ВЫБОР ПРЕПАРАТА АМЛОДИПИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ

С.Ю. Марцевич^{1,2}, Н.А. Дмитриева^{1*}, А.Д. Деев¹, Ю.В. Лукина¹, Л.А. Соколова³, В.В. Якусевич⁴

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский переулок, 10

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Санкт-Петербургская Государственная Медицинская Академия. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

⁴ Ярославская государственная медицинская академия. 150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Выбор препарата амлодипина при лечении артериальной гипертензии с точки зрения экономической целесообразности

С.Ю. Марцевич^{1,2}, Н.А. Дмитриева^{1*}, А.Д. Деев¹, Ю.В. Лукина¹, Л.А. Соколова³, В.В. Якусевич⁴

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский переулок, 10

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Санкт-Петербургская Государственная Медицинская Академия. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

⁴ Ярославская государственная медицинская академия. 150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Цель. Сравнить экономическую эффективность антигипертензивной терапии, основанной на дженерическом и оригинальном препаратах амлодипина, у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 1-2 степени в исследовании НОРСТ.

Материал и методы. В исследование НОРСТ были включены 60 пациентов с АГ 1-2 степени. Пациенты после отмычного периода были рандомизированы в группу приема дженерического (группа 1) или оригинального (группа 2) амлодипина в начальной дозе 5 мг. При недостаточном эффекте доза амлодипина увеличивалась до 10 мг, а затем последовательно добавлялись лизиноприл 10 мг и гидрохлортиазид 12,5 мг. Общая длительность лечения составляла 10 нед (70 дней). Критерием эффективности терапии являлось достижение целевого уровня артериального давления (АД) (<140/90 мм рт.ст.). После индивидуального анализа достижения пациентами целевого уровня АД был проведен анализ эффективности затрат лечения всех больных.

Результаты. Целевого уровня АД удалось достичь у 25 (89%) пациентов группы 1 и у 27 (96%) пациентов группы 2. Общие прямые затраты за 10 нед в группе 1 составили 21 206 руб, а в группе 2 — 80 073 рубля. Коэффициент стоимость-эффективность (CER) для группы 1 составил: CER=21 206/0,89=23 827 рублей. Для группы 2 CER=80 073/0,96=83 409 руб. Затраты на достижение целевого АД у 1 пациента группы 1 оказались в 3,5 раза ниже таковых в группе 2.

Заключение. Применение дженерического амлодипина (Стамло М) дает возможность привлечения в лечебный процесс большего количества пациентов с АГ за счет снижения стоимости лечения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, амлодипин, дженерический препарат, фармакоэкономический анализ.

РФК 2011;7(1):37-41

The choice of the drug amlodipine for the hypertension treatment from the standpoint of economic feasibility

S.Yu. Martsevich^{1,2}, N.A. Dmitrieva^{1*}, A.D. Deev¹, Yu.V. Lukina¹, L.A. Sokolova³, V.V. Yakusevich⁴

¹State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia.

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

³St. Petersburg State Medical Academy. Piskarevskiy pr., St. Petersburg, 195067 Russia

⁴Yaroslavl State Medical Academy. Revolyutsionnaya ul. 5, Yaroslavl, 150000 Russia

Aim. To compare the cost-effectiveness of antihypertensive therapy based on a generic and original drugs of amlodipine in patients with arterial hypertension (HT) degree 1-2 in NORST study.

Material and methods. Patients (n=60) with HT degree 1-2 were involved in NORST study. After wash-out period they were randomized to receive generic (Group 1) or original (Group 2) amlodipine in the initial dose of 5 mg daily. In case of insufficient antihypertensive effect dose of amlodipine was increased to 10 mg per day and then successively lisinopril 10 mg daily and hydrochlorothiazide 12.5 mg one time per day were added. The total duration of treatment was 10 weeks (70 days). Achieving target blood pressure (BP) (<140/90 mm Hg) was the criterion of the effectiveness of therapy. Cost-effectiveness analysis of treatments in all patients was performed after individual analysis of the target BP achieving.

Results. The target BP level was achieved in 25 (89%) patients of Group 1 and in 27 (96%) patients of Group 2. Total direct costs over 10 weeks amounted to 21 206 rubles in group 1, and 80 073 rubles in group 2. The cost-effectiveness ratio (CER) for group 1 was: CER=21 206/0.89=23 827 rubles. For Group 2, CER=80 073/0.96=83 409 rubles. Costs for achieving target BP in 1 patient of Group 1 were 3.5 times lower than these in group 2.

Conclusion. The use of generic amlodipine (Stamlo M) has opportunity to draw in the healing process more hypertensive patients due to reducing the cost of treatment.

Key words: arterial hypertension, amlodipine, generic drug, pharmacoeconomic analysis.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(1):37-41

*Автор, ответственный за переписку (corresponding author): ndmitrieva@gnicpm.ru

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ, профессор кафедры доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Дмитриева Надежда Анатольевна — к.м.н., н. с. того же отдела

Деев Александр Дмитриевич — к.ф.-м.н., заведующий лабораторией биостатистики ГНИЦ ПМ

Лукина Юлия Владимировна — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ, ассистент кафедры доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Соколова Людмила Андреевна — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии СПб ГМА

Якусевич Владимир Валентинович — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии Ярославской государственной медицинской академии

Общепризнано ведущее значение артериальной гипертензии (АГ) как одной из основных причин сердечно-сосудистых осложнений и ранней инвалидизации населения. По данным экспертов ВОЗ число лиц с АГ в мире в 2009 году составило более 1 миллиарда человек [1]. Затраты на антигипертензивную терапию значительно увеличились за последние годы в связи со стремлением достижения более низких целевых уровней артериального давления (АД) и неуклонным повышением цен на современные антигипертензивные препараты. Терапия АГ становится одной из самых дорогостоящих в лечении сердечно-сосудистых заболеваний с учетом высокой распространенности этого заболевания. Лечение АГ, оплаченное из собственных средств, может создавать дополнительную нагрузку на семейный бюджет и влиять на приверженность лечению.

Для оптимизации схем лекарственной терапии с целью повышения эффективности расходования бюджетных средств фармакоэкономические методы анализа должны стать действенным инструментом в руках организаторов здравоохранения и клинических фармакологов. В зарубежном здравоохранении допускаются различные трактовки этого понятия эффективности. Efficacy — эффективность в клинических испытаниях; effectiveness — эффективность в реальной жизни у пациентов; efficiency — доказанная эффективность с точки зрения оценки показателя «затраты—эффективность». Использование именно термина «efficiency» считается правильным. Существуют различные методы фармакоэкономической оценки, в частности, моделирование, анализ стоимости болезни, влияние на бюджет лечебно-профилактического учреждения новой технологии, «затраты—эффективность» и др.

Сущность анализа стоимости болезни заключается в расчете затрат, связанных с тем или иным заболеванием без соотнесения с результатами лечения. Данный метод представляет собой базисную экономическую оценку заболевания, необходимую для принятия решений по распределению ресурсов в здравоохранении. Основное преимущество такого анализа в том, что он дает полезную информацию о характере затрат (может включать стоимость заболеваний на амбулаторном, стационарном, реабилитационном и других этапах), помогает сфокусировать последующие экономические исследования на наиболее дорогостоящих показателях. Данный анализ позволяет перейти от общей (совокупной) оценки стоимости болезни к различным ее составляющим (например, по отдельным видам расходов, тяжести заболевания, полу, возрасту пациента и пр.). При этом можно рассчитать затраты на отдельного больного; средние по конкретному заболеванию для данного ЛПУ, разных ЛПУ города, региона и т.д.

Затраты могут быть прямыми и косвенными. Первые непосредственно связаны с заболеванием или вме-

шательством. Это затраты на лекарства, проведение диагностических исследований, врачебных манипуляций, прочих лечебных процедур, питание и т.д. Ко вторым относятся расходы, связанные со снижением или утратой трудоспособности пациентов и/или лиц, осуществляющих уход за ними (оплата больничного листа, материальные издержки из-за снижения или утраты трудоспособности). Существуют и нематериальные затраты, базирующиеся на субъективной оценке пациента.

В настоящее время используются несколько методов экономического анализа эффективности медицинских вмешательств [2-4]:

1. анализ минимизации стоимости (cost minimization analysis);
2. анализ эффективности затрат, или стоимостный анализ эффективности (cost effectiveness analysis);
3. стоимостно-утилитарный анализ, или анализ эффективности затрат в утилитарных единицах (cost utility analysis);
4. стоимостный анализ прибыли (cost benefit analysis).

Цель нашей работы — сравнить экономическую эффективность антигипертензивной терапии, основанной на дженерическом и оригинальном препаратах амлодипина, у пациентов с АГ 1-2 степени в исследовании НОРСТ.

Материал и методы

В исследование были включены 60 пациентов с АГ 1-2 степени. Исследование проводилось в трех центрах: на базе Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, Санкт-Петербургской Государственной Медицинской академии (факультет госпитальной терапии), Ярославской Государственной Медицинской академии (кафедра клинической фармакологии курса последипломного образования).

Исследуемые препараты:

- дженерический препарат амлодипина (Стамло М, Dr.Reddy's, Индия);
- оригинальный препарат амлодипина (Норваск);
- ингибитор АПФ лизиноприл (Листрил, Dr.Reddy's, Индия);
- тиазидный диуретик гидрохлортиазид (Гипотиазид).

Пациенты после отмывочного периода были рандомизированы в группу приема дженерического (группа 1) или оригинального (группа 2) амлодипина. Длительность лечения каждым препаратом составляла 10 нед (70 дней). Контроль эффективности и коррекция дозы осуществлялись каждые 2 нед за первые 3 визита терапии после рандомизации, последний этап с возможным добавлением гидрохлортиазида 12,5 мг или без такового длился 4 нед (рис. 1).

Дизайн исследования, а также анализ клинической эффективности антигипертензивной терапии под-

Рисунок 1. Схема ступенчатой терапии в исследовании НОРСТ

робно опубликованы ранее [5]. Критерием эффективности терапии являлось достижение целевого уровня АД. Гипотензивный эффект препаратов оценивали по результатам измерения АД (изменение от базового уровня после 10-недельной терапии). Лечение считали эффективным, если регистрировалось снижение АД ниже уровня 140/90 мм рт.ст.

Данные, полученные в ходе анализа эффективности, были использованы при выполнении фармакоэкономического исследования с применением метода «затраты—эффективность».

После индивидуального анализа достижения пациентами целевого уровня АД был проведен анализ эффективности затрат лечения всех больных.

При расчете прямых медицинских затрат были учтены следующие расходы:

1. Стоимость антигипертензивной терапии (Стамло М, Норваск, Листрил и Гипотиазид).

2. Стоимость этапа лечения для достижения целевого уровня АД (амбулаторные визиты, лабораторные исследования, суточное мониторирование АД в соответствии с тарифами на медицинские услуги по программе Обязательного медицинского страхования).

Для определения затрат на лекарственные препараты использовались цены, представленные компанией «Фармэксперт» (<http://www.pharmexpert.ru>), за июль 2010 г.

За единицу стоимости лекарственного средства (ЛС) при проведении фармакоэкономических расчетов была принята стоимость 1 таблетки ЛС каждого препарата, что составляет стоимость суточной терапии каждым из этих ЛС.

Расчет стоимости 1 таблетки ЛС производился по формуле:

$C = \text{Суп} / n$, где:

C — стоимость 1 табл. ЛС;

Суп — стоимость упаковки ЛС (руб);

n — количество единиц ЛС (таблеток) в упаковке (штук).

Результаты

Далее проведен анализ стоимость/эффективность с определением коэффициента эффективности затрат: $CER = DC / EF$

CER — коэффициент затраты/эффективность (cost-effectiveness ratio);

DC — прямые медицинские затраты (direct cost);

EF — эффективность лечения (effectiveness) — частота достижения целевого АД.

Из 60 человек, включенных в исследование, полностью завершили 10-недельную терапию 56 пациентов (по 28 в группах 1 и 2), данные которых были включены в статистический анализ. Выбыли из исследования 4 пациента: 2 вследствие отказа от дальнейшего участия в исследовании по причине, не связанной с приемом исследуемого препарата, и двое из-за развития побочных эффектов препаратов. В табл. 1 представлены данные о получаемой терапии в обеих группах с учетом выбывания пациентов.

Целевого уровня АД удалось достичь у 18 (64%) пациентов, находящихся на монотерапии дженерическим амлодипином, и у 21 (75%), получающих монотерапию оригинальным амлодипином. В табл. 2 приведены сравнительные данные о количестве пациентов, достигших целевого уровня АД в обеих группах.

Применение нового дженерического препарата амлодипина Стамло М в дозе 10 мг/сут (монотерапия) позволило достичь целевого уровня АД более чем у половины больных с АГ 1-2 степени, а при добавлении лизиноприла 10 мг и гидрохлортиазида 12,5 мг достижение целевых уровней АД достигло 89% пациентов (табл. 2).

Оригинальный препарат амлодипина был эффективен в большем числе случаев в виде монотерапии в дозе 10 мг, однако доза 5 мг позволила достичь целевого АД у большего количества пациентов, получающих дженерический амлодипин. По сравнению с оригинальным препаратом, при лечении дженериком амлодипина

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от лечения (получаемой дозы и дополнительной терапии) на момент завершения исследования

Этапы терапии	Группа 1	Группа 2
Амлодипин 5 мг, n	5	2
Амлодипин 10 мг, n	11	19
Амлодипин 10 мг + Лизиноприл 10 мг, n	9	4
Амлодипин 10 мг + Лизиноприл 10 мг + ГХТ 12,5 мг, n	3	3
Всего больных, n	28	28
ГХТ — гидрохлортиазид		

Таблица 2. Частота достижения целевого АД в группах

Визит (длительность этапа)	Проводимое лечение	Группа 1	Группа 2
Визит 1 (2 нед)	Амлодипин 5 мг, n	5 (17%)	2 (7%)
Визит 2 (4 нед)	Амлодипин 10 мг, n	18 (64%)	21 (75%)
Визит 4 (10 нед)	Амлодипин 10 мг + Лизиноприл 10 мг + ГХТ 12,5 мг, n	25 (89%)	27 (96%)
ГХТ – гидрохлортиазид			

Таблица 3. Стоимость лекарственных препаратов

Препарат	Количество таблеток в упаковке, n	Средняя розничная цена, руб	Стоимость 1 таблетки (суточной терапии), руб
Стамло М 5 мг	28	175,71	6,28
Стамло М 10 мг	28	313,13	11,18
Норваск 5 мг	30	544,89	18,16
Норваск 10 мг	30	909,61	30,32
Листрил 10 мг	30	134,64	4,49
Гипотиазид 12,5 мг	30	115,21	3,84

Таблица 4. Затраты на лечение пациентов группы 1 на каждом этапе исследования

Визит (длительность этапа)	Количество пациентов, n	Затраты на препараты на каждом этапе лечения, руб	Прямые затраты на каждом этапе лечения, руб	Прямые затраты на всех пациентов, руб
Визит 1 (14 дней)	5	87,9	439	2 195
Визит 2 (14 дней)	11	244,4	714	7 854
Визит 3 (14 дней)	9	307,3	903	8 127
Визит 4 (28 дней)	3	722	1 010	3 030
Всего				21 206

Таблица 5. Затраты на лечение пациентов группы 2 на каждом этапе исследования

Визит (длительность этапа)	Количество пациентов, n	Затраты на препараты на каждом этапе лечения, руб	Прямые затраты на каждом этапе лечения, руб	Прямые затраты на всех пациентов, руб
Визит 1 (14 дней)	2	254,3	1 362	2 723
Визит 2 (14 дней)	19	678,8	3 265	62 042
Визит 3 (14 дней)	4	741,6	2 141	8 563
Визит 4 (28 дней)	3	1590,7	2 248	6 745
Всего				80 073

лодипина добавление к терапии препарата лизиноприл (Листрил) потребовалось в несколько большем числе случаев. Целевого уровня в группе 2 удалось достичь в 96% против 89% в группе 1 случаев, однако статистически значимого различия по частоте достижения целевого АД между исследуемыми препаратами не было.

Данные, полученные в ходе анализа эффективности, были использованы при выполнении фармако-экономического исследования с применением метода «затраты–эффективность».

После индивидуального анализа достижения пациентами целевого уровня АД был проведен анализ эф-

фективности затрат лечения всех больных. В табл. 3 представлены средние розничные цены и затраты на лекарственные препараты в ходе исследования.

В табл. 4 и 5 представлена стоимость терапии оригинальным препаратом амлодипина или дженериком в разных дозах при монотерапии и в комбинации с другими препаратами, рассчитанная на 1 пациента.

Также проводился анализ прямых затрат на лечение всех пациентов в обеих группах, завершивших исследование (табл. 4,5). Анализ не прямых затрат не проводился, так как протокол клинического исследования не предполагал сбора этой информации.

Расчет «упущенной возможности»

С целью наглядного представления результатов произведен расчет «упущенной возможности» при лечении более затратным ЛС (группа 2) по формуле [6]:

$$\Delta C = C_{\text{high}} - C_{\text{low}}$$

$$Q = \Delta C / C_{\text{low}} \times 100\%, \text{ где}$$

ΔC — экономия денежных средств при применении менее затратного ЛС (руб);

C_{high} — затраты на лечение более затратным ЛС (руб);

C_{low} — затраты на лечение менее затратным ЛС (руб);

Q — упущенные возможности

$$\Delta C = 80\,073 - 21\,206 = 58\,870 \text{ (руб)}$$

$$Q = 58\,870 / 21\,206 \times 100 = 278\%$$

Стоимостный анализ эффективности лечения

При анализе эффективности затрат были получены следующие результаты:

CER группа 1 = $21\,206 / 0,89 = 23\,827$ руб (целевого уровня АД достигло 89% пациентов)

CER группа 2 = $80\,073 / 0,96 = 83\,409$ руб (целевого уровня АД достигло 96% пациентов)

Сопоставление затрат показало, что наиболее значимые различия в двух группах отмечаются уже в конце этапа титрования дозы амлодипина. В дальнейшем эти различия существенно не менялись, а затраты на достижение целевого АД у 1 пациента группы 1 оказались в 3,5 раза ниже таковых в группе 2.

Обсуждение

Учитывая высокую эффективность лечения пациентов с АГ, продемонстрированной в данном исследовании, проведенном в 3-х центрах, назначение препаратов амлодипина можно рассматривать как целесообразное. Анализ экономической эффективности производился с учетом современных клинических рекомендаций.

Рациональный подбор терапии позволяет уменьшить затраты на лечение осложнений и коррекцию оптимального контроля АД. Переход в лечении с оригинального амлодипина на дженерический препарат, применявшийся в данном исследовании, благодаря снижению стоимости достижения эффекта позволит назначить лечение большему числу амбулаторных пациентов с АГ. Однако необходимо учитывать, что, принимая за критерий краткосрочной эффективности достижение целевых значений АД, необходимо помнить об отдаленных последствиях терапии. Преимущества разных классов препаратов в плане профилактики осложнений не имеют окончательного ответа, хотя факт снижения АД в рекомендациях Европейского общества кардиологов (2007 г.) рассматривается как решающий [7]. При этом быстрое достижение эффекта терапии и доступные затраты на препараты сопровождаются повышением приверженности пациентов лечению. С другой стороны, следует учитывать, что за снижением стоимости лечения в результате применения более дешевых дженерических препаратов может скрываться вероятность большего количества побочных эффектов.

Заключение

Высокий уровень достижения целевых цифр АД на фоне использования в данном исследовании терапии (амлодипин+лизиноприл+гидрохлортиазид) свидетельствует о высокой эффективности этой комбинации, в том числе и при применении её в виде использованных в нашем исследовании дженериков. Применение дженерика амлодипина (Стамло М) дает возможность повысить приверженность лечению пациентов с АГ за счет снижения его стоимости.

Литература

1. The European health report 2009. Health and health systems. Copenhagen: WHO Regional Office; 2010. Available on: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/82386/E93103.pdf
2. Yagudina R.I., Kulikova A.Yu. Pharmacoeconomics: Background and research methods. Novaya apteka 2007; 9; 73-78. Russian (Ягудина Р.И., Куликова А.Ю. Фармакоэкономика: общие сведения, методы исследования. Новая аптека 2007; 9; 73-78).
3. O'Brien B. Principles of economic evaluation for health care programs. J Rheumatol 1995; 22(7):1399-402.
4. Jonsson B. Measurement of health outcome and associated costs in cardiovascular disease. Eur Heart J 1996; 17 Suppl A: 2-7.
5. Martsevich S.Yu., Dmitrieva N.A., Deev A.D. et al. Achieving target blood pressure in hypertensive patients: the original and generic drugs of amlodipine. Rational Pharmacother Cardiol 2009; 6:35-40. Russian (Марцевич С.Ю., Дмитриева Н.А., Деев А.Д. и др. Достижение целевого уровня артериального давления у больных артериальной гипертензией: оригинальный и дженерические препараты амлодипина. РФК 2009; 6:35-40).
6. Yagudina R.I. Pharmacoeconomic analysis of treatment of hypertension medication bisoprolol on inpatient and outpatient phases. Farmakoekonomika 2009; 1:25-31. Russian (Ягудина Р.И. Фармакоэкономический анализ лечения артериальной гипертензии препаратами Бисопролола на стационарном и амбулаторном этапах. Фармакоэкономика 2009; 1:25-31).
7. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension / The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25(6): 1105-87.

Поступила 09.02.2011
Принята в печать 17.02.2011