

На правах рукописи

УЧАМПИНА ВЕРА АРКАДЬЕВНА

**ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

14.01.02 – эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва-2014

доктор медицинских наук, профессор кафедры военно-полевой терапии
ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С. М. КИРОВА
Министерства Обороны РФ

Актуальность темы

Метаболический синдром (МС) представляет собой кластер факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета 2 типа (СД 2). По результатам исследования INTERHEART, МС в среднем наблюдается у 26% взрослого населения планеты [Mente A. et al., 2010].

Основными исходами МС являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сахарный диабет 2 типа, которые играют ведущую роль в общей структуре смертности населения Российской Федерации и представляют одну из самых острых медико-социальных проблем для современного общества. Экономическое бремя для национальных систем здравоохранения определяется высокой стоимостью лечебных мероприятий, направленных на коррекцию разнообразных клинических проявлений МС.

Хронический и прогрессирующий характер заболеваний, наблюдаемых у пациентов с МС, высокая частота развития ССЗ и осложнений, приводящих к инвалидизации населения, высокая распространенность коморбидной депрессии и сниженное качество жизни предопределяет необходимость создания новой стратегии лечения данной категории больных.

До настоящего времени единой стратегии лечения МС не существует. Наличие у пациентов большого разнообразия модифицируемых и немодифицируемых факторов риска обуславливает существование многочисленных фенотипических вариантов МС, требующих индивидуального подхода к подбору терапии отдельных его компонентов. В то же время, во многих исследованиях было показано, что клинически значимое снижение массы тела сопровождается снижением инсулинорезистентности, улучшением показателей углеводного обмена, липидного спектра, положительными изменениями в системе гемостаза, снижением артериального давления (АД) [Ross R. Et al., 2000; Wirth A., 2006; Жилина А. Н., 2009; Rissanen P. Et al., 2001].

Эксперты Американской коллегии эндокринологов в консенсусе от 2008 г. рекомендуют назначать метформин для лиц с высоким риском развития СД 2 типа, у которых имеется нарушенная гликемия натощак (НГН), нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) и/или МС, наличие гестационного СД в анамнезе, неалкогольная жировая болезнь печени или синдром поликистозных яичников [Buchanan T. A. et al., 2010].

Клинико-экономические исследования в отношении МС единичны, при этом, как правило, изучается эффективность коррекции какого-либо одного из его составляющих. Комплексный клинико-экономический анализ лечения МС, включающего, наряду с изменением образа жизни, фармакотерапию ожирения и инсулинорезистентности в нашей стране не проводился.

Цель исследования: Определить пути оптимизации тактики ведения пациентов с МС на основании проведения комплексного клинико-экономического анализа.

В соответствии с поставленной целью были сформулированы следующие задачи:

Задачи исследования:

1. Оценить клиническую эффективность медикаментозной коррекции инсулинорезистентности и ожирения (метформин, орлистат) в сравнении с мероприятиями, направленными на изменение образа жизни;
2. Оценить динамику психо-эмоционального состояния и качества жизни пациентов при использовании различных схем терапии;
3. На основании моделирования рассчитать ожидаемую продолжительность жизни пациентов с МС и вероятность его осложнений при использовании различных схем терапии;
4. Сравнить эффективность различных схем терапии с позиции комплексного клинико-экономического анализа;
5. На основании результатов проведенного клинического исследования, моделирования и клинико-экономического анализа определить оптимальную тактику ведения пациентов с МС.

Научная новизна

Впервые в отечественной практике проведена оценка клинической эффективности, психо-эмоционального состояния и качества жизни пациентов на фоне медикаментозной коррекции инсулинорезистентности и ожирения (метформин, орлистат) в сравнении с мероприятиями, направленными на изменение образа жизни. Для расчета ожидаемой продолжительности жизни и вероятности осложнений метаболического синдрома при различных методах терапии проведено Марковское моделирование. Впервые проведен комплексный клинико-экономический анализ эффективности терапии МС, включающей фармакотерапию инсулинорезистентности и ожирения (метформин, орлистат), по сравнению с обучением пациентов изменению образа жизни.

Доказано, что приоритетной для пациентов с МС является схема лечения, включающая фармакотерапию ожирения и инсулинорезистентности (орлистат, метформин). Продемонстрирована высокая клиническая эффективность данной схемы лечения и ее экономическая целесообразность.

Практическая значимость

Продемонстрирована необходимость активной тактики лечения пациентов с МС ввиду наличия множественных факторов риска ССЗ и СД 2 типа.

На основании результатов клинико-экономического исследования доказана клиническая и экономическая целесообразность медикаментозного лечения МС.

Разработанная методика построения модели для клинико-экономического анализа лечения пациентов с МС может быть применена для оценки новых методов лечения в других клинических ситуациях.

Основные положения, выносимые на защиту диссертации

1. Активная тактика ведения пациентов с МС, включающая помимо обучения фармакотерапию инсулинорезистентности (метформин) и ожирения (орлистат), характеризуется большей клинической эффективностью по сравнению с мероприятиями, направленными на изменение образа жизни.
2. По результатам моделирования, активная тактика ведения пациентов с МС позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов, не ухудшая при этом ее качества, и снизить риск таких осложнений как СД 2, инфаркт миокарда (ИМ) и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)
3. Исходя из результатов комплексного клинико-экономического анализа, активная тактика ведения пациентов с МС, включающая фармакотерапию ожирения и инсулинорезистентности, является рентабельной и экономически целесообразной.

Внедрение результатов в практику

Полученные данные внедрены в практическую деятельность и используются в процессе преподавания на кафедре эндокринологии лечебного факультета Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Апробация работы и публикации

Материалы работы представлены на конгрессе «Медицинское образование 2013», VI Всероссийском диабетологическом конгрессе 2013 г., VIII конгрессе с международным участием «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации» 2014 г., саммите «The 2014 Obesity Summit», II Всероссийском конгрессе с участием стран СНГ «Инновационные технологии в эндокринологии» 2014 г.

Апробация диссертации проведена на заседании кафедры эндокринологии лечебного факультета ГБОУ ВПО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России 4 февраля 2014 года. По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 3 в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов для опубликования результатов диссертационных работ.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 127 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, описания результатов исследования, их обсуждения, выводов, практических

рекомендаций и списка использованной литературы. Иллюстративный материал включает 32 таблицы, 19 рисунков и диаграмм. Список использованной литературы содержит 171 источник.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования.

Исследование состояло из трех этапов.

Первый этап - проведение открытого проспективного рандомизированного клинического исследования (РКИ) - сравнение эффективности двух терапевтических стратегий: 1) консультирования и обучения пациентов по изменению образа жизни; 2) тактики лечения, включающей, помимо мероприятий, направленных на изменение образа жизни, фармакотерапию инсулинорезистентности и ожирения (метформин, орлистат).

Второй этап – проведение математического моделирования, на основании собственных результатов и данных отечественных и зарубежных РКИ.

Третий этап - проведение сравнительного клинико-экономического анализа на основании собственных результатов и данных, полученных путем проведения моделирования, для определения рациональной тактики лечения пациентов с инсулинорезистентностью и ожирением.

Характеристики групп больных

В исследование было включено 60 пациентов, проходивших амбулаторное обследование в клинике эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в период с 01.09.2009 по 30.06.2010 г. и соответствующих диагностическим критериям МС согласно определению Международной диабетической федерации (МДФ) от 2005 г.

В исследование включены пациенты, соответствующие диагностическим критериям МС Международной диабетической федерации от 2005 г. с подтвержденной инсулинорезистентностью (индекс НОМА-IR \geq 2,7) или предиабетом, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись возраст менее 25 и более 65 лет, наличие установленного диагноза СД 2 либо тяжелых сопутствующих онкологических, соматических или психических заболеваний.

Методом блоковой рандомизации пациенты были разделены на две группы: основную и контрольную. В **основную группу** вошли 30 пациентов в возрасте $41,0 \pm 11$ лет, из них 7 (23,3%) мужчин и 23 (76,7%) женщины. **Группу контроля** составили 30 пациентов в возрасте $43,4 \pm 9,5$ лет, из них 4 (13,3%) мужчин и 26 (86,7%) женщин.

Пациентам, вошедшим в основную группу, была назначена комплексная терапия МС, направленная на коррекцию его составляющих: медикаментозная терапия ожирения (орлистат) и инсулинорезистентности (метформин). В контрольной группе пациенты не получали вышеуказанные препараты.

Пациенты обеих групп прошли индивидуальное обучение в школе для пациентов с ожирением, после включения в исследование им было рекомендовано гипокалорийное питание и расширение физической

активности. Далее пациенты обеих групп проходили ежемесячное консультирование с коррекцией рациона питания по результатам индивидуального дневника питания.

Всем пациентам проводился при необходимости индивидуальный подбор антигипертензивной и гиполипидемической терапии.

Результаты проводимого лечения оценивались в обеих группах через 3 месяца (промежуточные результаты) и 6 месяцев (окончательный результат лечения). Через 3 месяца оценивалась безопасность терапии на основании динамики биохимических показателей, при необходимости проводилась коррекция гиполипидемической терапии на основании результатов исследования липидного спектра. Через 6 месяцев терапии в обеих группах была проведена оценка клинической эффективности терапии в отношении динамики антропометрических показателей, показателей углеводного обмена и липидного спектра.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 10-08 от 11.12.2008). Пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Все пациенты, вошедшие в исследование, завершили его.

Общеклинические методы обследования

Исходное и заключительное обследования пациентов включали оценку антропометрических показателей (рост, масса тела, ИМТ, ОТ), измерение АД, исследование основных показателей углеводного (глюкоза плазмы натощак и через 2 часа после проведения орального глюкозотолерантного теста, иммунореактивный инсулин (ИРИ), расчет индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR)) и жирового обмена (показатели липидного спектра: ОХС, ТГ, ЛПНП, ЛПВП). Все исследования проводились на базе биохимической и гормональной лабораторий Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Методы оценки качества жизни и психо-эмоционального статуса пациентов

У всех больных при включении в исследование и по истечении 6 месяцев терапии оценивали качество жизни с помощью опросника: «SF-36». На основании значений шкал опросника был рассчитан интегральный показатель качества жизни (ИПКЖ). ИПКЖ вычислялся по площади фигуры, образованной показателями восьми шкал SF-36 [Ионова Т.И., 2009].

Психо-эмоциональный статус пациентов оценивался с помощью опросника **Шкала Депрессии Бека** при включении пациентов в исследование и через 6 месяцев терапии.

Методы клинико-экономического анализа

Клинико-экономическое исследование проводилось как самостоятельное проспективное исследование. Экономическая оценка проводилась с позиции системы здравоохранения. Все виды клинико-экономического анализа осуществлялись в соответствии с требованиями и рекомендациями по методике проведения клинико-экономического анализа

[Воробьев П.А. и соавт., 2008].

Для учета и оценки затрат на диагностику и лечение МС использовались только прямые медицинские затраты.

Стоимость медицинских услуг оказания амбулаторной помощи мы оценивали на основании тарифов Прейскуранта Клинического центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова на платные услуги от 01.03.2012 г.

К полученной сумме прибавлялась стоимость лекарственной терапии, полученной больным за период исследования. Для оценки стоимости лекарственных препаратов использовались средние цены на 13.11.12 г. по Москве, а также данные Государственного реестра цен на лекарственные средства, относящиеся к перечню жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Анализ «затраты-эффективность» был проведен для каждого варианта терапии МС. Соотношение затраты/эффективность рассчитывалось по формуле: $CER = DC/Ef$, где: CER - соотношение затрат и эффективности; DC - прямые затраты; Ef - эффективность лечения.

В качестве показателей эффективности рассматривались: среднее снижение массы тела (кг) и доля пациентов, достигших снижения веса >5% от исходного.

Тактика лечения, обладающая наименьшим соотношением затраты/эффективность является более экономически выгодной. Поскольку в нашем исследовании наиболее эффективная тактика лечения являлась одновременно относительно более дорогой, проводился инкрементальный анализ (анализ «приращения эффективности затрат»), который демонстрировал, каких дополнительных вложений требует достижение одной дополнительной единицы эффективности при использовании более эффективного метода. Показатель «приращения затрат» рассчитывался по формуле:

$$CER_{incr} = (DC_1 - DC_2) / (Ef_1 - Ef_2),$$

где ***CER incr.*** – показатель приращения эффективности затрат, ***DC₁*** – прямые затраты при использовании метода 1, ***DC₂*** – прямые затраты при использовании метода 2, ***Ef₁***, ***Ef₂*** – клиническая эффективность первого и второго методов соответственно.

Методы моделирования

Для исследования динамики состояния больного с МС нами была разработана математическая модель, согласно которой текущее состояние больного задается принадлежностью к одному из нескольких дискретных состояний с заданными вероятностями перехода.

Для создания модели нами были взяты следующие семь состояний с возможными переходами между ними.

1. МС без осложнений;
2. инфаркт миокарда (ИМ);
3. инсульт (ОНМК);
4. сахарный диабет 2 типа (СД 2);
5. состояние после ИМ;

6. состояние после ОНМК;
7. смерть

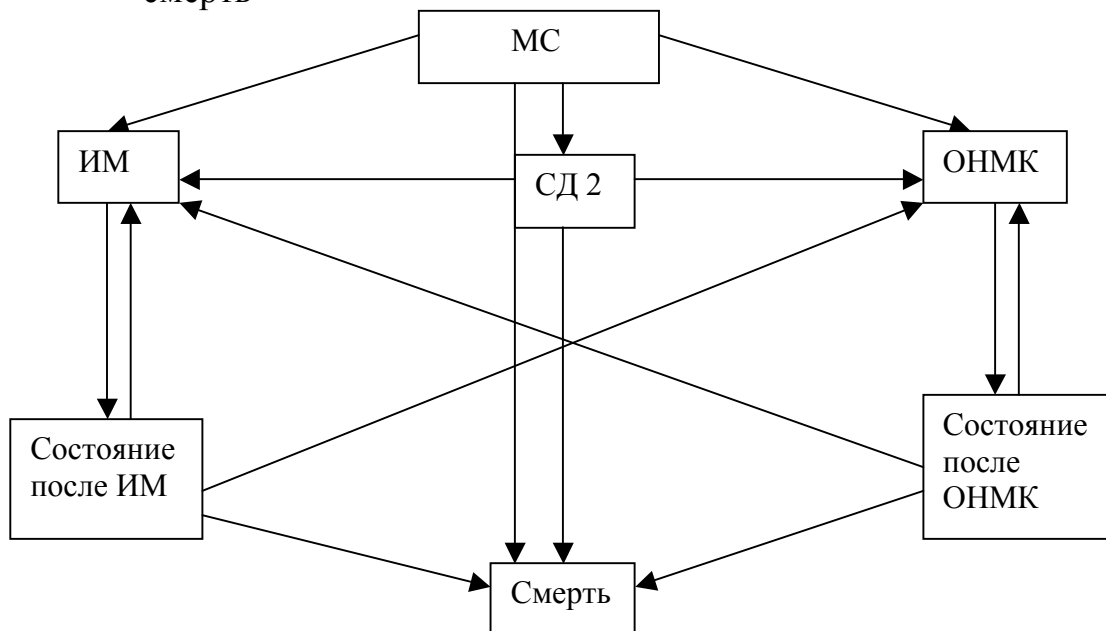


Рисунок 1. Марковская модель последствий метаболического синдрома.

Представленную систему можно рассматривать как марковскую цепь с 7-ю состояниями. Вероятности переходов из одного состояния здоровья в другое взяты из результатов отечественных и зарубежных РКИ.

Поиск публикаций осуществлялся на базе поисковой системы PubMed, отбирались крупные РКИ, мета-анализы и данные регистров с сопоставимыми по возрастно-расовому составу выборками. Для создания модели последствий МС без лечения было отобрано 12 исследований [Isomaa B. et al., 2001, Lorenzo C. Et al., 2003, Kothari V. Et al., 2002, Гусев Е. И. и соавт., 2003, Haffner S. et al., 1998, de Fine Olivarius et al., 2010, PROGRESS study group, 2001, Ulvenstam A., 2012, Люсов В. А. и соавт., 2010, Herlitz J. et al., 1988, Schrader J. et al., 2005, Яхно Н. Н. и соавт., 2004], для прогнозирования снижения риска осложнений МС с результате лечения было отобрано 5 исследований [Rashid P. et al., 2003, UKTIA study group, 1991, Williamson D.F. et al., 1995, Lawes C.M. et al., 2003, DPP research group, 2002].

Снижение риска осложнений МС для контрольной группы рассчитано, исходя из допущения, что небольшое снижение массы тела (в среднем на $4,7 \pm 7,1$ кг или $4,6 \pm 6,7\%$) умеренно снижает риск развития СД 2 типа (на 31% за 3 года по результатам исследования DPP [DPP research group, 2002]) и смертности от СД 2 типа (на 32% за 12 лет по результатам American Cancer Society's Cancer Prevention Study I [Williamson D. F. Et al., 1995]), но не влияет на прогноз по ССЗ [DPP research group, 2002; Sjöström C. D. Et al., 2011].

Снижение риска осложнений МС для основной группы рассчитано, исходя из данных крупных РКИ о положительном влиянии достигнутого клинического результата (снижение массы тела в среднем на $10,7 \pm 6,9$ кг, САД на $12,7 \pm 11,4$ мм рт ст и ДАД на $8,0 \pm 8,7$ мм рт ст) на прогноз ССЗ, СД 2 типа и смертности от ССЗ и всех причин [Rashid P. et al., 2003, UKTIA study

group, 1991, Williamson D.F. et al., 1995, Lawes C.M. et al., 2003, DPP research group, 2002].

В указанной выше модели не дифференцируются больные с одним или несколькими осложнениями, так что в качестве имеющегося осложнения учитывается только то осложнение, которое произошло последним по времени. Для более глубокого анализа, учитывающего наличие нескольких осложнений, нами была использована модифицированная модель с 17 возможными вариантами состояний.

LYG (life years gained, добавленные годы жизни) рассчитывались по формуле: $LYG = \text{ОПЖ при проведении того или иного метода лечения} - \text{ОПЖ без лечения}$,

где ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни, рассчитанная на основании Марковского моделирования.

Средневзвешенные показатели QALY (Quality adjusted life years, годы жизни с поправкой на качество) за каждый год жизни рассчитывались по формуле: $QALY = KЖ_1 \text{ при состоянии } 1 \times \text{вероятность состояния } 1 + KЖ_2 \text{ при состоянии } 2 \times \text{вероятность состояния } 2 + \dots + KЖ_7 \text{ при состоянии } 7$,

где КЖ – интегральный показатель качества жизни, полученный с помощью опросника SF-36 (на основании собственного исследования и данных отечественных и зарубежных РКИ [Митьковская Н. П. и соавт., 2010, Brown N. et al., 1999, Гусев Е. И. и соавт., 2011, Оюунчимэг Я. и соавт., 2009]).

Общее количество QALY рассчитывалось путем суммирования средневзвешенных QALY за каждый год терапии.

Средневзвешенные прямые медицинские затраты за каждый год терапии рассчитывались по формуле:

$DC = DC_1 \text{ на лечение состояния } 1 \times \text{вероятность состояния } 1 + DC_2 \text{ на лечение состояния } 2 \times \text{вероятность состояния } 2 + \dots + DC_7 \text{ на лечение состояния } 7 \times \text{вероятность состояния } 7$,

где DC – прямые медицинские затраты за один год при осложнениях MC, взятые из современных отечественных публикаций [Белоусов Д. Ю. и соавт., 2011, Сунцов Ю. И. и соавт., 2005].

Общие средневзвешенные медицинские затраты рассчитывались путем суммирования средневзвешенных затрат на каждый год терапии.

Для каждого метода лечения расчет показателя «затраты-полезность» осуществлялся по формуле: $CUR = DC / Ut$,

где: CUR - соотношение затраты-полезность альтернативы; DC – средневзвешенные прямые затраты, руб.; Ut –показатель полезности, выраженный в средневзвешенных QALY.

Для сравнения экономической эффективности двух различных методов лечения был использован «порог готовности общества платить» (wtR, willingness to pay Ratio), равный трехкратному размеру внутреннего валового продукта на душу населения, т.е. 1 308 186,7 руб.

Результаты клинико-экономического анализа также выражены в показателях «чистой денежной выгоды» (Net Monetary Benefit, NMB). Для расчётов использовалась следующая формула: $NMB = Ut \times wtR - DC$, где NMB – «чистая денежная выгода», Ut – полезность затрат, выраженная в QALY, wtR – уровень «порога готовности платить», DC – прямые медицинские затраты.

В случае, когда $NMB > 0$, лечение является экономически целесообразным; при $NMB < 0$ – лечение экономически неоправданно; при $NMB = 0$ – стоимость 1 QALY эквивалентна максимальной цене, которую готово заплатить общество. Вмешательство с максимальным значением NMB является наиболее целесообразным с экономической точки зрения при заданном пороге готовности платить [Ara R. и соавт., 2012].

Дисконтирование

Стоимость лекарственных препаратов и медицинских услуг были дисконтированы по ставке дисконта 5% в год.

Анализ чувствительности

Был выполнен анализ чувствительности полученных результатов, при котором учитывалось изменение цен на метформин и орлистат, изменение затрат на лечение осложнений МС, а также изменение качества жизни при МС и его осложнениях.

В качестве изменения стоимости препаратов были взяты минимальная и максимальная розничные цены на метформин и орлистат. Диапазон затрат на лечение осложнений выбран $\pm 37\%$, исходя из разброса стоимости 1 койко-дня по данным Программы государственных гарантий по г. Москва и средней стоимости суток пребывания в стационаре по данным прайс-листов 10 произвольно выбранных стационаров, с учетом специфики осложнений МС. Изменение качества жизни при МС и его осложнениях составило $\pm 10\%$ в связи с полученной разницей в ИПКЖ при использовании различных методов его вычисления.

Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка полученных данных была проведена на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Portable PASW Statistic и Microsoft Excel 2010.

Результаты представлены как $M \pm \sigma$ (среднее значение \pm среднеквадратичное отклонение). Для оценки статистической значимости межгрупповых различий количественных показателей в исследуемых группах и определения различий между ними использовали дисперсионный анализ. Для отдельных показателей, не имеющих нормального распределения использовали непараметрические критерии Манна-Уитни и Коломогорова-Смирнова. Для сравнения качественных признаков использовали критерий χ^2 -квадрат. Различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

Исходно пациенты обеих групп статистически значимо не отличались по основным клинико-лабораторным показателям, показателям шкал SF-36 и

рассчитанному на их основании интегральному показателю качества жизни, а также по распространенности и выраженности депрессии.

Динамика антропометрических показателей

На фоне терапии как в основной, так и в контрольной группах было достигнуто статистически значимое снижение массы тела, ИМТ, уменьшение ОТ, однако на фоне активной тактики, включающей помимо обучения, фармакотерапию ожирения и инсулинорезистентности, динамика вышеуказанных показателей была более значимой (рис. 2).

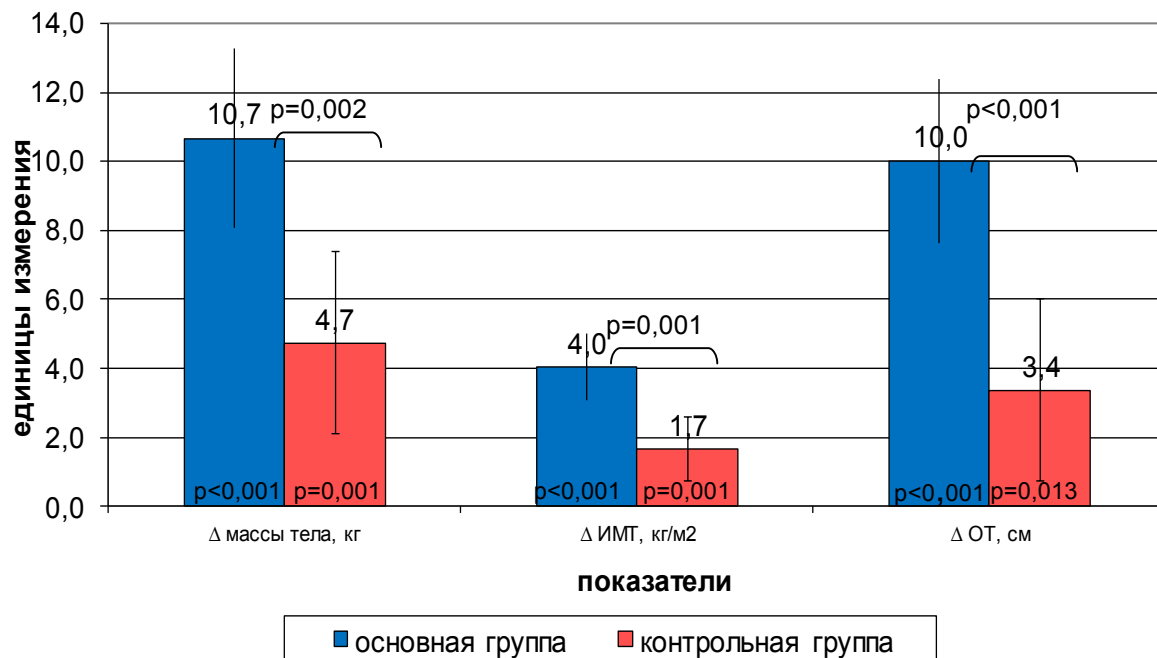


Рисунок 2. Динамика антропометрических показателей в основной и контрольной группах.

Доля пациентов, достигших клинически значимого снижения массы тела также была выше в основной группе по сравнению с контрольной (рис. 3)

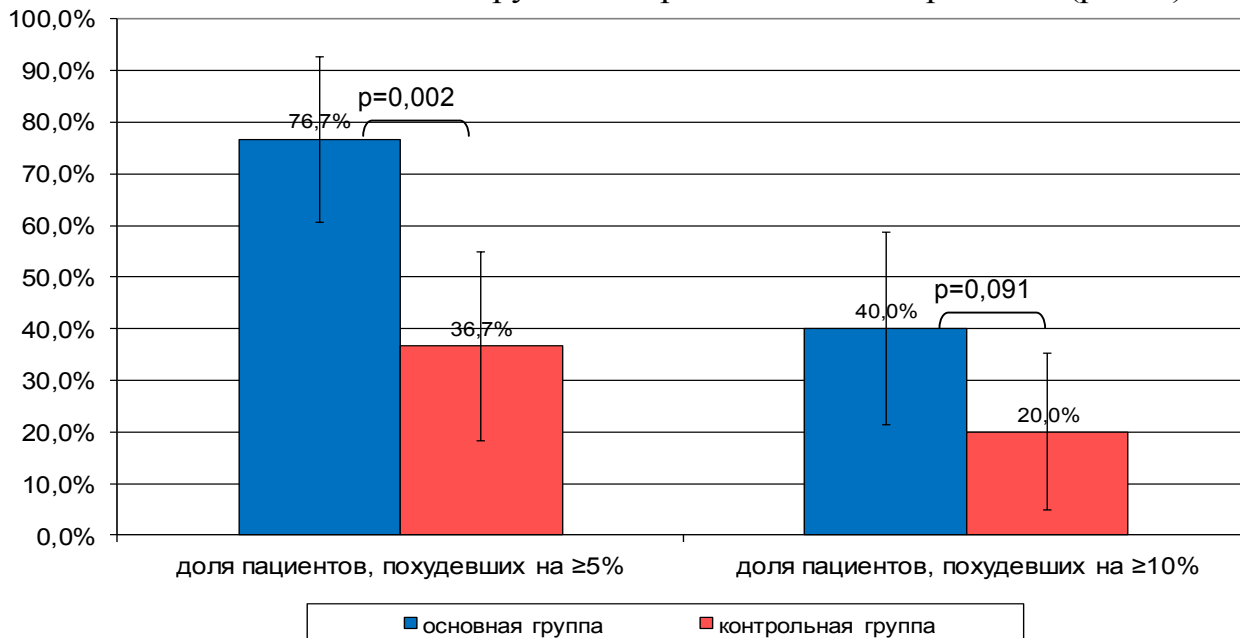


Рисунок 3. Доля пациентов, достигших клинически значимого снижения массы тела в основной и контрольной группах.

Динамика уровня АД

На фоне терапии в основной группе было достигнуто статистически значимое и выраженное снижение систолического и диастолического АД, в то время как динамика данных показателей в контрольной группе не достигла уровня статистической значимости (рис. 4).

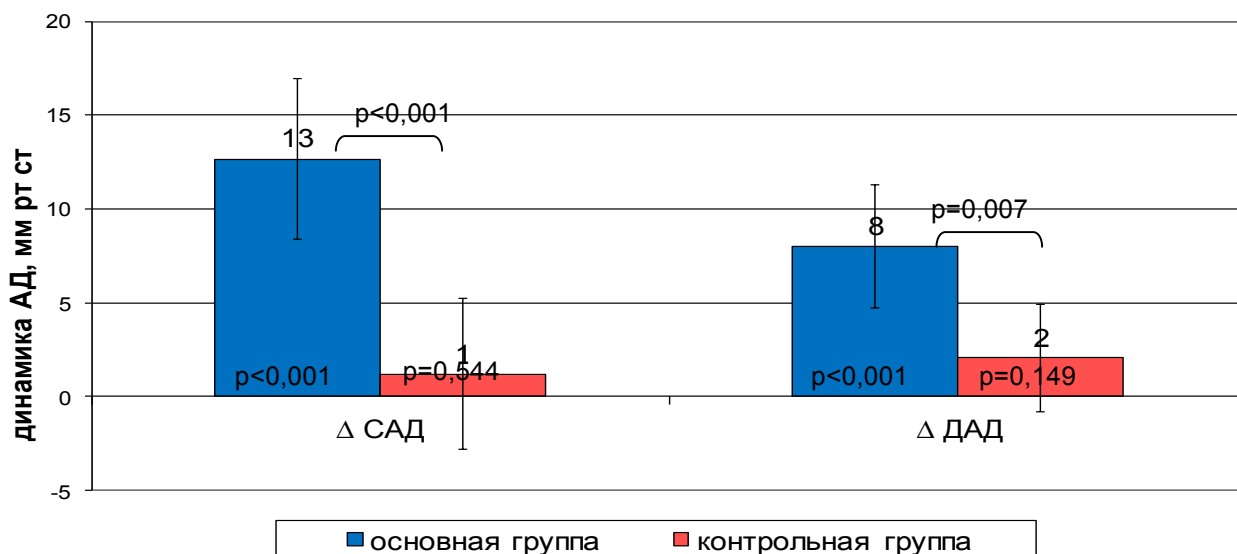
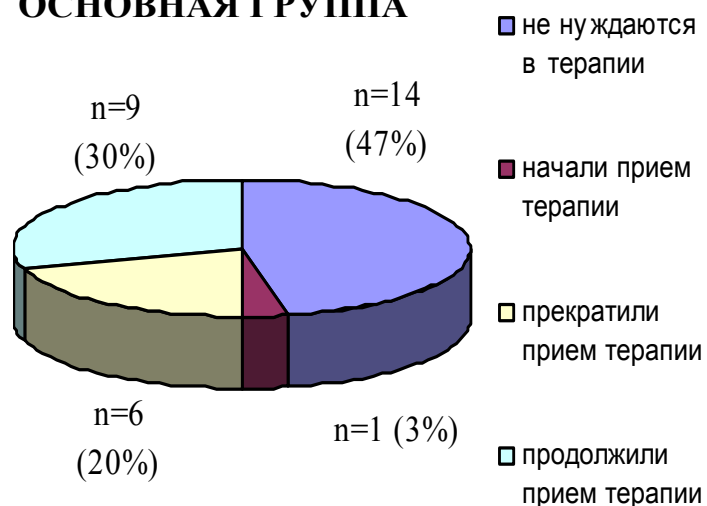


Рисунок 4. Динамика АД на фоне терапии в основной и контрольной группах.

В связи с постепенным снижением АД проводилась коррекция антигипертензивной терапии. На фоне терапии в основной группе большей доле пациентов удалось отменить АГ-терапию по сравнению с группой контроля (рис.5)

ОСНОВНАЯ ГРУППА



КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА

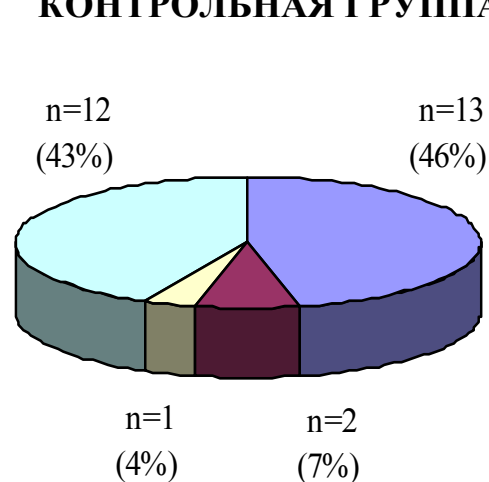


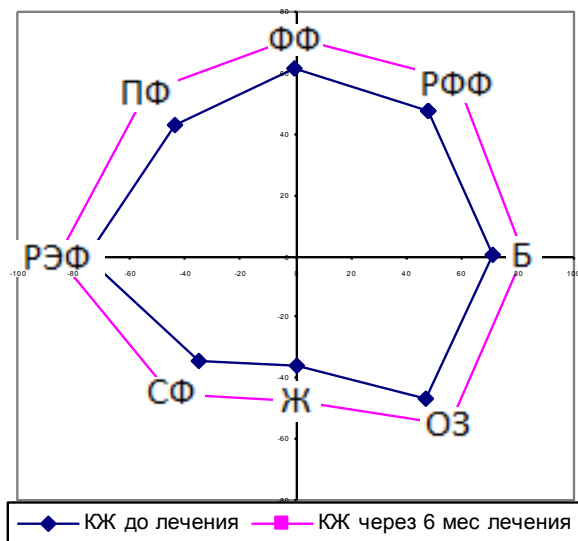
Рисунок 5. Динамика потребности в антигипертензивной терапии в основной и контрольной группах.

Оценка качества жизни

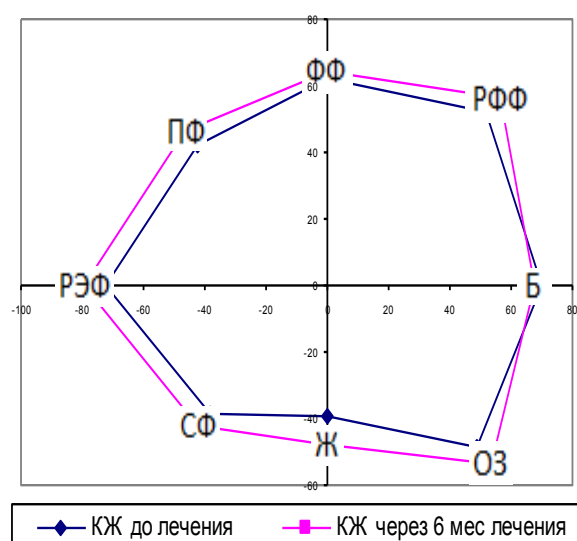
На фоне терапии в основной группе отмечалось более выраженное улучшение показателей шкал SF-36, отвечающих за физический и психологический компоненты КЖ (рис. 6). Изменения практически всех шкал были статистически значимыми (табл. 1). На фоне терапии в

контрольной группе статистически значимая динамика была отмечена лишь по трем шкалам опросника SF-36: Боль ($p=0,032$), Общее здоровье ($p=0,016$) и Жизнеспособность ($p=0,038$).

ОСНОВНАЯ ГРУППА



КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА



КЖ – качество жизни, ФФ – физическое функционирование, РФФ – ролевое физическое функционирование, Б – боль, ОЗ – общее здоровье, Ж – жизнеспособность, СФ – социальное функционирование, РЭФ – ролевое эмоциональное функционирование, ПФ – психическое функционирование

Рисунок 6. Динамика качества жизни в основной и контрольной группах.

Таблица 1. Динамика показателей качества жизни на фоне терапии пациентов основной группы

Шкалы	Исходно, $M \pm \sigma$	Через 6 мес, $M \pm \sigma$	Изменения на фоне терапии, $M \pm \sigma$	Достоверность различий, p
ФФ	66,8±20,1	81,7±18,6	-14,8±13,9	$p<0,001$
РФФ	70,8±32,9	81,7±24,5	-10,8±29,9	$p=0,056$
Б	66,0±25,1	77,8±21,0	-11,8±28,2	$p=0,029$
ОЗ	35,8±14,5	47,7±14,2	-11,8±11,7	$p<0,001$
Ж	48,8±16,9	63,7±18,4	-14,8±17,8	$p<0,001$
СФ	75,4±19,6	85,0±17,2	-9,6±14,6	$p=0,042$
РЭФ	61,1±37,3	75,6±31,5	-14,5±35,8	$p=0,035$
ПЗ	61,3±18,7	71,5±15,3	-10,1±13,9	$p=0,052$
ОФФ	51,9±5,2	53,6±4,5	-1,7±4,3	$p=0,041$
ОПФ	44,2±9,8	49,2±8,4	-5,0±8,2	$p=0,002$

Клинико-экономический анализ эффективности лечения пациентов с МС по стандартной схеме и с использованием фармакотерапии ожирения и инсулинорезистентности.

По большинству клинических и лабораторных параметров изменения были статистически значимо более выражены в группе, принимавшей метформин и орлистат по сравнению с контрольной группой (табл.2).

Таблица 2. Изменение клинико-лабораторных показателей в основной и контрольной группах

Группа	Основная	Контрольная	Достоверность различий
	M±σ	M±σ	p
Δ массы тела, кг	10,7±6,9	4,7±7,1	0,002
Δ ИМТ, кг/м ²	4,05±2,62	1,66±2,49	0,001
Δ ОТ, см	10,0±6,4	3,4±6,9	<0,001
Δ САД, мм рт ст	12,7±11,4	1,2±10,6	<0,001
Δ ДАД, мм рт ст	8,0±8,7	2,1±7,5	0,007
Δ ЧСС, уд. в мин	4,3±8,3	0,9±4,4	0,057
Δ глк0, моль/л	0,24±0,64	0,08±0,56	0,234
Δ глк120, моль/л	0,63±1,53	-0,44±1,09	0,005
Δ ИРИ, мкЕД/мл	9,65±9,28	2,94±8,77	0,006
Δ НОМА, баллы	2,32±2,19	0,91±2,35	0,019
Δ о.хс, моль/л	1,1±1,1	0,4±0,9	0,006
Δ ЛПНП, моль/л	0,8±1,2	0,5±0,8	0,199
Δ ЛПВП, моль/л	-0,03±0,27	0,01±0,21	0,448
Δ ТГ, моль/л	0,9±2,3	-0,01±0,8	0,057
Δ АСТ, ЕД/л	7,1±16,2	2,8±10,1	0,260
Δ АЛТ, ЕД/л	13,0±23,1	2,6±14,1	0,040

Таким образом, показано, что лечение МС в основной группе обладает большей клинической эффективностью по сравнению с таковым в группе контроля.

Результаты моделирования

По результатам Марковского моделирования ожидаемая продолжительность жизни (ОПЖ) пациентов с МС при отсутствии профилактики составляет 21,8 года, при использовании мероприятий по изменению образа жизни - 22,5 года, при схеме лечения МС, включающей метформин и орлистат- 24,1 года. Таким образом, **LYG** для контрольной группы составляет 0,7 года, для основной группы - 2,3 года.

С помощью математической модели рассчитаем выживаемость больных с МС, в зависимости от варианта терапии: 1) обучение и консультирование пациентов; 2) схема, включающая фармакотерапию ожирения и инсулинорезистентности; 3) отсутствие лечения.

Через 20 лет в группе из 100 человек фармакотерапия МС сохранит примерно 4 жизни, а обучение и консультирование пациентов - 1 жизнь по сравнению с отсутствием лечения (рис. 7). При сравнении полученных данных с фактическими следует учесть, что на больших периодах наблюдения модель будет предсказывать завышенные величины выживаемости, так как в ее рамках не учитывается увеличение смертности с возрастом.

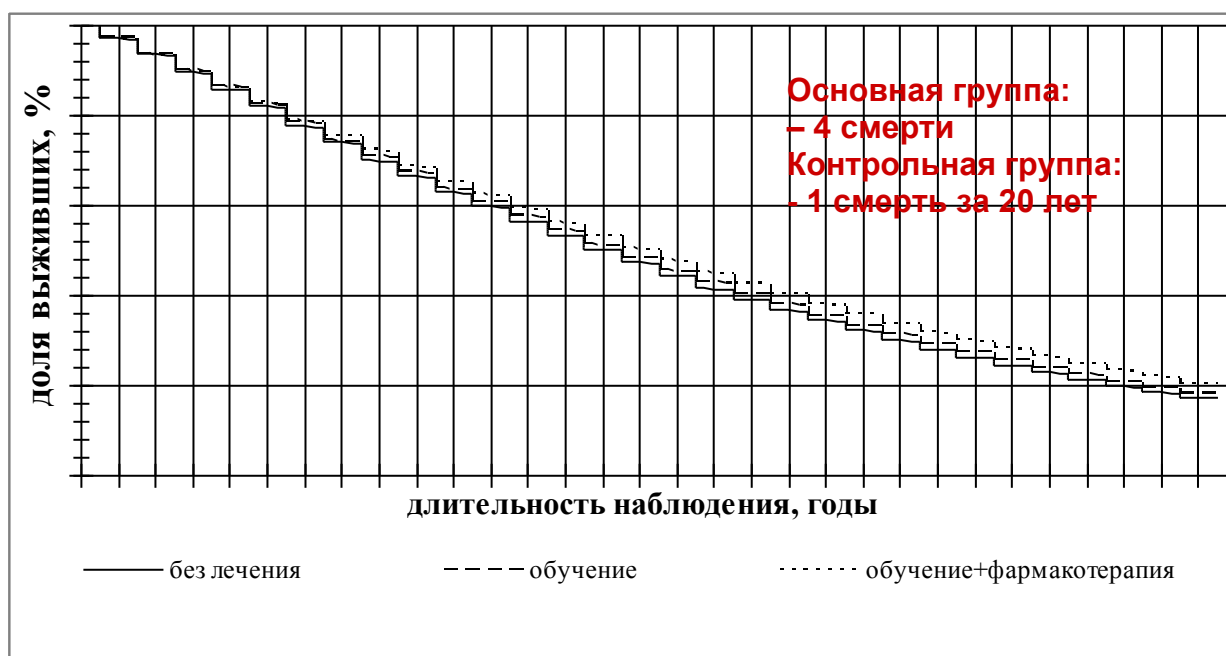


Рисунок 7. Динамика выживаемости пациентов в зависимости от терапии.

Модель позволяет рассчитать не только общую выживаемость, но и динамику числа осложнений: в группе из 100 человек за 20 лет фармакотерапия увеличит количество пациентов, проживших без осложнений на 5, а обучение и консультирование пациентов - на 1 человека по сравнению с отсутствием лечения.

При расчете числа ИМ получено, что за 20 лет для группы из 100 больных фармакотерапия предотвратит 3 инфаркта, а обучение пациентов по изменению образа жизни - 2 инфаркта (рис. 8).

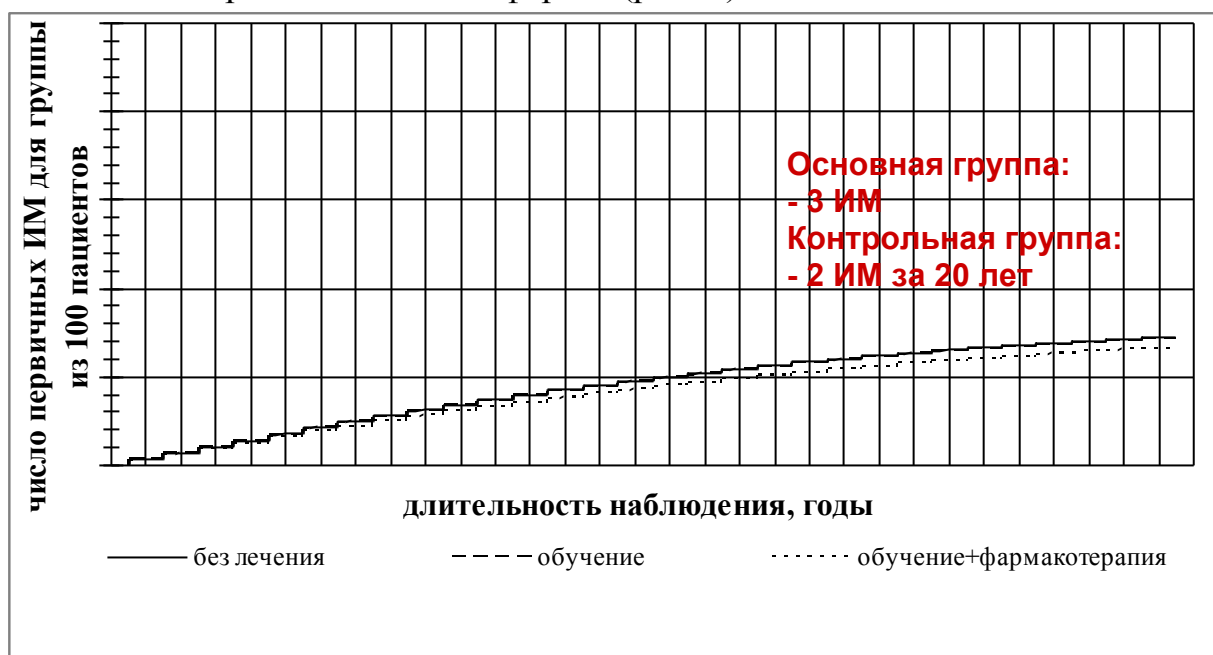


Рисунок 8. Динамика первичных ИМ в зависимости от терапии.

По динамике первичных случаев ОНМК получено, что схема лечения, включающая фармакотерапию ожирения и инсулинорезистентности, предотвращает 1 инсульт за 20 лет в группе из 100 больных, в то время как

обучение и консультирование пациентов по влиянию на риск ОНМК не будет отличаться от отсутствия лечения (рис. 9).



Рисунок 9. Динамика первичных ОНМК в зависимости от терапии.

Число ожидаемых случаев СД 2 типа через 20 лет в группе из 100 больных уменьшается при использовании фармакотерапии на 8, а при обучении пациентов по изменению образа жизни на 4 (рис. 10).

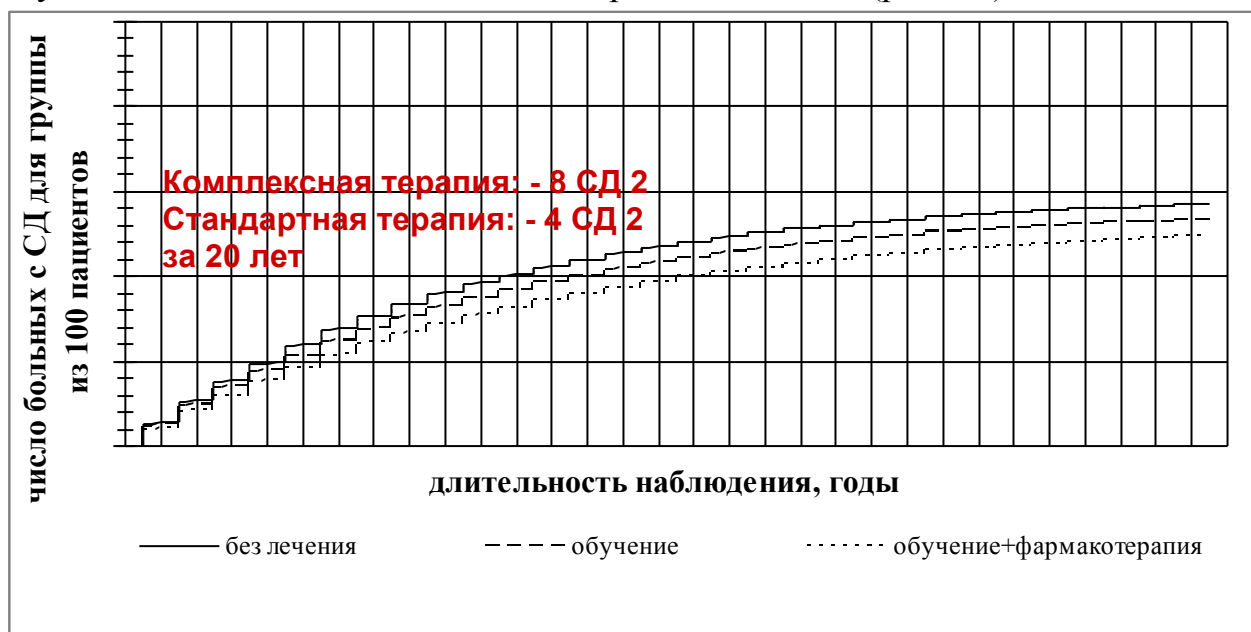


Рисунок 10. Динамика числа больных СД 2 в зависимости от терапии.

Таким образом, пролечив 100 пациентов с использованием схемы, включающей фармакотерапию ожирения (орлистат) и инсулинорезистентности (метформин), через 20 лет можно избежать 4 летальных исхода, 3 новых случаев ИМ, 1 ОНМК и 8 случаев СД 2 типа по сравнению с отсутствием лечения, т.е. суммарно - 16 нежелательных последствий МС. При использовании мероприятий, направленных на модификацию образа жизни, в группе из 100 человек можно избежать 1

летальный исход, 1 ИМ и 4 случая СД 2, т.е. суммарно - 6 нежелательных последствий МС по сравнению с отсутствием лечения.

Исходя из этого, показатель NNT (number needed to treat, количество пролеченных больных на одного излеченного) составляет 6 для схемы, включающей фармакотерапию ожирения и инсулинорезистентности и 17 для обучения и консультирования пациентов.

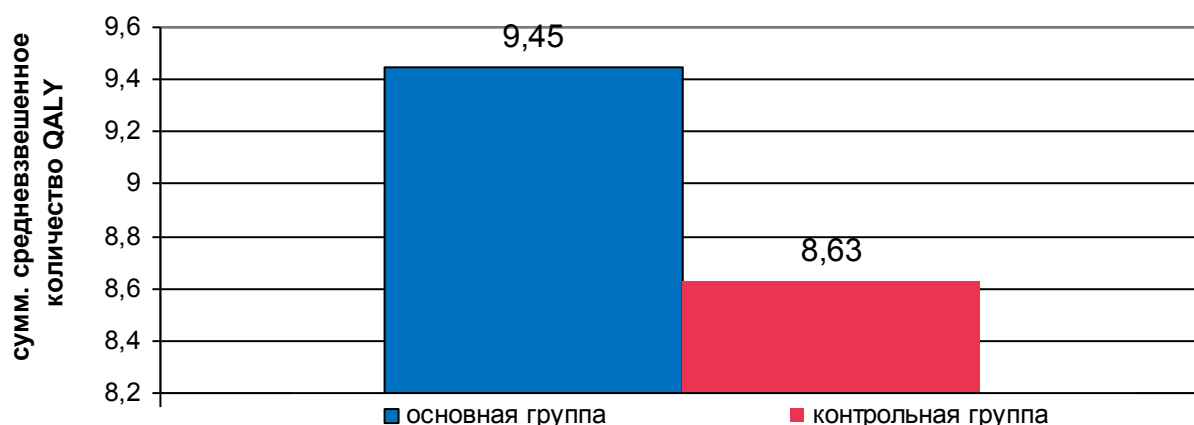


Рисунок 11. Суммарное средневзвешенное количество QALY в основной и контрольной группах.

На основании моделирования также рассчитаны суммарные средневзвешенные QALY за предполагаемый период дожития (рис. 11).

Среднее значение прямых медицинских затрат на обследование и лечение одного пациента с МС в течение 6 месяцев для контрольной группы составило $18878,5 \pm 4689,4$ руб., из них $5328,5 \pm 4689,4$ руб. – общая стоимость терапии, 13550 руб. – стоимость диагностических мероприятий и консультаций специалистов. Для основной группы прямые медицинские затраты на обследование и лечение одного пациента составили $33440,4 \pm 2304,7$ руб., из них $22826,6 \pm 4622,1$ руб. – общая стоимость терапии, 13550 руб. – стоимость диагностических мероприятий и консультаций специалистов (табл. 3).

В случае, если за эффективность принимается снижение массы тела в кг, соотношение «затраты - эффективность» для контрольной группы составит 4 016,7. Для основной группы пациентов соотношение «затраты - эффективность» составит 3 125,3.

В случае, если за эффективность принимается доля пациентов, достигших клинически значимого снижения массы тела (>5% от исходного), коэффициент «затраты - эффективность» будет равен 51 023,0 в контрольной группе и 43 429,1 в основной группе.

Таблица 3. Соотношение «затраты-эффективность» для различных схем терапии.

	Консультирование и обучение	Фармакотерапия инсулинорезистентн
--	--------------------------------	--------------------------------------

	пациентов	ости и ожирения
Прямые затраты,	18 878,5±4 689,4	33 440,4±2 304,7
Показатель эффективности 1 (снижение массы тела), кг	4,7	10,7
Показатель эффективности 2 (доля пациентов, достигших снижения массы тела на $\geq 5\%$), %	37	77
«затраты-эффективность» 1	4 016,7	3 125,3
«затраты-эффективность» 2	51 023	43 429

Таким образом, в основной группе пациентов коэффициент соотношения «затраты-эффективность», рассчитанный по двум принятым критериям эффективности лечения, несмотря на большую сумму прямых затрат на лечение, был ниже, чем в группе контроля (табл. 3).

Поскольку более эффективная схема терапии оказалась в то же время более затратной, был рассчитан показатель «приращения затрат». В случае, если за показатель эффективности было принято снижение массы тела в кг, показатель «приращения затрат» равнялся 2 430,9 руб. Рассчитанный показатель отражает, каких вложений требует дополнительное снижение массы тела на 1 кг при использовании схемы лечения, включающей метформин и орлистат.

Кроме того, на основании полученных при моделировании вероятностей осложнений МС, рассчитаны средневзвешенные затраты при альтернативных сценариях.

Суммарные средневзвешенные затраты за 22,5 года для пациентов контрольной группы, которым проводилось обучение и консультирование с целью снижения массы тела, составили 498 745 руб. Для терапии, включающей метформин и орлистат, суммарные средневзвешенные затраты за 24,1 лет составили 457 866 руб., то есть на 40 879 рублей меньше, чем для пациентов контрольной группы, при том, что продолжительность жизни для пациентов основной группы будет на 1,6 года больше.

Дисконтирование

Стоимость лекарственных препаратов и медицинских услуг были дисконтированы по ставке дисконта 5% в год за период 22,5 года для контрольной группы и 24,1 года для основной (согласно рассчитанной по результатам моделирования ожидаемой продолжительности жизни пациентов).

С учетом дисконтирования, средневзвешенные затраты для контрольной группы составили 473 808 руб., для основной – 434 973 руб.

На основании полученных показателей QALY проведен анализ «затраты-полезность». Показатель «затраты-полезность» для пациентов контрольной группы без дисконтирования составил $498\,745/8,63 = 57\,792$ руб./QALY, с дисконтированием - $473\,808/8,63 = 54\,902$ руб./QALY. Для основной группы пациентов показатель «затраты-полезность» без дисконтирования составил $457\,866/9,45 = 48\,451$ руб./QALY, с

дисконтированием - $434\ 973/9,45 = 46\ 029$ руб./QALY. Полученные результаты демонстрируют, что схема, включающая фармакотерапию инсулинорезистентности и ожирения, является одновременно как более полезной с точки зрения продолжительности жизни и ее качества, так и более экономически выгодной.

Исходя из результатов полезности двух методов терапии и порога готовности платить рассчитаны показатели «чистая денежная выгода», NMB (net monetary benefit). NMB для контрольной группы составил 10 790 910 руб. без дисконтирования и 10 815 840 руб. с дисконтированием. NMB для основной группы составил 11 904 500 руб. без дисконтирования и 11 927 390 руб. с дисконтированием. В обоих случаях $NMB > 0$, следовательно, обе изучаемые нами стратегии лечения МС экономически целесообразны. В то же время, показатель NMB для пациентов, получающих фармакотерапию выше, чем для пациентов контрольной группы, что говорит о преимуществе первой стратегии.

В таблице 4 представлены результаты клинико-экономического анализа для сравниваемых стратегий лечения.

Таблица 4. Результаты клинико-экономического анализа лечения МС в основной и контрольной группах.

	Консультирование и обучение пациентов	Фармакотерапия инсулинорезистентности и ожирения
QALY	8,63	9,45
Коэффициент «затраты-полезность»	57792 руб./QALY без дисконтирования 54902 руб./QALY с дисконтированием	48451 руб./QALY без дисконтирования 46029 руб./QALY с дисконтированием
Показатель «чистая денежная выгода»	10 790910 руб. без дисконтирования 10 815840 руб. с дисконтированием	11 904500 руб. без дисконтирования 11 927390 руб. с дисконтированием

Анализ чувствительности

Максимальная розничная стоимость метформина (Глюкофаж 850 мг) составляет 7,67 руб за 850 мг, для орлистата (Ксеникал) максимальная розничная стоимость составляет 52,38 за 120 мг. При увеличении стоимости препаратов до максимальной розничной и одновременном увеличении затрат на терапию осложнений МС на 37%, средневзвешенные затраты на лечение метаболического синдрома в контрольной группе составят 646 435 руб, в основной – 599 606 руб.

Минимальная розничная стоимость метформина (Глюкофаж 850 мг) составляет 3,23 руб за 850 мг, для орлистата (Ксеникал) минимальная розничная стоимость составляет 5,95 за 120 мг. При уменьшении стоимости препаратов до минимальной розничной и одновременном уменьшении затрат на терапию осложнений МС на 37% средневзвешенные затраты на лечение в контрольной группе составят 360 080 руб, в основной – 317 676 руб.

При выполнении наилучшего сценария (сочетание минимальной затратности с максимальной эффективностью) показатель «затраты-полезность» составит в контрольной группе 37 943 руб/QALY, в основной - 30 546 руб/QALY. Показатель «чистой денежной выгоды» составит для стандартной терапии 12 054 610 руб., для терапии, включающей метформин и орлистат – 13 287 470 руб.

В случае наихудшего сценария (сочетание максимальной затратности с минимальной эффективностью) показатель «затраты-эффективность» составит в контрольной группе 83 196 руб/QALY, в основной – 70 542 руб/QALY. Показатель «чистой денежной выгоды» составит в контрольной группе 9 518 176 руб., в основной – 10 519 980 руб.

В таблице 5 приведены результаты проведенного анализа чувствительности.

Таблица 5. Результаты анализа чувствительности

	Консультирование и обучение пациентов	Фармакотерапия инсулинорезистентности и ожирения
Средневзвешенные затраты	360 080 - 646 435 руб.	317 676 - 569 625 руб.
Показатель «затраты-эффективность»	37 943 - 83 196 руб/QALY	30 546 - 70 542 руб/QALY
«чистая денежная выгода», NMB	9 518176 - 12 054610 руб.	10 519980 - 13 287470 руб.

Полученные результаты демонстрируют, что вне зависимости от колебаний цен на препараты, затрат на лечение осложнений и изменения качества жизни пациентов при МС и его осложнениях, схема лечения МС, включающая фармакотерапию инсулинорезистентности и ожирения, будет являться приоритетной по сравнению со стандартной схемой лечения.

ВЫВОДЫ:

1. Активная тактика ведения пациентов с МС, включающая фармакотерапию инсулинорезистентности (метформин) и ожирения (орлистат) характеризуется более выраженным влиянием на массу тела, улучшением метаболических показателей (углеводного обмена, липидного спектра) и уровня АД по сравнению с консультированием и обучением пациентов
2. У пациентов с МС отмечается снижение качества жизни и высокая распространенность коморбидной депрессии (63%). Активная тактика лечения МС, включающая фармакотерапию инсулинорезистентности (метформин) и ожирения (орлистат) характеризуется более выраженным улучшением показателей качества жизни и снижением распространенности и выраженности депрессии по сравнению с консультированием и обучением пациентов
3. По результатам моделирования, активная тактика ведения пациентов с МС позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов на 2,3

года, не ухудшая при этом ее качества, и за 20 лет предотвратить 3 новых случая инфаркта миокарда, 1 инсульт, 8 случаев СД 2 и 4 летальных исхода в группе из 100 пациентов. Необходимо пролечить 6 пациентов с использованием фармакотерапии ожирения и инсулинорезистентности, чтобы избежать одно нежелательное последствие МС (NNT=6), что характеризует данную схему лечения как эффективную

4. Несмотря на исходно большие прямые затраты на фоне активной тактики ведения пациентов с МС, она характеризуется меньшими суммарными средневзвешенными затратами и лучшими показателями «затраты-эффективность», «затраты-полезность», «добавленные годы жизни» (LYG), «годы жизни с поправкой на качество» (QALY) и «чистая денежная выгода» по сравнению с обучением и консультированием пациентов по изменению образа жизни
5. Активная тактика лечения МС, включающая фармакотерапию ожирения и инсулинорезистентности, является рентабельной, исходя из величин стоимости 1 QALY и показателя «чистой денежной выгоды»

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Разработанная модель последствий МС может быть использована для проведения клинико-экономического анализа новых методов лечения данной категории пациентов
2. В связи с высокой распространенностью депрессии среди пациентов с МС, в комплексное обследование пациентов необходимо включать оценку психо-эмоционального статуса, а также динамическое исследование качества жизни, как важного показателя эффективности лечения
3. В связи с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, СД 2 и других ассоциированных с МС заболеваний, а также доказанной клинической и экономической эффективностью лечебных мероприятий по профилактике осложнений, рекомендуется активная тактика ведения пациентов с метаболическим синдромом, включающая применение орлистата и метформина
4. В формулярные списки лечебно-профилактических учреждений рекомендовано включение орлистата, как препарата, подтвердившего свою экономическую целесообразность в лечении МС.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Учамприна В.А., Романцова Т.И., Калашникова М.Ф. Метаболический синдром: аргументы «за» и «против». Ожирение и метаболизм. 2012.-N 2.- С.17-27.
2. Калашникова М.Ф., Буденная И.Ю., Учамприна В.А. Предиабет: современные критерии диагностики и перспективы лечения. Вестник репродуктивного здоровья. 2009г.-N 1. - С.6-15
3. Учамприна В.А., Романцова Т.И., Калашникова М.Ф. Комплексное лечение метаболического синдрома. Ожирение и метаболизм. 2014.-N 1(38).- С.32-38

4. Учамприна В.А., Калашникова М.Ф., Герасимов А.Н., Шпитонков М.И. Оценка эффективности комплексной терапии метаболического синдрома на основании результатов моделирования. «Исследования операций (модели, системы, решения)». 2013 г. с.98-104
5. Калашникова М.Ф., Учамприна В.А., Романцова Т.И., Герасимов А.Н. Фармакоэкономические аспекты терапии метаболического синдрома. Сахарный диабет. 2014 г. – N 2. – С.79-88
6. Ястребова Е. В., Учамприна В. А., Калашникова М. Ф. Использование Метформина и Орлистата в лечении ожирения у больных с метаболическим синдромом по сравнению со стандартной терапией. Сборник тезисов. Медицинское образование 2013 г.
7. Учамприна В.А., Романцова Т.И., Калашникова М.Ф. Клинико-экономические аспекты диагностики и лечения метаболического синдрома. Сборник тезисов VI Всероссийского диабетологического конгресса 2013 г.
8. Учамприна В. А., Романцова Т.И., Калашникова М.Ф. Клинико-экономический анализ лечения метаболического синдрома. Фармакоэкономика: теория и практика, 2014 г. - Т 2.- N 1. – С. 66
9. Учамприна В. А., Романцова Т.И., Калашникова М.Ф., Герасимов А.Н. Фармакоэкономические аспекты лечения метаболического синдрома. Сборник тезисов II Всероссийского конгресса «Инновационные технологии в эндокринологии». Москва, Май 2014
10. Uchamprina V.A., Romantsova T.I., Kalashnikova M.F., Gerasimov A.N. Pharmacoeconomic analysis of metabolic syndrome's treatment. International Forum on Quality and Safety in Health Care. 8-11 April, 2014
11. Uchamprina V.A., Romantsova T.I., Kalashnikova M.F., Gerasimov A.N. Clinico-economic analysis of metabolic syndrome's treatment. The 2014 Obesity Summit, 1-3 April, 2014

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ - аспаратаминотрансфераза
ГПН – глюкоза плазмы натощак
ДАД – диастолическое артериальное давление
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМТ – индекс массы тела
ИМ – инфаркт миокарда
ИПКЖ – интегральный показатель качества жизни
ИРИ – иммунореактивный инсулин
КЖ – качество жизни
КЭИ – клинико-экономическое исследование
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
МС – метаболический синдром
НГН – нарушение гликемии натощак
НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе
ОГТТ – оральная глюкозотолерантная проба
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни
ОТ – окружность талии
ОХС – общий холестерин
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
САД – систолическое артериальное давление
СД2 – сахарный диабет 2 типа
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТГ – триглицериды
LYG - Life years gained (добавленные годы жизни)
NMB – net monetary benefit (чистая денежная выгода)
NNT - number need to treat (количество пролеченных на одного излеченного)
SF-36 - 36-item Short Form Health Survey (короткая форма опросника здоровья)
QALY - Quality Adjusted Life Years (годы жизни с поправкой на качество)
wtR – willingness to pay ratio (порог готовности платить)