

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНА ОЦІНКА ЛІКУВАННЯ ІНГІБІТОРАМИ ГМГ-КоА РЕДУКТАЗИ: АНАЛІЗ ДАНИХ ДОСЛІДЖЕННЯ CURVES Реферат

D. T. Hilleman, S. M. Heineman, P. A. Foral
Pharmacoeconomic assessment of HMG-CoA reductase inhibitor therapy:
an analysis based on the CURVES study.
Pharmacotherapy 2000; 20: 819-822.

Автори провели фармакоеконічний аналіз даних багатоцентрового, відкритого, рандомізованого 8-тижневого порівняльного дослідження CURVES, у якому порівнювали ефективність різних доз п'яти інгібіторів ГМГ-КоА редуктази — аторвастатину*, ловастатину, правастатину, симвастатину та флювастатину у 534 пацієнтів. За даними дослідження аторвастатин у дозах 10, 20 та 40 мг/добу виявився суттєво ефективнішим у зниженні холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ніж інші препарати в еквівалентних дозах.

Фармакоеконічний аналіз проводили шляхом розрахунку співвідношення вартість/ефективність у вигляді річних витрат на один відсоток зниження холестерину ЛПНЩ. До уваги брали середні оптові ціни препаратів у США в 1999 році. Найкращими результати виявились при застосуванні 10 мг аторвастатину. При прийомі такої дози препарату витрати на 1% зниження холестерину ЛПНЩ були найнижчими. Якщо співвідношення вартість/відсоток зниження холестерину ЛПНЩ при застосуванні аторвастатину в дозі 10 мг прийняти за 1, то наступними за цим показником будуть флювастатин у дозі 40 мг (1,1), аторвастатин 20 мг (1,3), аторвастатин 40 мг (1,4) та флювастатин 20 мг (1,5). В усіх інших випадках цей показник був ще вищим — від 1,6 при прийомі симвастатину в дозі 10 мг до 3,7 при застосуванні 80 мг ловастатину.

Автори зробили висновок, що "аторвастатин є найбільш ефективним інгібітором ГМГ-КоА редуктази з огляду на співвідношення вартість/ефективність. Крім того, це найбільш ефективний статин для зниження ЛПНЩ порівняно з іншими препаратами цієї групи в межах еквівалентних доз 10–40 мг".

ЗАСТОСУВАННЯ СТАТИНІВ: МЕДИЧНІ ТА ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ ВИБОРУ ПРЕПАРАТУ Коментар

Андрій Ягенський
Луцька міська клінічна лікарня

Інгібітори редуктази 3-гідрокси-3-метилглутарил коензиму А (ГМГ-КоА), нині є препаратами вибору в лікуванні гіперхолестеринемії. Переваги над іншими гіполіпідемічними засобами полягають у більшій ефективності щодо зниження рівня

* Аторвастатин зареєстрований в Україні компанією Пфайзер під торговою назвою Ліпримар. Реєстраційне посвідчення Р.11.99/01116.

холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), безпечному профілю, відносній зручності прийому та доведеному впливові на смертність як при первинній, так і при вторинній профілактиці. Запровадження інгібіторів редуктази ГМГ-КоА (статинів) у широку клінічну практику за останнє десятиріччя суттєво змінило підходи до лікування та профілактики ішемічної хвороби серця.

За цей час було розроблено та апробовано групу препаратів, до якої нині входять аторвастатин, ловастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин, флувастатин та церивастатин. У намаганні поліпшити властивості статинів, перш за все гіполіпідемічний ефект, тривають пошуки нових препаратів. Вважають, що лише в США ємність ринку статинів становить понад 13 мільярдів доларів, що спонукає фармацевтичні компанії до розробки та активного впровадження більш ефективних препаратів цієї групи.

При наявності декількох препаратів з подібними властивостями перед лікарем завжди постає проблема вибору. Цей вибір повинен ґрунтуватися на оцінці таких показників, як ефективність, вартість, переносимість (частота побічних ефектів) та зручність застосування. За двома останніми параметрами інгібітори ГМГ-КоА редуктази практично не відрізняються один від одного, тоді як за ефективністю нові статини загалом переважають препарати, створені раніше. Це було доведено в окремих дослідженнях, в яких статини нового покоління, наприклад аторвастатин, виявились ефективнішими у зниженні ЛПНЩ, ніж препарати, створені раніше.

Втім, парні дослідження, коли порівнюється дія лише двох препаратів, не дозволяють визначити їх реальне місце в групі загалом. Тому найбільш об'єктивними вважаються прямі порівняльні дослідження декількох препаратів. Саме таким є дослідження CURVES (Comparative Dose Efficacy Study of Atorvastatin, Versus Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin and Fluvastatin in Patients with Hypercholesterolemia), в якому вперше було порівняно ефективність відразу п'ятих інгібіторів ГМГ-КоА редуктази (аторвастатину, ловастатину, правастатину, симвастатину та флувастатину) в декількох еквівалентних дозах. За даними цього дослідження аторвастатин у дозах 10, 20, 40 та 80 мг виявився значно ефективнішим у зниженні холестерину ЛПНЩ порівняно з іншими статинами (табл.). При цьому різниця між аторвастатином та іншими препаратами зберігалась при всіх еквівалентних дозах. Більше за те, 20 мг аторвастатину були достовірно ефективнішими за всі дозування всіх інших препаратів, крім ловастатину в дозі 80 мг/добу. Збільшення дози аторвастатину до 40 та 80 мг/добу супроводжувалось подальшим зниженням холестерину ЛПНЩ.

Наскільки важливою з практичної точки зору є така різниця в ефективності статинів і чи взагалі є необхідність у значному зниженні ЛПНЩ? Хоча питання щодо прямої залежності прогнозу від ступеня зниження холестерину ЛПНЩ поки що дебатуються, у більшості досліджень (4S, CLAS, REGRESS, Post CABG) зареєстровано поліпшення прогнозу при більш "агресивному" підході до зниження холестерину ЛПНЩ.

Експерти Національної освітньої програми з холестерину (NCEP) рекомендують досить жорсткі цільові рівні холестерину ЛПНЩ для різних категорій пацієнтів: 1) для пацієнтів з ІХС — < 2,6 ммоль/л; 2) для осіб з двома чи більше факторами ризику ІХС — < 3,4 ммоль/л; 3) для осіб, які мають менше двох факторів ризику виникнення ІХС, — < 4,2 ммоль/л. Знизити холестерин ЛПНЩ до цих рекомендованих рівнів удається не завжди, особливо у пацієнтів з ІХС, адже, наприклад, якщо концентрація холестерину ЛПНЩ перевищує 4 ммоль/л, то для досягнення бажаного рівня необхідно досягти зниження ЛПНЩ більш ніж на 35%. На жаль, не всі препарати здатні забезпечити такий ефект навіть при збільшенні дози. Тому застосування ефективніших статинів збільшує ймовірність досягнення адекватного рівня ЛПНЩ. У цьому плані цікавими здаються результати нещодавно опублікованих досліджень, в яких заміна симвастати-

ну та правастатину аторвастатином супроводжувалась додатковим суттєвим зниженням холестерину ЛПНЩ та збільшенням частоти досягнення рекомендованих рівнів ЛПНЩ. Наскільки виправдана така заміна у широкого загалу пацієнтів, поки що не зрозуміло, але такий крок здається цілком логічним при недостатній ефективності лікування.

Іншим чинником, який необхідно врахувати при виборі препарату, є вартість лікування. Для статинів це питання має принципове значення з огляду на необхідність тривалого прийому, особливо за наявності обмежених коштів. Фармакоеконічний аналіз дослідження CURVES продемонстрував, що найкращі результати за співвідношенням вартість/

ефективність були досягнуті при застосуванні 10 мг аторвастатину. При прийомі цієї дози препарату зниження ЛПНЩ супроводжувалось найменшими затратами.

Співвідношення вартість/ефективність вираховувалось у вигляді річних витрат на відсоток зниження холестерину ЛПНЩ. Якщо цей показник при лікуванні аторвастатином у дозі 10 мг прийняти за 1, то наступними за цим показником буде флювастатин у дозі 40 мг (1,1), аторвастатин 20 мг (1,3), аторвастатин 40 мг (1,4), флювастатин 20 мг (1,5) (див. таблицю). Як бачимо, кожен відсоток зниження ЛПНЩ при застосуванні 20 мг флювастатину обходився у півтора раза дорожче, ніж при прийомі 10 мг аторвастатину. В усіх інших випадках цей показник був ще вищим — від 1,6 при прийомі симвастатину в дозі 10 мг до 3,7 при застосуванні 80 мг ловастатину.

Отже, в дослідженні CURVES зниження холестерину ЛПНЩ за допомогою аторвастатину в дозі 10 мг відбувалось з найменшими затратами. До чільної п'ятірки "лідерів" за цим показником увійшли й інші дозування аторвастатину — 20 та 40 мг на добу.

Ще раз нагадаємо, що 10 мг аторвастатину знижує рівень ЛПНЩ на 38%, що перевищує або приблизно рівняється ефективності інших препаратів у дозах до 40 мг. У дозі 20 мг аторвастатин знижує рівень ЛПНЩ на 46%, достовірно перевищуючи всі дозування інших препаратів, за винятком ловастатину в дозі 80 мг. При цьому за показником вартість/ефективність 20 мг аторвастатину поступаються

Таблиця.

Ефективність та співвідношення вартість/ефективність при застосуванні статинів (за результатами дослідження CURVES)

Препарат	Доза (мг)	Зниження холестерину ЛПНЩ (%) #	Співвідношення вартість/ефективність* #
Аторвастатин	10	-38	1
Правастатин	10	-19	2,07
Симвастатин	10	-28	1,57
Аторвастатин	20	-46	1,27
Симвастатин	20	-35	2,19
Ловастатин	20	-29	1,70
Флювастатин	20	-17	1,51
Аторвастатин	40	-51	1,34
Ловастатин	40	-31	2,82
Правастатин	40	-34	2,26
Симвастатин	40	-41	1,88
Флювастатин	40	-23	1,10
Аторвастатин	80	-54	2,62
Ловастатин	80	-48	3,71

* За 1 прийнято вартість зниження холестерину ЛПНЩ на 1% при застосуванні аторвастатину в дозі 10 мг/добу.

П'ять найкращих показників виділено.

лише 40 мг флювастатину, який знижує ЛПНЩ лише на 23%. Така невисока ефективність флювастатину може бути недостатньою в лікуванні багатьох пацієнтів, які часто потребують більшого, ніж 23%, зниження ЛПНЩ.

Автори підраховали, на скільки необхідно знизити ціну інших препаратів для досягнення співвідношення вартість/ефективність, отриманого при застосуванні 20 мг аторвастатину. Ці цифри були для флювастатину, ловастатину, правастатину та симвастатину відповідно 16%, 25%, 27% та 47%. Звичайно, інтерпретувати результати фармакоекономічного аналізу, зробленого на основі цін в іншій країні, необхідно з певною обережністю і бажано проводити такий аналіз, ґрунтуючись на оптових цінах внутрішнього ринку. Проте навряд чи співвідношення цін між препаратами в різних країнах принципово відрізняється.

Отже, за результатами дослідження CURVES серед запроваджених у клінічну практику статинів аторвастатин є найбільш ефективним щодо зниження холестерину ЛПНЩ, при цьому це зниження досягається найбільш економним шляхом. Завдяки оптимальному поєднанню високої ефективності з найкращим серед статинів співвідношенням вартість/ефективність аторвастатин здається найбільш перспективним серед доступних для застосування статинів.

На жаль, у вітчизняних реаліях актуальним є не стільки питання вибору статинів, скільки проблема лікування дисліпідемій узагалі. Ситуація, коли надто часто про холестерин та інші фактори ризику ІХС пацієнти дізнаються вже в блоках інтенсивної терапії, вимагає активних дій, спрямованих на поліпшення поінформованості як населення, так і медиків. Звичайно, зниження рівня холестерину за допомогою статинів далеко не всім пацієнтам по кишені, але якщо підраховувати кошти, що їх викидають люди (часто за рекомендацією лікаря) у нові й нові хвилі кампаній за харчові добавки, які прокочуються країною, "лікуючи" всіх і все, в тому числі і дисліпідемії, то складається враження, що економічна ситуація в країні не така вже й погана.

Обмеженість коштів збільшує відповідальність лікаря, вимагаючи призначення лікування, ефективність якого незаперечно доведена, при цьому пріоритет треба надавати препаратам, при застосуванні яких досягнення ефекту відбувається найменшим коштом.