблюдения они либо перенесли повторный ИМ, либо – НС или умерли. Без учета случаев неблагоприятного течения заболевания, которое проявилось в остром и подостром периодах Q -ИМ, за 6 мес. постинфарктного периода конечной суммарной точки достиг каждый десятый пациент этой группы.

В то же время у пациентов 2-й группы, получавших рамиприл, карведилол и триметазидин, после выписки из стационара частота достижения суммарной конечной точки не превышала 5,7%, т.е., в два раза меньше, чем в 1-й группе ($p < 0,05$).

Таблица 1
Суммарный критерий и его составляющие
через 6 мес. у пациентов, перенесших
ИМ, n (%)

Конечная точка	Группы наблюдения		Всего, $n = 209$
	1-я, $n = 103$	2-я, $n = 106$	
Повторный ИМ	5 (4,7)	2 (1,9)	7 (3,3)
Нестабильная стенокардия	4 (3,9)	2 (1,9)	6 (2,9)
Смерть	3 (2,8)	2 (1,9)	5 (2,4)
Суммарный критерий	12 (11,7)	6 (5,7)*	18 (8,6)

Примечание: межгрупповые сравнения – по критерию Манна-Уитни, * – изменения статистически значимы ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии рамиприла, карведилола и триметазидина на функциональные расстройства и повреждения ишемического происхождения у пациентов, перенесших Q-ИМ. Оказывая отчетливое антиишемическое действие, снижая потребность миокарда в кислороде, и, вероятно, устраняя эндотелиальную дисфункцию и восстанавливая потенциал оксида азота и других вазодилатирующих субстанций, эти лекарственные средства существенно снижают риск возникновения повторных нарушений коронарного кровотока и связанных с ними летальных исходов заболевания, в том числе внезапной сердечной смерти. Эффективность рамиприла и карведилола у пациентов, перенесших Q-ИМ, связана с их влиянием на процесс постинфарктного ремоделирования ЛЖ и прогрессирование хронической сердечной недостаточности [1].

Переносимость обеих схем лечения у всех пациентов была хорошей, различий по ней в группах выявлено не было. Побочные эффекты препаратов и НЯ за 6 мес. лечения не отмечены. В то же время в исследовании было показано, что существуют статистически значимые различия между двумя схемами лечения во влиянии на показатели метаболизма. Карведилол, рамиприл и триметазидин в отличие от метопролола и эналаприла снижали содержание глюкозы в крови, уровень мочевой кислоты, улучшали показатели липидного спектра. Таким образом, лечение во 2-й группе оказывало значительно более благоприятный эффект на показатели метаболизма. Аналогичные данные получены и другими исследователями, сравнившими эффективность и безопасность лечения карведилолом и метопрололом у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением [5].

Средняя стоимость лечения одного пациента в 1-й группе обошлась в 1584 руб., во 2-й – 13 574 руб. Экономическая выгода при использовании эналаприла и метопролола у 100 пациентов, перенесших Q-ИМ, составила: $13\,574 - 1584 = 9083$ руб. Расчет «упущенных возможностей»: $9083/1584 \cdot 100 = 573\%$. Тем самым показано, что переход в лечении пациентов в постинфарктном периоде от комбинации препаратов во 2-й группе к таковой в 1-й группе позволит дополнительно пролечить почти в шесть раз больше пациентов.

В качестве основного фармакоэкономического показателя нами был рассчитан коэффициент «затраты-эффективность», показывающий, какие затраты (C) необходимы для достижения единицы эффективности (E), в данном случае – достижение профилактики одного процента осложнений, составляющих суммарный критерий. Расчет показал, что через 6 мес. лечения во 2-й группе стоимость дополнительного снижения суммарного критерия на 1% составила для одного пациента 14 970 руб. Выявлено, что соотношение «затраты-эффективность» для 1-й группы оказалось значительно меньше по сравнению со 2-й группой (табл. 2).

Не исключено также, что мы недооценили истинные затраты при лечении в 1-й группе, большие которой по сравнению со 2-й группой чаще имели стенокардию и ишемию миокарда, аритмию. Они могут требовать дополнительного контроля состояния больного, и соответственно дополнительных затрат.

При расчете стоимости курса лечения следует принимать во внимание все затраты за определенный период времени. Нужно учитывать, что этот временной промежуток нередко весьма продолжителен и может быть гораздо больше времени непосредственного лечения (длительности приема лекарственного препарата). Такой подход обязателен при выполнении фармакоэкономических расчетов, поскольку применение какого-либо лекарственного средства может увеличить расходы непосредственно на лекарственные препараты, однако по прошествии времени дать экономии по другим статьям – уменьшение койко-дней со снижением расходов на содержание больного в стационаре, уменьшение частоты и тяжести «дорогостоящих» осложнений, снижения количества визитов пациента в поликлинику и т.п. [7]. Такое перераспределение средств может не только полностью компенсировать рост расходов на лекарственные препараты, но и экономить финансы.

Таблица 2

Сравнительные прямые медицинские затраты и эффективность при лечении пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда

Показатель	1-я группа, n = 103		2-я группа, n = 106		
	Эгилок	Эднит	Таллитон	Хартил	Предуктал МВ
	25 мг	5 мг	12,5 мг	5 мг	35 мг
Прямые медицинские затраты, руб					
Стоимость 1 таблетки, руб	1,80	2,60	12,93	7,89	20,83
Количество таблеток, штук	360	360	360	180	360
Затраты на медикаменты, руб	64 800	93 600	484 099	147 701	779 875
Затраты и эффективность (профилактика осложнений, составляющих суммарный критерий)					
C, руб	158 400		1 411 675		
E, Δ	88,3		94,3		
CER (затраты на снижение суммарного критерия на 1 %)	1 794		14 970		

Примечание: в первой строке приведены дозы таблеток для разового приема.

Необходимо помнить, что экономическая эффективность лечения в постинфарктном периоде определяется не только ценой конкретных препаратов, необходимо учитывать влияние терапии на сопутствующие заболевания и факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Возможно, что подобные свойства во 2-й группе привели к несколько большему снижению суммарного критерия в нашем непродолжительном исследовании. На данный момент мы не можем отвергнуть гипотезу, что более длительное лечение, основанное на рамиприле, карведилоле и триметазидине, приведет к более значимому снижению суммарного критерия, а стоимость лечения или коррекция метаболических нарушений, в том числе и новых случаев СД, при приеме обычных БАБ может существенно отразиться на результатах фармакоэкономической оценки лечения в постинфарктном периоде.

Заключение

Фармакоэкономический анализ результатов нашего исследования показал, что лечение в постинфарктном периоде, основанное на рамиприле, карведилоле и триметазидине на фоне стандартной терапии в отличие от эналаприла и метопролола сопровождается большими затратами на достижение эффекта по снижению суммарного критерия, но в определенной мере они компенсируются благоприятным эффектом на показатели метаболизма и другие клинические проявления ИБС. Это позволяет отдавать предпочтение схеме сочетания лекарственных препаратов рамиприл + карведилол + триметазидин в постинфарктном периоде.

Список литературы

1. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Погосова Г.В. Постстационарный этап реабилитации больных ишемической болезнью сердца // Сердце. – 2005. – №2. – С. 103–107.

2. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи) / П.А. Воробьев, М.В. Авксентьева, А.С. Юрьев, М.В. Сура. – М.: Ньюдиамед, 2004. – 404 с.

3. Оценка соотношения цены и эффективности лечения кардиологических больных (по материалам XIX и XX конгрессов Европейского общества кардиологов) / А.И. Мартынов, С.Р. Гиляревский, О.Д. Остроумова, В.И. Мамаев, Э.В. Аранович, М.В. Нестерова // Кардиология. – 2001. – №4. – С. 63–67.

4. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. от имени рабочей группы исследования КАМЕЛИЯ. Исследование КАМЕЛИЯ: сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – №5. – С. 34–38.

5. Исследование КАМЕЛИЯ: сравнение метаболических эффектов карведилола и метопролола у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением / С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, Е.В. Шилова, А.Д. Деев, С.А. Шальнова, Р.Г. Оганов от имени рабочей группы исследования КАМЕЛИЯ // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – №2(5). – С. 33–38.

6. Чазов Е.И. Пути снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний // Терапевтический архив. – 2008. – №8. – С. 11–16.

7. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) / под ред. проф. П.А.Воробьева. – М.: Нью-диамед, 2000 – 80 с.

8. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Фармакоэкономика: общие сведения, методы исследования // Новая аптека. – 2007. – №9. – С. 73–78.

9. Ontague-Parra S. Principal components of conducting and reporting a cost-effectiveness Analysis // Cardiology management. – 2008. – №1. – С. 15–16.

Рецензенты:

Ахмедханов С.Ш., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ГОУ ВПО «ДГМА МЗ СР РФ», г. Махачкала;

Минкайлов К.О., д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии ГОУ ВПО «ДГМА МЗ СР РФ», г. Махачкала.

Работа поступила в редакцию 25.07.2011.