

АНАЛИЗ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ КАРВЕДИЛОЛОМ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ РИСКА С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ФАРМАКОЭКОНОМИКИ (ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ КАМЕЛИЯ).

С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, А.Д. Деев, С.А.Шальнова, Р.Г. Оганов от имени рабочей группы по проведению исследования КАМЕЛИЯ*.

Фармакоэкономические исследования широко вошли в практику изучения новых лекарственных препаратов, а результаты этих исследований являются обязательными для разработки формуляров любого уровня — от стационара до федеральных программ. Существуют различные методы и подходы для проведения фармакоэкономического анализа, но в любом случае он основывается на результатах специальных клинических исследований, в которых оцениваются как медицинские (клинические) аспекты эффективности медицинской помощи, так и экономические решения. Данные такого анализа позволяют соотнести клинический результат с затратами, найти пути оптимизации затрат и более рационального перераспределения ресурсов с точки зрения соотношения затраты/эффективность [6, 7].

Артериальная гипертония (АГ) остается одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний и является известным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, таких как ишемическая болезнь сердца и мозговой инсульт. Известно, что АГ часто сочетается с избыточной массой тела/ожирением, при этом большинство пациентов с АГ и избыточной массой/ожирением нуждаются в антигипертензивной терапии. К сожалению, современные рекомендации по лечению АГ предлагают ограниченную информацию по рациональному выбору антигипертензивных препаратов у данной категории пациентов.

Больные с ожирением составляют немалую часть от всех больных АГ и проблема выбора антигипертензивного препарата у них является важной с практической точки зрения. По данным исследования КАМЕЛИЯ, в котором практически впервые было проведено сравнение эффективности и безопасности двух бета-адреноблокаторов (БАБ) у больных АГ и сопутствующим ожирением, представляется актуальным и целесообразным выполнение фармакоэкономической оценки результатов антигипертензивной терапии, основанной на карведилоле (Ведикардол, ОАО «Синтез», Россия) в сравнении с метопрололом (Эгилек, Эгис ОАО Фармацевтический завод, Венгрия) у пациентов АГ 1 и 2 степени с избыточной массой тела/ожирением через 24 недели терапии.

Проведен фармакоэкономический анализ «затраты - эффективность» терапии АГ, основанной на карведилоле или метопрололе у пациентов АГ 1 и 2 ст. с избыточной массой

тела/ожирением через 24 недели лечения и оценено положительное влияние терапии карведилолом на 10-летний ожидаемый риск сердечно-сосудистых осложнений.

После рандомизации одна группа пациентов (n=160 человек) получала терапию карведилолом 25 мг/сут, а другая группа (n=160 человек) – метопрололом 50 мг/сут. Была предусмотрена титрация (удвоение) дозы БАБ, а также в дальнейшем перевод пациента на комбинированную терапию: последовательное назначение амлодипина (Амлорус, ОАО «Синтез», Россия) (5-10 мг) и гидрохлоротиазида (Гипотиазид, Chinoin Pharmaceutical and Chemical Works Private Co., Венгрия) (12,5-25 мг) в обеих группах с целью достижения целевого уровня артериального давления (АД). Для определения затрат на лекарственные препараты использовались цены, опубликованные на сайте www.AptekaMos.ru по состоянию на июль 2010 г [12].

Оценивалась доля пациентов, у которых АД снизилось до целевого уровня, т.е. ниже 140/90 мм рт.ст., а для пациентов, страдающих сахарным диабетом, ниже 130/80 мм рт.ст. Оценка параметров безопасности включала число и вид зарегистрированных нежелательных побочных явлений, динамику биохимических показателей крови (креатинина, мочевой кислоты, глюкозы, калия, липидного спектра). Данные, полученные в ходе анализа эффективности, были использованы при выполнении фармакоэкономического исследования с применением метода «затраты-эффективность».

Данные исследования КАМЕЛИЯ были использованы для расчета затрат на лечение 320 пациентов в течение 6-ти мес. При расчете учитывались только прямые медицинские затраты, связанные с оказанием медикаментозной терапии:

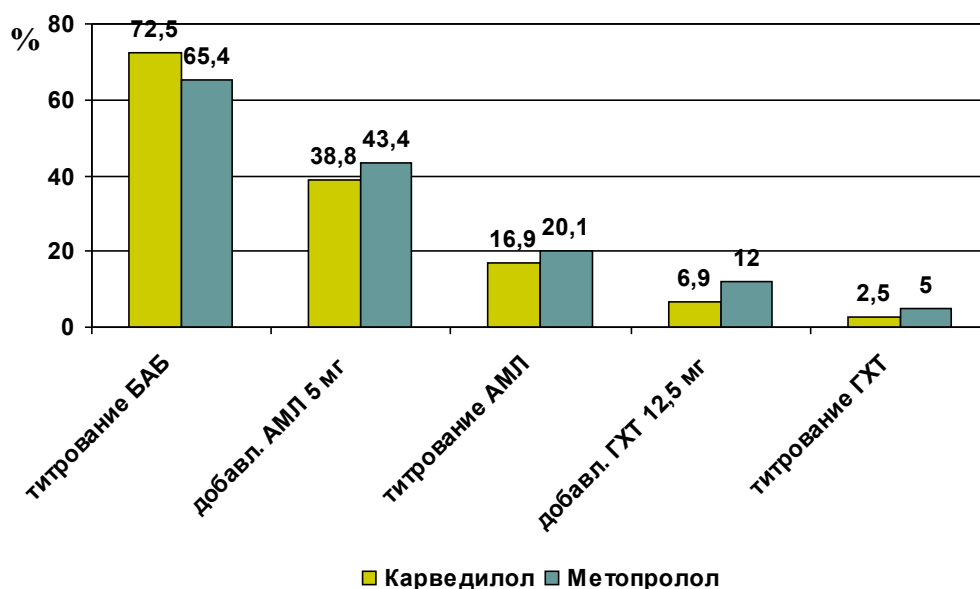
1. Стоимость базовой антигипертензивной терапии (терапия карведилолом или метопрололом с учетом титрования дозы);
2. Стоимость дополнительной антигипертензивной терапии (добавление к базовой терапии амлодипина и гидрохлоротиазида с учетом титрования доз этих препаратов).
3. Стоимость лабораторных и инструментальных исследований для пациентов, выполненных в каждой группе.

Все компоненты затрат представлены в единицах стоимости, далее проводилось сравнение затрат на антигипертензивную терапию, основанную на карведилоле или метопрололе, а также выполнялась оценка стоимости дополнительного снижения 10-летнего ожидаемого риска сердечно-сосудистых осложнений.

В исследовании фактически были использованы два метода фармакоэкономического анализа: базисный метод «затраты-эффективность» и его частный случай – анализ «минимизации затрат», который обычно используется в случае, когда эффективность сравниваемых подходов к лечению практически одинакова, а отличие заключается только в

стоимости используемых технологий [7, 13]. Фармакоэкономический анализ «затраты-эффективность» проводился в конце 24-нед периода лечения по формуле $CER=DC/Ef$, где CER (cost-effectiveness ratio) – соотношение или коэффициент «затраты/эффективность» (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности), DC – прямые затраты, Ef – эффективность применения медицинской технологии. В данном исследовании анализ не прямых затрат не проводился, т.к. протокол клинического исследования не предполагал сбор данной информации.

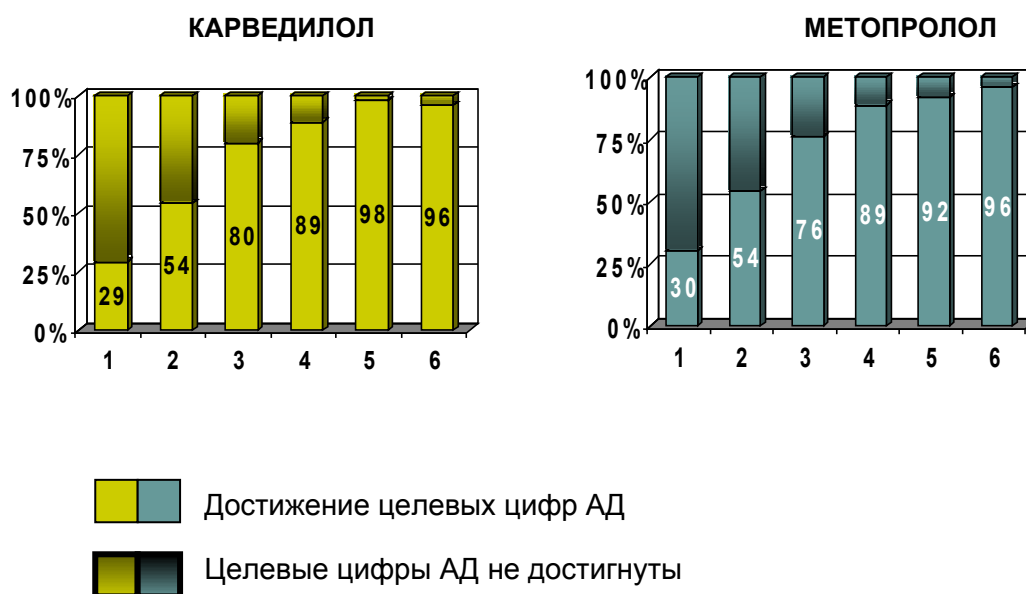
По завершении исследования в обеих группах пациентов, получавших карведилол или метопролол, отмечалось достоверное снижение как систолического АД (САД), так и диастолического АД (ДАД) в сравнении с исходными данными, в обоих случаях $p<0,0001$, различия между группами по САД и ДАД были недостоверными ($p=0,88$ и $p=0,61$ соответственно). На этапе монотерапии удвоение дозы БАБ требовалось чаще в группе пациентов, получавших карведилол, однако в дальнейшем перевод на комбинированную терапию, т.е. присоединение к терапии амлодипина и гидрохлоротиазида, а также титрование доз этих препаратов этим пациентам требовался значительно реже ($p>0,05$).



Титрование доз карведилола и метопролола и назначение комбинированной терапии

Целевые показатели АД были достигнуты в группе карведилола у 96,2% пациентов, в группе метопролола – у 95,5% ($p=0,85$), т.е. эффективность терапии изучаемыми БАБ была практически одинаковой. Эффективность монотерапии карведилолом была выше, чем

монотерапия метопрололом, но эти различия не были статистически значимыми (61,2% и 56,6% соответственно).



Достижение целевого уровня АД (% пациентов) на фоне приема карведилола и метопролола.

Кроме того, в исследовании было показано, что существуют достоверные различия между двумя БАБ во влиянии на показатели метаболизма. Карведилол в отличие от метопролола снижал содержание глюкозы в крови, уровень мочевой кислоты, улучшал показатели липидного спектра. Таким образом, использование карведилола у больных с АГ и избыточной массой тела или ожирением при такой же антигипертензивной эффективности, как и при применении метопролола, оказывало значительно более благоприятный эффект на показатели метаболизма [11].

При оценке 10-ти летнего ожидаемого риска смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) до начала исследования оказалось, что эти показатели были достаточно высокими для пациентов обеих групп и в среднем превышали 5% (9,2% для группы пациентов, рандомизированных в группу назначения карведилола, и 7,8% - для пациентов, рандомизированных в группу назначения метопролола), значимых различий между группами по показателям 10-летнего ожидаемого риска смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) и мозгового инсульта (ОНМК) не было. Через 24 нед контролируемой терапии этот риск значительно снизился, при этом снижение ожидаемого 10-летнего риска смерти было более выраженным на фоне приема карведилола.

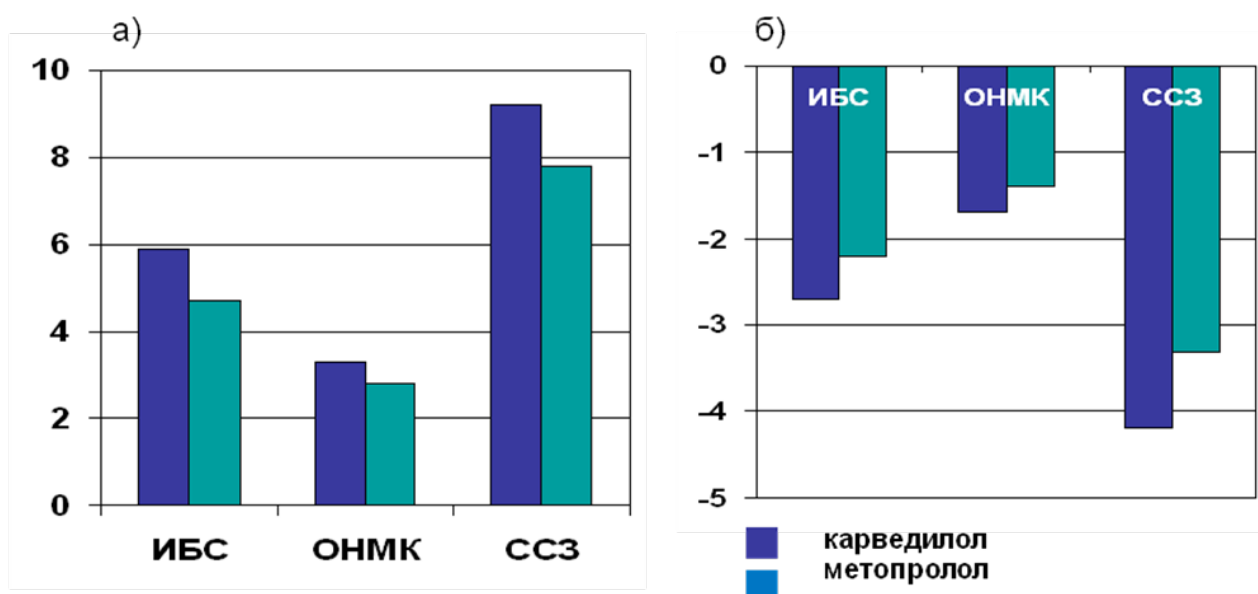


Рис.3. а) 10-летний ожидаемый риск смерти, б) изменение 10-летнего ожидаемого риска смерти через 24 нед терапии.

При оценке эффективности проводимой терапии были получены практически одинаковые показатели достижения целевых цифр АД (примерно 96% в обеих группах), кроме того, не было зарегистрировано таких нежелательных явлений, которые могли бы потребовать дополнительного лечения или дополнительного обследования пациентов. Это позволило применить такой метод фармакоэкономического анализа как «минимизация затрат».

Стоимость основной и дополнительной терапии в группе карведилола и метопролола (руб.)

| препарат | Лекарственная терапия на 160 пациентов | | | средняя стоимость 24 нед курса для пациента | средняя стоимость в мес для пациента |
|------------|--|----------------|--------|---|--------------------------------------|
| | основная | дополнительная | всего | | |
| Карведилол | 392760 | 46385 | 439145 | 2745 | 457,4 |
| Метопролол | 118890 | 53157 | 172047 | 1075 | 179,2 |

Таким образом, стоимость достижения целевого уровня АД у пациентов с АГ и метаболическими факторами риска на фоне приема карведилола была примерно в 2,5 раза выше, чем при терапии, базовым препаратом которой являлся метопролол, однако при назначении метопролола расходы на дополнительную терапию были больше.

Кроме того, был рассчитан коэффициент затраты эффективность для снижения риска смерти от ССЗ на 1%.

Затраты и эффективность в обеих группах через 24 нед терапии

| Показатели | | Карведилол | Метопролол | Δ |
|------------|---------------------------------------|------------|------------|----------|
| 24 нед | С, руб | 439145 | 172047 | 267098 |
| | Ef, Δ | 4,2 | 3,3 | 0,9 |
| | СЕР (затраты на снижение риска на 1%) | 104558,3 | 52135,4 | 296775,6 |

Для оценки эффективности снижения 10-летнего ожидаемого риска смерти от ССЗ был рассчитан показатель соотношения «затраты-эффективность». Дополнительные расходы на снижение 10-летнего ожидаемого риска смерти от ССЗ были разделены на величину дополнительного снижения данного риска. Расчет показал, что через 24 нед терапии, основанной на карведилоле, стоимость дополнительного снижения 10-летнего ожидаемого риска смерти от ССЗ на 1% составила для одного пациента 1854,8 руб.

В исследовании КАМЕЛИЯ практически впервые сравнили эффективность и безопасность двух БАБ у больных АГ и сопутствующим ожирением или избыточной массой тела. Результаты исследования показали, что антигипертензивная терапия, основанная на карведилоле или метопрололе позволила достичь целевых цифр АД примерно у 96% больных. В ходе фармакоэкономического анализа было показано, что стоимость достижения данного эффекта через 24 нед терапии при использовании карведилола была примерно в 2,5 раза выше, чем при применении метопролола, в то время как исходно стоимость месячной дозы карведилола и метопролола различалась примерно в 2,7 раз. Это может служить подтверждением мнения, что не всегда более дешевая на данный момент технология останется такой же дешевой при ее длительном использовании.

Известно, что при длительном лечении АГ экономически более выгодное соотношение "стоимость/эффективность" имеют диуретики и БАБ [22]. Однако необходимо помнить, что экономическая эффективность гипотензивной терапии определяется не только ценой конкретного препарата, необходимо учитывать влияние терапии на сопутствующие заболевания и факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В исследовании КАМЕЛИЯ было показано, что существуют достоверные различия между двумя БАБ во влиянии на показатели метаболизма: карведилол (в отличие от метопролола) снижал содержание глюкозы и мочевой кислоты в сыворотке крови, улучшал показатели липидного спектра [11]. Возможно, что подобные свойства карведилола привели к несколько большему снижению 10-летнего ожидаемого риска смерти от ССЗ в таком относительно непродолжительном исследовании. На данный момент мы не можем отвергнуть гипотезу, что более длительный прием антигипертензивной терапии, основанной на карведилоле,

приведет к более значимому снижению 10-летнего риска смерти от ССЗ, 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 антигипертензивной терапии в сравнении с карведилолом, тем более, что определенные предпосылки для такого суждения уже имеются.

Стоимость дополнительного снижения риска в течение 24 нед терапии оказалась, на первый взгляд, довольно высокой, но как показали исследования, в которых оценивалась эффективность вмешательств только по изменению образа жизни, то стоимость дополнительного снижения риска развития ИБС при таких вмешательствах была достаточно крупным дополнительным вложением денежных средств [23, 24].

Несмотря на то, что рентабельность комбинированной антигипертензивной терапии только изучается, тем не менее привлечение внимания к экономическим аспектам использования тех или иных методов профилактики, диагностики и лечения в будущем позволит сформировать новые взгляды на проблемы стоимости различных медицинских вмешательств и поможет найти адекватные способы рационализации системы здравоохранения [5, 22].

Заключение

Фармакоэкономический анализ результатов исследования КАМЕЛИЯ показал, что терапия основанная на карведилоле в отличие от метопролола сопровождается бóльшими затратами на достижение эффекта по коррекции АД и снижению риска ССЗ, но в определенной мере дополнительные затраты компенсируются благоприятным эффектом на показатели метаболизма. Это позволяет рекомендовать или отдавать предпочтение карведилолу при назначении БАБ больным с АГ и метаболическими факторами риска.

Список литературы

1. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Фармакоэкономика: общие сведения, методы исследования. Новая аптека 2007; 9: 73-78.
2. Booth N, Jula A, Aronem P. et al. Cost-effectiveness analysis of guidelines for antihypertensive care in Finland. BMS Health Services Research 2007; 7: 172-186.
3. Elliott WJ. Cost-effectiveness of arterial hypertension. Postgrad Med 1996; 99: 214-252.
4. Гиляревский С.Р., Орлов В.А. Использование анализа эффективности лечения для принятия клинического решения в кардиологии. Кардиология 1997; 9: 70-80.
5. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Крысанов И.С. и др. Особенности методологии фармакоэкономических исследований в условиях здравоохранения Российской Федерации (обзор публикаций за период с 1995 по 2007 гг. Фармакоэкономика 2009; 1: 3-6.
6. Ontague-Parra S. Principal components of conducting and reporting a cost-effectiveness analysis. Cardiology management 2008;1: 15-16.
7. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., А.С. Юрьев, М.В. Сура. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи). М.: «Ньюдиамед», 2004, 404 с.
8. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. от имени рабочей группы исследования КАМЕЛИЯ. Исследование КАМЕЛИЯ: сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе у больных артериальной гипертонией и избыточной массой тела/ожирением. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2008;(5):34-8.
9. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шилова Е.В. и др. Сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе, у больных артериальной гипертонией и избыточной массой тела/ожирением. Первые результаты исследования КАМЕЛИЯ. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2009; 1(5):23-27.
10. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шилова Е.В. и др. Сравнение метаболических эффектов карведилола и метопролола у пациентов с артериальной гипертонией и избыточной массой тела/ожирением. Исследование КАМЕЛИЯ. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2009; 2(5):33-38.
11. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д., Шальнова С.А. и др. Исследование «КАМЕЛИЯ». Научная значимость и рекомендации для практического врача. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2009; 4(5): 7-8.
12. www.AptekaMos.ru

13. Захаревич О.А., Леонова М.В., Белоусов Ю.Б. Анализ минимизации затрат и «затраты-эффективность» для лечения больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией. Бюллетень клинико-экономического анализа 2001; 2: 47-51.
14. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al.; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 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;25:1105-87.
15. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. В сб. Национальные клинические рекомендации. М.2008: 19-56.
16. Packer M., Coats A., Fowler M. et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344:1651-1658.
17. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. F. et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7-14.
18. CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-90.
19. Remme W.J., Riegger G., Hildebrandt P. et al. Do patients necessarily have to start with an angiotensin converting enzyme inhibitor in the treatment of heart failure? Results of the CARMEN (Carvedilol ACE inhibitor Remodelling Mild heart failure Evaluation) Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: suppl.A: 162A.
20. Elliott W.J., Mayer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007, 369: 201-207.
21. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E., et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2227 – 2236.
22. Остроумова О.Д., Недогада С.В., Мамаев В.И., Ищенко К.А.. Дифференцированный подход к терапии артериальной гипертонии с учетом фармакоэкономики: возможности и АПФ. *Качественная клиническая практика* 2003; 1: 38-45.
23. Finkelstein, E. A., Troped, P. J., Will, J. C., Palombo R. Cost-effectiveness of a cardiovascular disease risk reduction program aimed at financially vulnerable women: The Massachusetts WISEWOMAN project. *Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine* 2002, 11(6), 519-526.

24. Finkelstein, E. A., Khavjou O., Will J. C. Cost-effectiveness of WISEWOMAN, a Program Aimed at Reducing Heart Disease Risk among Low-Income Women. *Journal of Women's Health* 2006; 15(4): 379-389.