

Клинико-экономический анализ применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью во всем спектре фракции выброса левого желудочка в Российской Федерации

С.В. Недогода¹, С.Н. Терешенко^{2,3}, И.В. Жиров^{2,3}, А.С. Саласюк^{✉1}, И.Н. Барыкина¹, В.О. Лутова¹, Е.А. Попова¹

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить клинико-экономическую эффективность применения дапаглифлозина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) во всем спектре фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в Российской Федерации.

Материалы и методы. Проведен клинико-экономический анализ применения лекарственного препарата дапаглифлозин в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией ХСН во всем спектре ФВ ЛЖ методом моделирования. Расчет затрат проводился в математической модели, адаптированной к условиям здравоохранения РФ путем использования российских стоимостных показателей и характеристик популяции пациентов.

Результаты. Применение дапаглифлозина в качестве обязательного компонента в составе стандартной терапии в сравнении с только стандартной терапией пациентов с ХСН во всем спектре ФВ ЛЖ позволит получить 0,209 дополнительных лет жизни у каждого пациента на горизонте 10 лет. При этом инкрементальная стоимость 1 добавленного года жизни с препаратом дапаглифлозин составит 665 715 руб. на пациента, что не превышает порог готовности платить 2 235 202 руб.

Заключение. Интенсификация терапии ХСН препаратом дапаглифлозин является клинико-экономически целесообразной. Применение дапаглифлозина в когорте численностью 1 тыс. целевых пациентов в течение 10 лет позволит избежать 146 случаев госпитализаций и 39 неотложных обращений по причине сердечной недостаточности, а также предотвратить 32 смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, дапаглифлозин, фракция выброса левого желудочка, анализ «затраты-эффективность», фармакоэкономическое моделирование

Для цитирования: Недогода С.В., Терешенко С.Н., Жиров И.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Лутова В.О., Попова Е.А. Клинико-экономический анализ применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью во всем спектре фракции выброса левого желудочка в Российской Федерации. Терапевтический архив. 2023;95(9):782–788.

DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202369

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

A clinical and economic analysis of the use of dapagliflozin in patients with chronic heart failure in the entire spectrum of left ventricular ejection fraction in the Russian Federation

Sergey V. Nedogoda¹, Sergey N. Tereshchenko^{2,3}, Igor V. Zhironov^{2,3}, Alla S. Salasyuk^{✉1}, Irina N. Barykina¹, Viktoria O. Lutova¹, Ekaterina A. Popova¹

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

²Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To estimate the cost-effectiveness of dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure (HF) in Russian Federation.

Materials and methods. Cost-effectiveness model was developed for estimate the use of dapagliflozin as part of standard therapy in patients with HF regardless of ejection fraction is unknown. The calculation of costs was carried out in a mathematical model adapted to the conditions of Russian healthcare system by using Russian costs inputs and patient population characteristics.

Results. In the model, dapagliflozin therapy yielded a mean of 0.209 additional life-years compared with standard of care in 10 years horizon. The incremental cost of 1 additional life-year was 665,715 RUB, which does not exceed the threshold of willingness to pay 2,235,202 RUB.

Conclusion. Thus, the intensification of chronic HF therapy with dapagliflozin is cost effective. The use of dapagliflozin in a cohort of 1000 target patients over 10 years will avoid 146 hospitalizations and 39 emergency visits due to HF, as well as prevent 32 deaths from cardiovascular diseases.

Keywords: chronic heart failure, dapagliflozin, ejection fraction, cost-effectiveness analysis, pharmacoeconomic modeling

For citation: Nedogoda SV, Tereshchenko SN, Zhironov IV, Salasyuk AS, Barykina IN, Lutova VO, Popova EA. A clinical and economic analysis of the use of dapagliflozin in patients with chronic heart failure in the entire spectrum of left ventricular ejection fraction in the Russian Federation. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(9):782–788. DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202369

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Саласюк Алла Сергеевна – д-р мед наук, проф. каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ. E-mail: salasyukas@outlook.com; ORCID: 0000-0002-6611-9165

✉ Alla S. Salasyuk. E-mail: salasyukas@outlook.com; ORCID: 0000-0002-6611-9165

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из ведущих причин госпитализации и смертности в Российской Федерации [1, 2]. Распространенность ХСН в различных регионах РФ варьирует в пределах 7–10% [1, 2]. ХСН связана со снижением качества жизни, высокой частотой госпитализаций и смертности, значительными финансовыми расходами. Так, согласно результатам исследования О.М. Драпкиной и соавт. (2021 г.) общее число пациентов с ХСН, обращающихся за медицинской помощью, может составлять 7,1 млн человек, а годовой экономический ущерб по причине ХСН – 81,86 млрд руб. [3].

Систематический обзор исследований стоимости болезни ХСН А. Shafie и соавт. (2018 г.) показал, что стоимость госпитализации является основным фактором общей стоимости медицинского обслуживания пациента с ХСН и составляет от 44 до 96% всех прямых затрат [4]. В период с 2012 по 2030 г. ожидается увеличение затрат на 127% [5]. В отечественном исследовании бремени ХСН стоимость стационарного лечения составляла 45,5% от всех прямых затрат, что в среднем соответствует мировым данным [6].

Согласно клиническим рекомендациям по ХСН выделяют три основных фенотипа заболевания по величине фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ): со сниженной ФВ ЛЖ (ХСНнФВ), с промежуточной ФВ ЛЖ и сохранной ФВ ЛЖ (ХСНсФВ) [7].

До недавнего времени эффективные опции терапии, доказавшие способность снижать риск госпитализации и смерти у пациентов с ХСН, являлись доступными только для популяции пациентов с ХСНнФВ. Однако в обновленных рекомендациях Американской ассоциации сердца/Американского колледжа кардиологов 2022 г. указано, что ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа могут быть показаны для терапии пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью (СН) вне зависимости от ФВ ЛЖ [8].

Заранее запланированный объединенный анализ исследований DAPA-HF и DELIVER (с использованием данных об исходах отдельных пациентов, patient-level pooled meta-analysis) проведен для оценки ключевых конечных точек

двух исследований, которые требовали дополнительной статистической мощности для выявления различий в эффективности лечения, а также оценки эффективности дапаглифлозина во всем диапазоне ФВ ЛЖ. Анализ показал, что дапаглифлозин ассоциировался со статистически значимым снижением риска сердечно-сосудистой (СС) смерти (отношение рисков – ОР 0,86, 95% доверительный интервал – ДИ 0,76–0,97; $p=0,01$), смерти от любых причин (ОР 0,90, 95% ДИ 0,82–0,99; $p=0,03$), общего числа госпитализаций (первичных и повторных) по причине СН (отношение частот 0,71, 95% ДИ 0,65–0,78; $p<0,001$), а также численно меньшим наступлением числа событий комбинированной конечной точки, включающей СС-смерть, инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт (ОР 0,90, 95% ДИ 0,81–1,00; $p=0,045$) [9].

Ранее нашим коллективом исследователей выполнена клиничко-экономическая оценка применения дапаглифлозина для терапии пациентов с ХСНнФВ [10]. Появление данных о клинической эффективности дапаглифлозина для лечения пациентов с ХСН всего спектра ФВ ЛЖ обусловило **цель настоящего исследования** – выполнение клиничко-экономического анализа применения лекарственного препарата дапаглифлозин в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией ХСН во всем спектре ФВ ЛЖ методом анализа «затраты-эффективность (полезность)».

Материалы и методы

В ходе настоящего исследования проведена адаптация аналитической модели принятия решений в MS Excel, разработанной на основании данных клинических исследований DAPA-HF и DELIVER, позволяющей провести анализ «затраты-эффективность (полезность)» при применении дапаглифлозина в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией для лечения ХСН во всем спектре ФВ ЛЖ.

При проведении клиничко-экономического анализа руководствовались Методическими рекомендациями по проведению сравнительной клиничко-экономической оценки лекарственного препарата (утверждены приказом ФГБУ ЦЭККМП от 29 декабря 2018 г. №242-од).

Информация об авторах / Information about the authors

Недогода Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ. ORCID: 0000-0001-5981-1754

Терешенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», зав. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Жиров Игорь Витальевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-4066-2661

Барыкина Ирина Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ. ORCID: 0000-0002-7061-6164

Лутова Виктория Олеговна – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ. ORCID: 0000-0002-0646-5824

Попова Екатерина Андреевна – ассистент каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ. ORCID: 0000-0002-3498-7718

Sergey V. Nedogoda. ORCID: 0000-0001-5981-1754

Sergey N. Tereshchenko. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Igor V. Zhiron. ORCID: 0000-0002-4066-2661

Irina N. Barykina. ORCID: 0000-0002-7061-6164

Viktoria O. Lutova. ORCID: 0000-0002-0646-5824

Ekaterina A. Popova. ORCID: 0000-0002-3498-7718

Таблица 1. Характеристики пациентов, используемые в модели**Table 1. Patient characteristics used in the model**

Параметр	Среднее значение
Возраст, лет	69,4
Доля пациентов мужского пола	0,650
ИМТ, кг/м ²	29,12
Доля пациентов европеоидной расы	1,0
Доля пациентов KCCQ-TSS Q1: 0–<57	0,249
Доля пациентов KCCQ-TSS Q2: 57–<75	0,243
Доля пациентов KCCQ-TSS Q3: 75–<90	0,263
Доля пациентов KCCQ-TSS Q4: 90–100	0,244
Доля пациентов ФК по NYHA III/IV	0,28
ФВ ЛЖ, %	44,2
NT-proBNP, пг/мл	1900,9
Креатинин, мкмоль/л	103,3
САД, мм рт. ст.	125,5
ЧСС, уд/мин	71,5
Доля пациентов с СД 2-го типа	0,435
Доля пациентов с ФП	0,343
Доля пациентов с госпитализацией по поводу ХСН >6 мес назад	0,245
Доля пациентов с госпитализацией по поводу ХСН ≤6 мес назад	0,190
Доля пациентов с длительностью ХСН >2 лет	0,566
Доля пациентов с ИМ в анамнезе	0,339

Примечания. Q – квартиль, ИМТ – индекс массы тела, NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид, САД – систолическое артериальное давление, ФП – фибрилляция предсердий, ЧСС – частота сердечных сокращений.

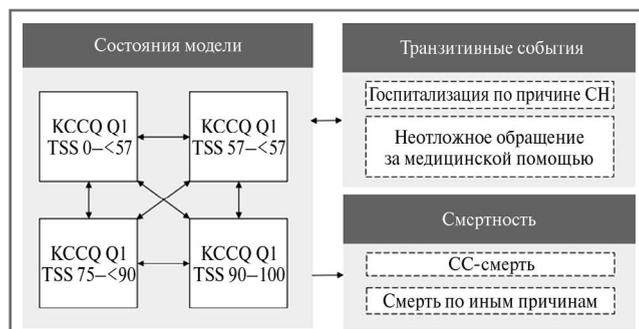
Оценку клинко-экономической эффективности дапаглифлозина в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией ХСН во всем спектре ФВ ЛЖ проводили с позиции бюджета здравоохранения, учитывая только прямые медицинские затраты.

Дапаглифлозин согласно инструкции по медицинскому применению показан для лечения симптоматической ХСН у взрослых пациентов¹.

Исходно в качестве индивидуальных данных пациентов в модели заложены характеристики пациентов объединенного анализа DAPA-HF и DELIVER. Исходя из того, что при проверке гетерогенности исследований с помощью Q и I² статистик получены незначительные сведения в пользу ее подтверждения, являлось допустимым выполнять моделирование течения ХСН на основании объединенных данных [9].

Допускалась сопоставимость характеристик пациентов целевой популяции настоящего клинко-экономического анализа и клинических исследований, данные которых использованы для моделирования. Характеристики пациентов, использовавшиеся при моделировании, приведены в табл. 1.

Течение ХСН моделировалось в когортной марковской модели с длиной цикла 1 мес. В модели пациент может (рис. 1):

**Рис. 1. Структура модели течения ХСН.****Fig. 1. Model structure of the pattern of chronic heart failure.**

- находиться в одном из 4 состояний (Q1–Q4) в соответствии с оценкой Канзасского опросника для больных кардиомиопатией (KCCQ TSS);
- переходить в транзитивные (преходящие) состояния «госпитализация по причине СН» и «неотложное обращение за медицинской помощью по причине СН»;
- переходить в адсорбирующие состояния «СС-смерть» и «смерть по иным причинам».

Вероятности переходов между состояниями в модели (квартили KCCQ TSS) получены в результате анализа данных исследований DAPA-HF и DELIVER. Принималась мультиномиальная вероятность переходов, допускалось, что априорное состояние описывается распределением Дирихле, и использовалось семплирование по Гиббсу для получения апостериорного распределения. В модели учитывалось различие скорости течения ХСН в первые 4 мес и последующий период после начала наблюдения в исследовании [11].

На основании обобщенных линейных уравнений моделировалось наступление транзитивных состояний «госпитализация по причине СН» и «неотложное обращение за медицинской помощью по причине СН».

Моделирование смертности (по всем причинам и по причине СС-заболеваний) выполнялось с применением параметрических уравнений, рассчитанных на основании экстраполяции данных скорректированных кривых выживаемости. При параметризации использовалось обобщенное гамма-распределение, которое показало наиболее достоверные результаты при оценке долгосрочной выживаемости на основе алгоритма выбора переменных с целью минимизации информационного критерия Акаике (AIC) в соответствии с рекомендациями NICE DSU TSD14 [12].

При адаптации модели использованы таблицы дожития в РФ, из которых исключена смертность по СС-причинам.

В модель заложены следующие базовые показатели: объем когорты – 1 тыс. человек, горизонт моделирования – 10 лет. Дисконтирование затрат и полезности составляло 3% в год.

В результате моделирования получены значения следующих величин:

- годы жизни (life years – LYGs);
- годы жизни, скорректированные по качеству (quality adjusted life years – QALYs);
- прямые медицинские затраты и их структура;
- инкрементальное значение «затраты-эффективность (полезность)» – дополнительные затраты на одну добавленную единицу эффективности;
- отдельные исходы (госпитализация по причине СН, неотложное обращение за медицинской помощью по причине СН, СС-смерть, смерть по всем причинам);

¹Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата дапаглифлозин (Форсига). Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b8c830f1-cee7-46c5-9f7d-09f652745a3a. Ссылка активна на 18.07.2023.

- длительность нахождения в состояниях Q1–Q4 KCCQ TSS. В модели учтены прямые медицинские затраты на 1 пациента, включая следующие виды затрат:
- затраты на лекарственную терапию;
- затраты, связанные с течением и декомпенсацией ХСН (на амбулаторном и госпитальных этапах);
- затраты на терапию нежелательных явлений (НЯ).

Анализ затрат

Для определения структуры стандартной лекарственной терапии ХСН использовали Приказ Минздрава России от 20.04.2022 №272н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при хронической сердечной недостаточности (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)» [13]. Стоимость лекарственных препаратов определялась на основании анализа государственных закупок за 2022 г. с расчетом медианной стоимости 1 мг каждого лекарственного препарата (международного непатентованного наименования), включенного в стандарт терапии ХСН. Расчет итоговой стоимости терапии ХСН в год производили с использованием средних курсовых доз, при этом учитывалось доленое распределение по различным классам терапии по данным промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с ХСН в РФ (ПРИОРИТЕТ-ХСН) [14]. Стоимость терапии рассчитывалась исходя из гипотезы о 100% комплаентности пациентов в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата. Стоимость одного года стандартной лекарственной терапии ХСН составила 26 698,06 руб., стоимость терапии дапаглифлозином – 32 292,27 руб.

Для расчета прямых медицинских затрат на оказание помощи при терапии НЯ использованы коэффициенты затратоемкости (КЗ), предусмотренные системой оплаты по клинико-статистическим группам (КСГ), и средние нормативы финансовых затрат (НФЗ) на единицу объема медицинской помощи [15]:

- круглосуточный стационар – 41 858,10 руб. (с учетом поправочного коэффициента 0,65 – 27 207,77 руб.);
- дневной стационар – 25 780,50 руб. (с учетом поправочного коэффициента 0,6 – 15 486,30 руб.)

Допускалось, что случаи госпитализаций в круглосуточный и дневной стационар распределены между собой равномерно.

Расчет средней стоимости законченного случая госпитализации осуществлялся по следующим формулам:

$$C_{\text{КС}} = 27\,207,77 \text{ руб.} \times K3_{\text{КС}} \text{ (1),}$$

$$C_{\text{ДС}} = 15\,486,30 \text{ руб.} \times K3_{\text{ДС}} \text{ (2),}$$

где $C_{\text{КС}}$ – средняя стоимость законченного случая госпитализации, включенного в КСГ, в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за счет средств обязательного медицинского страхования;

$C_{\text{ДС}}$ – средняя стоимость законченного случая лечения, включенного в КСГ, в условиях дневных стационаров за счет средств обязательного медицинского страхования;

$K3_{\text{КС}}$ – КЗ КСГ, к которой отнесен данный случай госпитализации;

$K3_{\text{ДС}}$ – КЗ КСГ, к которой отнесен данный случай в условиях дневных стационаров.

Результаты расчетов затрат на 1 случай оказания медицинской помощи представлены в **табл. 2**.

Стоимость ежегодного диспансерного наблюдения больных с ХСН рассчитывалась на основании НФЗ амбулаторного обращения по поводу заболевания – 1727,10 руб. [15] с учетом рекомендуемой частоты визи-

Таблица 2. Стоимость 1 законченного случая оказания медицинской помощи

Table 2. Cost of 1 completed medical care case

Событие	Затраты, руб.
Дегидратация	28 614,17
Острое повреждение почек	34 957,08
Инфекция мочевыводящих путей	26 322,92
Перелом	41 122,79
Ампутация	33 640,15
Смерть ¹	3288,90
Госпитализация по поводу ХСН	31 972,33
Срочное амбулаторное обращение по поводу ХСН ²	1727,10

¹НФЗ скорой медицинской помощи, ²НФЗ амбулаторного обращения по поводу заболевания.

тов. Пациенты со стабильной ХСН I–II функционального класса (ФК) наблюдаются врачом-терапевтом или врачом общей практики с интервалом 1 раз в 6 мес (2 раза в год), а также им проводится 1 плановая консультация врача-кардиолога. Пациенты с тяжелой ХСН III–IV ФК наблюдаются врачом-терапевтом или врачом общей практики с интервалом 1 раз в 3 мес (4 раза в год), а также им проводятся 2 плановые консультации врача-кардиолога [16].

Анализ «затраты-эффективность (полезность)»

Поскольку при проведении анализа эффективности выявлена различная клиническая эффективность дапаглифлозина в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией, при проведении фармакоэкономического анализа применен анализ «затраты-эффективность (полезность)» при сравнении дапаглифлозина и стандартной терапии. В качестве критериев эффективности использованы годы жизни без поправки на качество (LYGs) и с поправкой (QALYs).

При условии, что более эффективная стратегия, дапаглифлозин в составе стандартной терапии, требует больших затрат, чем стандартная терапия, определяли инкрементальный показатель «затраты-эффективность (полезность)» (ICER) по формуле:

$$\text{ICER} = (\text{Cost 1} - \text{Cost 2}) / (\text{Ef 1} - \text{Ef 2}) \text{ (3),}$$

где ICER – инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность (полезность)»;

Ef 1 – эффективность исследуемой медицинской технологии;

Ef 2 – эффективность референтной медицинской технологии;

Cost 1, Cost 2 – затраты на использование исследуемой и референтной медицинских технологий соответственно.

Данный показатель отражает стоимость дополнительной единицы эффективности, а именно дополнительного LYG или QALY при добавлении дапаглифлозина к стандартной терапии.

Анализ чувствительности

Для изучения влияния изменчивости параметров разработанной модели на результаты моделирования проведен однофакторный двунаправленный многокомпонентный анализ чувствительности. В качестве изменяющихся параметров

Таблица 3. Результаты анализа затрат и анализа «затраты-эффективность (полезность)», горизонт моделирования 10 лет
Table 3. Results of cost analysis and cost-effectiveness (utility) analysis, 10-year modeling horizon

	Дапаглифлозин + стандартная терапия ХСН	Стандартная терапия ХСН	Разница
LYGs	6,139	5,930	0,209
QALYs	4,113	3,929	0,184
Прямые затраты, руб., из них:	346 170	207 118	139 052
порог готовности платить		2 235 202	
инкрементальная стоимость 1 LYG		665 715	
инкрементальная стоимость 1 QALY		755 857	

Таблица 4. Результаты моделирования, количество событий в когорте численностью 1 тыс. пациентов, горизонт моделирования 10 лет

Table 4. Simulation results, number of events in 1,000 patients, 10-year modeling horizon

	Дапаглифлозин + стандартная терапия ХСН	Стандартная терапия ХСН	Разница
Госпитализации по причине СН	581	726	-146
Неотложные обращения за медицинской помощью по причине СН	166	205	-39
СС-смерть	359	391	-32
Смерть по всем причинам	697	719	-22

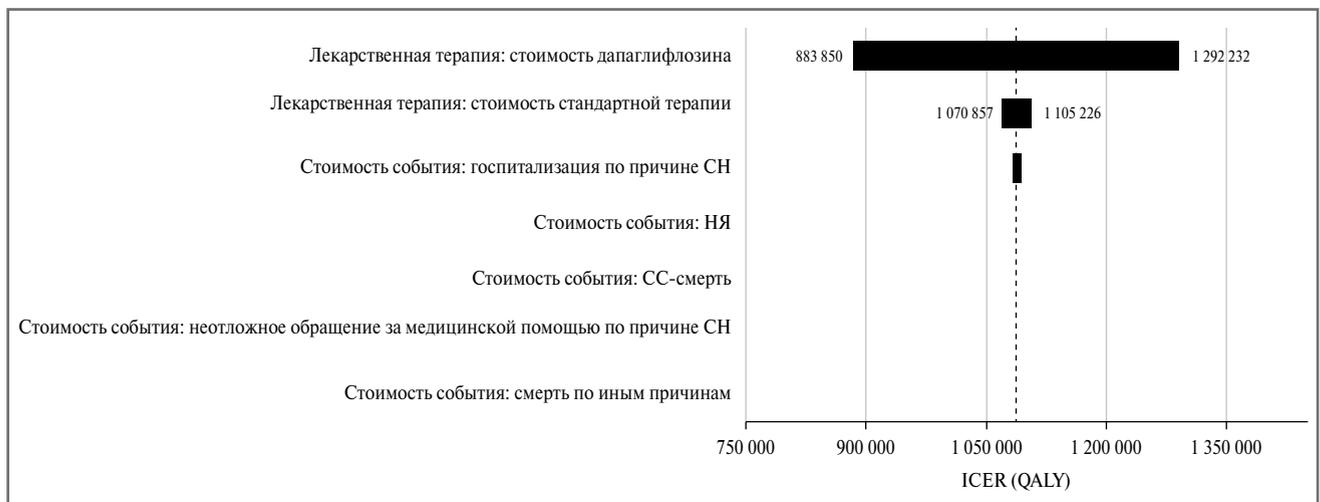


Рис. 2. Диаграмма торнадо.

Примечание. ICER (QALY) – инкрементальная стоимость одного QALY.

Fig. 2. Tornado diagram.

выступали стоимость стандартной терапии, стоимость дапаглифлозина, стоимость событий и НЯ. Для выбранных факторов использовали уровень неопределенности, равный 20%.

Результаты

В результате моделирования установлено, что применение дапаглифлозина в качестве обязательного компонента в составе стандартной терапии ХСН во всем спектре ФВ ЛЖ в сравнении с только стандартной терапией позволит дополнительно получить 0,209 LYGs и 0,184 QALYs на 1 пациента за 10 лет. При этом увеличение затрат составит 139 052 руб. Инкрементальная стоимость одного добавлен-

ного года жизни без поправки на качество (LYG) составила 665 715 руб., с поправкой на качество (QALY) – 755 857 руб.

В качестве референтного значения для оценки клинико-экономической обоснованности использовался порог готовности платить, рассчитанный Т.С. Тепцовой и соавт. (2020 г.) [17], который составил 2 235 202 руб.

Таким образом, полученные значения инкрементальной стоимости 1 LYG и 1 QALY не превышают значение порога готовности платить, что говорит о клинико-экономической эффективности стратегии назначения дапаглифлозина в составе стандартной терапии пациентов с ХСН во всем спектре ФВ ЛЖ (табл. 3).

При этом применение дапаглифлозина у 1 тыс. целевых пациентов в течение 10 лет позволит избежать 146 случаев госпитализаций и 39 неотложных обращений по причине СН, а также предотвратить 32 СС-смерти (табл. 4).

Анализ чувствительности

По результатам анализа чувствительности установлено, что наибольшее влияние на результаты оказывает стоимость дапаглифлозина и стандартной терапии ХСН. При этом значения ICER, полученные в анализе чувствительности, не превышали порог готовности платить (рис. 2).

Обсуждение

Клинико-экономическая целесообразность применения дапаглифлозина при ХСНнФВ в условиях здравоохранения РФ показана в нескольких опубликованных фармакоэкономических исследованиях [10, 18]. Однако в настоящее время не проанализирована клинико-экономическая целесообразность применения дапаглифлозина у пациентов с ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ и ХСНсФВ в РФ. Данное исследование, рассматривая целевую группу пациентов с ХСН всего спектра ФВ ЛЖ, восполняет данный пробел.

Экономическая целесообразность применения дапаглифлозина как у пациентов с ХСНнФВ [19–22], так и у пациентов с ХСНсФВ [23, 24] доказана в целом ряде стран. Систематический обзор клинико-экономических исследований, проведенных в восьми развитых странах (Австрия, США, Корея, Япония, Сингапур, Испания, Германия и Великобритания) и трех развивающихся странах (Филиппины, Таиланд и Китай), показал, что за исключением Филиппин остальные страны сочли дапаглифлозин экономически обоснованным для применения у пациентов с ХСН [22].

Заключение

В настоящем исследовании показано, что добавление дапаглифлозина позволит дополнительно получить 0,209 LYGs и 0,184 QALYs на 1 пациента при горизонте моделирования 10 лет. Применение дапаглифлозина ассоциировано с увеличением затрат на 139 052 руб., при этом инкрементальная стоимость 1 добавленного года жизни с дапаглифлозином составит 665 715 руб. на пациента, 1 года жизни с поправкой на качество – 755 857 руб., что не превышает порог готовности платить и подтверждает экономическую целесообразность применения дапаглифлозина.

Таким образом, интенсификация терапии ХСН во всем спектре ФВ ЛЖ препаратом дапаглифлозин является, с одной стороны, клинически обоснованной, а именно приводит к увеличению продолжительности жизни, снижению частоты смертей от СС и любых причин, количества госпитализаций по причине СН, с другой стороны – экономически целесообразной.

Ограничения исследования

Наше исследование следует интерпретировать в контексте его ограничений. Во-первых, данные для создания модели

получены на основе данных объединенной популяции пациентов в исследованиях DAPA-HF и DELIVER. Таким образом, модель отражает течение заболевания у усредненной когорты пациентов с ХСН во всем спектре ФВ ЛЖ. Следует признать, что это может ограничить анализ, поскольку течение ХСН может варьировать в зависимости от тех или иных характеристик популяции пациентов, например клинических: возраст, наличие сахарного диабета (СД) 2-го типа, ФВ ЛЖ и прочих факторов. Также в рамках исследования сделано допущение о сопоставимости характеристик целевой группы пациентов в анализе и соответствующих клинических испытаниях.

Во-вторых, учет затрат в данной работе производился исключительно с позиции бюджета системы здравоохранения. В структуру затрат не включались прямые немедицинские затраты и косвенные затраты. Для расчета стоимости медицинских услуг мы опирались на ряд допущений, позволяющий получить наиболее консервативную оценку затрат, в том числе не учитывалась стоимость ведения коморбидных состояний. Кроме того, затраты, ассоциированные со смертельным исходом, включали в себя только стоимость вызова скорой медицинской помощи, что не отражает реальный уровень экономических потерь.

В-третьих, в настоящем анализе расчетная стоимость лечения и ведения осложнений ХСН включала только госпитализации по причине СН и НЯ. При этом спектр медицинских осложнений, ассоциированных с ХСН, значительно шире. Однако в связи с отсутствием необходимых данных не представлялось возможным моделирование с необходимым уровнем достоверности результатов.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании ООО «АСТРА-ЗЕНЕКА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by AstraZeneca Pharmaceutical Company (Russian Federation). During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
КЗ – коэффициент затратоемкости
КСГ – клинико-статистическая группа
НФЗ – нормативы финансовых затрат
НЯ – нежелательное явление
ОР – отношение рисков
СН – сердечная недостаточность
СС – сердечно-сосудистый
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХСНнФВ – сниженная фракция выброса левого желудочка
ХСНсФВ – сохранный фракция выброса левого желудочка
KCCQ TSS – Канзасский опросник для больных с кардиомиопатией
LYGs – годы жизни без поправки на качество
QALYs (quality adjusted life years) – годы жизни, скорректированные по качеству

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7-13 [Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
2. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, et al. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. *Circulation*. 2017;136(17):1643-58.
3. Драпкина О.М., Бойцов С.А., Омеляновский В.В., и др. Социально-экономический ущерб, обусловленный хронической сердечной недостаточностью, в Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4490 [Drapkina OM, Boytsov SA, Omelyanovskiy VV, et al. Socio-economic impact of heart failure in Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4490 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4490
4. Shafie AA, Tan YP, Ng CH. Systematic review of economic burden of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2018;23:131-45. DOI:10.1007/s10741-017-9661-0
5. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:e38-60. DOI:10.1161/CIR.0000000000000350
6. Недогода С.В., Лопатин Ю.М., Архипов М.В., и др. Фармакоэпидемиологический анализ рутинной практики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Часть II. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2):4759 [Nedogoda SV, Lopatin YuM, Arkhipov MV, et al. Pharmacoepidemiological analysis of routine management of heart failure patients in the Russian Federation. Part II. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):4759 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-4759
7. КР 156/1. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации. 2020 г. Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/134>. Ссылка активна на 10.08.2023 [KR 156/1. Chronic heart failure. Clinical recommendations. 2020. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/134>. Accessed: 10.08.2023 (in Russian)].
8. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032. DOI:10.1161/CIR.0000000000001063
9. Jhund PS, Kondo T, Butt JH, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med*. 2022;28:1956-64. DOI:10.1038/s41591-022-01971-4
10. Недогода С.В., Терещенко С.Н., Жиров И.В., и др. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка $\leq 40\%$ II-IV функционального класса NYHA в Российской Федерации. *Consilium Medicum*. 2020;22(10):45-51 [Nedogoda SV, Tereshchenko SN, Zhiron IV, et al. Pharmaco-economic analysis of the use of dapagliflozin in patients with NYHA class II-IV chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$ in the Russian Federation. *Consilium Medicum*. 2020;22(10):45-51 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2020.10.200349
11. National Institute of Health and Care Excellence. Dapagliflozin for treating chronic heart failure with reduced ejection fraction (TA679). 2021. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta679>. Accessed: 28.05.2023.
12. Rutherford MJ, Lambert PC, Sweeting MJ, et al. NICE DSU Technical Support Document 21. Flexible Methods for Survival Analysis. 2020. Available at: <http://www.nicedsu.org.uk>. Accessed: 01.06.2023.
13. Приказ Минздрава России от 20.04.2022 №272н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при хронической сердечной недостаточности (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)». Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202206020034>. Ссылка активна на 10.08.2023 [Order of the Ministry of Health of Russia dated April 20, 2022 No. 272n "On approval of the standard of medical care for adults with chronic heart failure (diagnosis, treatment and clinical observation)". Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202206020034>. Accessed: 10.08.2023 (in Russian)].
14. Трансляция симпозиума «Новости ХСН – новые исследования и новые перспективы» в рамках Российского национального конгресса кардиологов 2022». Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург). ХСН 2022: Реальная клиническая практика и наши ПРИОРИТЕТЫ. Режим доступа: <https://www.youtube.com/watch?v=OTVMcvflg1Q>. Ссылка активна на 10.08.2023 [Broadcast of the symposium "News of CHF – new research and new prospects" within the framework of the Russian National Congress of Cardiologists 2022." EV Shlyakhto (St. Petersburg). CHF 2022: Real clinical practice and our PRIORITIES. Available at: <https://www.youtube.com/watch?v=OTVMcvflg1Q>. Accessed: 10.08.2023 (in Russian)].
15. Постановление Правительства РФ от 29 декабря 2022 г. №2497 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов». Режим доступа: <http://static.government.ru/media/files/FQATIOfojXIUyX8cw12X7ugkeKRrRGjb.pdf>. Ссылка активна на 10.08.2023 [Decree of the Government of the Russian Federation of December 29, 2022 No. 2497 "On the Program of State Guarantees for the provision of free medical care to citizens for 2023 and for the planning period of 2024 and 2025." Available at: <http://static.government.ru/media/files/FQATIOfojXIUyX8cw12X7ugkeKRrRGjb.pdf>. Accessed: 10.08.2023 (in Russian)].
16. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158 [Mareev V Yu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Cardiology*. 2018;58(6S):8-158 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2475
17. Тепцова Т.С., Мусина Н.З., Омеляновский В.В. Оценка референтного значения инкрементального показателя «затраты-эффективность» для российской системы здравоохранения. *Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(4):367-76 [Teptsova TS, Musina NZ, Omelyanovskiy VV. Evaluation of the reference value of the incremental parameter "cost-effectiveness" for Russian healthcare system. *Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(4):367-76 (in Russian)]. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.071
18. Журавлева М.В., Терещенко С.Н., Жиров И.В., и др. Оценка эффективности затрат на предотвращение сердечно-сосудистой смерти и достижения целевого показателя «Снижение смертности населения от болезней системы кровообращения» Государственной программы «Развитие здравоохранения» при применении препаратов валсартан+сакубитрил, дапаглифлозин и эмпаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3):5386 [Zhuravleva MV, Tereshchenko SN, Zhiron IV, et al. Cost-effectiveness of preventing cardiovascular death and achieving the target indicator "Reduction of the cardiovascular mortality of the population" of the State Program "Health Development". *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3):5386 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5386
19. Liao CT, Yang CT, Kuo FH, et al. Cost-effectiveness evaluation of add-on empagliflozin in patients with heart failure and a reduced ejection fraction from the healthcare system's perspective in the Asia-Pacific region. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:750381.
20. Parizo JT, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon JA, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin for treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2021;6(8):926-35.
21. Nguyen BN, Mital S, Bugden S, Nguyen HV. Cost-effectiveness of dapagliflozin and empagliflozin for treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2023;376:83-9. DOI:10.1016/j.ijcard.2023.01.080
22. Wu M, Qin S, Wang L, et al. Economic evaluation of dapagliflozin in the treatment of patients with heart failure: a systematic review. *Front Pharmacol*. 2022;13:1190.
23. Cohen LP, Isaza N, Hernandez I, et al. Cost-effectiveness of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2023;8(5):419-28.
24. Sandhu AT, Cohen DJ. Cost-effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors for Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction—Living on the Edge. *JAMA Cardiol*. 2023;8(5):415-6. DOI:10.1001/jamacardio.2023.0087



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.08.2023