

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРЕПАРАТОВ РАЗЛИЧНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ГРУПП ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМАХ ИБС

¹ И.С.Романова, ^{1,2} И.Н.Кожанова, ² М.М.Сачек

¹ Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Республика Беларусь

² Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации,
управления и экономики здравоохранения,
г. Минск, Республика Беларусь

В соответствии с имеющимися национальными и международными документами, определены принципы использования препарата Тиотриазолин. Осуществлен фармакоэкономический анализ применения Тиотриазолина в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь. Проведен анализ чувствительности. С позиции фармакоэкономического анализа научно обосновано место Тиотриазолина в лечении ишемической болезни в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, фармакоэкономика, тиотриазолин.

Несмотря на достигнутые успехи в области хирургических способов лечения ишемической болезни сердца (ИБС), лекарственная терапия остается востребованной на всех этапах ведения пациентов, особенно с хроническими формами ИБС. Традиционная медикаментозная терапия ИБС на протяжении многих лет основывается на применении гемодинамически активных препаратов (блокаторов β -адренорецепторов, антагонистов кальция и нитратов и др.). Научные достижения последних лет позволили развить новый подход к лечению пациентов с ИБС и значительно повысить его клиническую эффективность. Так, в последние годы в лечении пациентов с кардиальной патологией все больше внимания уделяется применению лекарственных средств (ЛС) с доказанным метаболическим действием. Они существенно нормализуют метаболические сдвиги в миокарде, которые непосредственно связаны как с патогенезом ИБС, так и с сопутствующей гиперактивностью механизмов нейрогуморальной регуляции.

Под метаболической терапией понимают улучшение энергетического метаболизма кардиомиоцита без влияния на перфузию сердечной мышцы и гемодинамические параметры. Речь идет не о замене гемодинамического подхода метаболическим, а о взаимодополняющем сочетании двух концепций. Принципиально выделяют два основных направления метаболической терапии: оптимизацию процессов образования, расхода энергии и нормализацию баланса между интенсивностью свободнорадикального окисления и антиоксидантной защитой. Критериями кардиоцито-

протекторного действия можно считать доказанную антиишемическую эффективность по данным нагрузочных тестов, клинических параметров, улучшение отдаленного прогноза заболевания.

Согласно АТХ-классификации к препаратам для лечения заболеваний сердца «Другие» (C01EB) относится ряд ЛС, которые представлены в табл. 1 (исключены ЛС на основе растительного сырья и комбинированные ЛС).

Появление на фармацевтическом рынке ЛС с доказанной эффективностью в лечении пациентов с ИБС попадает в поле зрения как кардиологов, так и специалистов в области фармакоэкономики.

Тиотриазолин обладает как метаболическим, так и антиоксидантным эффектом. В основе противоишемического эффекта Тиотриазолина лежит его способность усиливать компенсаторную активацию анаэробного гликолиза, снижать степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса с сохранением внутриклеточного фонда АТФ, стабилизировать метаболизм кардиомиоцитов. В то же время, Тиотриазолин активизирует антиоксидантную систему ферментов и тормозит процессы перекисного окисления липидов в ишемизированных участках миокарда. Тиотриазолин активизирует антирадикальные ферменты – супероксиддисмутазу и каталазу, глутатионпероксидазу, способствует экономии расхода токоферола. Препарат тормозит образование начальных и конечных продуктов реакции перекисного окисления липидов в патологически измененных тканях, тем самым, защищает структурно-функциональную целостность мембран кардиомиоцитов. Препарат

снижает чувствительность миокарда к адренергическим кардиостимулирующим воздействиям катехоламинов и препятствует прогрессивному угнетению сократительной функции миокарда, повышает устойчивость кардиомиоцитов к гипоксии.

Фармакоэкономическое исследование выполнено в три этапа.

Первым этапом исследования стала систематическая оценка клинической эффективности применения ЛС у пациентов с разными формами ИБС (стабильная стенокардия (СтСт), острый коронарный синдром (ОКС) с и без подъема сегмента ST).

Вторым этапом проведения исследования стало выполнение анализа «стоимость болезни» для разных форм ИБС (СтСт, ОКС с и без подъема сегмента ST, купирование приступа Ст) с оценкой бремени включения ЛС в схемы фармакотерапии.

Третий этап – формирование ряда моделей (типа «дерева решений») для проведения анализа «затраты/эффективность».

Многочисленные клинические исследования посвящены изучению препарата у пациентов с различными формами ИБС. Для оценки клинической эффективности Тиотриазолина у пациентов с ИБС, а также для определения безопасности применения препарата проведен библиографический поиск в доступных литературных источниках и электронных базах данных MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials и Database of Abstracts of Reviews of Effects с использованием необходимых ключевых слов: Tiazotic acid, Morfolinij-metil-triazolil-tioacetat, Thiotriazolin, Тиотриазолин, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, стабильная стенокардия. Проведен поиск в библиографиях медицинских журналов и по материалам конгрессов, в том числе ISPOR, по ссылкам, полученным при анализе публикаций, отобранных при первоначальном поиске. Также проведен поиск по общим и специализированным электронным источникам:

US Food and Drug Administration, NICE, The European Medicines Agency. Производитель Тиотриазолина (Киевмедпрепарат ОАО/ПАО; Галичфарм АО) предоставил публикации о результатах клинических испытаний препарата при ИБС.

Стратегия отбора публикаций для проведения фармакоэкономического анализа представлена на рис.

Основные публикации результатов исследования применения Тиотриазолина при ИБС:

Стабильная стенокардия:

Визир В.А. и др., 2010 [1], Нетяженко В.З., Мальчевская Т.И., 2010 [2], Хурса Р.В., Месникова И.Л., 2011 [3], Мацкевич С.А., Соловей С.П., Барбук О.А. и др., 2010 [4], Савченко М.А. и др. 2012 [5], Дзяк Г.В. и др., 2011 [6].

Острый коронарный синдром:

Ковш Е.В., Булгак А.Г., Жизневская Э.Э. и др., 2010 [7], Лоллини В.А. и др., 2008 [8], Ташук В.К. и др., 2014 [9], Свищенко Е.П., Безродная Л.В., 2008 [10].

Следует отметить несомненный прогресс в проведении клинических исследований Тиотриазолина, большинство из которых проводятся в соответствии с требованиями принципов доказательной медицины (контролируемый и плацебо-контролируемый дизайн). Однако результаты большинства отечественных исследований требуют осторожной оценки: в исследованиях не отражаются критерии включения и исключения, набор в группе контроля не соответствует основной группе.

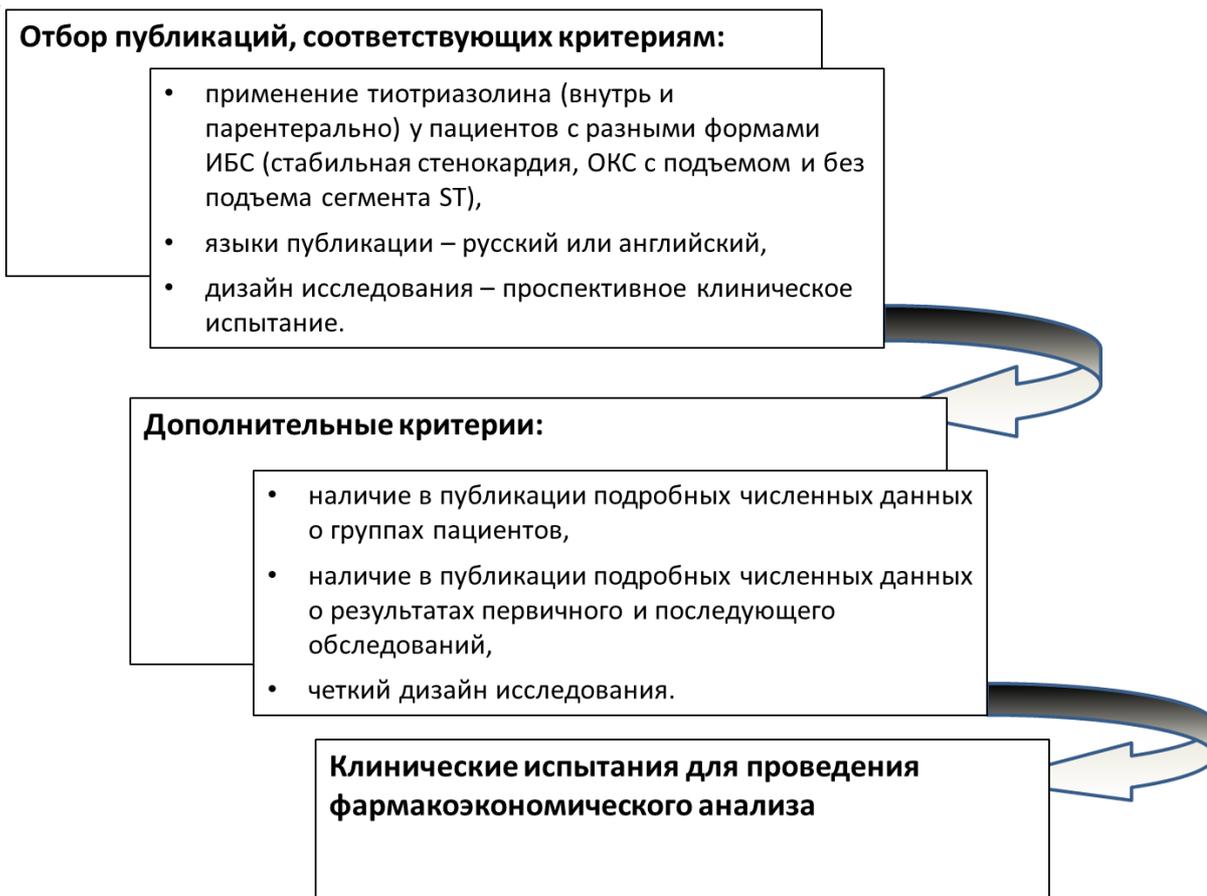
В соответствии с результатами клинических испытаний Тиотриазолина [1, 6, 8–10] при разных формах ИБС в качестве критериев эффективности использованы следующие конечные точки:

- общеклинические данные (число приступов за неделю или сутки, число приемов нитратов короткого действия за неделю или сутки, результаты теста 6-минутной ходьбы);
- данные инструментальных исследований (холтер-мониторирование ЭКГ (суммарная продолжительность эпизодов ишемии миокарда за сутки, суммарное количество эпизодов ишемии

Таблица 1

Препараты для лечения заболеваний сердца «Другие» (C01EB)

Международное наименование	Реестр ЛС 2016 г.	Республиканский формуляр ЛС 2015 г.
Meldonium	+	
Inosine	+	
Other cardiac preparations (тиотриазолин)	+	
Adenosine	+	+
Trimetazidine	+	+
Ivabradine	+	+
Ranolazine	+	



Стратегия отбора публикаций для проведения фармакоэкономического анализа

миокарда за сутки, суточное количество наджелудочковых нарушений ритма сердца, суточное количество желудочковых нарушений ритма сердца), УЗИ сердца (фракция выброса), ВЭМ (работа на ВЭМ, суммарное время выполнения теста ВЭМ), вероятность развития желудочковых аритмий высоких градаций, вероятность развития АВ-блокад, поражение левого желудочка).

В ходе исследования оценивались прямые медицинские затраты. Поиск информации о стоимости медицинских услуг (консультаций врачей-специалистов, клинических лабораторных исследований, диагностических исследований) проводился систематическим образом в открытых общедоступных интернет-источниках по запросу «прейскурант» с соответствующими дополнениями по состоянию на май – июнь 2015 г. При выполнении исследования учитывались только прямые медицинские затраты. Значения обменного курса национальной валюты на момент проведения исследования принято на 21.05.2015: доллар США – 14380 бел. руб., евро – 15980 бел. руб., российский рубль – 288,5 бел. руб.

Стоимость событий, учитываемых при оценке «стоимости болезни», представлена в табл. 2.

Доля Тиотриазолина в общей структуре расходов на лечение пациента с ИБС (ОКС с и без подъема сегмента ST, СтСт) является незначительной в случае острых состояний (в базовом анализе доля расходов на Тиотриазолин составила менее 1%) и составляет около 11% при ведении пациента со СтСт в амбулаторных условиях.

Далее рассчитаны коэффициент затраты/эффективность и инкрементальный коэффициент приращения затрат для каждого из отобранных по результатам клинических испытаний показателя эффективности.

Коэффициент затраты/эффективность отражает средства, которые необходимо затратить для получения выбранной единицы эффективности каждым из способов лечения. Коэффициент вычисляется по формуле:

$$CER = \frac{\sum cost}{Ef}$$

где: CER – коэффициент затраты/эффективность,

$\Sigma cost$ – объем прямых медицинских расходов,
 Ef – значение эффективности.

Инкрементальный коэффициент приращения затрат (ICER) рассчитывается по следующей формуле:

$$ICER = \frac{\Sigma cost_n - \Sigma cost_{st}}{Ef_n - Ef_{st}}$$

где: $ICER$ – коэффициент приращения затрат,
 $\Sigma cost_n$ – стоимость лечения новым способом,

Таблица 2

Стоимость событий, учитываемых при оценке «стоимости болезни» (бел. руб.)

Состояние	Стоимость		
	минимальная	максимальная	средняя
Стоимость лечения ОКС с подъемом сегмента ST	11023185	20972091	15997638
Стоимость лечения ОКС без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардии	10858497	20731469	15794983
Стоимость лечения стабильной стенокардии, месяц	1080436,0	2076958,8	1578697,4
Купирование приступа стенокардии	85,5	197,9	141,7
Купирование приступа стенокардии бригадой скорой медицинской помощи	171594,5	1315899	743746,8
Купирование приступа стенокардии в стационаре кардиологического профиля	2580451	5739257,2	4159854

Таблица 3

Результаты базового фармакоэкономического анализа применения Тиотриазолина при ИБС (ОКС с и без подъема сегмента ST и стабильная стенокардия)

Показатель эффективности	Коэффициент	Стандартная терапия + Тиотриазолин	Стандартная терапия
ОКС с подъемом сегмента ST			
САР острой левожелудочковой недостаточности, %	CER	4039009	7998819
	ICER	-79199	
Увеличение ФВ, %	CER	2692673	15997638
	ICER	-31680	
ОКС без подъема сегмента ST			
Уменьшение числа приступов в сутки	CER	6703101	7977264
	ICER	-395996	
Тест 6-минутной ходьбы, дополнительные метры	CER	101744	120297
	ICER	-6212	
Суммарная длительность эпизода за сутки, уменьшение на одну минуту	CER	309835	340556
	ICER	-30998	
Суммарная продолжительность эпизодов ишемии миокарда за сутки, мин	CER	953010	1662630
	ICER	-21878	
Суточное количество наджелудочковых нарушений ритма сердца	CER	139039	532894
	ICER	-1861	
Стабильная стенокардия			
Продолжительность выполнения нагрузки разница, мин	CER	1377264	1857291
	ICER	-449940	
Максимальная работа, разница, МетЕд	CER	6833351	8770541
	ICER	-2474672	
Число приступов стенокардии в неделю, разница	CER	935090	1637653
	ICER	-211510	
Количество эпизодов ишемии/сут, разница	CER	467545	891919
	ICER	-97524	
Общая длительность эпизодов ишемии, различия, мин	CER	157228	171598
	ICER	-94273	

$\Sigma cost_{st}$ – стоимость лечения стандартным способом,

Ef_n – эффективность нового способа лечения,

Ef_{st} – эффективность стандартного способа лечения.

Результаты базового фармакоэкономического анализа применения Тиотриазолина при ИБС представлены в табл. 3.

Приведенные данные свидетельствуют, что коэффициент затраты/эффективность ниже при применении комбинированной схемы фармакотерапии с Тиотриазолином.

Так как при включении Тиотриазолина в схемы фармакотерапии СтСт его доля в общей структуре расходов занимает значимое место (около 11%), проведен анализ затраты/эффективность с использованием результатов, полученных в контролируемом клиническом испытании В. А. Визир и соавт. 2010 [1]. Результаты проведенного анализа представлены в табл. 4.

Проведенный анализ демонстрирует экономическую эффективность включения Тиотриазолина в схемы лечения СтСт у пациентов, которые часто обращаются за помощью по поводу обострения течения стенокардии. Доказательством этого являются отрицательные значения инкрементального коэффициента приращения затрат (-795794 бел. руб. – при максимальных стоимостных значениях, -225792 бел. руб. – при средних

стоимостных значениях). Инкрементальный коэффициент приращения затрат находится в положительном поле только в случае минимальных затрат как на фармакотерапию, так и на купирование приступов (самостоятельное применение препаратов нитроглицерина без обращения в организацию здравоохранения).

Проведенный анализ чувствительности продемонстрировал устойчивое превышение коэффициента затраты/эффективность для стандартной терапии над коэффициентом для комбинированной терапии, что означает, что стоимость достижения единицы эффективности при включении в схемы фармакотерапии ИБС Тиотриазолина снижается.

Проведенное исследование имеет ряд методологических ограничений. Это ограничения, характерные для исследований с применением моделей (невозможность полного соответствия реальности), и ограничения, связанные с отсутствием или невозможностью получить все нужные данные об отечественной популяции пациентов, а также необходимость экстраполяции результатов международных клинических исследований, что, соответственно, может снижать точность полученных результатов. При проведении фармакоэкономического анализа был сделан ряд допущений: вероятность развития исходов соответствовала определенным в рандомизированных контролируемых клинических испытаниях, дозы Тиотриазолина

Таблица 4

Анализ затраты/эффективность при применении стандартной и комбинированной терапии у пациентов со стабильной стенокардией (модель "дерево решений" для 100 пациентов)

Показатель	Стандартная терапия + Тиотриазолин			Стандартная терапия		
	мин	макс	среднее	мин	макс	среднее
Число приступов в неделю	184	184	184	238	238	238
Число приступов в месяц	735	735	735	950	950	950
Стоимость базовой терапии, бел. руб.	121309596	234024635	177667115	108043596	207695885	157869740
Стоимость купирования приступов стенокардии, бел. руб.	62843	4218354018	1201416923	81236	5453059543	1553069750
Общая стоимость лечения, бел. руб.	121372438	4452378652	1379084039	108124832	5660755428	1710939490
Число дней в месяц без приступов	2265	2265	2265	2050	2050	2050
ICER, бел. руб.	53586	1965730	608867	52747	2761524	834659
ICER (комбинированная терапия – стандартная), бел. руб.	839	-795794	-225792	-	-	-

соответствовали указанным в инструкции по применению, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Особенностью проведенного анализа является использование в качестве критериев эффективности мягких конечных точек (клинические и лабораторно-инструментальные показатели), используемых в рутинной клинической практике для оценки динамического состояния пациента с ИБС. Выбор этих показателей был обусловлен спектром клинических испытаний Тиотриазолина. В перспективе необходимо проведение клинических испытаний препарата с анализом его влияния на жесткие конечные точки, что позволит уточнить и фармакоэкономические параметры.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Визир, В.А.* Антиишемическая эффективность тиотриазолина у пациентов с ишемической болезнью сердца (результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования) / В.А.Визир [и др.] // *Новости медицины и фармации.* – 2010. – №15. – С.335.
2. *Нетяженко, В.З.* Возможности метаболической терапии в лечении ишемической болезни сердца: опыт двойного слепого рандомизированного мультицентрового исследования / В.З.Нетяженко, Т.И.Мальчевская // *Здоровье Украины.* – 2010. – №22 (251). – С.3–5.
3. *Хурса, Р.В.* Клиническая эффективность тиотриазолина в комплексной амбулаторной терапии хронических форм ишемической болезни сердца / Р.В.Хурса, И.Л.Месникова // *Здравоохранение.* – 2011. – №1. – С.65–71.
4. *Мацкевич, С.А.* Эффективность применения тиотриазолина в комплексной терапии пациентов пожилого возраста со стенозирующим поражением коронарных артерий / С.А.Мацкевич, С.П.Соловей, О.А.Барбук [и др.] // *ARS MEDICA.* – 2010. – №2. – С.46–51.
5. *Савченко, М.А.* Тиотриазолин как важный компонент лечения пациентов кардиологического профиля / М.А.Савченко, А.А.Тетерюков, А.А.Савченко // *Кардиология в Беларуси.* – 2012. – №2 (21). – С.87–94.
6. *Дзяк, Г.В.* Оценка эффективности тиотриазолина по данным тредмил-теста в комплексном лечении больных со стабильными формами ишемической болезни сердца / Г.В.Дзяк [и др.] // *Новости медицины и фармации в мире.* – 2011. – №13–14. – С.10–13.
7. *Ковш, Е.В.* Тиотриазолин в комплексной терапии пациентов с острым коронарным синдромом / Е.В.Ковш, А.Г.Булгак, Э.Э.Жизневская [и др.] // *Здравоохранение.* – №3. – 2010. – С.13–18.
8. *Лоллини, В.А.* Применение тиотриазолина у больных с острым инфарктом миокарда / В.А.Лоллини, Т.Ф.Лысенко, Л.Г.Андраналова [и др.] // *Медицинские новости.* – №11. – 2008. – С.65–66.
9. *Тащук, В.К.* Тиотриазолин в комплексной терапии пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST: результаты открытого сравнительного международного многоцентрового исследования / В.К.Тащук [и др.] // *Новости медицины и фармации.* – 2014. – №20. – С.1–7.
10. *Свищенко, Е.П.* Оценка клинической эффективности и переносимости тиотриазолина у больных с нестабильной стенокардией / Е.П.Свищенко [и др.] // *Новости медицины и фармации.* – 2008. – №18. – С.259.

CLINICAL AND ECONOMIC ASSESSMENT OF DRUG PRODUCTS OF VARIOUS THERAPEUTIC GROUPS IN CHRONIC FORMS OF ISCHEMIC HEART DISEASE

¹ I.S. Romanova, ^{1,2} I.N. Kozhanova,

² M.M.Sachek

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

² Republican Scientific and Practical Center for Medical Technologies, Informatization, Administration and Management of Health, Minsk, Republic of Belarus

In accordance with the existing national and international instruments, the use of Thiотриазолин in treatment of patients with ischemic heart disease (IHD) has been defined. The pharmacoeconomic analysis of Thiотриазолин application in the healthcare system of the Republic of Belarus has been performed. Sensitivity analysis has been carried out. From the point of view of pharmacoeconomic analysis, the role of Thiотриазолин in the treatment of IHD in the healthcare system of the Republic of Belarus has been scientifically justified.

Keywords: ischemic heart disease, pharmacoeconomics, thiотриазолин.

Поступила 20.05.2016 г.