

Клинико-экономическая эффективность лечения больных с хронической сердечной недостаточностью

Е.И.Тарловская, С.В.Мальчикова

ГБОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия Минздрава РФ

Резюме. Цель – оценить клинико-экономические преимущества добавления ивабрадина к стандартной терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Материал и методы. Клинико-экономический анализ фармакоэкономической эффективности ивабрадина (Кораксан Servier, Франция) у больных с ХСН проведен с применением Марковского моделирования на основе исследования SHIFT. Показатель полезности затрат (CUR) рассчитывали по формуле: $CUR=DC/U_t$, где DC – прямые медицинские затраты на лечение; U_t – полезность затрат, выраженная в LYG (сохраненные годы жизни) и QALY (сохраненные годы качественной жизни). При расчете лет качественной жизни в модели использовались утилиты ценностей, полученные в исследовании SHIFT-PRO с помощью вопросника EQ-5D.

Результаты исследования. Стоимость стандартной фармакотерапии составила 799,14 руб. на 1 человека в месяц. Лечение, в состав которого вошел ивабрадин, обошлось в 1807,77 руб. Средние общие прямые затраты на лечение 1 пациента в течение исследования составили в группе ивабрадина 64 741,09 руб., в группе плацебо – 47 647,83 руб. Было установлено, что 60% всех прямых затрат у больных, получающих стандартную терапию, составляли расходы на пребывание в стационаре. Напротив, добавление ивабрадина к стандартной терапии позволяет избежать 309 госпитализаций по поводу ухудшения ХСН, что приводит к экономии 23 709 879 руб. Снижение расходов на госпитализации позволяет тратить 67% средств на фармакотерапию.

Стоимость стандартной терапии через 10-летний период моделирования остается более дешевой по сравнению с терапией с использованием ивабрадина (74 585,31 руб. на 1 человека против 120 843,30 руб. на 1 человека) и обеспечивает меньшую стоимость 1 LYG и 1 QALY. Вместе с тем терапия с добавлением ивабрадина позволяет предупредить 1300 госпитализаций по поводу ХСН и около 500 смертей на каждые 10 тыс. больных за 10 лет. Это приведет к сохранению большего числа лет жизни (4,277 LYG на терапии с ивабрадином против 4,083 LYG на стандартной терапии), в том числе качественных (3,031 QALY на терапии с ивабрадином против 2,839 QALY на стандартной терапии).

Стоимость 1 LYG при добавлении к стандартной терапии ивабрадина составит 238 443 руб., стоимость 1 QALY – 240 927 руб. Следовательно, оцениваемое медицинское вмешательство является экономически выгодным вложением.

Выводы:

1. Повышение эффективности лечения ХСН с помощью ивабрадина приводит к рациональному изменению структуры расходов.
2. Снижение затрат на госпитализации и изменение структуры расходов дают возможность увеличить затраты на качественную терапию.
3. Включение ивабрадина в терапию систолической ХСН позволяет сохранить большее число дополнительных лет жизни, в том числе качественной жизни.
4. Приращение затрат на терапии, включающей ивабрадин, за 1 LYG является экономически эффективным вложением.

Ключевые слова: анализ затраты/полезность, хроническая сердечная недостаточность, моделирование, годы сохраненной качественной жизни.

The clinical and economic efficiency of treatment in patients with chronic heart failure

E.I.Tarlovskaia, S.V.Malchikova

Kirov State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation

Summary. Objective: to study the clinical and economic benefits of adding ivabradine to standard therapy for chronic heart failure (CHF).

Subjects and methods. A clinical and economic analysis of the pharmacoeconomic efficacy of ivabradine (Coraxan Servier, France) in patients with CHF was made using the Markov simulation on the basis of the SHIFT trial. The cost-utility ratio (CUR) was calculated by the formula: $CUR=DC/U_t$, where DC is the direct cost of treatment; U_t is the cost utility expressed in life-years gained (LYG) and quality-adjusted life years (QALY). While calculating the latter, the model used the utility value derived in the SHIFT-PRO trial, by applying the EQ-5D questionnaire.

Results. The monthly cost of standard pharmacotherapy was 799,14 rbl. per person. The treatment involving ivabradine cost 1807,77 rbl. The mean total direct cost for treating one patient was 64 741,09 and 47 647,83 rbl. in the ivabradine and placebo groups, respectively. The costs of hospital stay were ascertained to constitute 60% of all the direct costs in patients receiving standard therapy. On the contrary, addition of ivabradine to standard therapy allows avoidance of 309 admissions for worsening CHF, which permitted 23 709 879 rbl. to be saved. Reducing the costs of hospitalization enables one to spend 67% of the means for pharmacotherapy.

Following a 10-year simulation period, the standard therapy remains more inexpensive than therapy involving ivabradine (74 585,31 rbl. per person versus 120 843,30 rbl per person) and ensures the lower cost of one LYG and one QALY. At the same time, the therapy added by ivabradine can prevent 1300 admissions for CHF and about 500 deaths per 10,000 patients over 10 years. This will lead to more life-years gained (4,277 LYGs on ivabradine therapy versus 4,083 LYGs on standard therapy), including quality-adjusted life years (3,031 QALYs on ivabradine therapy versus 2,839 QALYs on standard therapy).

When ivabradine was added to standard therapy, the cost of one LYG was 238 443 rbl. and that of QALY was 240 927 rbl. Thus, the estimated medical intervention is a cost-effective investment.

Conclusions:

1. To enhance the efficiency of CHF treatment with ivabradine causes a rational change in the cost structure.
2. To reduce the costs of hospitalizations and to change the cost structure provide a possibility of increasing those of qualitative therapy.
3. To incorporate ivabradine in therapy for systolic CHF can gain more additional life years, including quality-adjusted life years.
4. To increase expenses on therapy involving ivabradine per LYG is a cost-effective investment.

Key words: cost/utility analysis, chronic heart failure, simulations, quality-adjusted life-years gained.

Сведения об авторах

Тарловская Екатерина Иосифовна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии Кировской ГМА.

E-mail: etarlovskaya@mail.ru

Мальчикова Светлана Владимировна – д-р мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии Кировской ГМА.

E-mail: malchikova@list.ru

Введение

Несмотря на очевидные достижения последних двух десятилетий в области изучения патогенеза, клиники и лечения, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) по-прежнему остается одним из самых распространенных, тяжелых и прогностически неблагоприятных осложнений всех заболеваний сердечно-сосудистой системы. ХСН страдают почти 1,5–2% всего населения земного шара, и заболеваемость ею составляет 5–10 случаев на 1 тыс. человек ежегодно [1]. Распространенность ХСН в европейской популяции достигает 2,0%, в США – 2,2%, а в России – 6% и значительно увеличивается с возрастом [2–5]. На оказание медицинской помощи больным с ХСН расходуется 2–3% всех средств, выделяемых на нужды здравоохранения [3, 6]. При этом 70–80% всех финансовых затрат на ХСН приходится на оплату стационарного лечения пациентов в связи с декомпенсацией ХСН [6]. Фармакотерапия остается одной из основных составляющих лечения заболевания. За последние 20 лет терапевтические подходы к лечению ХСН претерпели значительные изменения, что привело к существенному улучшению прогноза [7]. Сегодня для лечения ХСН рекомендованы следующие основные группы препаратов:

- 1) ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ);
- 2) β-адреноблокаторы (БАБ);
- 3) антагонисты альдостерона (АА);
- 4) блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА);
- 5) диуретики;
- 6) дигоксин [8].

Закончившееся в 2010 г. исследование SHIFT показало, что применение ивабрадина также приводит к уменьшению частоты развития неблагоприятных клинических исходов у больных с ХСН [9].

Несмотря на очевидное превосходство ивабрадина над плацебо 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 поиска клинико-экономических преимуществ добавления ивабрадина к стандартной терапии ХСН.

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

Цель настоящей работы – оценить клинико-экономические преимущества добавления ивабрадина к стандартной терапии ХСН.

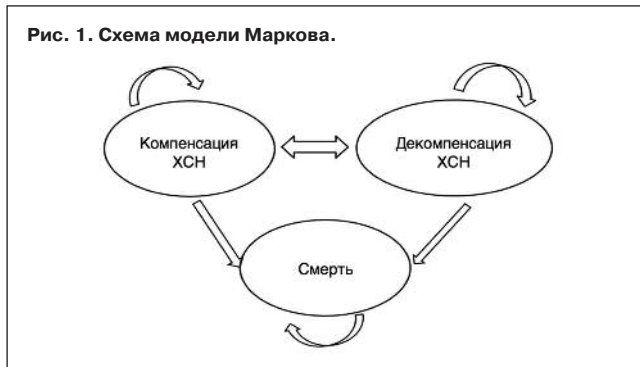


Рис. 1. Схема модели Маркова.

Материал и методы

Клинико-экономический анализ фармакоэкономической эффективности ивабрадина (Кораксан Servier, Франция) у больных с ХСН проведен с применением метода «затраты–полезность» в соответствии с российским отраслевым стандартом проведения клинико-экономических исследований [10].

Для прогнозирования вероятности развития декомпенсации ХСН и смерти, а также ассоциированных с ними прямых медицинских затрат (DC) была построена Марковская модель течения заболевания. В модели использовались 6-месячные циклы, их продолжительность была выбрана из-за хронического характера течения ХСН и рисков развития осложнений, модифицируемых в зависимости от клинического состояния и назначенной терапии.

В течение каждого 6-месячного цикла у каждого из пациентов в моделируемой популяции было возможно развитие декомпенсации ХСН, смерти или отсутствие изменения клинического состояния.

Упрощенная схема модели представлена на рис. 1.

Определение каждого из состояний соответствовало критериям исследования SHIFT [9]. Моделируемая когорта состояла из 10 тыс. пациентов. Популяция пациентов в Марковской модели соответствовала больным, включенным в исследование SHIFT [9]. Профиль пациента в модели:

- наличие ХСН любой этиологии, кроме врожденных пороков сердца и первичных клапанных пороков сердца;
- фракция выброса левого желудочка менее 35%.

Было сделано предположение о том, что 56% больных в моделируемой когорте в анамнезе имели инфаркт миокарда, что соответствовало распределению пациентов, включенных в исследование SHIFT.

«Временной горизонт» анализа составил 10 лет.

При расчете прямых затрат на ведение больных с ХСН учитывались стоимость лекарственной терапии, затраты на вызовы скорой медицинской помощи и

Таблица 1. Лечение на момент рандомизации

Класс ЛС	Стандартная терапия + ивабрадин, %	Стандартная терапия + плацебо, %
БАБ	89	90
ИАПФ	79	78
БРА	14	14
Диуретики	84	83
АА	61	59
Сердечные гликозиды	22	22

Таблица 2. Прямые затраты в сравниваемых группах

Виды затрат, руб./чел./24 мес	Стандартная терапия + ивабрадин	Стандартная терапия + плацебо
Затраты на фармакотерапию	43 386,15	19 179,32
Затраты на госпитализации	21 354,94	28 468,52
Итого:	64 741,09	47 647,83

Таблица 3. Оценка эффективности затрат, определенная в процессе моделирования

	Стандартная терапия + ивабрадин	Стандартная терапия + плацебо
Средние суммарные затраты на 1 пациента за 10 лет, руб.	120 843,30	74 585,31
LYG	4,277	4,083
QALY	3,031	2,839
Стоимость 1 LYG, руб.	28 253,82	18 265,11
Стоимость 1 QALY, руб.	39 873,10	26 269,68

госпитализацию по поводу ухудшения течения ХСН. Поскольку в данной работе для анализа затрат существовал ряд ограничений и соблюдалось строгое следование протоколу, то затраты на диагностические мероприятия, стоимость посещений врача и лечение сердечно-сосудистых осложнений не учитывались.

В качестве источника информации о ценах на лекарственные средства (ЛС) для анализа затрат на фармакотерапию использовали Реестр зарегистрированных цен (в случае, если ЛС входило в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов) [11] и данные электронного ресурса artechka.ru (для всех остальных ЛС) [12]. Нелекарственные прямые затраты были рассчитаны с помощью данных из Программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2012 г. (утверждена постановлением Правительства РФ от 21 октября 2011 г. N 856) [13]. Стоимость госпитализации в стационар по поводу ХСН включала в себя пребывание в стационаре в течение 21 дня с введением поправочного коэффициента, равного 3 [14], двукратное выполнение общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови (определение уровня холестерина, креатинина, общего белка, глюкозы, билирубина, ионов калия и натрия), электрокардиографии, эхокардиографии, рентгенографии органов грудной клетки и лечения.

Показатель полезности затрат (CUR – cost-utility ratio) рассчитывали по следующей формуле:

$$CUR = DC / Ut, \text{ где}$$

DC – прямые медицинские затраты на лечение; Ut – полезность затрат, выраженная в LYG (сохраненные годы жизни) и QALY (сохраненные годы качественной жизни).

При расчете лет качественной жизни в модели использовались утилиты ценностей, полученные в исследовании SHIFT-PRO с помощью вопросника EQ-5D [15]. В результате показатели полезности без госпитализации составляли от 0,82 I функционального класса до 0,46 IV функционального класса (New York Heart Association).

Стоимости медицинских услуг, препаратов, исходов заболеваний и результаты были дисконтированы по ставке дисконта 3,0% в год. Для оценки стабильности результатов нами был проведен односторонний анализ чувствительности. Моделирование осуществлялось с использованием программного обеспечения Microsoft Excel.

Результаты исследования и их обсуждение

Терапия, применяемая в группах на момент рандомизации в исследовании SHIFT, представлена в табл. 1.

Средняя доза исследуемого препарата в группе ивабрадина составила 6,5±1,6 мг 2 раза в сутки.

Среди БАБ 46% больных в группе ивабрадина и 44% в группе плацебо принимали карведилол (средняя суточная доза 25 мг); 25 и 26% соответственно – бисопролол (6,2 мг/сут); метопролола сукцинат – 14% в каждой из групп (около 90 мг/сут); метопролола тартрат – 10 и 11% (69 мг/сут); небиволол – 3% в каждой группе (5,9 мг/сут).

Так как представителей других классов ЛС, получаемых больными, и их дозы из доступных источников литературы по исследованию установить не удалось, для расчета стоимости терапии были взяты данные эпидемиологического исследования ЭПОХА [16]. Так, из ИАПФ в 81,4% случаев использовался эналаприл (98,6% – генерики), 15,8% – каптоприл, 1,1% – периндоприл, 1,3% – лизиноприл. Среди диуретиков в 97,2% случаев использовали гипотиазид, в 2,8% – фуросемид. В качестве БРА учитывали лозартан, АА – верошпирон, сердечных гликозидов – дигоксин.

Было рассчитано, что стоимость стандартной фармакотерапии составила 799,14 руб. на 1 человека в месяц. Лечение, в состав которого вошел ивабрадин, обошлось для больных дороже: на него было затрачено 1807,77 руб. на 1 человека в месяц.

В табл. 2 суммированы все прямые затраты, учитываемые в исследовании.

Таким образом, средние общие прямые затраты на лечение 1 пациента в течение исследования составили в группе ивабрадина 64 741,09 руб., в группе плацебо этот показатель составлял лишь 47 647,83 руб.

Было установлено, что 60% всех прямых затрат у больных, получающих стандартную терапию, составляли расходы на пребывание в стационаре. Напротив, добавление ивабрадина к стандартной терапии позволяет избежать 309 госпитализаций по поводу ухудшения ХСН, что приводит к экономии 23 709 879 руб. Снижение расходов на госпитализации позволяет тратить 67% средств на фармакотерапию.

В результате расчетов в модели получились следующие экономические и частотные показатели в перспективе на 10 лет (табл. 3).

Стоимость стандартной терапии через 10-летний период моделирования остается более дешевой по сравнению с терапией с использованием ивабрадина (74 585,31 руб. на 1 человека против 120 843,30 руб. на 1 человека) и обеспечивает меньшую стоимость LYG и QALY. Вместе с тем терапия с добавлением ивабрадина позволяет предупредить 1300 госпитализаций по поводу ХСН и около 500 смертей на каждые 10 тыс. больных за 10 лет. Это приведет к сохранению большего числа лет жизни, в том числе качественных (4,277 и 4,083 и 3,031 и 2,839 соответственно).

Вследствие того, что более дешевая терапия не является самой эффективной, требуется проведение инкрементального анализа.

$$CUR_{\Delta LYG} = (120\,843,30 - 74\,585,31) / (4,277 - 4,083) = 46\,258 / 0,194 = 238\,443 \text{ руб.}$$

$$CUR_{\Delta QALY} = (120\,843,30 - 74\,585,31) / (3,031 - 2,839) = 46\,258 / 0,192 = 240\,927 \text{ руб.}$$

То есть стоимость 1 LYG при добавлении к стандартной терапии ивабрадина составит 238 443 руб., стоимость 1 QALY – 240 927 руб. Полученные дополнительные затраты, связанные с применением анализируемого медицинского вмешательства, необходимо оценивать с позиции готовности общества платить за результат данного медицинского вмешательства. По отношению к «порогу готовности платить» затраты на 1 QALY меньше 1 размера внутреннего валового продукта на душу населения (380 300 на 2011 г. [17]). Следовательно, оцениваемое медицинское вмешательство является экономически выгодным вложением [18].

Анализ чувствительности был выполнен как изменение цены на ивабрадин в диапазоне $\pm 50\%$ от средней величины. Анализ чувствительности подтвердил полученные результаты о том, что стандартная терапия ХСН является более дешевой, а дополнительные затраты на преимущества терапии с применением ивабрадина не выходят за рамки «порога готовности платить» и являются экономически эффективными.

Выводы

1. Повышение эффективности лечения ХСН с помощью ивабрадина приводит к рациональному изменению структуры расходов.
2. Снижение затрат на госпитализации и изменение структуры расходов дает возможность увеличить затраты на качественную терапию.
3. Включение ивабрадина в терапию систолической ХСН позволяет сохранить большее число дополнительных лет жизни, в том числе качественной жизни.
4. Приращение затрат на терапии, включающей ивабрадин, за 1 дополнительный год жизни является экономически эффективным вложением.

Конфликт интересов

Фармакоэкономическое исследование профинансировано фармацевтической фирмой Servier, однако это не оказало влияния на полученные результаты исследования.

Литература

1. Mosterd A, Hoes AW. *Clinical epidemiology of heart failure*. *Heart* 2007; 93: 1137–46.
2. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения. (По материалам исследования ЭПОХА–О–ХСН). *Сердечная недостаточность*. 2004; 1: 4–7.
3. Гуревич М.А. *Хроническая сердечная недостаточность: руководство для врачей*. 5-е изд. М.: Практическая медицина, 2008.
4. Якушин С.С., Смирнова Е.А. Могут ли эпидемиологические исследования в России улучшить диагностику и лечение сердечно-сосудистых заболеваний? Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2007; 5: 20–1.
5. Tendera M. *Epidemiology, treatment, and guidelines for the treatment of heart failure in Europe*. *Eur Heart J* 2005; 7 (Suppl. J): 5–9.
6. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса. *Cons. Med.* 2002; 4 (3): 5–7.
7. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation* 2009; 119: 515–23.
8. Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность*. 2010; 11 (1).
9. Swedberg K, Komajda M, Bobm M et al. *Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study*. *Lancet* 2010; 376 (9744): 847–9.
10. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» 91500.14.0001–2002.
11. <http://www.minzdravsoc.ru>
12. <http://www.apteчка.ru>
13. <http://www.grosminzdrav.ru>
14. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Вялков А.И. и др. *Клинико-экономический анализ*. М.: Ньюдиамед, 2008.
15. <http://publications.nice.org.uk/ivabradine-for-treating-chronic-heart-failure-ta267>
16. Соколов И.М., Карабалиева С.К. Структура амбулаторной медикаментозной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда. *Современные проблемы науки и образования*. 2007; 1: 116–20.
17. Россия` 2012: Стат. справочник. М., 2012.
18. Ягудина Р.И. Методология проведения анализа «затраты–полезность» при проведении фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика*. 2012; 2: 9–12.