

Φαρμακοοικονομική ανάλυση της θεραπείας της ανεπίπλεκτης αρτηριακής υπέρτασης στην Ελλάδα

Π.Χ. Σταφυλάς¹
Π.Α. Σαραφίδης¹
Α.Ν. Λαζαρίδης¹
Β.Ο. Αλετράς²
Δ.Α. Νιάκας³

- ¹ Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη
- ² Τμήμα Οργάνωσης και Διοίκησης Επιχειρήσεων, Πανεπιστήμιο Μακεδονίας, Θεσσαλονίκη
- ³ Σχολή Κοινωνικών Επιστημών, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, Πάτρα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας για τη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης συμπεραίνεται ότι οι κύριες κατηγορίες αντιυπερτασικών σκευασμάτων είναι κατάλληλες για την έναρξη και τη συνέχιση της θεραπείας της ανεπίπλεκτης υπέρτασης. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να εκτιμηθεί η οικονομική επιβάρυνση των οργανισμών κοινωνικής ασφάλισης από τη θεραπεία της ήπιας ως μέτριας αρτηριακής υπέρτασης σε σχέση με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Διενεργείται ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας κι αναπτύσσεται ένα δένδροειδές διάγραμμα αποφάσεων για να συγκριθούν οι πέντε εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές: διουρητικά (χλωρθαλιδόνη), β-αποκλειστές (προπρανολόλη), ανταγωνιστές ασβεστίου (αμλοδιπίνη), αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (εναλαπρίλη) και αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (λοσαρτάνη). Τα κλινικά δεδομένα προέρχονται από πολυκεντρικές διπλές-τυφλές κλινικές δοκιμές. Για την ποσοτική σύνθεση των αποτελεσμάτων τους πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση με τη μέθοδο DerSimonian and Laird. Η ανάλυση γίνεται από την οπτική του ασφαλιστικού οργανισμού που καλύπτει τα έξοδα. Στην εκτίμηση του κόστους συμπεριλαμβάνεται το κόστος της φαρμακοθεραπείας, των ιατρικών επισκέψεων, του εργαστηριακού ελέγχου, της ελλιπούς συμμόρφωσης και της αλλαγής θεραπευτικής αγωγής. Όλα τα κόστη υπολογίζονται σε Ευρώ (€) με έτος αναφοράς το 2004. Ο χρονικός ορίζοντας της μελέτης είναι 5 χρόνια και η προεξόφληση των αποτελεσμάτων γίνεται με ποσοστό 5% στη βασική ανάλυση. Τέλος, πραγματοποιείται ανάλυση ευαισθησίας για τον έλεγχο της σταθερότητας των αποτελεσμάτων. Το συνολικό κόστος για την πρόληψη ενός θανάτου εκτιμάται σε 60.230,71 €, 70.369,96 €, 105.596,72 €, 75.301,40 € και 158.659,35 € για τη χλωρθαλιδόνη, την προπρανολόλη, την αμλοδιπίνη, την εναλαπρίλη και τη λοσαρτάνη αντίστοιχα, ενώ για την πρόληψη ενός καρδιαγγειακού επεισοδίου υπολογίζεται σε 14.320,59 €, 16.731,32 €, 25.106,91 €, 1.703,83 € και 37.723,20 € αντίστοιχα. Στην ανεπίπлекτη ήπια ως μέτρια αρτηριακή υπέρταση στην Ελλάδα, η χλωρθαλιδόνη στοιχίζει λιγότερο κι έχει ευνοϊκότερο δείκτη κόστους-αποτελεσματικότητας. Συνεπώς, η επιλογή της ως θεραπείας εκλογής για την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής θα εξασφάλιζε σημαντικές οικονομίες για τα ασφαλιστικά ταμεία προς όφελος των ασφαλισμένων.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση είναι ένας από τους πιο διαδεδομένους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, προδιαθέτοντας για στεφανιαία νόσο (ΣΝ) και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) και η σχέση αυτή περιγράφεται ως «συνεχής, συνεπής και ανεξάρτητη από άλλους παράγοντες κινδύνου»^{1,2}. Ο επιπολασμός της στην Ελλάδα ξεπερνά το 30% του ενήλικου πληθυσμού³ και προσβάλλει περισσότερους από ένα δισεκατομμύριο ασθενείς σε ολόκληρο τον κόσμο².

Τα αποτελέσματα από διάφορες κλινικές δοκιμές και μετα-αναλύσεις αποδεικνύουν ότι η ελάττωση της αρτηριακής πίεσης με τις «κύριες» κατηγορίες αντιυπερτασικών σκευασμάτων: διουρητικά, β-αποκλειστές, ανταγωνιστές ασβεστίου, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοστενσίνης (ΑΜΕΑ) και αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοστενσίνης II (ΑRΒ)⁴, μειώνει σημαντικά την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα^{2,4-7}. Μεγάλος αριθμός κλινικών δοκιμών διαφορετικών αντιυπερτασικών σκευασμάτων επιβεβαιώνει ότι τα κύρια οφέλη της αντιυπερτασικής θεραπείας οφείλονται αποκλειστικά στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης ανεξάρτητα από το χρησιμοποιούμενο σκεύασμα³⁻⁶.

Τα τελευταία δέκα χρόνια πολλές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές έχουν συγκρίνει διαφορετικές κατηγορίες αντιυπερτασικών σκευασμάτων μεταξύ τους, συνήθως τα παλαιότερα (διουρητικά, β-αποκλειστές) με τα νεότερα σκεύασματα (ανταγωνιστές ασβεστίου, ΑΜΕΑ, ΑRΒ)⁴. Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες έχουν συμπεριληφθεί σε πρόσφατες ανασκοπήσεις, και όλοι συμφωνούν ότι τα νεότερα και τα παλαιότερα αντιυπερτασικά εξασφαλίζουν παρόμοια ελάττωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας^{5,6,8}.

Έτσι, στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας (ESH – ESC) για τη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης, συμπεραίνεται ότι και οι πέντε κύριες κατηγορίες αντιυπερτασικών σκευασμάτων είναι κατάλληλες για την έναρξη και συνέχιση της θεραπείας της ανεπίπλεκτης υπέρτασης⁴. Ωστόσο, η Εθνική Επιτροπή των ΗΠΑ για την Πρόληψη, Διάγνωση και Θεραπεία της Αρτηριακής Υπέρτασης (JNC 7) και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας με τη Διεθνή Εταιρεία Υπέρτασης (WHO-ISH) προτείνουν τα διουρητικά ως αρχική θεραπεία στους περισσότερους

ασθενείς με ανεπίπλεκτη αρτηριακή υπέρταση^{1,2}.

Εντούτοις, και παρά το γεγονός ότι τα παλαιότερα φάρμακα είναι πολύ φθηνότερα σε σχέση με τα νεότερα, η χρήση τους διαρκώς περιορίζεται προς όφελος των νεότερων^{9,10}. Στην Ελλάδα, τα συχνότερα συνταγογραφούμενα σκεύασματα είναι οι ΑΜΕΑ (32%) κι ακολουθούν οι CCBs (27%) και τα διουρητικά (20%)¹⁰. Η τάση αυτή ενισχύεται από άρθρα που υποστηρίζουν ότι τα νεότερα φάρμακα είναι καλύτερα ανεκτά, έχουν λιγότερες παρενέργειες, επιτυγχάνουν καλύτερη συμμόρφωση και λιγότερες αλλαγές του θεραπευτικού σχήματος σε σχέση με τα παλαιότερα^{9,11}. Υποστηρίζουν επίσης ότι το κόστος αγοράς του φαρμάκου είναι ένα μικρό μόνο μέρος του συνολικού κόστους θεραπείας της υπέρτασης¹²⁻¹⁴ κι ότι αν ληφθούν υπόψη τα παραπάνω πλεονεκτήματα των νεότερων φαρμάκων, η χορήγησή τους περιορίζει το συνολικό κόστος θεραπείας της νόσου¹⁴.

Με δεδομένο τον υψηλό επιπολασμό της υπέρτασης και το συνεχώς αυξανόμενο κόστος της θεραπείας της, συστάσεις που επηρεάζουν την κλινική πρακτική θα είχαν σημαντική επίδραση στις συνολικές δαπάνες για την υγεία. Η οικονομική κατάσταση των οργανισμών κοινωνικής ασφάλισης παγκοσμίως και κυρίως στη χώρα μας έχουν καταστήσει την εκτίμηση του κόστους αναπόσπαστο κομμάτι της διαδικασίας λήψης μιας ιατρικής απόφασης^{12,15}.

Σκοπός αυτής της μελέτης είναι να συγκρίνει την οικονομική επιβάρυνση των οργανισμών κοινωνικής ασφάλισης στην Ελλάδα από τη θεραπεία της ανεπίπλεκτης αρτηριακής υπέρτασης σε σχέση με την αποτελεσματικότητα των πέντε βασικών κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων, ακολουθώντας τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESH - ESC.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Σχεδιάστηκε ένα δενδροειδές διάγραμμα αποφάσεων με τη μορφή μοντέλου Markov που να προσομοιώνει την κλινική πρακτική^{9,12,16}, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESH - ESC⁴. Το μοντέλο σύγκρινε τη χλωρθαλιδόνη, την προπρανολόλη, την αμλοδιπίνη, την εναλαπρίλη και τη λοσαρτάνη. Η αποτελεσματικότητα των σκευασμάτων εκφράστηκε ως αριθμός ασθενών που χρειάζεται να λάβουν αγωγή για 5 χρόνια (number-needed-to-treat, NNT) για να αποφευχθεί ένα καρδιαγγειακό επεισόδιο^{9,13,17}. Κύριο αποτέλεσμα της ανάλυσης ήταν το κόστος πρόληψης ενός θα-

νάτου και συμπληρωματικά το κόστος πρόληψης των άλλων κύριων καρδιαγγειακών τελικών σημείων¹³. Υποθέτοντας παρόμοια αποτελεσματικότητα των πέντε κύριων κατηγοριών αντιυπερτασικών σκευασμάτων^{4,6,8,13}, η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας μετατράπηκε σε ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους. Ο όρος «κόστος-αποτελεσματικότητα» χρησιμοποιήθηκε για να εκφράσει το άμεσο κόστος που απαιτείται για την πρόληψη ενός επεισοδίου¹³. Ο δείκτης κόστους-αποτελεσματικότητας (cost-effectiveness ratio, CER) κάθε φαρμάκου υπολογίστηκε πολλαπλασιάζοντας το άμεσο κόστος θεραπείας με το συγκεκριμένο σκεύασμα για 5 χρόνια επί τον NNT¹³.

Μοντέλο Markov

Σημείο εκκίνησης της ανάλυσης, και κατ' επέκταση του μοντέλου, είναι η απόφαση έναρξης θεραπείας της ανεπίπλεκτης ήπιας ως μέτριας υπέρτασης (Σχ. 1), με δεδομένο ότι έχουν προηγηθεί οι συστάσεις για αλλαγή του τρόπου ζωής – διατροφής, οι οποίες δεν έχουν αποδώσει⁴. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESH-ESC, ένας υποθετικός πληθυσμός από ενήλικες ασθενείς με ανεπίπλεκτη υπέρταση λαμβάνει ένα σκεύασμα σε χαμηλή δόση ως μονοθεραπεία. Ένα μήνα μετά την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής, ο ασθενής επανεκτιμάται. Αν η αρτηριακή του πίεση έχει ρυθμιστεί, ενθαρρύνεται να συνεχίσει την προσπάθεια και συστήνεται κλινικός κι εργαστηριακός έλεγχος κάθε 4 μήνες (μικρός κύκλος Markov, M1). Αν η πίεση του έχει μειωθεί αλλά δεν είναι ακόμη φυσιολογική, αυξάνεται η δοσολογία, παροτρύνεται να καταβάλλει μεγαλύτερη προσπάθεια στην τήρηση των οδηγιών που του δόθηκαν και συστήνεται έλεγχος κάθε 4 μήνες (M1). Αν η πίεσή του δεν έχει βελτιωθεί ή έχουν εμφανιστεί παρενέργειες, τότε γίνεται αλλαγή του θεραπευτικού σχήματος και η προαναφερθείσα διαδικασία επαναλαμβάνεται (μεγάλος κύκλος Markov, M). Τέλος, υπάρχει πάντα η πιθανότητα ο ασθενής να αποβιώσει ή να διακόψει την παρακολούθηση μόνος του. Κατά τις επανεξετάσεις κάθε 4 μήνες, είναι δυνατό η φυσιολογική αρτηριακή πίεση του ασθενή να απορρυθμιστεί, οπότε μεταβαίνει στην αρχή του μοντέλου^{4,12}.

Περιορισμοί του μοντέλου

Το μοντέλο επιτρέπει μόνο μια αλλαγή φαρμάκου από μία κατηγορία σε άλλη, αν η πίεση δε

ρυθμιστεί ή αν εμφανιστούν παρενέργειες. Αν οι ασθενείς που είναι υπό αγωγή με χλωρθαλιδόνη χρειαστεί να αλλάξουν θεραπεία, τους χορηγείται εναλλακτική, ενώ αν χρειαστεί να αλλάξουν αγωγή οι ασθενείς που λαμβάνουν άλλα σκευάσματα, τους χορηγείται χλωρθαλιδόνη.

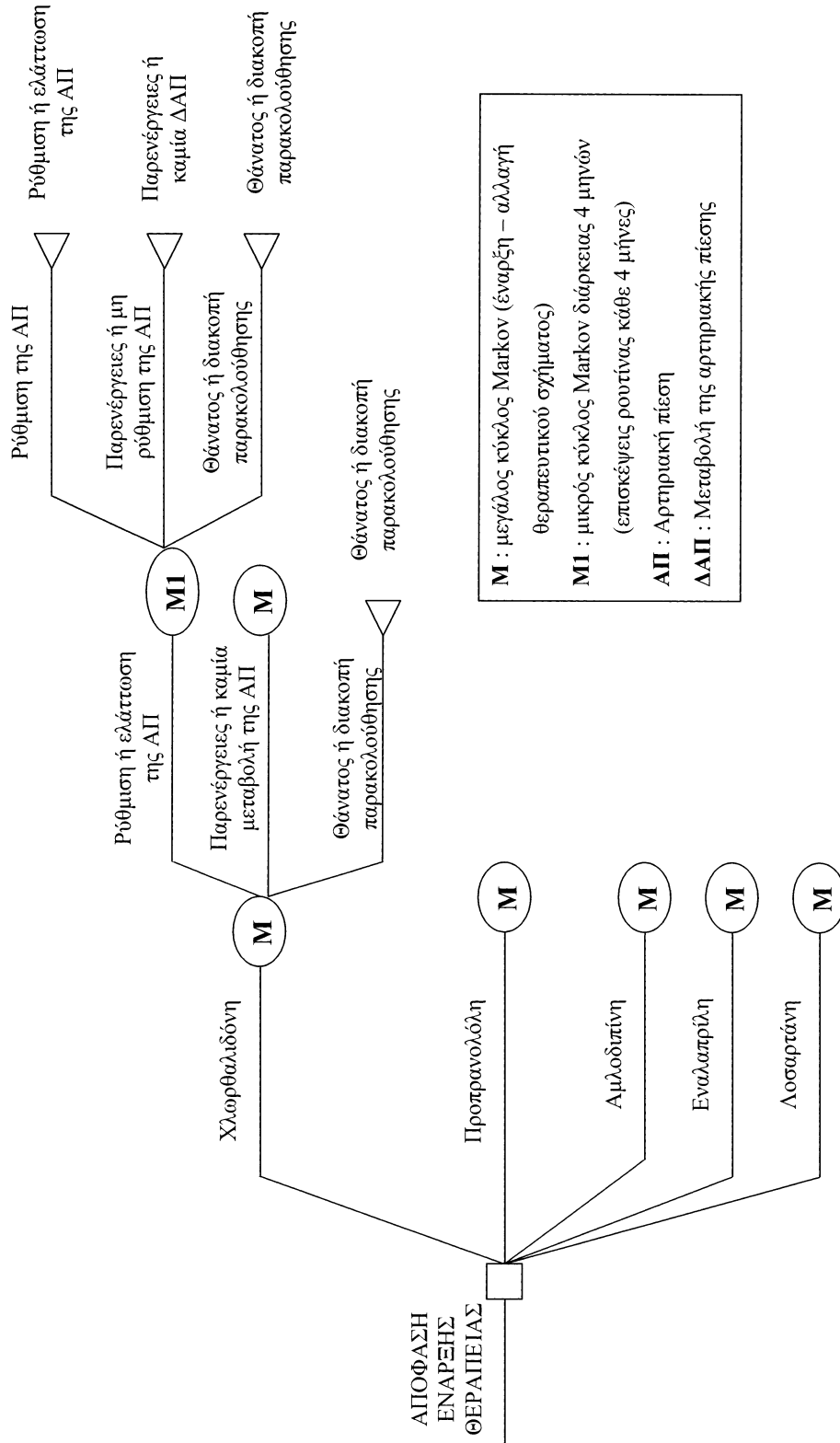
Το μοντέλο δεν επιτρέπει τη χορήγηση συνδυασμένης θεραπείας με δύο ή περισσότερα αντιυπερτασικά φάρμακα. Στην κλινική πρακτική είναι σχετικά συχνή η συγχορήγηση αντιυπερτασικών στη σοβαρή υπέρταση και λιγότερο στη μέτρια. Στην ήπια υπέρταση ενδείκνυται η μονοθεραπεία και σε λίγες μόνο περιπτώσεις είναι απαραίτητη η προσθήκη δεύτερου αντιυπερτασικού σκευάσματος στη θεραπευτική αγωγή³. Για παράδειγμα, στην Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), περίπου το 60% των ασθενών παρέμεινε σε μονοθεραπεία¹⁸. Επιπλέον, οι πιθανοί συνδυασμοί σκευασμάτων διαφορετικών κατηγοριών αντιυπερτασικών είναι πάρα πολλοί (περισσότεροι από 300 για τις κύριες μόνο κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων). Η συμπεριλήψη όλων των πιθανών συνδυασμών στην ανάλυση θα καθιστούσε το μοντέλο Markov πολύπλοκο και την εξαγωγή ουσιαστικών συμπερασμάτων δυσχερή.

ΥΛΙΚΟ

Έγινε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στο MEDLINE και την Cochrane Database of Systematic Reviews για το χρονικό διάστημα από τον Ιανουάριο του 1999 μέχρι τον Απρίλιο του 2004 προκειμένου να εντοπιστούν μελέτες που συγκρίνουν τις κύριες κατηγορίες αντιυπερτασικών με εικονικό φάρμακο. Παράλληλα ανασκοπήθηκαν άρθρα που θεωρήθηκαν σχετικά και περιλαμβάνονταν ως βιβλιογραφικές αναφορές στα ήδη υπάρχοντα, παλαιότερες μετα-αναλύσεις, καθώς και σημαντικές δημοσιεύσεις, όπως οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της υπέρτασης^{1-2,4}.

Κλινικά δεδομένα

Όλα τα δεδομένα κλινικής αποτελεσματικότητας προέρχονται από τυχαιοποιημένες, διπλές, τυφλές, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, με τουλάχιστον 200 συνολικά έτη παρακολούθησης ασθενών⁵. Βασική μονάδα αποτελεσματικότητας στη μελέτη είναι ο αριθμός των θανάτων που αποτρέπονται, γιατί αυτός είναι ο κύριος στόχος της



Σχ. 1. Μοντέλο Markov.

Πλαίσιο 1. Υπολογισμός του αριθμού των ασθενών που πρέπει να λαμβάνουν αγωγή για να αποφευχθεί ένα καρδιαγγειακό επεισόδιο (number-needed-to-treat, NNT).

Τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών μπορούν να αποδοθούν σε πίνακες 2 x 2:

	Καρδιαγγειακό επεισόδιο	Χωρίς επεισόδιο	Σύνολο
Υπό θεραπεία ομάδα (T)	A	B	A+B
Ομάδα ελέγχου (C)	Γ	Δ	Γ+Δ

όπου A, B, Γ και Δ είναι οι αριθμοί των συμμετεχόντων με τα αντίστοιχα αποτελέσματα σε κάθε ομάδα

Απόλυτος κίνδυνος καρδιαγγειακού επεισοδίου (risk, R) στην υπό θεραπεία ομάδα (Rt) και στην ομάδα ελέγχου (Rc).

$$R_t = A/(A+B)$$

$$R_c = \Gamma/(\Gamma+\Delta)$$

Σχετικός κίνδυνος (relative risk, risk ratio, RR) = R_t/R_c

Διαφορά κινδύνου (risk difference, RD) = $R_t - R_c$

Αριθμός ασθενών που πρέπει να λαμβάνουν αγωγή για να αποτραπεί ένα επεισόδιο (number needed to treat, NNT) = $1/RD$.

Πηγή: Τροποποιημένο από Alderson 2004 [17].

αντιυπερτασικής θεραπείας. Επιπλέον μονάδες αποτελεσματικότητας αποτελούν καθένα από τα κύρια καρδιαγγειακά επεισόδια χωριστά, το θανατηφόρο και μη αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και το έμφραγμα του μυοκαρδίου^{1-2,4-5,8}.

Ο αριθμός των ασθενών που πρέπει να λαμβάνουν αγωγή για να αποφευχθεί ένα καρδιαγγειακό επεισόδιο (number-needed-to-treat, NNT) είναι ίσος με το αντίστροφο της διαφοράς του καρδιαγγειακού κινδύνου (Risk Difference, RD). Όλοι οι υπολογισμοί έγιναν σύμφωνα με τη μεθοδολογία που περιγράφεται στο Cochrane Reviewers' Handbook¹⁷ και συνοπτικά περιέχονται στο Πλαίσιο 1.

Άλλες κλινικές παράμετροι, όπως η συμμόρφωση με τη θεραπευτική αγωγή, οι παρενέργειες των φαρμάκων (υποκαλιαιμία, $K < 3,5$ mEq/L) κ.α., βασίζονται στα αποτελέσματα πρόσφατα δημοσιευμένων κλινικών δοκιμών (Πίν. 1)¹⁸⁻²².

Οικονομικά δεδομένα

Η ανάλυση γίνεται από την οπτική των ελληνικών οργανισμών κοινωνικής ασφάλισης κι έτσι λαμβάνονται υπόψη μόνο τα άμεσα κόστη θεραπείας της αρτηριακής υπέρτασης για χρονικό διάστημα 5 ετών. Οι κατηγορίες κόστους που εκτιμώνται είναι η αγορά των φαρμάκων, η ιατρική εξέταση και ο εργαστηριακός έλεγχος, λαμβάνοντας επίσης υπόψη το κόστος αντιμετώπισης των παρενεργειών της φαρμακοθεραπείας και το κόστος αλλαγής θεραπευτικού σχήματος^{12-13,15-16}. Το κόστος αγοράς των φαρμάκων εκτιμήθηκε με βάση τις τιμές που αναφέρονται στο Εθνικό Συνταγολό-

γιο 2003 (Πίν. 2). Τα ταμεία κοινωνικής ασφάλισης καλύπτουν το 75% αυτού του κόστους και το υπόλοιπο 25% επιβαρύνει τον ασθενή²³. Τα χρησιμοποιούμενα στην ανάλυση σκευάσματα χορηγήθηκαν σε δόσεις σύμφωνες με αυτές που προτείνονται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.) ως «καθορισμένες ημερήσιες δόσεις» (defined daily doses, DDD) για κάθε φαρμακευτικό σκεύασμα. Οι δόσεις αυτές αποτελούν μια εκτίμηση της μέσης ημερήσιας δόσης κάθε σκευάματος όταν αυτό χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπέρτασης. Ο Π.Ο.Υ. προτείνει τη χρησιμοποίηση του συγκεκριμένου μέτρου ως τυπική διαδικασία σε μελέτες χρησιμοποίησης φαρμάκων^{24,25}. Η οικονομική επιβάρυνση του ασφαλιστικού ταμείου για κάθε ιατρική επίσκεψη και πράξη καθορίζεται από τον τιμοκατάλογο του Κεντρικού Συμβουλίου Υγείας (ΚΕ.Σ.Υ.) και το Προεδρικό Διάταγμα 157/1991 (Πίν. 1).

Προκειμένου να δοκιμαστεί η επίδραση της πιθανής υπεροχής των νεότερων φαρμάκων, σε παρενέργειες και συμμόρφωση, στα οικονομικά αποτελέσματα, το μοντέλο υπέθεσε την ανάγκη επιπρόσθετου εργαστηριακού ελέγχου για τα παλαιότερα σκευάσματα¹². Το μοντέλο επίσης υπέθεσε ότι το κόστος θεραπείας της υποκαλιαιμίας περιλάμβανε το κόστος αγοράς των αλάτων καλίου, μια κλινική επίσκεψη και δυο επιπλέον εργαστηριακούς προσδιορισμούς του καλίου ανά έτος¹². Επίσης, υπέθεσε ότι η αλλαγή θεραπείας απαιτούσε δυο επιπλέον επισκέψεις κι ένα εργαστηριακό έλεγχο ρουτίνας²⁷.

Πίνακας 1. Πιθανότητες και κόστη που χρησιμοποιήθηκαν στο μοντέλο.

Παράμετρος	Βασική Ανάλυση		Ανάλυση Ευαισθησίας	
	Τιμή	BA	Τιμή	BA
Συμμόρφωση με τη χλωρθαλιδόνη ¹	0.623	19	0.164	28
Συμμόρφωση με την προπρανολόλη ¹	0.623	19	0.347	28
Συμμόρφωση με την αμιλοδιπίνη ¹	0.662	19	0.407	28
Συμμόρφωση με την εναλαπριόλη ¹	0.613	19	0.465	28
Συμμόρφωση με τη λοσαρτάνη ¹	0.840	22	0.509	28
Υποκαλαιμία με χλωρθαλιδόνη ²	0.080	18	0.250	13
Υποκαλαιμία με προπρανολόλη ²	0.010	Exp	0	13
Υποκαλαιμία με αμιλοδιπίνη ²	0.040	18	0	13
Υποκαλαιμία με εναλαπριόλη ²	0.020	18	0	13
Υποκαλαιμία με λοσαρτάνη ²	0.010	Exp	0	13
Κόστος επίσκεψης (με ΗΚΓ) (€)	7.05	ΥπΥ	40	TEA
Κόστος εργαστηριακού ελέγχου ρουτίνας (EER) ³ (€)	39.12	ΥπΥ	52	TEA
Κόστος επιπρόσθετου εργαστηριακού ελέγχου (EΠΕΕ)				
για τη: α) χλωρθαλιδόνη ⁴ (€)	18.90	ΥπΥ	25	TEA
β) προπρανολόλη ⁵ (€)	7.37	ΥπΥ	10	TEA
Κόστος μέτρησης καλίου ορού (€)	5.22	ΥπΥ	6	TEA
Επισκέψεις ανά έτος για τα παλαιότερα φάρμακα	3	4	4	Exp
Επισκέψεις ανά έτος για τα νεότερα φάρμακα	3	4	2	Exp
EER ανά έτος για τα παλαιότερα φάρμακα	1	4	2	Exp
EER ανά έτος για τα νεότερα φάρμακα	1	4	1	Exp
EΠΕΕ ανά έτος για τα παλαιότερα φάρμακα	1	12,13	1	12,13
EΠΕΕ ανά έτος για τα νεότερα φάρμακα	0	4	0	4

BA - Βιβλιογραφική αναφορά, ΗΚΓ - Ηλεκτροκαρδιογράφημα, Exp - Άποψη τριών κλινικών υπερτασιολόγων, Υπ.Υ. - Τιμοκατάλογος Υπουργείου Υγείας, TEA - Τιμές ελεύθερης αγοράς.

¹ Ποσοστό συνέχισης της αρχικής θεραπείας στο τέλος της παρακολούθησης.

² Στο τέλος της παρακολούθησης.

³ Ο Εργαστηριακός Έλεγχος Ρουτίνας (EER) περιλαμβάνει: γλυκόζη ορού, ολική χοληστερόλη, HDL, LDL, τριγλυκερίδια, ουρικό οξύ, ουρία, κρεατινίνη, κάλιο ορού, γενική αίματος, γενική σύρων⁴.

⁴ Επιπρόσθετος Εργαστηριακός Έλεγχος για τους ασθενείς που λαμβάνουν χλωρθαλιδόνη: κάλιο ορού, κρεατινίνη, ουρία, ολική χοληστερόλη και τριγλυκερίδια.

⁵ Επιπρόσθετος Εργαστηριακός Έλεγχος για τους ασθενείς που λαμβάνουν προπρανολόλη: ολική χοληστερόλη και τριγλυκερίδια.

Όλα τα κόστη υπολογίστηκαν σε Ευρώ (€) με έτος αναφοράς το 2004 και χρονικό ορίζοντα της ανάλυσης τα πέντε χρόνια. Όλα τα μελλοντικά κόστη και αποτελέσματα προεξοφλήθηκαν με συντελεστή 5% ανά έτος^{9,26-27}.

Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα που έχουν προκύψει από κλινικές δοκιμές εκφράζονται ως μέσοι όροι με διαστήματα εμπιστοσύνης 95%. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη χρησιμοποίηση των προγραμμάτων SPSS 10.0.1 (SPSS Inc., Illinois, USA) και Microsoft Excel 2000 (Microsoft Corp., New York, USA).

Για τη διενέργεια της μετα-ανάλυσης χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος DerSimonian and Laird και τα προγράμματα Review Manager 4.2 for Windows (Wintertree Software Inc., The Cochrane Collaboration, Oxford, England) και EasyMA 2001 (Software for meta-analysis of clinical trials, Department of Clinical Pharmacology, Lyon, France). Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μέσοι όροι με διαστήματα εμπιστοσύνης 95% και δείκτη μεταβλητότητας μεταξύ των συνδυαζόμενων κλινικών δοκιμών την τιμή ετερογένειας P μεγαλύτερη από 0,05 ($p > 0,05$). Η ετερογένεια μεταξύ των κλινικών δοκιμών ελέγχθηκε με τη δοκιμασία $\chi^{217,22}$.

Πίνακας 2. Φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα που χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση και το κόστος αγοράς τους για πενταετή θεραπεία

Φαρμακευτική Ουσία	Συσκευασία ¹ (δισκία × mg)	Διανική Τιμή* Εμβαλογίου (€)	Ημερήσια Δόση (mg) ²	Κόστος αγοράς (5 χρόνια, €)
Βασική Ανάλυση				
Χλωρθαλιδόνη	20 × 50 mg	1,72	25	78,48
Προπρανολόλη	28 × 80 mg	3,06	160	418,53
Αμλοδιπίνη	14 × 5 mg	7,71	5	1005,05
Εναλαπρίλη	10 × 20 mg	6,01	10	548,41
Λοσαρτάνη	10 × 50 mg	9,08	50	1657,10
Κάλιο Διτανθρακικό	30 × 675 mg	3,52	1350	427,05
Ανάλυση Ευαισθησίας				
Ινδαπαμίδη	30 × 2,5 mg	3,40	2,5	206,83
Νεμπιβολόλη	28 × 5 mg	16,39	5	1068,28
Νιφεδιπίνη	30 × 20 mg	5,85	30	533,81
Ραμπριλίη	20 × 5 mg	10,31	2,5	470,39
Επροσαρτάνη	28 × 600 mg	23,34	600	1521,27

¹ Πηγή: Εθνικό Συνταγολόγιο 2003.

² Σύμφωνα με τις καθορισμένες ημερήσιες δόσεις (DDD) του Π.Ο.Υ²⁵

Ανάλυση ευαισθησίας

Προκειμένου να ελέγξουμε την επίδραση της μεταβολής των διαφόρων μεταβλητών στο τελικό αποτέλεσμα και να επιβεβαιώσουμε την ισχύ της τελικής εκτίμησης πραγματοποιούμε μια σειρά από αναλύσεις ευαισθησίας^{12,26}. Εξετάστηκε η επίδραση της υπόθεσης της αυξημένης, κατά 30%, αποτελεσματικότητας των νεότερων φαρμάκων^{12,13}, της καλύτερης συμμόρφωσης με τη θεραπεία²⁸ και των λιγότερων παρενεργειών¹². Για να προσδιορίσουμε την ευαισθησία των οικονομικών αποτελεσμάτων στην τιμή των αντιυπερτασικών, τα παλαιότερα σκευάσματα αντικαταστάθηκαν από τους ακριβότερους εκπροσώπους τους (ινδαπαμίδη, νεμπιβολόλη) και τα νεότερα από τους φθηνότερους (νιφεδιπίνη, ραμπριλίη, επροσαρτάνη). Η επίδραση της μείωσης κατά 30% της τιμής των νεότερων φαρμάκων και της αύξησης των χρεώσεων του κλινικού κι εργαστηριακού ελέγχου στις τιμές της ελεύθερης αγοράς επίσης δοκιμάστηκαν¹³. Δοκιμάστηκε επίσης η επίδραση του συντελεστή προεξόφλησης στο τελικό αποτέλεσμα παίρνοντας τιμές μεταξύ 0% και 10%, και τέλος, πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις ευαισθησίας 2 και 3 – κατευθύνσεων, συνδυάζοντας τροποποιήσεις διαφόρων παραμέτρων της μελέτης ταυτόχρονα, πάντα εις βάρος της φθηνότερης στη βασική ανάλυση επιλογής²⁶. Οι πιθανότητες και τα κόστη που χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση ευαισθησίας περιλαμβάνονται στον πίνακα 1.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αποτελεσματικότητα της θεραπείας

Οι κλινικές δοκιμές που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στη μετα-ανάλυση ήταν 25, περιλαμβάνοντας 69185 ασθενείς με μέσο όρο ηλικίας τα 66,03 έτη (95% όρια εμπιστοσύνης 61,96-70,10) και είχαν μέση διάρκεια παρακολούθησης τα 4,1 χρόνια (λεπτομέρειες για τα χαρακτηριστικά της κάθε μελέτης είναι διαθέσιμα από τους συγγραφείς εφόσον ζητηθούν, αλλά όλες περιλαμβάνονται στο άρθρο των Psaty et al)⁵. Όπως φαίνεται στον πίνακα 3, συγκρίνοντας με εικονικό φάρμακο τα υπό αξιολόγηση αντιυπερτασικά σχετίζονταν με σημαντική μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου για όλα τα τελικά σημεία. Ο NNT για να αποφευχθεί ένας θάνατος ήταν 143 και μόλις 34 ασθενείς χρειάζονταν να λάβουν θεραπεία για 5 χρόνια για να αποφευχθεί ένα καρδιαγγειακό επεισόδιο. Η αξιοπιστία των παραπάνω αποτελεσμάτων υποστηρίζεται στατιστικά από την ομοιογένεια των αποτελεσμάτων των συνδυαζόμενων κλινικών δοκιμών ($p > 0,05$) με την εξαίρεση των συνολικών καρδιαγγειακών επεισοδίων ($p = 0,015$).

Κόστος της αντιυπερτασικής θεραπείας

Το κόστος αγοράς των φαρμάκων για πέντε χρόνια θεραπείας με κάθε σκεύασμα, αν η συμμόρφωση ήταν 100% και δεν υπήρχαν αντικαταστάσεις φαρμάκων ούτε παρενέργειες, φαίνεται στον πίνακα 2, ο οποίος δείχνει τη λοσαρτάνη να

Πίνακας 3. Σχετικός κίνδυνος καρδιαγγειακού επεισοδίου ασθενών υπό αντιυπερτασική θεραπεία προς τους ασθενείς που δε λαμβάνουν θεραπεία και ο NNT για να αποφευχθεί ένα καρδιαγγειακό επεισόδιο

Αποτέλεσμα	RR (95% CI) (θεραπεία/ - ¹)	P για Ετερογένεια ² του RR	NNT (95% CI)	P για Ετερογένεια ² του NNT
Συνολική Θνησιμότητα	0.90 (0.85-0.95)	.51	143 (97-833)	.43
Καρδιαγγειακή Θνησιμότητα	0.84 (0.76-0.92)	.11	134 (96-556)	.21
Καρδιαγγειακό Επεισόδιο ³	0.79 (0.74-0.85)	.008	34 (30-66)	.015
A.E.E.	0.68 (0.61-0.77)	.009	65 (57-123)	.25
Έμφραγμα Μυοκαρδίου	0.87 (0.80-0.94)	.64	348 (213-MY) ⁴	.58

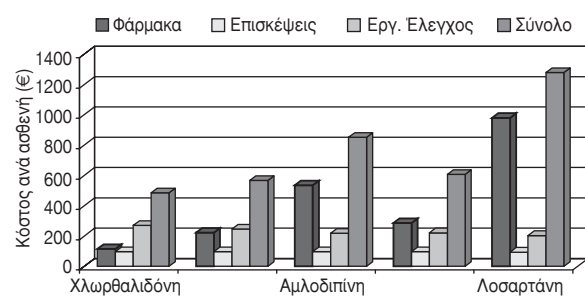
RR – Σχετικός κίνδυνος (Relative Risk), NNT – Ο αριθμός των ασθενών που πρέπει να λαμβάνουν για 5 χρόνια θεραπεία για να αποφευχθεί ένα καρδιαγγειακό επεισόδιο (number-needed-to-treat), A.E.E. – Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, MY – Μη υπολογίσιμο.

¹ Οι ασθενείς που δε λαμβάνουν θεραπεία μπορεί να λαμβάνουν εικονικό φάρμακο, τίποτα ή τη συνηθισμένη φροντίδα (π.χ. δίαιτα).

² P < 0,05: υποδεικνύει ετερογένεια μεταξύ των επιμέρους κλινικών δοκιμών.

³ Καρδιαγγειακό επεισόδιο : περιλαμβάνει θανατηφόρα και μη θανατηφόρα καρδιακά και εγκεφαλικά επεισόδια.

⁴ Το άνω όριο εμπιστοσύνης σε επίπεδο σημαντικότητας 95% δεν μπορεί να υπολογιστεί επειδή τα όρια εμπιστοσύνης της διαφοράς του καρδιαγγειακού κινδύνου περιλαμβάνουν το μηδέν.

**Σχ. 2.** Κόστος θεραπείας της ανεπίπλεκτης ήπιας ως μέτριας αρτηριακής υπέρτασης ανά ασθενή για χρονικό διάστημα 5 ετών.

κοστίζει περισσότερο από το εικοσαπλάσιο της χλωρθαλιδόνης. Όμως, όταν ληφθεί υπόψη η ανάγκη κλινικού κι εργαστηριακού ελέγχου, η συμμόρφωση, οι παρενέργειες και οι αντικαταστάσεις φαρμάκων, οι διαφορές μειώνονται σε λιγότερο από το τριπλάσιο. Η χλωρθαλιδόνη ήταν η φθηνότερη αρχική θεραπευτική επιλογή, με συνολικό κό-

στος για πέντε χρόνια θεραπείας 485,87 €. Η αγορά των φαρμάκων αποτελούσε το 24% ως 77% του συνολικού κόστους θεραπείας (Σχ. 2).

Δείκτης κόστους-αποτελεσματικότητας

Υποθέτοντας ίση αποτελεσματικότητα μεταξύ των υπό αξιολόγηση αντιυπερτασικών σκευασμάτων [4-6,8], ο δείκτης κόστους-αποτελεσματικότητας (cost-effectiveness ratio, CER) εξαρτάται αποκλειστικά από το κόστος θεραπείας και η λιγότερο ακριβή επιλογή είναι η ενδεικνυόμενη^{26,27}. Έτσι, η χλωρθαλιδόνη είχε το χαμηλότερο CER για όλα τα τελικά σημεία. Το κόστος πρόληψης ενός θανάτου κυμάνθηκε από 60230 € για τη χλωρθαλιδόνη μέχρι 158659 € για τη λοσαρτάνη (Πίν. 4).

Ανάλυση ευαισθησίας

Οι αναλύσεις ευαισθησίας επιβεβαίωσαν την υπεροχή της χλωρθαλιδόνης. Οι μόνες δύο παρά-

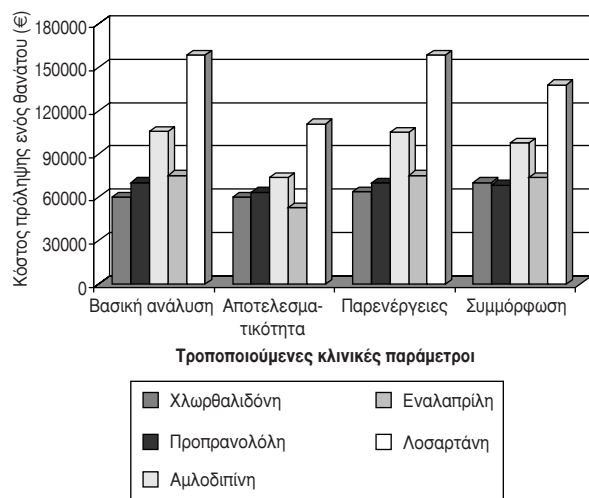
Πίνακας 4. Συνολικό κόστος πρόληψης ενός καρδιαγγειακού επεισοδίου για κάθε υπό εξέταση αντιυπερτασικό σκεύασμα

	Χλωρθαλιδόνη ¹	Προπρανόλη ¹	Αμλοδιπίνη ¹	Εναλαπρίλη ¹	Λοσαρτάνη ¹
Θάνατος	60230,71	70369,96	105596,72	75301,40	158659,35
Καρδιαγγειακή θνησιμότητα	56439,97	65941,08	98950,78	70562,16	148673,79
Καρδιαγγειακό επεισόδιο ²	14320,59	16731,32	25106,91	17903,83	37723,20
Έμφραγμα μυοκαρδίου ²	27377,60	31986,35	47998,51	34227,91	72117,89
A.E.E. ²	146575,44	171249,98	256976,64	183250,97	386108,06

A.E.E. – Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο.

¹ Κόστος σε Ευρώ (€), σε τιμές 2004 με συντελεστή προεξόφλησης 5% ανά έτος.

² Θανατηφόρο ή μη θανατηφόρο.

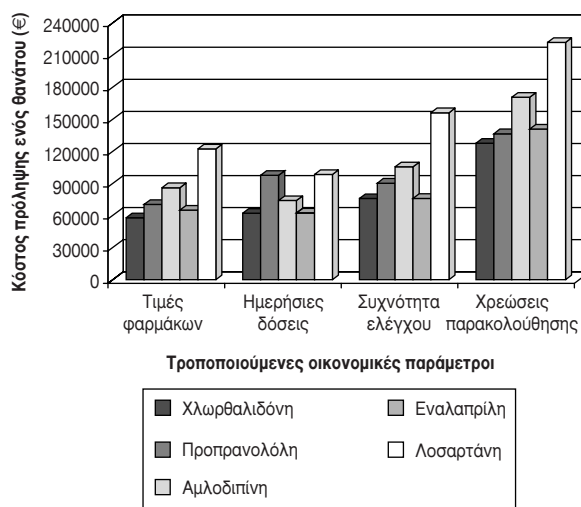


Σχ. 3. Ανάλυση ευαισθησίας του κόστους ανά θάνατο που αποτρέπεται τροποποιώντας κλινικές παραμέτρους (αποτελεσματικότητα, παρενέργειες, συμμόρφωση) υπέρ των νεότερων φαρμάκων.

μετροί που άλλαξαν τη σχέση μεταξύ της χλωρθαλιδόνης και των άλλων θεραπευτικών επιλογών ήταν η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων και η συμμόρφωση (Σχ. 3). Όλες οι άλλες αναλύσεις απέτυχαν να αναστρέψουν τα αποτελέσματα του μοντέλου. Η χρησιμοποίηση διαφορετικών συντελεστών προεξόφλησης για τα αποτελέσματα και τα κόστη δεν είχαν καμία επίδραση στη σχέση μεταξύ των εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών, με τη χλωρθαλιδόνη να παραμένει το σκεύασμα με τον καλύτερο CER.

Τροποποίηση κλινικών παραμέτρων (Γράφημα 2). Η αυξημένη αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου θα ελάττωνε το NNT και θα βελτίωνε το CER¹³. Στην απίθανη περίπτωση της υπεροχής κατά 30% στην αποτελεσματικότητα των νεότερων φαρμάκων σε σχέση με τα παλαιότερα, η εναλαπρίλη θα αποκτούσε τον καλύτερο CER. Η συμμόρφωση με τη θεραπεία είναι συνήθως μικρότερη από αυτή που παρατηρείται στις κλινικές δοκιμές^{11,28}. Αν υποθεθεί ότι η συμμόρφωση όλων των σκευασμάτων είναι πολύ μικρή²⁸, η προπρανολόλη αποκτά οριακά χαμηλότερο CER από τη χλωρθαλιδόνη. Παρότι, η συχνότητα εμφάνισης υποκαλιαιμίας σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά είναι μικρότερη από 10%²², υποτέθηκε ότι το ποσοστό αυτό ήταν 25%. Ούτε όμως αυτή η υπόθεση δε μετέβαλε τα αποτελέσματα σημαντικά.

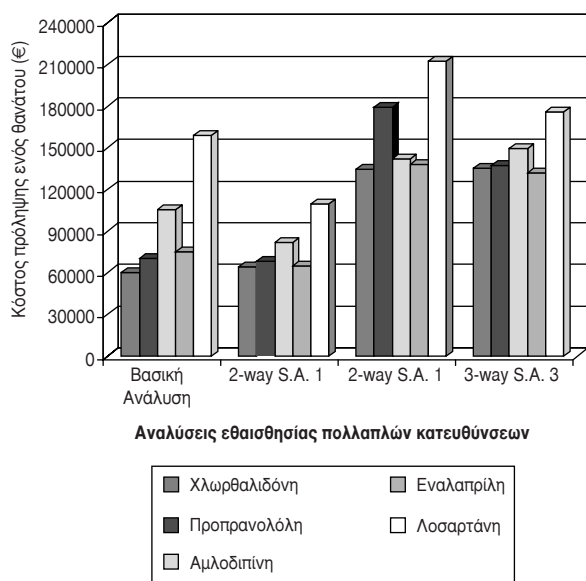
Τροποποίηση παραμέτρων κόστους (Σχ. 4).



Σχ. 4. Ανάλυση ευαισθησίας του κόστους (€) ανά θάνατο που αποτρέπεται μετά από τροποποίηση παραμέτρων κόστους (τιμή φαρμάκων, ημερήσιες δόσεις, χρεώσεις και συχνότητα κλινικοεργαστηριακού ελέγχου) υπέρ των νεότερων φαρμάκων.

Τα αποτελέσματα ήταν σχετικά ευαίσθητα στη μείωση της τιμής των νεότερων φαρμάκων, την αντικατάσταση των σκευασμάτων από άλλα της ίδιας κατηγορίας και τις αλλαγές στις ημερήσιες δόσεις (διπλασιασμός των DDDs για τα παλαιότερα σκευάσματα, υποδιπλασιασμός για τα νεότερα). Αυτές οι τροποποιήσεις δεν άλλαξαν ποιοτικά τα συμπεράσματα της παρούσας ανάλυσης αλλά οι διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων μειώθηκαν. Η αύξηση στις χρεώσεις του κλινικοεργαστηριακού ελέγχου αύξησε σημαντικά τους CERs. Παρότι οι ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά ή β-αποκλειστές δε χρειάζονται επιπρόσθετο εργαστηριακό έλεγχο⁴, υποτέθηκε ότι έκαναν περισσότερες εξετάσεις από εκείνους που λάμβαναν τα νεότερα σκευάσματα (Πίν. 1). Η χλωρθαλιδόνη παρέμεινε η επιλογή με το χαμηλότερο CER, αλλά οι διαφορές μειώθηκαν.

Ανάλυση ευαισθησίας πολλαπλών κατευθύνσεων (Σχ. 5). Αναλύσεις ευαισθησίας δύο κατευθύνσεων επιβεβαίωσαν τη σταθερότητα των αποτελεσμάτων. Μόνο κάτω από την ακραία υπόθεση της ταυτόχρονης μικρής συμμόρφωσης, μειωμένης τιμής των νεότερων σκευασμάτων και αύξησης των χρεώσεων του κλινικοεργαστηριακού ελέγχου (ανάλυση ευαισθησίας τριών κατευθύνσεων), η εναλαπρίλη αποκτά το χαμηλότερο CER (131801,50 € έναντι 135077,01 € για τη χλωρθαλιδόνη για να αποφευχθεί ένας θάνατος).



Σχ. 5. Ανάλυση ευαισθησίας πολλαπλών κατευθύνσεων στον υπολογισμό του κόστους αποτροπής ενός θανάτου υπερτασικού ασθενούς που βρίσκεται υπό αγωγή με ένα από τα συγκρινόμενα φάρμακα για χρονικό διάστημα 5 ετών.

S.A. – Ανάλυση ευαισθησίας (sensitivity analysis).

¹ 2-way S.A. 1: Μειωμένη συμμόρφωση για όλα τα φάρμακα και ελαττωμένη τιμή των νεότερων.

² 2-way S.A. 2: Τιμές αγοράς στον κλινικο-εργαστηριακό έλεγχο κι αντικατάσταση των υπό σύγκριση φαρμάκων με ινδαπαμίδη, νεμπιβολόλη, διλτιαζέμη, εναλαπρίλη και επροσαρτάνη αντίστοιχα.

³ 3-way S.A.: Μειωμένη συμμόρφωση για όλα τα φάρμακα, ελαττωμένη τιμή νεότερων φαρμάκων και τιμές αγοράς στον κλινικοεργαστηριακό έλεγχο.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Μέσα στο 2003, η ESH – ESC⁴ και η JNC² δημοσίευσαν τις κατευθυντήριες οδηγίες τους για τη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης. Οι οδηγίες αυτές διαφέρουν ως προς τις συστάσεις τους σχετικά με το ποια είναι η καταλληλότερη αρχική επιλογή αντιυπερτασικού σκευάσματος στην ανεπίπλεκτη υπέρταση. Στην παρούσα μελέτη, αναπτύχθηκε ένα μοντέλο ανάλυσης αποφάσεων σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESH – ESC, για να συγκριθούν τα αποτελέσματα και τα κόστη των πέντε προτεινόμενων κατηγοριών αντιυπερτασικών. Η ανάλυση υποδεικνύει ότι τα διουρητικά προφυλάσσουν από το θάνατο και τα άλλα καρδιαγγειακά επεισόδια με πολύ μικρότερο κόστος από τα άλλα αντιυπερτασικά (15%, 20%, 43% και 62% από τους β-αποκλειστές, τους AMEA, τους ανταγωνιστές ασβεστίου και τους ARB αντίστοι-

χα). Τα αποτελέσματα είναι σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία^{9,12-13,15,24,29}. Οι ενδεχόμενες οικονομίες που θα επιτυγχάνονταν αν τα διουρητικά χρησιμοποιούνταν ως φάρμακα εκλογής για τη θεραπεία της ανεπίπλεκτης υπέρτασης θα ξεπερνούσαν το US\$1 δισεκατομμύριο μόνο στις Η.Π.Α.²⁴.

Με βάση τα αποτελέσματα πρόσφατα δημοσιευμένων κλινικών δοκιμών¹⁸⁻²¹ και μετα-αναλύσεων^{5-6,8}, το μοντέλο υπέθεσε ότι τα νεότερα και τα παλιότερα σκευάσματα δε διαφέρουν στατιστικά σημαντικά στη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Πρόσφατα, η Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) έδειξε 23,6% μείωση των ΑΕΕ σε ασθενείς που λάμβαναν καντεσαρτάνη έναντι ομάδας ελέγχου²⁴. Η ανάλυση ευαισθησίας έδειξε ότι η μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου πρέπει να είναι μεγαλύτερη από 60% για να αποκτήσει ένας ARB χαμηλότερο CER από τη χλωρθαλιδόνη και 30% για να αποκτήσει ένας AMEA καλύτερο CER. Υποθέτοντας ίδια αποτελεσματικότητα για κάθε εναλλακτική επιλογή, το κόστος γίνεται το κρίσιμο κομμάτι της ανάλυσης.

Τα κύρια αντιυπερτασικά σκευάσματα έχουν μεγάλες διαφορές στο συνολικό κόστος θεραπείας. Το κόστος αγοράς της λοσαρτάνης για 5ετή θεραπεία ξεπερνά τα 1600 €, ενώ της χλωρθαλιδόνης είναι λιγότερο από 80 €. Έγινε η υπόθεση της μείωσης της τιμής των νεότερων φαρμάκων, αλλά η τιμή της εναλαπρίλης θα έπρεπε να μειωθεί κατά 58% για να πλησιάσει το CER της χλωρθαλιδόνης.

Το κόστος αγοράς των φαρμάκων αντιπροσωπεύει μόνο ένα μέρος του συνολικού κόστους θεραπείας. Το τελευταίο επηρεάζεται επίσης από το κόστος του κλινικού κι εργαστηριακού ελέγχου. Παρόλο που το μοντέλο ήταν λιγότερο ευνοϊκό για τα διουρητικά και τους β-αποκλειστές – υποθέτοντας περισσότερες παρενέργειες και ανάγκη επιπρόσθετου εργαστηριακού ελέγχου – ούτε ο διπλασιασμός της συχνότητας του κλινικοεργαστηριακού ελέγχου για τα παλαιότερα φάρμακα, ούτε η αύξηση των χρεώσεων ήταν αρκετή για να καταστήσει κάποιο άλλο αντιυπερτασικό πιο «φθηνό». Επιπλέον, τα αποτελέσματα ενισχύονται από το γεγονός ότι στις κατευθυντήριες οδηγίες προτείνεται η ίδια παρακολούθηση για τις πέντε κύριες κατηγορίες αντιυπερτασικών^{2,8}.

Τα αποτελέσματα της παρούσας ανάλυσης ήταν ευαίσθητα στη συμμόρφωση με τη θεραπεία. Οι φαρμακευτικές εταιρείες συχνά υποστηρίζουν ότι η αυξημένη συμμόρφωση ως αποτέλεσμα των

λιγότερων παρενεργειών των νέων φαρμάκων, δικαιολογεί την υψηλότερη τιμή των νεότερων παραγόντων¹¹⁻¹². Στις περιπτώσεις της φτωχής συμμόρφωσης, σύμφωνα με τη μελέτη των Conlin et al²⁸, το κόστος της θεραπείας με χλωρθαλιδόνη αυξήθηκε λόγω της ανάγκης επιπρόσθετου ελέγχου και της αντικατάστασης από ένα ακριβότερο σκεύασμα. Αντίθετα, το αυξημένο κόστος των άλλων φαρμάκων λόγω της ανάγκης επιπλέον ελέγχου αντισταθμίστηκε από τη μείωση του κόστους λόγω της αντικατάστασης του αρχικού παράγοντα από έναν φθηνότερο (χλωρθαλιδόνη). Σε αυτήν την περίπτωση, το συνολικό κόστος για πέντε έτη θεραπείας με προπρανολόλη ήταν 553,00 €, ενώ με χλωρθαλιδόνη 566,54 €. Οι συνολικές δαπάνες θεραπείας με τα νεότερα αντιυπερτασικά ήταν χαμηλότερες, όμως ακόμα υψηλότερες από τα παλαιότερα.

Αν και οι οικονομικές αξιολογήσεις πρέπει ιδανικά να πραγματοποιούνται από την οπτική της κοινωνίας^{26,27}, αυτή η ανάλυση πραγματοποιήθηκε από την οπτική του ελληνικού συστήματος κοινωνικής ασφάλισης που καλύπτει σχεδόν 100% του πληθυσμού. Έτσι, τα έμμεσα κόστη δεν εξετάστηκαν. Το κόστος που υπολογίζεται είναι, εντούτοις, μια καλή προσέγγιση του κόστους στο σύστημα κοινωνικής ασφάλισης υπό την τρέχουσα πολιτική αποζημιώσεων και επιτρέπει τη γενίκευση και τη σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ των μελετών³⁰. Πρέπει να σημειωθεί ότι τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης σχετίζονται με τις προσπάθειες συγκράτησης των δαπανών που άρχισαν μέσω της πρόσφατης μεταρρύθμισης του Εθνικού Συστήματος Υγείας³¹. Εάν θα έπρεπε να διεξαγάγουμε αυτήν τη μελέτη από την κοινωνική ή από την οπτική του ασθενή, αυτή η μέθοδος θα είχε υποεκτιμήσει το συνολικό κόστος θεραπείας, εντούτοις, η χλωρθαλιδόνη θα παρέμενε το σκεύασμα με τον καλύτερο CER.

Το κόστος της θεραπείας θα πρέπει να επηρεάσει την αρχική επιλογή του αντιυπερτασικού σκευάσματος, αν και τα οικονομικά δεδομένα δεν πρέπει να υπερισχύσουν έναντι της αποτελεσματικότητας και της ανοχής του σκευάσματος σε κάθε ασθενή⁴. Τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης υποστηρίζουν τις συστάσεις του JNC και του WHO – ISH^{1,2}, και όχι την επικράτηση των νεότερων σκευασμάτων ως φάρμακα εκλογής στην ανεπίπλεκτη υπέρταση⁹.

Εντούτοις, αυτή η μελέτη είχε επίσης μερικούς περιορισμούς που πρέπει να σημειωθούν. Η ανάλυση περιορίστηκε στη θεραπεία της ήπιας ως

μέτριας ανεπίπλεκτης υπέρτασης. Συγκεκριμένες ενδείξεις μπορούν να απαιτήσουν τη χρήση άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων ως αρχική θεραπεία^{1,2,4}. Το μοντέλο δεν εξετάζει την επίδραση της αντιυπερτασικής θεραπείας στη σχετική με την υγεία ποιότητα της ζωής (QoL). Το υψηλότερο κόστος θεραπείας με τα νεότερα φάρμακα, θα μπορούσε να δικαιολογηθεί εάν εξασφάλιζαν καλύτερη ποιότητα ζωής. Όμως, πολυκεντρικές μελέτες απέτυχαν να δείξουν διαφορές. Στην Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS), οι ασθενείς που λάμβαναν χλωρθαλιδόνη και ακεμπουτολόλη είχαν σημαντική βελτίωση στην ποιότητα ζωής σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, ενώ δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στους ασθενείς που λάμβαναν τα υπόλοιπα αντιυπερτασικά σκευάσματα. Οι ασθενείς που λάμβαναν αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή στο σύνολό τους είχαν καλύτερη ποιότητα ζωής σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Οι συγκρίσεις ανά δύο μεταξύ των πέντε εναλλακτικών αντιυπερτασικών φαρμάκων δεν ανέδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τη συνολική ποιότητα ζωής³². Όμως, στη μελέτη αυτή δεν συμπεριλαμβανόταν η λοσαρτάνη ή άλλος ανταγωνιστής της αγγειοτενσίνης II.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ανάλυση αποδεικνύει ξεκάθαρα την υπεροχή της χλωρθαλιδόνης έναντι της προπρανολόλης, της αμλοδιπίνης, της εναλαπρίλης και της λοσαρτάνης, από άποψη κόστους, στη θεραπεία της ανεπίπλεκτης ήπιας ως μέτριας υπέρτασης και υποδηλώνει ότι υπάρχουν ουσιαστικά περιθώρια οικονομικών, αν τα διουρητικά αποτελέσουν την πρώτη θεραπευτική επιλογή.

Δεν είναι εύκολο να υπολογιστεί το συνολικό όφελος για τα ασφαλιστικά ταμεία στην Ελλάδα, αν τα διουρητικά αποτελέσουν το φάρμακο εκλογής στην ανεπίπλεκτη ήπια ως μέτρια υπέρταση. Αν όμως συνεκτιμηθούν οι ομοιότητες και οι διαφορές μεταξύ των πληθυσμών των ευρωπαϊκών τουλάχιστον χωρών, το μέγεθος τους και η επιδημιολογία της υπέρτασης, ίσως θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι το συνολικό όφελος θα ανερχόταν σε κάποια εκατομμύρια Ευρώ ανά έτος, τα οποία θα μπορούσαν να καλύψουν άλλες ανάγκες του συστήματος υγείας.

Με δεδομένο τους περιορισμένους πόρους που διατίθενται για την υγεία, είναι αναγκαίο να

επιλέγονται κάθε φορά οι θεραπευτικές παρεμβάσεις που επιτυγχάνουν το μεγαλύτερο κοινωνικό όφελος με το μικρότερο κόστος. Στην περίπτωση της ανεπίπλεκτης υπέρτασης το στόχο αυτό τον επιτυγχάνει η χορήγηση διουρητικού ως φαρμάκου πρώτης εκλογής.

SUMMARY

Stafilas PC, Sarafidis PA, Lasaridis AN, Aletras VH, Niakas DA. Pharmacoeconomic analysis of the treatment of uncomplicated arterial hypertension in Greece. *Arterial Hypertension* 2005; 14: 165-177.

In the last guidelines of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology for the treatment of arterial hypertension it is concluded that the major classes of antihypertensive agents are suitable for the initiation and maintenance of the treatment of uncomplicated hypertension. To estimate the economic burden of treating mild-to-moderate hypertension to the social insurance organisations in relation to the treatment effectiveness. A cost-effectiveness analysis was performed and a decision analysis model was developed to compare the five alternative treatments: diuretics (chlorthalidone), β -blockers (propranolol), calcium-channel blockers (amlodipine), angiotensin-converting enzyme inhibitors (enalapril) and angiotensin-receptor blockers (losartan). Clinical inputs were derived from multicenter double-blind clinical trials. For the quantitative synthesis of their results, a meta-analysis was performed using the DerSimonian and Laird method. The perspective of the analysis was that of the insurance organization covering the expenses. The evaluation of the cost includes the cost of drug therapy, clinical visits, laboratory monitoring, poor compliance and switching. All costs were calculated in 2004 Euros (€). The time horizon of the study was five years. Future costs and clinical benefits were discounted at 5% in baseline analysis. Finally, sensitivity analyses were also performed to test the stability of the results. The total cost to prevent one death was 60,230.71 €, 70,369.96 €, 105,596.72 €, 75,301.40 € and 158,659.35 € for chlorthalidone, propranolol, amlodipine, enalapril and losartan, respectively, while to prevent one cardiovascular disease event it was 14,320.59 €, 16,731.32 €, 25,106.91 €, 1,703.83 € and 37,723.20 € respectively. In uncomplicated mild-to-moderate hypertension in Greece, chlorthalidone costs less and has the more favourable cost-effectiveness ratio. Consequently, if it was the drug of choice to initiate treatment of uncomplicated hypertension, it would save the public insurance

system organizations a great amount of expenses for the benefit of the insured patients.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group: 2003 World Health Organization (WHO) / International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1983-1992.
2. Chobanian A, Bakris G, Black H, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
3. Sarafidis P, Lasaridis A, Gousopoulos S, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in employees of factories of Northern Greece: the Naoussa study. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 623-629.
4. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
5. Psaty B, Lumley T, Furberg C, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. A network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 2534-2544.
6. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 356: 1955-1964.
7. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2: Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-838.
8. Staessen J, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003; 21: 1055-1076.
9. Nordmann A, Krahn M, Logan A, Naglie G, Detsky A. The cost effectiveness of ACE inhibitors as first-line antihypertensive therapy. *Pharmacoeconomics* 2003; 21: 573-585.
10. Moon L, Moise P, Jacobzone S and the ARD-stroke Experts Group: Stroke Care in OECD Countries: A Comparison of Treatment, Costs and Outcomes in 17 Countries. *OECD Health Working Papers* 2003; 5.
11. Mancina G, Seravalle G, Grassi G. Tolerability and treatment compliance with angiotensin II receptor antagonists. *Am J Hypertens* 2003; 16: 1066-1073.
12. Ramsey S, Neil N, Sullivan S, Perfetto E. An economic evaluation of the JNC Hypertension Guidelines using data from a randomized controlled trial. *J Am Board Fam Pract* 1999; 12: 105-114.
13. Pearce K, Furberg C, Psaty B, Kirk J. Cost-minimization and the number needed to treat in uncomplicated hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 618-629.

14. McIntyre H, Costa F, Ambrossioni E, Gerth W. The role of losartan in cost-effective hypertension control. *Curr Med Res Opin* 2002; 18(3): 139-145.
15. Ambrossioni E, Costa FV. Cost-effectiveness calculations from trials. *J Hypertens* 1996; 14(suppl 2): S47-S54.
16. Hansson L, Lloyd A, Anderson P, Kopp Z. Excess morbidity and cost of failure to achieve targets for blood pressure control in Europe. *Blood Pressure* 2002; 11: 35-45.
17. Alderson P, Green S, Higgins J. Cochrane Reviewers' Handbook 4.2.1. The Cochrane Library, Issue 1, 2004. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, 2004: 32-133.
18. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.
19. Hansson L, Lindholm L, Ekblom T, et al. For the STOP-Hypertension-2 study group: Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-1756.
20. Hansson L, Lindholm L, Niskanen L, et al. For the Captopril Prevention Project (CAPP) study group: Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP). *Lancet* 1999; 353: 611-616.
21. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. For the SCOPE Study Group: The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875-886.
22. Dahlof B, Devereux R, Kjeldsen S, et al. For the LIFE study group: Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
23. Κυριόπουλος Γ, Λιαρόπουλος Α, Μπουρσανίδης Χ, Οικονόμου Χ. Η ασφάλιση υγείας στην Ελλάδα. Εκδόσεις Θεμέλιο, Αθήνα, 2001.
24. Fretheim A, Aaserud M, Oxman A. The potential savings of using thiazides as first choice antihypertensive drug: cost-minimisation analysis. *BMC Health Services Research* 2003; 3: 18.
25. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: About the ATC/DDD system. Oslo, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2001.
26. Drummond M, O'Brien B, Stoddart G. Μέθοδοι Οικονομικής Αξιολόγησης των Προγραμμάτων Υγείας. Εκδόσεις Κριτική, Αθήνα 2002.
27. Drummond M, Jefferson T. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. *BMJ* 1996; 313: 275-283.
28. Conlin P, Gerth W, Fox J, et al. Four-year persistence patterns among patients initiating therapy with the angiotensin II receptor antagonist losartan versus other antihypertensive drug classes. *Clin Ther* 2001; 23: 1999-2010.
29. Kawachi I, Malcolm LA. The cost-effectiveness of treating mild to moderate hypertension: a reappraisal. *J Hypertens* 1991; 9: 199-208.
30. Liaropoulos L, Spinthouri M, Ignatiades T, et al. Economic evaluation of nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis in Greece. *Pharmacoeconomics* 1998; 14: 575-588.
31. Αλεξιάδης Α. Το Εθνικό Σύστημα Υγείας στην αρχή του 21ου αιώνα. Η προσπάθεια του Ν.2889/2001. Εκδόσεις Μ. Δημόπουλου, Θεσσαλονίκη 2003.
32. Neaton J, Grimm R, Prineas R, et al. For the Treatment of Mild Hypertension Study Research Group: Treatment of mild hypertension study. Final results. *JAMA* 1993; 270: 713-724.