

Клинико-экономические аспекты профилактики нарушения мозгового кровообращения: по данным исследования ELSA

Белоусов Ю.Б.¹, Карпов О.И.², Кобалава Ж.Д.³, Котовская Ю.В.³

¹ - Кафедра клинической фармакологии и фармакокинетики, РГМУ

² - Лаборатория фармакоэпидемиологии и фармакоэкономики, Институт фармакологии СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова

³ - Кафедра клинической фармакологии и терапии, РУДН

Предлагаемая вашему вниманию статья на первый взгляд посвящена вопросам экономики лечения и должна привлечь внимание тех, кто занимается управлением здравоохранения. Но это только на первый взгляд. На самом деле мы вновь предпринимая попытку поднять ответственность практических врачей не только за результаты лечения, основанного на рациональном выборе препарата (эффективность, повышение качества жизни больного, минимизация риска прогрессии заболевания и его осложнений), но и за его экономичность. Уменьшение экономического бремени последствий артериальной гипертензии и атеросклероза является, по нашему твердому убеждению, очень важной задачей, и ответственная гражданская позиция врача в этом вопросе должна проявляться тем, что назначение лекарства должно осуществляться еще и с учетом того, какие экономические последствия оно в себе несет. На примере блокатора кальциевых каналов лацидипина демонстрируются все позитивные стороны такого подхода - достижение реальных клинических результатов (нормализация артериального давления, уменьшение проявлений атеросклероза, снижение риска связанных с гипертензией мозговых осложнений), сохранение качества жизни больных и экономия материальных ресурсов. Основанная на реальных клинико-экономических доказательствах рассматриваемая схема применения лацидипина позволяет во многом решать проблемы лечения артериальной гипертензии и ее осложнений, в том числе и на длительную перспективу. Синтез имеющихся практических навыков, знаний клинической фармакологии, сведений о результатах клинических исследований препаратов и экономической подоплеки фармакотерапии должен стать неотъемлемой частью того, что мы называем современным врачебным мышлением.

По результатам эпидемиологических исследований в России болезни сердечно-сосудистой системы занимают до 70% от числа всей регистрируемой патологии, причем более 35% в этой группе приходится на цереброваскулярные заболевания [1]. Доказанными факторами риска развития инсульта являются атеросклероз сосудов головного мозга и артериальная гипертензия (АГ) [2, 3]. Как справедливо отмечают многие исследователи, лекарственная терапия артериальной гипертензии должна быть направлена не просто на снижение АД, но и получение значимых результатов по снижению риска внезапной смерти, инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [4, 5]. В этой связи заслуживает внимания факт уменьшения сердечно-сосудистых осложнений при применении блокаторов кальциевых каналов, β -адреноблокаторов, диуретиков.

В последнее время вопросы эффективного лечения тесно увязаны с его стоимостью. Специалисты вынуж-

дены не только рассматривать фармакоэкономические данные, но и реальную психологию больного, в которой, как в зеркале, отражается противоречие между желанием качественного лечения и вполне понятным нежеланием увеличивать расходы на его осуществление [6]. Поэтому особую актуальность приобретают истинные фармакоэкономические доказательства, касающиеся не просто стоимости того или иного лекарства. Упор должен делаться на получение доказательств экономической эффективности конкретной программы лечения (фармакотерапии). А сам фармакоэкономический анализ должен отталкиваться от социальной значимости заболевания.

Социально-экономическая значимость артериальной гипертензии. Нами произведено моделирование ежегодных экономических потерь от АГ на основании данных официальной статистики МЗ РФ по итогам 2000 г. Моделирование предусматривает следующие реперные точки:

Таблица 1

Временная нетрудоспособность вследствие болезней системы кровообращения

Причины нетрудоспособности	Число случаев временной нетрудоспособности		Число дней временной нетрудоспособности	
	Абсолютные числа	На 100 работающих	Абсолютные числа	На 100 работающих
Всего по заболеваниям (без отпусков по беременности и родам).	31902871	62,4	440377363	860,8
1. Временная нетрудоспособность по отдельным причинам				
Гипертоническая болезнь, ИБС и другие заболевания сердца и сосудистые поражения мозга.	1875704	3,6	33210874	64,5
2. Временная нетрудоспособность по классам, группам болезней				
Болезни системы кровообращения	2343713	4,6	41652992	81,4
В том числе:				
острая ревматическая лихорадка, хронические ревматические болезни сердца	42001	0,1	899560	1,8
гипертоническая болезнь	1184876	2,3	16154277	31,6
ишемическая болезнь сердца	448938	0,9	10806017	21,1
цереброваскулярные болезни	241890	0,5	6250580	12,2

Примечание: * - 1800 долл. США/365 дней в году

- средняя заработная плата в РФ по данным Госкомстата на июнь 2002 г. составила 4234 руб.;
- средний годовой валовой внутренний продукт (ВВП) в РФ на душу населения 1800-2300 долл. США, или 155,34 - 198,49 млрд. долл. США в год;
- один работающий создает в среднем общественно-го продукта примерно на 5 долл. США в день или 157,5 руб.

Согласно имеющимся данным, в РФ регистрируется более 1,8 млн. случаев с временной утратой трудоспособности по гипертонической болезни и тесно связанными с ней ИБС и сосудистыми поражениями мозга (табл. 1). Количество дней временной нетрудоспособности по этой позиции составляет более 33 млн. дней в году. С учетом стоимости создаваемого общественно-го продукта его недополучение вследствие нетрудоспособности составит ~ 5,232 млрд. руб./год¹, а выплаты по больничным листам ~ 4,687 млрд. руб./год.²

Таким образом, общие исчисленные экономические потери, складывающиеся из недополучения общественного продукта и выплат по временной нетрудоспособности, составят ~ 9,9 млрд. руб./год, или 314 млн. долл. США. Сопоставляя эти результаты с данными ВВП,

получаем, что общественные потери, связанные с временной нетрудоспособностью составляют 0,2% ВВП. Это фактически означает, что из-за гипертонической болезни 1 день в год РФ не производит общественного продукта, что указывает на социальную значимость этого заболевания.

Рассмотрим частные случаи общественных потерь от ИБС и цереброваскулярной патологии, связанной с артериальной гипертонией и атеросклерозом.

Число дней временной нетрудоспособности по ИБС составляет 10 806 017 дней/год. Недополучение общественного продукта: ~ 1,701 млрд./год³, выплаты по больничным листам ~ 1,52 млрд. руб.⁴ Исчисленные общие потери составляют: ~ 3,22 млрд. руб./год.

Число дней временной нетрудоспособности по цереброваскулярным заболеваниям составляет 6 250 580 дней/год. Недополучение общественного продукта: ~ 984,4 млн. руб.⁵ Выплаты по больничным листам ~ 879,8 млн. руб.⁶ Исчисленные общие потери составляют 1,864 млрд. руб. (рис. 1)

Существенную роль в расходах здравоохранения играет и стоимость госпитализации больных с АГ, ее осложнениями и заболеваниями, тесно с ней свя-

¹ 33210874 дней x 157,5 руб.

² Выплаты по больничным листкам определены следующим образом: 33 210 874 дней: 30 дней = 1 107 029 месяцев нетрудоспособности. С учетом среднемесячной зарплаты расходы составят: 1 107 029 месяцев x 4234 руб.

³ 10 806 017 дней x 157,5 руб.

⁴ 10 806 017 дней: 30 дней ~ 360 200 мес. x 4223 руб.

⁵ 6 250 580 дней x 157,5 руб.

⁶ 6 250 580 дней: 30 дней ~ 208 352 мес. x 4223 руб.

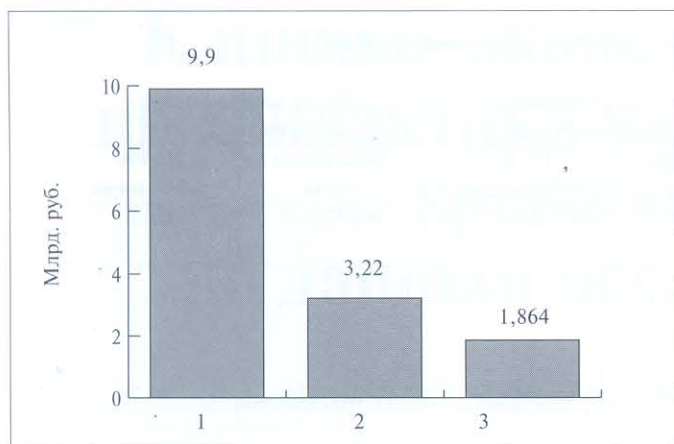


Рис. 1. Ежегодные общественные потери, связанные с временной нетрудоспособностью при болезнях системы кровообращения в Российской Федерации

Примечание: 1 - Гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сосудистые поражения мозга; 2 - ИБС; 3 - цереброваскулярные болезни.

занными — ИБС и сосудистыми поражениями мозга. Согласно данным официальной статистики МЗ РФ, в 2000 г. болезни системы кровообращения составляли 14,8%, а цереброваскулярные болезни — 3,1% среди всех основных причин госпитализации (табл. 2). В свою очередь, среди сердечно-сосудистых заболеваний преобладали стенокардия, АГ, острый инфаркт миокарда и различные формы хронической ИБС. Наибольший койко-день приходится на острый инфаркт миокарда (22,6 койко-дней), при этом же заболевании отмечена наибольшая летальность.

Среди цереброваскулярных заболеваний лидирующее положение занимают цереброваскулярный атеросклероз, закупорка и стеноз церебральных артерий, инфаркт мозга, на которые в целом приходится почти 75% всей патологии мозга, приведшей к госпитализации (табл. 2).

Для расчета экономических показателей нами взяты расценки Прейскуранта медицинских услуг ЦКВГ ФСБ России (2002 г.).

В целом можно полагать, что на лечение вышеперечисленных заболеваний и тратятся большие материальные ресурсы в стационаре.

Нами проведено моделирование стоимости стационарного лечения больных:

- АГ;
- стенокардией;

- острым инфарктом миокарда;
- хронической ИБС;
- ОНМК;
- закупорка и стеноз церебральных артерий;
- инфаркт мозга;
- цереброваскулярный атеросклероз.

При моделировании не учитывалась стоимость лечения больных, умерших в стационаре в результате данного заболевания.

Наибольшие затраты связаны со стационарным лечением стенокардии, других хронических форм ИБС и гипертонической болезни.¹ Из цереброваскулярных заболеваний наибольшие затраты на стационарное лечение производятся на курацию церебрального атеросклероза и инфаркт мозга (табл. 3).

Пример расчета затрат на стационарное лечение больных гипертонической болезнью.

Средний койко-день (табл. 3) составляет 15,2. Его умножаем на стоимость одного койко-дня 500 руб. = 7,6 тыс. руб. К этому добавляются показатели медико-экономического стандарта (табл. 4) по данному заболеванию 3175 руб. и тарифа на дополнительные методы исследования 1531 руб. = 12,3 тыс. руб. Эту сумму умножаем на количество больных, выписанных из стационара с диагнозом гипертоническая болезнь 607 643. В итоге стоимость госпитализации в модельном исследовании составила 7,474 млрд. руб.

Экономический анализ наиболее значимых состояний, осложняющих гипертоническую болезнь, был бы недостаточен, если бы мы не произвели расчет затрат на реабилитацию больных, перенесших ОНМК. Для определения этих показателей нами смоделированы основные процедуры, манипуляции и реабилитационные мероприятия, проводимые таким больным по крайней мере в течение 1 года после инсульта (табл. 4).

При определении общих расходов на реабилитацию нами произведено объединение больных, попадающих в рубрики субарахноидальное кровоизлияние и инфаркт мозга. Диагноз закупорки и стеноз церебральных сосудов нами не учитывался, поскольку исходы в этой группе больных не четко определены как нарушение мозгового кровообращения. Общее количество больных с нарушением мозгового кровообращения составляет 165 387 человек, а общая стоимость реабилитационных

¹ - Расчет произведен следующим образом: среднее количество койко-дней x стоимость койко-дня. К этому суммируются расходы, определенные медико-экономическим стандартом системы ОМС и тариф на дополнительные методы исследования и тарифицированные методы лечения. Полученный результат умножается на общее число выписанных из стационара по поводу данного заболевания.

Таблица 2.

Статистические показатели по Российской Федерации, характеризующие госпитализацию больных с патологией сердечно-сосудистой системы

Наименование болезни	2000 год			
	Взрослые и подростки			
	Выписано больных	Средний койко-день	Умерло	Летальность
ВСЕГО				
в том числе:	25360073	15,9	395367	1,5
Болезни системы кровообращения				
из них:	3756435	18,6	172659	4,59
болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением	607643	15,2	1592	0,26
стенокардия	776297	16,7	1514	0,19
острый инфаркт миокарда	201350	22,6	36953	18,3
другие формы острой ИБС	28556	17,2	3318	11,6
хроническая ИБС	515764	17,0	29844	5,7
Цереброваскулярные болезни				
из них:	786652	20,7	73213	9,3
субарахноидальное кровоизлияние	12702	22,9	4144	32,6
внутричерепные кровоизлияния	27630	22,5	22787	82,4
инфаркт мозга	152685	21,0	27866	18,2
инсульт неуточненный, как кровоизлияние или инфаркт	30180	20,8	7009	23,2
закупорка и стеноз прецеребральных, церебральных артерий, другие цереброваскулярные болезни	182510	18,5	3469	1,9
цереброваскулярный атеросклероз	250201	22,0	4821	1,9

и диагностических мероприятий составляет 10,818 млрд. руб. в год.¹

Суммируя эти расходы и стоимость госпитализации,

приведенную выше, получим смоделированные затраты на инсульт в 12,682 млрд. руб. в год.

Настало время определить все смоделированные

Таблица 3

Стоимость госпитализации больных сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологией

Заболевание	Количество выписанных из стационара с данным диагнозом	Сумма стоимости койко-дней, проведенных в стационарах, медико-экономического стандарта ОМС и тарифа на дополнительные методы исследования на 1 больного (тыс. руб.)	Общая стоимость (млрд. руб.)
Гипертоническая болезнь	607 643	12,3	7,474
Стенокардия	776 297	14,7	11,412
Острый инфаркт миокарда	201 350	24,0	4,832
Хроническая ИБС	515 764	15,6	8,046
Закупорка и стеноз церебральных артерий	182 510	16,4	2,993
Инфаркт мозга	152 685	22,0	3,359
Субарахноидальное кровоизлияние	12 702	12,7	0,161
Цереброваскулярный атеросклероз	250 201	17,5	4,379
Всего			42,656

¹ - Стоимость диагностических и реабилитационных мероприятий в течение первого полугодия определяется как произведение этого числа больных на стоимость первого этапа: 165 387 x 59 957 руб. ~ 9,923 млрд. руб., а второго этапа – на стоимость второго 5 456 руб. ~ 0,902 млрд. руб. Общие расходы на реабилитацию таких больных в течение года составляют не менее 10,825 млрд. руб.

Таблица 4

Стоимость годичной реабилитации больных, перенесших ОНМК

Показатели	Необходимое количество в рассматриваемый период	Стоимость единицы (руб.)	Общая стоимость (руб.)	Источник цен
Первые 6 месяцев				
Визиты к специалисту невропатологу	2	757	1 515	Поликлиника №220, Москва
Визиты к терапевту	6	551	3 305	Поликлиника №220, Москва
Анализы крови	6	182	1 089	Больница №1 Администрации Президента РФ
Эхокардиография	1	606	606	Больница №1 Администрации Президента РФ
Магнитно-ядерный резонанс	1	2 400	2 400	Больница №1 Администрации Президента РФ
Допплеровское исследование сосудов головного мозга	2	242	485	Больница №1 Администрации Президента РФ
Компьютерная томография	1	1 212	1 212	Больница №1 Администрации Президента РФ
Патронажное обслуживание средним медперсоналом	30	700	20 996	Общество Красного Креста Юго-Восточного округа, Москва
Реабилитационные мероприятия	21	1 350	28 349	Реабилитационный центр «Загорские дали»
Общая стоимость первых 6 месяцев		59 957		
Вторые 6 месяцев				
Визиты к специалисту невропатологу	1	757	757	Поликлиника №220, Москва
Визиты к терапевту	6	551	3 305	Поликлиника №220, Москва
Анализы крови	3	182	545	Больница №1 Администрации Президента РФ
Эхокардиограмма	1	606	606	Больница №1 Администрации Президента РФ
Доплеровское исследование сосудов головного мозга	1	242	242	Больница №1 Администрации Президента РФ
Общая стоимость вторых 6 месяцев			5 456	
Общая стоимость реабилитации в течение 1 года			65 413	

расходы: общественные потери, вызванные временной нетрудоспособностью, госпитализацией больных, реабилитацией после cerebrovasкулярных катастроф:

- общественные потери, связанные с выплатой по листкам нетрудоспособности и недополучением общественного продукта ~ 9,9 млрд. руб.
- затраты на госпитализацию больных с основными сердечно-сосудистыми и cerebrovasкулярными заболеваниями — 42,656 млрд. руб.

- затраты на реабилитацию в течение года — 10,818 млрд. руб.

- общие смоделированные затраты ~ 63,374 млрд. руб., или 2,012 млрд. долл. США/год, что составляет 1,3% от ВВП РФ.

Таким образом, артериальная гипертензия и тесно связанные с ней поражения сердца и сосудов головного мозга имеют отчетливые социально-экономические по-

следствия. В связи с этим выбор адекватной антигипертензивной терапии, базирующийся на применении средств, отвечающих современным критериям выбора препарата такого ряда, а именно, эффективности в снижении артериального давления, уменьшении риска развития сосудистых катастроф, малым количеством нежелательных лекарственных реакций, а также удовлетворяющий требованиям комплаенса и экономичности, является первоочередной задачей. С этой точки зрения перспективным является рассмотрение клинико-экономических аспектов применения двух наиболее эффективных антигипертензивных средств из групп блокаторов кальциевых каналов и β -адреноблокаторов, лацидипина и атенолола соответственно.

Клинико-экономическое сравнение лацидипина и атенолола.

Почему для анализа выбраны именно эти препараты?

Лацидипин является производным дигидропиридина III поколения, отличающийся особыми физико-химическими свойствами, в частности, очень высокой липофильностью. Он проникает в липидный бислой клеточной мембраны, образует там «депо», а затем медленно высвобождается, длительно взаимодействуя с медленными кальциевыми каналами. Поэтому лацидипин блокирует кальциевые каналы в течение более 24 ч. Таким образом, для этого препарата определяющим является не уровень концентрации его в крови и даже не время ее поддержания внутри терапевтического диапазона, а степень накопления его во внутриклеточных липидных слоях. Подобная особенность его фармакокинетики позволяет не только обеспечить длительность антигипертензивного действия, но и другие эффекты, связанные с уменьшением поступления кальция внутрь клетки, в частности, снижение атеросклеротического поражения сосудов [7].

Лацидипин отличается высокой вазоселективностью. Он в 70-80 раз более избирателен в отношении гладкой мускулатуры артериол, чем гладкой мускулатуры внутренних органов. Кардиодепрессивное действие лацидипина менее выражено, чем у амлодипина, верапамила, дилтиазема и нитрендипина.

Как уже упоминалось выше, лацидипин обладает выраженным и длительным антигипертензивным действием. В дозе 2-6 мг/сут лацидипин при однократном приеме вызывает снижение АД в среднем на 17-21/12-14 мм рт. ст. При монотерапии хороший клинический эффект наблюдается у 59-85% больных с мягкой и умеренной формами ГБ независимо от их возраста, пола или расы. Стабилизация антигипертензивного эффекта лацидипина наступает в течение 3-4 недель, что связано с накоплением его во внутриклеточных «депо». По данным суточного мониторинга АД,

лацидипин равномерно снижает АД в течение 24 ч и эффективно предотвращает подъем АД в ранние утренние часы при приеме его 1 раз в сутки.

Терапия лацидипином благоприятно сказывается на состоянии органов-мишеней у больных АГ. Он вызывает обратное развитие гипертрофии левого желудочка, оказывает рено- и ангиопротективное действие. Несмотря на снижение системного АД, почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации при его применении увеличиваются. При длительной терапии происходит торможение развития атеросклероза и улучшается эндотелиальная функция. Лацидипин улучшает мозговой кровоток и, в отличие от многих других блокаторов кальциевых каналов восстанавливает нарушенные механизмы его ауторегуляции.

Благоприятное влияние рассматриваемого препарата на барорецепторный рефлекс имеет важное клиническое значение при лечении АГ у пожилых больных, у которых нередко бывает гипоперфузия головного мозга в связи с развитием ортостатической гипотонии.

Атенолол же считается эталонным селективным β -адреноблокатором, с которым, как правило, сравнивается эффективность антигипертензивных препаратов различных классов [8, 9]. Он обладает отчетливым антигипертензивным эффектом, сопровождающимся снижением гипертрофии левого желудочка, уменьшением количества осложнений АГ и, как было показано в последние годы - уменьшает количество инсультов [10].

Как уже подчеркивалось выше, необходимо, чтобы антигипертензивные средства уменьшали прогрессирование атеросклероза и вероятность наступления таких связанных с гипертензией и атеросклерозом событий, как острое нарушение мозгового кровообращения, ишемия миокарда. Если повышение АД сопровождается клиническими признаками, то процессы, приводящие к развитию атеросклероза, длительное время остаются бессимптомными. Как правило, терапевтическое вмешательство начинается на тех этапах, когда пациент уже имеет клинические проявления атеросклероза. Классическими факторами риска можно объяснить не более половины случаев развития сердечно-сосудистых осложнений [11], поэтому особое внимание привлекается к оценке выраженности атеросклеротических изменений на ранних стадиях заболевания.

В качестве скринингового метода для выявления ранних изменений используется метод ультразвукового исследования (УЗИ) сонных артерий, поскольку появление атеросклеротических изменений в этой зоне сосудистого русла позволяет определить прогноз развития этого заболевания. Поэтому именно этот метод используется сейчас практически во всех исследованиях, посвященных оценке эффективности лечения, пер-

вичной профилактики осложнений, а также взаимосвязи артериальной гипертензии и системного атеросклероза [12, 13].

Данные Роттердамского исследования показали, что увеличение толщины интимы-медии (ТИМ) в диапазоне нормальных значений (от 0,75 до 0,91 мм) сопровождается увеличением относительного риска развития первого инсульта в 4,8 раза, независимым от многих других факторов риска (мужской пол, возраст, масса тела, курение, сахарный диабет и дислипидемия). Это оказалось справедливо и в отношении риска развития первого инфаркта миокарда [15]. Анализ данных исследования Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC, 15 000 обследованных), показывает, что увеличение ТИМ в диапазоне от 0,6 до 1 мм сопровождается ростом частоты ИБС у мужчин в 4,3 раза, а у женщин в 19,5 раз [16].

Связь снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений с регрессом ТИМ у больных с дислипидемией и бессимптомным поражением сонных артерий продемонстрирована в исследованиях с применением статинов. В исследование ACAPS (461 пациент без анамнеза сердечно-сосудистых осложнений), темпы прогрессирования ТИМ сонных артерий были достоверно ниже на фоне лечения статинами, что привело к снижению частоты инсультов и инфаркта миокарда в 2,8 раза [17]. В исследовании CLAS (Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study) была доказана взаимосвязь относительного риска коронарной смерти с увеличением

ТИМ. Если риск при возрастании ТИМ $<0,011$ мм/год принять за единицу, то при прогрессировании ТИМ 0,011–0,017 мм/год риск увеличивается в 1,6 раза, 0,018–0,033 мм/год – в 2,3 раза, а при скорости увеличения ТИМ $>0,034$ мм/год – в 2,8 раза [18]. Забегая вперед, отметим, что прогрессирование ТИМ при использовании лацидипина (по итогам исследования ELSA) составило 0,006 мм/год, а ателолола – 0,015 мм/год. Следовательно, можно ожидать, что применение лацидипина в сравнении с ателололом потенциально может привести к снижению вероятности коронарной смерти в 1,6 раза.

Многоцентровое двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование ELSA было проведено в 23 центрах Италии, Швеции, Германии, Великобритании, Испании, Франции, Греции. В него были включены лица обоего пола в возрасте 45–75 лет с АГ (диастолическое АД 95–115 мм рт. ст. и систолическое АД 150–210 мм рт. ст.), у которых ТИМ сонных артерий не превышала 4 мм. Среди главных критериев исключения были: сахарный диабет типа I, перенесенный в течение предшествующих 12 месяцев инфаркт миокарда или инсульт в течение 6 мес до включения, анамнез сердечной недостаточности в течение этого же периода времени или эндартерэктомии сонных артерий, потребность в дополнительной антигипертензивной терапии.

После периода плацебо продолжительностью 1 мес пациенты рандомизировались для получения лацидипина

Схема исследования

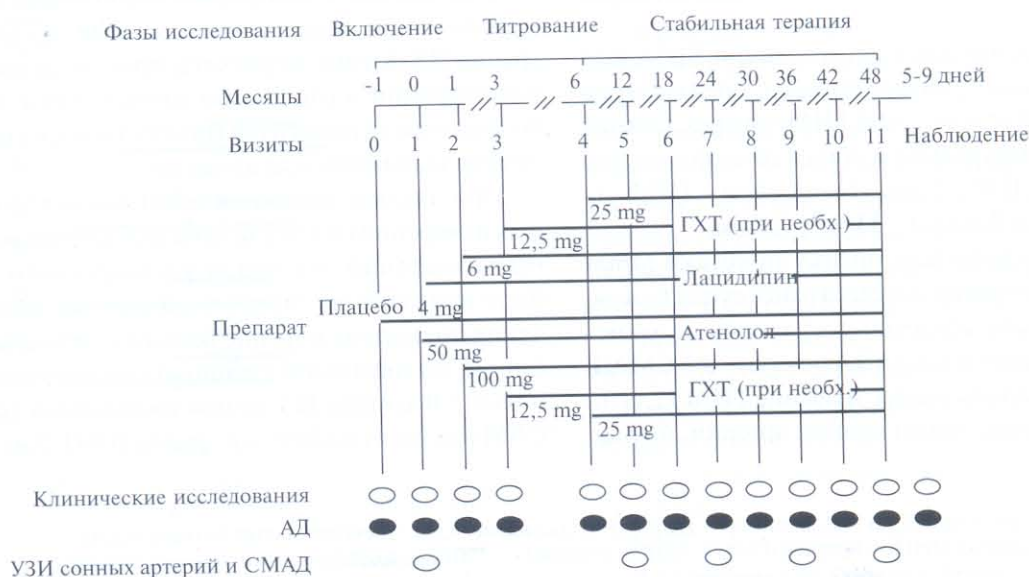


Рис. 1.

Популяции оценки эффективности и безопасности в исследовании ELSA (n)

	Лацидипин	Атенолол
Популяция оценки безопасности	1177	1157
Популяция ИТТ	1022	1006
Популяция анализа по протоколу-1	942	926
Популяция анализа по протоколу-2	906	901
Популяция завершивших исследование	755	764

пина 4-6 мг однократно в сутки или атенолола 50-100 мг однократно в сутки. Длительность исследования составила 4 года. Через 1, 2, 3 и 4 года лечения проводились УЗИ сонных артерий и суточное мониторирование АД (схема исследования приведена на рис. 1). Период титрования дозы составил 3 мес, после чего к терапии мог быть добавлен гидрохлортиазид 12,5 мг однократно в сутки, доза которого при необходимости увеличивалась до 25 мг однократно в сутки через 3 мес. Показанием для увеличения дозы и/или дополнительного назначения гидрохлортиазида служило недостижение целевого диастолического АД <90 мм рт.ст.

УЗИ сонных артерий проводилось в В-режиме по единому протоколу 46 сертифицированными специалистами. На каждом визите производилась дублированная запись исследования для контроля качества и воспроизводимости измерений. Все записи УЗИ сонных артерий анализировались централизованно группой экспертов для исключения субъективизма в оценке данных, в конце исследования повторный анализ записей производился с помощью двойного слепого контроля [19].

Основной целью исследования ELSA было сравнение динамики ТИМ сонной артерии на фоне 4-летней терапии лацидипином или атенололом у больных АГ с исходно нормальными и/или измененными сонными артериями.

Первичной переменной в исследовании ELSA был показатель СВМ_{тах} — определенное с обеих сторон среднее значение максимальной ТИМ четырех дальних стенок в области бифуркации и общей сонной артерии. Нормой считали ТИМ < 1 мм, утолщением — ТИМ ≥ 1- < 1,3 мм, критерием бляшки — ТИМ ≥ 1,3 мм.

Вторичная цель включала: оценку динамики М_{тах} и Т_{мах}, прогрессирования/регресса ранее существовавших бляшек, частоты сердечно-сосудистых осложнений, динамику клинического АД и показателей СМАД. М_{тах} определялось как среднее значение ТИМ 12 дальних и ближних стенок общей сонной артерии, бифур-

кации и внутренней сонной артерии, измеренных с обеих сторон, Т_{мах} — как наибольшее значение ТИМ любой стенки любого сегмента у конкретного больного.

В исследование были включены 3407 пациентов, рандомизированы — 2334 человека. Пациенты, хотя бы однократно принявшие исследуемый препарат, составили популяцию оценки безопасности (ПБ).

2035 человек из ПБ, имеющие, по крайней мере, одну исходную запись УЗИ сонных артерий и одну запись на фоне лечения, составили популяцию всех включенных пациентов (ИТТ). 1884 пациента из ИТТ, завершившие исследование без существенных отклонений от протокола и имеющих последнюю запись УЗИ сонных артерий в период менее 90 дней после окончания активной терапии, составили первую популяцию анализа по протоколу (ППП-1). Вторая популяция анализа по протоколу (ППП-2) не была предопределена перед исследованием и была выделена после его завершения. ППП-2 включала 1807 пациентов, у которых хотя бы одна запись УЗИ сонных артерий после рандомизации была выполнена на фоне активной терапии. Популяцию завершивших исследование (ПЗ) составили 1519 пациентов, которые полностью завершили 4-летнее лечение без существенных отклонений от протокола.

В дальнейшем при фармакоэкономическом анализе нами были использованы данные, полученные по группе ПЗ. К тому же расчеты производились с учетом монотерапии изученными препаратами, поскольку большая часть пациентов (по 65%) в обеих группах получала лацидипин или атенолол.

При анализе динамики СВМ_{тах} методом повторных измерений (когда учитывались данные всех повторных измерений экспертов у конкретного больного) было выявлено достоверное замедление темпов увеличения показателя в группе больных, леченных лацидипином, по сравнению с пациентами получавшими атенолол.¹ В группе ПЗ темпы ежегодного увеличения СВМ_{тах} были на 40%, а в группе ППП-2 на 60% ниже

¹ - в ПНЛ различия изменений между лацидипином и атенололом составили -0,0227 (доверительный интервал (ДИ) - 0,0330 - -0,0124, p<0,0001), в ППП-1 -0,0276 (-0,0381 - -0,0171, p<0,0001), в ППП-2 -0,0293 (-0,0399 - -0,0187, p<0,0001), в ПЗ -0,0281 (-0,0394 - -0,0167, p<0,0001). По сравнению с исходными значениями в группе пациентов, получавших лацидипин, было отмечено менее выраженное увеличение СВМ_{тах}, чем у пациентов, леченных атенололом, при этом в группах ППП-1, ППП-2 и ПЗ различия между двумя режимами были достоверны. Прогрессирование СВМ_{тах} было на 40% менее выражено при использовании лацидипина.

Динамика СВМ_{max} на фоне лечения

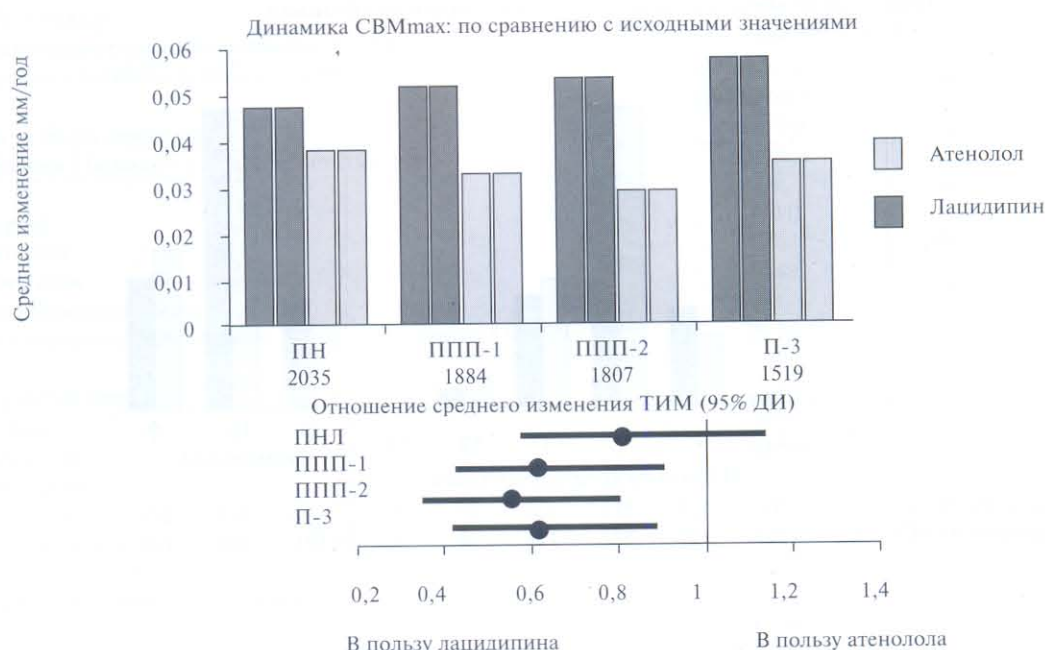


Рис. 2.

в группе лацидипина, чем в группе атенолола (рис. 2).

Лечение лацидипином сопровождалось достоверно более выраженным по сравнению с атенололом умень-

шением ТИМ (рис. 3). Эффект лацидипина был на 0,01 мм более выражен в области бифуркации, чем в общей сонной артерии.

На фоне лечения лацидипином число пациентов, у которых отмечалось увеличение количества атеросклеротических бляшек, было достоверно меньше на 18%, а пациентов, у которых количество бляшек уменьшилось, — достоверно больше на 31% по сравнению с атенололом (рис. 4).

Эти морфологические сдвиги подтверждаются клиническими результатами, показывающими преимущества лацидипина перед атенололом в отношении событий, связанных с атеросклеротическими изменениями сосудов (рис. 5). В группе больных, получавших лацидипин, отмечалась тенденция к снижению частоты инсультов, сердечно-сосудистых осложнений, в том числе смертельных, что и было использовано нами для фармакоэкономического анализа.

Нами был определен показатель NNT (Number Needed to Treat), отражающий прогнозные значения стоимости лечения по предупреждению одного случая неэффективности медикаментозной терапии. Он определяется как отношение 1 к дельте снижения абсолютного риска:

$NNT = 1 : \Delta$ снижения абсолютного риска события

Для анализа выбраны следующие точки: инсульт, сердечно-сосудистые осложнения и сердечно-сосудистая смерть (табл. 6).

Динамика ТИМ общей сонной артерии и в области бифуркации на фоне лечения лацидипином и атенололом (модель повторных изменений)

О - общая артерия
Б - бифуркация

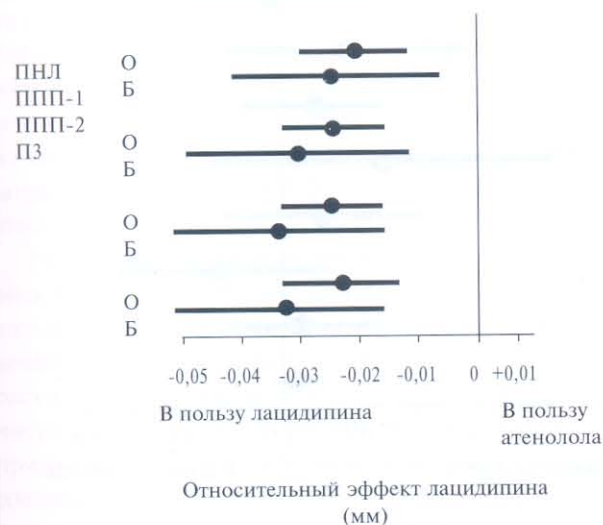


Рис. 3.

Динамика количества атеросклеротических бляшек на фоне лечения

Изменение количества атеросклеротических бляшек на 1 больного на фоне лечения

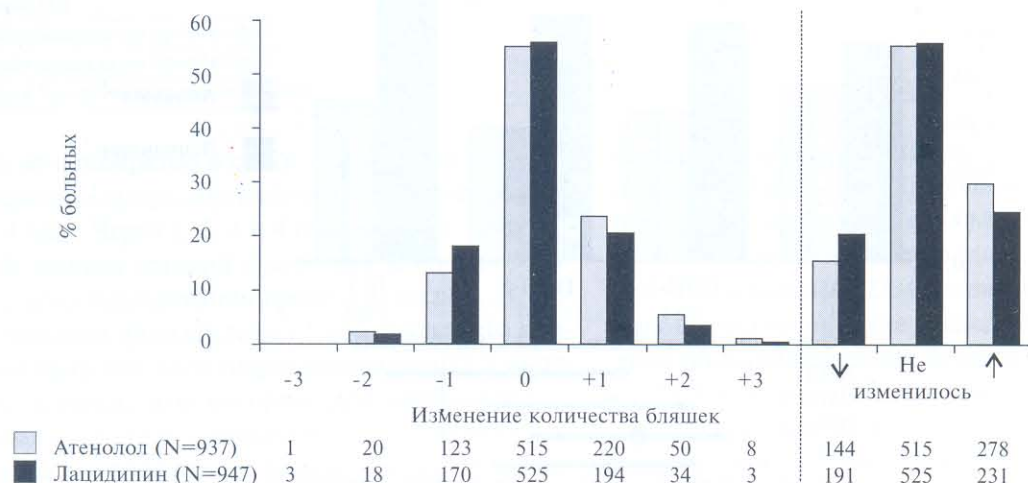


Рис. 4.

Частота сердечно-сосудистых осложнений

Относительный риск осложнений на фоне лечения лацидипином и атенололом

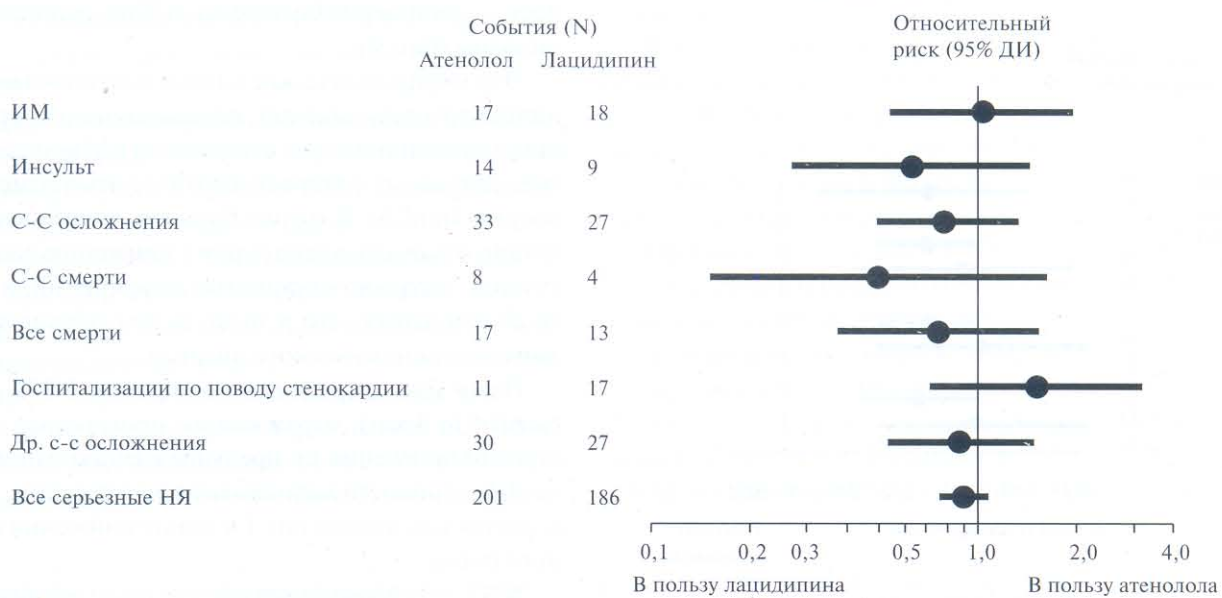


Рис. 5.

Таблица 6

Экономический анализ событий, возникших при применении лацидипина и атенолола (по результатам исследования ELSA)

	Лацидипин	Атенолол
Количество больных (n)	764	755
Дозировки, использованные в исследовании (мг/сут)	4-6	100
Средневзвешенная стоимость за упаковку (руб.)*	Тб 2 мг N14 – 150 Тб 4 мг N14 – 250	Тб 100 мг N14 – 42,5
Средняя цена за месяц лечения (руб.)	500-800	85
Стоимость лечения 1 больного в течение 4 лет (тыс. руб.)	24-38,4	4,08
Инсульт (n)	9	14
Абсолютный риск	0,0112	0,0189
Δ абсолютного риска	0,0077	
Относительный риск	0,63	
NNT для предупреждения 1 инсульта	1	129,9
Прогнозная стоимость предупреждения 1 инсульта в течение 4 лет (тыс. руб.)	28-34,2	529,99
Сердечно-сосудистые смерти (n)	4	8
Абсолютный риск	0,0053	0,0107
Δ абсолютного риска	0,0054	
Относительный риск	0,49	
NNT для предупреждения 1 случая смерти	1	185,2
Прогнозная стоимость предупреждения 1 сердечно-сосудистой смерти в течение 4 лет (тыс. руб.)	28-34,2	749,1
Крупные сердечно-сосудистые осложнения (n)	27	33
Абсолютный риск	0,0366	0,0457
Δ абсолютного риска	0,0091	
Относительный риск	0,80	
NNT для предупреждения 1 крупного сердечно-сосудистого осложнения	1	109,9
Прогнозная стоимость предупреждения 1 крупного сердечно-сосудистого осложнения в течение 4 лет (тыс. руб.)	24-34,2	447,9

Примечание: * - цены на препараты указаны по прайс-листам дистрибьюторов [20] по состоянию на сентябрь 2002 г.

Расчет показателей NNT для вышеуказанных событий, показывает, что лацидипин имеет экономические преимущества перед атенололом по влиянию на прогноз артериальной гипертензии. Так, в частности, для предупреждения инсульта в течение 4 лет у 1 больного на 1 курс применяемого лацидипина необходимо применить почти 130 курсов атенолола, применение которого обойдется в 15,5-18,9 раз дороже. Для предупреждения сердечно-сосудистой смерти и крупных сердечно-сосудистых осложнений потенциально необходимо затрат на атенолол в 21,9-26,8 раз и в 13,1-18,7 раз соответственно больше, чем на лацидипин.

Учитывая, что лацидипин уменьшает абсолютный риск развития инсульта в течение 4-х лет на 0,77%, имеется возможность смоделировать снижение расходов на лечение этого заболевания у 1000 пациентов. Общие расходы на лечение и реабилитацию 1000 больных с инсультом достигают 76,68 млн. руб. Экономия средств при уменьшении числа больных инсультом (на 7,7 чел.) составляет не менее 590,436 тыс. руб. С учетом расходов на применение лацидипина в дозах 4-6 мг/сут в течение 4-х лет (184,8 тыс. руб. – 295,68 тыс. руб. соот-

ветственно) на 1 рубль, вложенный в лечение лацидипином в дозировке 4 мг/сут экономическая отдача составит 3,2 руб.¹, а при назначении его в дозе 6 мг/сут – 2 руб.²

Таким образом, налицо экономическая целесообразность применения лацидипина в качестве антигипертензивного и антиатеросклеротического средства для предупреждения инсультов. Расчетные сравнения лацидипина и атенолола по показателю NNT указывают на экономические преимущества лацидипина.

Нам представляется важным, чтобы не только администраторы здравоохранения, но и практические врачи, реально представляли клинические и экономические преимущества использования антигипертензивных средств с дополнительными поливалентными эффектами, позволяющими препятствовать прогрессии атеросклероза за счет различных механизмов. В частности, ан-

¹ - 590,436 тыс. руб.: 184,8 тыс. руб.

² - 590,436 тыс. руб.: 295,68 тыс. руб.

тиатеросклеротические эффекты лацидипина реализуются за счет его пролонгированного антикальциевого и антиоксидантного действия. Экономичность выбора лацидипина в качестве средства для нормализации АД на длительную перспективу (отсутствие толерантности, снижение риска инсультов, повышение качества жизни, отсутствие значимых нежелательных лекарственных реакций) доказывается проведенными тщательными корректными расчетами, представленными в прочитанном вами материале. Уменьшение бремени общественных экономических потерь за счет включения в формулярные списки наиболее экономичных и в то же время эффективных препаратов, безусловно, лежит на плечах представителей органов управления здравоохранения. Но очевидно также, что не только знание практическими врачами механизмов действия, эффективных схем назначения, побочных эффектов и других клинко-фармакологических характеристик выбираемого препарата важно в современных условиях. От практика требуется «интеллигентный выбор» лекарства, основанный и на тех доказательствах его эффективности, которые лежат в плоскости клини-

ко-экономических характеристик. Как показывает наш опыт, никаких препятствий в освоении врачами основ фармакоэкономики нет, конечно, в том случае, если экономические доказательства преимуществ схем фармакотерапии подкрепляются достоверными клиническими результатами и наоборот.

Abstract

The economic feasibility of lacidipin administration as hypotensive and antiatherosclerotic drug for stroke prevention is discussed in the article. The comparison of NNT parameters for lacidipin and atenolol demonstrates economic advantages of lacidipin. It is obviously important, that not only managers of public health services, but also the practical doctors, must learn clinical and economic advantages of antihypertensive drugs with additional polyvalent effects which allow to interfere atherosclerosis progression. The profitability of a lacidipin choice as a drug for BP normalization on long prospect (absence of tolerance, risk reduction of stroke, increase of QoL, absence of serious undesirable reactions) is proved by the careful correct accounts.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ламфуллин И.А. Антагонисты кальция в кардиологической практике // Качественная клиническая практика. - 2001. - №2. - С.87-96
2. Zaverke K.B., McAlister F.A., Campbell N.R. et al. The 2001 Canadian recommendations for the management of hypertension: Part one - Assessment for diagnosis, cardiovascular risk, causes and lifestyle modification // Can. J. Cardiol. - 2002. - Vol.18. - No.6. - P.604-624
3. Furberg C.D., Psaty B.M., Pahor M., Alderman M.H. Clinical Implications of Recent Findings from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment To Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) and Other Studies of Hypertension // Ann. Intern. Med. - 2001. - Vol.135. - No.12. - P.1074-1078
4. Ramakrishna G., Schechter C.B., Phillips R.A. Diagnosis and Treatment of Isolated Systolic Hypertension in the Elderly: Results of a Survey Four Years Post-SHEP // Am. J. Geriatr. Cardiol. - 1997. - Vol.6. - No.4. - P.21-36
5. Cushman W.C. Systolic hypertension and cardiovascular risk reduction: a clinical review // Curr. Hypertens. Rep. - 2001. - Vol.3 (Suppl. 1). - P.S11-S15.
6. Schafheutle E.J., Hassell K., Noyce P.R., Weiss M.C. Access to medicines: cost as an influence on the views and behaviour of patients // Health. Soc. Care. Community. - 2002. - Vol.10. - No.3. - P.187-195
7. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Романова Н.Е., Шатунова И.М. Клиническая фармакология основных классов антигипертензивных препаратов // Consilium Medicum. - 2000. - Т.2. - №3. - С.
8. Dahlof B., Zanchetti A., Diez J. et al. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy // J. Hypertens. - 2002. - Vol.20. - No.9. - P.1855-1864
9. Schiffrin E.L., Pu Q., Park J.B. et al. Effect of amlodipine compared to atenolol on small arteries of previously untreated essential hypertensive patients // Am. J. Hypertens. - 2002. - Vol.15. - No.2. - Pt.1. - P.105-110
10. Perry H.M. Jr., Davis B.R., Price T.R. et al. Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke: the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // JAMA. - 2000. - Vol.284. - No.4. - P.465-471.
11. Kuulasmaa K., Tunstall-Pedoe H., Dobson A., et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations // Lancet. - 2000. - Vol.355. - P.675-687.
12. Mancia G., Parati G., Hennig M. et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) // J. Hypertens. - 2001. - Vol.19. - No.11. - P.1981-1989
13. Claessens P., Claessens C., Claessens M. et al. The "CARFEM" vascular index as a predictor of coronary atherosclerosis // Med. Sci. Monit. - 2002. - Vol.8. - No.1. - P.1-9
14. Salonen R., Salonen J.T. Carotid atherosclerosis in relation to systolic and diastolic blood pressure. Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study // Ann. Intern. Med. - 1991. - Vol.23. - P.23-27
15. Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.J. et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam Study // Circulation. - 1997. - Vol.96. - P.1432-1437
16. Burke G.L., Evans G.W., Riley W.A. et al. The ARIC Study Group: Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular diseases in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // Stroke. - 1995. - Vol.26. - P.386-391
17. Furberg C.D., Adams Jr H.P., Applegate W.B. et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group // Circulation. - 1994. - Vol.90. - P.1679-1687.
18. Hodis H.N., Mack W.J., Dunn M. et al. Intermediate-Density Lipoproteins and Progression of Carotid Arterial Wall Intima-Media Thickness // Circulation. - 1997. - Vol.95. - P.2022-2026
19. Mercuri M., Tang R., Phillips R.M., Bond M.G. Ultrasound protocol and quality control procedures in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) // Blood Pressure. - 1996. - Vol.5 (Suppl. 4). - P.20-23
20. <http://www.pharmindex.ru>