

Современные представления о клинико-экономической эффективности розувастатина

С.К. Зырянов, Ю.Б. Белоусов

Российский государственный медицинский университет. Москва, Россия

Modern views on clinical and economical effectiveness of rosuvastatin

S.K. Zyryanov, Yu.B. Belousov

Russian State Medical University. Moscow, Russia

Результаты клинических исследований и мета-анализов убедительно демонстрируют необходимость проведения липид-снижающей терапии в целях уменьшения риска развития осложнений ишемической болезни сердца (ИБС) и летальности от этого заболевания. Практическим врачам необходима дополнительная информация, которая позволила бы выбрать среди существующих препаратов из группы статинов не только эффективный, безопасный, но и фармакоэкономически наиболее приемлемый. Результаты современных научных исследований позволяют вполне определенно говорить о высокой эффективности, достаточно благоприятном профиле безопасности нового синтетического статина розувастатина и о клинико-экономической эффективности его применения.

Ключевые слова: статины, розувастатин, клинико-экономическая эффективность.

Clinical trial and meta-analysis data demonstrate the important role of lipid-lowering therapy in reducing the risk of coronary heart disease (CHD) complications and CHD death. Practitioners need additional information to select from the already available statins the one that is not only effective and safe, but also the most acceptable from the pharmaco-economical point of view. The research data available support high efficacy, good safety profile, and clinico-economical effectiveness of a new synthetic statin - rosuvastatin.

Key words: Statins, rosuvastatin, clinico-economical effectiveness.

Несмотря на все достижения современной медицины, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются, по-прежнему, одной из самых распространенных патологий. 71,3 млн. жителей США (или 34,2% населения страны) страдают теми или иными заболеваниями сердца и сосудов. В 2003г ССЗ явились причиной 38,5% всех смертельных исходов в этой стране. По данным 2006г потери бюджета, связанные с заболеваемостью, снижением производства ВВП и летальностью от ССЗ, в США составили 403,1 млрд. долл. [1]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжает оставаться ведущей причиной заболеваемости и смертности. Учитывая, что данной нозологией страдает 13,2 млн. американцев, затраты на лечение ИБС входят в пятерку наиболее весомых расходов всего бюджета здравоохранения и составляют 142 млрд. долл. в год; примерно половину этой суммы составляют расходы вследствие снижения трудоспособности [1,2]. Результаты клинических исследований и мета-анализов убедительно демон-

стрируют необходимость проведения липид-снижающей терапии в целях уменьшения риска развития осложнений ИБС и летальности от нее. В настоящее время доказана необходимость агрессивного снижения уровня липидемии, что обеспечивает дополнительные клинические преимущества. Современные руководства (NCEP ATP III – The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) подчеркивают, что уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) у пациентов с высоким риском должен быть < 100 мг/дл, а в соответствии с требованиями дополнения к данному руководству, изданному в июле 2004г, у пациентов с очень высоким риском этот показатель должен быть < 70 мг/дл [3].

Мета-анализ, в который были включены > 90 тыс. пациентов, принимавших статины, показал, что снижение содержания ХС ЛНП на 1 ммоль/л сопровождается снижением смертности на 12% от всех причин, на 19% снижением смертности от ИБС

© Коллектив авторов, 2007
Тел.: (495) 261-23-08, 261-65-10
e-mail: belouspharma@mtu-net.ru

и на 21% уменьшением частоты развития больших сосудистых событий [4]. Несмотря на все приведенные данные, многие пациенты, получающие гиполлипидемическое лечение, не достигают целевых значений ХС ЛНП, указанных в Американском и Европейском руководствах по профилактике ИБС. Это может быть вызвано целым рядом причин, в т.ч. неудовлетворительной приверженностью проводимой терапии, неадекватным титрованием дозы, что касается России, достаточно высокой стоимостью лечения и отсутствием возмещения расходов на статины в системе дополнительного лекарственного обеспечения.

Таким образом, практическим врачам необходима информация, которая позволила бы выбрать среди существующего ряда препаратов группы статинов наиболее эффективный, безопасный и экономически приемлемый. В настоящее время во всем мире широко используется аторвастатин, эффективность и безопасность которого убедительно доказаны в целом ряде исследований, в т.ч. установлено, что его назначение позволяет достичь целевых значений ХС ЛНП у пациентов очень высокого риска [5].

Появившийся относительно недавно, полностью синтетический статин, розувастатин (Крестор, АстраЗенека, Великобритания) по праву завоевывает все большую и большую популярность среди врачей и пациентов. Розувастатин — новый гиполлипидемический препарат, который уже доказал свою высокую эффективность в достижении целевых уровней ХС ЛНП [6,7]. В исследовании MERCURY I (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy I), продолжавшемся 16 недель с участием 3161 пациента с гиперлипидемией (ГЛП), было установлено, что целевой уровень ЛНП на фоне приема розувастатина в дозе 10 мг/сут. был достигнут у 86 % больных. Назначение розувастатина приводит и к другим положительным изменениям липидного спектра (ЛС): повышению концентрации ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), снижению содержания общего ХС (ОХС) и триглицеридов (ТГ). При приеме его в дозах 10-40 мг/сут. уровень ЛНП снижается на 52-63%, достоверно повышается концентрация ЛВП до 14% и снижаются ТГ до 28%. Еще один значимый факт был выявлен в недавно завершившемся исследовании ASTEROID (A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden). Достоверно установлено, что лечение пациентов из группы высокого риска осложнений ИБС розувастатином в дозе 40 мг/сут., сопровождающаяся значительным снижением содержания ХС ЛНП (-53,2%), приводит к уменьшению размеров атеромы в коронарных артериях [7]. По результатам проведенных исследований установлено, что эффективность 10 мг/сут розувастатина равна ги-

поллипидемической активности аторвастатина в дозе 20 мг/сут. и симвастатина в дозе 40 мг/сут.

Профиль безопасности розувастатина похож на таковой у всех присутствующих на фармацевтическом рынке статинов. В исследовании PULSAR (Prospective study to evaluate the Use of Low dose of the Statins Atorvastatin and Rosuvastatin) нежелательные явления отмечались у 27,5% пациентов, при этом прервать лечение вследствие возникших побочных явлений пришлось только у 2,8% пациентов. Наиболее часто отмечались миалгии (4,8%), инфекции мочевых путей (3,3%), головная боль (1,6%). Случаи развития рабдомиолиза или почечной недостаточности зарегистрированы не были. Наличие у препарата достаточно благоприятного профиля безопасности приводит к тому, что соотношение риск/выгода у розувастатина более благоприятное, чем у многих других препаратов этой группы [9,10].

Таким образом, учитывая достоверные данные о высокой эффективности и удовлетворительном профиле безопасности розувастатина, в настоящее время существует насущная необходимость решить вопрос о его фармакоэкономической приемлемости.

Анализ затратной эффективности розувастатина стал частью больших клинических исследований, посвященных изучению сравнительной эффективности и безопасности препарата. В частности, одной из задач исследования POLARIS (Prospective Optimization of Lipids by Atorvastatine or Rosuvastatin Investigated in high-risk Subjects with hypercholesterolaemia) — 26-недельное, рандомизированное, двойное слепое исследование в параллельных группах с рандомизацией 871 пациента с гиперхолестеринемией (ГХС) и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО), из которых 432 пациента получали розувастатин в конечной дозе 40 мг/сут. и 439 — аторвастатин в конечной дозе 80 мг/сут., стало изучение экономических параметров использования розувастатина. На основании данных о 8-недельной эффективности применения препарата было установлено, что общая стоимость лечения розувастатином в дозе 40 мг/сут. 10 тыс. пациентов из группы высокого риска в США в течение 12 месяцев составит 9 млн. \$ США, в то время как аналогичный показатель для аторвастатина в дозе 80 мг/сут. составляет 11,5 млн. \$ США. Экономия в 2,5 млн. \$ позволит дополнительно пролечить розувастатином в дозе 40 мг/сут. на протяжении 12 месяцев 2700 пациентов. Используя Марковское моделирование, авторы исследования пришли к выводу, что применение розувастатина в дозе 40 мг/сут. у 10 тыс. мужчин из группы высокого риска позволит дополнительно избежать возникновения 120 случаев ССЗ и 40 смертельных исходов в сравнении с использованием аторвастатина в дозе 80 мг/сут. [11].

Результаты исследования STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) – 6-недельное, открытое, мультицентровое исследование в параллельных группах у пациентов с ГХС с участием 2431 больного > 18 лет, стали основой для расчетов затратной эффективности применения розувастатина в различных дозах в сравнении с другими наиболее часто назначаемыми препаратами из группы статинов [12]. При клинико-экономическом анализе затраты, связанные с визитом к врачу и проведением лабораторных тестов, не учитывались, поскольку они зависели от дизайна исследования и были примерно одинаковы во всех изучаемых подгруппах. Затраты на лечение нежелательных явлений также не учитывались в связи с примерно одинаковой частотой их возникновения. Эффективность применения статинов оценивалась по числу пациентов, достигших целевых уровней ХС ЛНП и по величине снижения содержания ХС ЛНП. Клинико-экономическую эффективность определяли по показателю «чистая денежная прибыль» – NMB (net monetary benefit), который был рассчитан как разница между денежным выражением от эффекта лечения и стоимостью препаратов.

На основании выполненных исследований установлено, что розувастатин в дозе 10 мг/сут. был наиболее затратно-эффективным в том случае, если затраты в пересчете на 12 месяцев на 1% снижения концентрации ХС ЛНП находились в диапазоне от 6 до 54 \$ США, а суммарный годовой объем затрат на 1 пациента, достигшего целевых значений ХС ЛНП, находился в пределах от 449 до 8368 \$ США. Фармакоэкономическое преимущество аторвастатина в дозе 10 мг/сут. проявилось при аналогичных показателях < 6 \$ США и < 449 \$ США, соответственно. Правастатин и симвастатин ни при каких условиях (снижение цены за упаковку, использование высоких доз) не продемонстрировали клинико-экономического преимущества перед аторвастатином и розувастатином.

Результаты исследования STELLAR были экстраполированы на здравоохранение Великобритании [13]. Фармакоэкономический анализ проводили с использованием показателя приращения затрат. Авторами исследования установлено, что стоимость снижения содержания ХС ЛНП на 1% в пересчете на 12 месяцев для розувастатина в дозе 10 мг/сут. составляет 5,13 английских £, аторвастатина в дозе 10 мг/сут. – 6,39 £, правастатина в дозе 10 мг/сут. – 10,47 £, дженерика симвастатина в дозе 10 мг/сут. – 5,53 £. При расчете показателя приращения затрат установлено, что применение розувастатина более затратно-эффективно по сравнению со всеми другими препаратами. Только в случае, когда минимальная доза розувастатина (10 мг/сут.) сравнивалась с дозами аторвастатина 40 мг/сут. и 80 мг/сут., последний был

немного более затратно-эффективным. Назначение аторвастатина в дозе 40 мг/сут. позволило дополнительно снизить уровень ХС ЛНП на 2%, при этом дополнительные расходы составили 75,62 £ на 1% снижения у одного пациента в год. Использование аторвастатина в дозе 80 мг/сут. позволяет достичь 5% приращения эффективности по сравнению с 10 мг розувастатина при дополнительных расходах 28,90 £ на 1 пациента в год.

Подсчет затрат на лекарственные средства при лечении пациентов, достигших целевых значений ХС ЛНП, показал, что при назначении розувастатина в дозе 10 мг/сут. (целевых уровней при назначении препарата в указанной дозировке достигает 69 пациентов из 100) суммарные затраты составят 23503 £. За эти деньги при лечении аторвастатином в дозе 10 мг/сут. целевых концентраций достигли 44 пациента из 100, оригинальным симвастатином – 20 из 100.

Экономические аспекты применения розувастатина на основании полученных в исследовании STELLAR данных были рассмотрены для российского здравоохранения [14]. Авторы исследования заключили, что по сравнению с другими оригинальными статинами розувастатин характеризуется не только более высокой клинической эффективностью (в расчете на мг), но и максимальной эффективностью затрат. Экономически оправданным является перевод с других статинов на розувастатин, если не достигнут целевой уровень ХС ЛНП. Фармакоэкономические преимущества розувастатина выявлены во всех субпопуляциях пациентов, но наиболее выражены у больных высокого риска.

Была сделана попытка оценить не только прямые, но и непрямые затраты при назначении розувастатина [15]. Авторы этой крайне интересной работы путем моделирования просчитали, скольким из 500 работающих из группы высокого риска удастся избежать сердечно-сосудистых событий, если 11% из них (такова была доля розувастатина на фармацевтическом рынке на момент исследования) будет назначен розувастатин. При разработке Марковской модели учитывались затраты на лекарственные средства, лабораторные тесты, различные сценарии сердечно-сосудистых событий, в т.ч. с проведением подкожной транслюминальной ангиопластики и аортокоронарного шунтирования; также просчитывали потери вследствие недопроизведенного продукта из-за отсутствия работника на производстве. Из включенных в исследование 210 тыс. пациентов 9336 были охарактеризованы как больные группы высокого риска.

После произведенных расчетов стало ясно, что без применения розувастатина общие прямые медицинские затраты в указанной популяции в течение 5 лет составят 62,82 млн. \$ США, из которых 32,72 млн. \$ будут затрачены непосредственно на

закупку лекарственных средств и 30,10 млн. \$ израсходованы на лечение сердечно-сосудистых событий. Непрямые затраты вследствие недопроизведенного продукта составят 6,13 млн. \$ США. При назначении розувастатина 11% пациентов (что применительно к данной популяции составило 509 пациентов) прямые медицинские затраты уменьшатся на 0,85 млн. \$ вследствие меньшей потребности в лечении сердечно-сосудистых событий, и потери из-за недопроизведенного продукта сократятся на 36404 \$ США. Среднее суммарное уменьшение всех затрат составит 1735 \$ США в расчете на 1 пациента.

Известно, наибольшей ценностью обладают результаты фармакоэкономических исследований, полученные в реальной клинической практике. Была произведена оценка клинико-экономической эффективности применения розувастатина в реальной клинической практике [16]. В исследовании были включены 775 пациентов в возрасте 18-79 лет с ИБС или ее эквивалентами, находившихся на лечении статинами: 63 пациента в группе розувастатина, 480 – в группе аторвастатина и 232 – в группе симвастатина. Критериями оценки эффективности, использовавшихся в данном исследовании, были процент снижения содержания ХС ЛНП, процент пациентов, достигших целевых значений ХС ЛНП, стоимость лечения и затратная эффективность. У пациентов, принимавших розувастатин, изначально отмечалось более высокое содержание ХС ЛНП (156 мг/дл) в сравнении с аналогичным показателем для группы аторвастатина (142 мг/дл) и для группы симвастатина (137 мг/дл). Средняя продолжительность лечения составила в группе розувастатина 126 дней, аторвастатина – 261, симвастатина – 264 дня. Большинство пациентов принимало 10 мг/сут. розувастатина (87%), 10 мг/сут. аторвастатина (68%) и 20 мг/сут. симвастатина (57%). Среднее значение применяемой дозы составило 10 мг/сут. для розувастатина, 14 мг/сут. для аторвастатина и 25 мг/сут. для симвастатина. Процент снижения содержания ХС ЛНП в течение всего периода лечения в группе розувастатина был достоверно выше, чем в двух других сравниваемых подгруппах: 37% vs 28% и 27% для аторвастатина и симвастатина, соответственно. Общее число пациентов, достигших целевых уровней ХС ЛНП, в группе розувастатина

составило 69,7%, в группе аторвастатина – 54,8% и симвастатина – 51,2% (различия между группами статистически достоверны). Аналогичные достоверные различия были получены и в группе пациентов очень высокого риска.

Учитывая полученные результаты, становится понятно, что при примерно сходных ценах за упаковку препарата розувастатин получает дополнительные фармакоэкономические преимущества. В обсуждаемом исследовании было показано, что среднегодовые затраты на лечение 1 пациента розувастатином составят 934 \$ США, аторвастатином – 1050 \$ и 1545 \$ – при лечении симвастатином. При анализе чувствительности установлено, что для достижения аналогичных розувастатину фармакоэкономических показателей необходимо снизить стоимость упаковки оригинального симвастатина на 60-68%.

Таким образом, рядом зарубежных и отечественных авторов достаточно обстоятельно изучены фармакоэкономические аспекты применения розувастатина. Обсуждая полученные результаты, необходимо подчеркнуть, что в целом, применительно к зарубежным системам здравоохранения, розувастатин показал свою достоверно более высокую затратную эффективность по отношению к другим, наиболее часто назначаемым статинам. При этом нельзя не отметить, что большинство проведенных исследований, также, как и работа российских авторов, основаны на моделировании, и, соответственно, в них сделан целый ряд существенных допущений: например, 6-недельная эффективность экстраполируется на годовую, не учитывается приверженность пациентов лечению, не оцениваются затраты на лечение неблагоприятных побочных эффектов и др. Следовательно, для полного представления о фармакоэкономических свойствах розувастатина в условиях российского здравоохранения необходимо проведение клинико-экономического исследования в реальной клинической практике.

Суммируя все вышеизложенное, можно заключить, что результаты современных научных исследований позволяют вполне определенно говорить не только о высокой эффективности, достаточно благоприятном профиле безопасности нового синтетического статина – розувастатина, но и о фармакоэкономической приемлемости его применения.

Литература

1. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2006 Update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2006; 113: e85-151.
2. Goetzel RZ, Hawkins K, Ozminkowski RJ, Wang S. The health and productivity cost burden of the «top10» physical and mental health conditions affecting six large US employers in 1999. J Occup Environ Med 2003; 45: 5-14.
3. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation 2004; 110: 227-39.
4. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomized trials of statins. Lancet 2005; 366: 1267-78.
5. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Trombolysis I Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moder-

- ate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.
6. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al., STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92: 152-60.
7. Schuster H, Barter PJ, Stender S, et al., MERCURY I Study Group. Effects of switching statins on achievement of lipid goal: measuring effective reductions in cholesterol using rosuvastatin therapy (MERCURY I) study. *Am Heart J* 2004; 147: 705-12.
8. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al., ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID Trial. *JAMA* 2006; 295: 1556-65.
9. Brewer Jr HB. Benefit-risk assessment of rosuvastatin 10 to 40 mg. *Am J Cardiol* 2003; 92(Suppl.): 23K-9.
10. Clearfield M B, Amerena J, Bassand J-P, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin 10 mg and atorvastatin 20 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia – Prospective study to evaluate the Use of Low doses of the Statins Atorvastatin and Rosuvastatin (PULSAR). Available at: <http://www.trialsjournal.com/content/7/1/35> Published Trials 2006, 7:35.
11. Leiter LA, Rosenson RS, Stein E, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg versus atorvastatin 80 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia: results of the POLARIS study; 2007; 194 (2): e 154-64.
12. Miller PSJ, Smith DG, Jones P. Cost effectiveness of rosuvastatin in treating patients to low-density lipoprotein cholesterol goals compared with atorvastatin, pravastatin, and simvastatin. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1314-9.
13. Hirsch M, O'Donnell JC, Jones P. Rosuvastatin is cost-effective in treating patients to low-density lipoprotein cholesterol goals compared with atorvastatin, pravastatin, and simvastatin: analysis of the STELLAR study trial. *Eur J Cardiovasc Prevent Rehabil* 2005; 12: 18-28.
14. Рудакова А.В. Розувастатин: фармакоэкономические аспекты применения. *Клин фармако тер* 2004; 13: 1-4.
15. Song X, Huse DM, Williams SA, et al. A projection of the impact of lipid-lowering therapy on high-risk employee disability and medical costs. *J Occup Environ Med* 2006; 48: 1014-22.
16. Ohsfeldt RL, Gandhi SK, Fox KM, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of rosuvastatin, atorvastatin, and simvastatin among high-risk patients in usual clinical practice. *Am J Manag Care* 2006; 12: S412-23.

Поступила 07/11-2007