

Прогнозирование влияния оригинального и генерического розувастатина на прямые медицинские затраты при вторичной профилактике у пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца

Тарловская Е. И.¹, Нечаева Г. И.², Мальчикова С. В.³, Семенкин А. А.²

¹ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России. Нижний Новгород, Россия; ²ГБОУ ВПО Омский государственный медицинский университет Минздрава России. Омск, Россия; ³ГБОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия Минздрава России. Киров, Россия

Цель. Изучить терапевтическую эквивалентность генерика розувастатина в отношении оригинального препарата и провести модельный фармакоэкономический анализ, оценивающий влияние препаратов на прямые медицинские затраты при вторичной профилактике у пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС). **Материал и методы.** Проведено открытое, проспективное, наблюдательное исследование со сменой препарата, которое включало 38 пациентов с хроническими формами ИБС продолжительностью 6 мес. В течение 3 мес. пациенты получали оригинальный препарат розувастатина Крестор (Астра Зенека) в дозе 10-20 мг, обеспечивающей достижение целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) <1,8 ммоль/л. Затем проведена смена препарата, назначен на 3 месяца генерический препарат розувастатина Розарт (Активис) в аналогичных дозах. Пациенты обследовались исходно, через 3 и 6 мес. Определялись показатели липидного спектра, С-реактивный протеин, показатели активности аминотрансфераз и креатинкиназы, уровни билирубина, глюкозы, креатинина. Оценка клинической и экономической эффективности оригинального и генерического розувастатина выполнена на основе моделирования. Были рассчитаны прямые медицинские затраты на использование медицинских ресурсов при оказании скорой, амбулаторной и стационарной помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Для прогнозирования вероятности развития сердечно-сосудистых событий и ассоциированных с ними прямых медицинских затрат за определённый период времени при использовании различных

терапевтических стратегий была использована Марковская модель, разработанная Белоусовым Д. Ю. и соавт. (2011).

Результаты. Генерический препарат Розарт не уступает по гиполипидемическому, противовоспалительному эффектам и по критериям безопасности оригинальному препарату Крестор. Краткосрочное (1 год) назначение розувастатина (Розарт и Крестор в одинаковой степени) увеличивает продолжительность жизни на 0,99 лет; среднесрочное (5 лет) применение увеличивает продолжительность жизни на 4,25 лет; долгосрочное (10 лет) увеличивает продолжительность жизни на 6,82 и 6,85 лет, соответственно.

Заключение. Основным итогом модельного фармакоэкономического анализа о влиянии генерического и оригинального розувастатина на прямые медицинские затраты при вторичной профилактике у пациентов с хроническими формами ИБС является заключение, что наиболее затратно-эффективным в достижении цели терапии является генерический розувастатин Розарт.

Ключевые слова: розувастатин, стабильная ишемическая болезнь сердца, терапевтическая эквивалентность, фармакоэкономический анализ.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(4): 29–37
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-29-37>

Поступила 11/08-2015

Принята к публикации 17/08-2015

Prediction of the influence of original and generic rosuvastatin on direct medical costs of secondary prevention in patients with chronic types of ischemic heart disease

Tarlovskaya E. I.¹, Nechaeva G. I.², Malchikova S. V.³, Seminkin A. A.²

¹SBEI HPE Nizhegorodskaya State Medical Academy of the Healthcare Ministry. Nizhny Novgorod, Russia; ²SBEI HPE Omsk State Medical University of the Healthcare Ministry. Omsk, Russia; ³SBEI HPE Kirovskaya State Medical Academy of the Healthcare Ministry. Kirov, Russia

Aim. To study therapeutic equivalence of rosuvastatin generic and original medication and to conduct the pharmacoeconomic analysis to compare the impact of the drug on direct expenses in secondary prevention for the patients with chronic ischemic heart disease (CHD).

Material and methods. The open label, prospective observational study performed with the switch of medication, that included 38 patients with chronic CHD and duration of 6 months. During 3 months the patients received original drug rosuvastatin Crestor 10-20 mg, leading to the target level of low density cholesterol <1,8 mmol/L. Then the switch done, and

generic drug prescribed for 3 months — Rosart (Actavis) in analogous doses. Patients were investigated at the baseline, in 3 and 6 months. Lipid spectrum parameters were measured, C-reactive protein, transaminases and creatinekinase, bilirubin, glucose, creatinine. Evaluation of clinical and economic efficacy of original and generic rosuvastatine was done by modelling. The direct medical expenses were calculated for the usage of medical resources for emergent, outpatient and inpatient care for cardiovascular pathology. For the forecast of cardiovascular events probability and their consequences with associated direct medical

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: etarlovskaya@mail.ru

[Тарловская Е. И.* — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, Нечаева Г. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ПДО, Мальчикова С. В. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, Семенкин А. А. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ПДО].

expenses by the period of time using various therapeutic strategies we used Markov model developed by Belousov et al. (2011).

Results. Generic drug Rosart does not show minority by hypolipidemic, anti-inflammatory effects and safety criteria comparing to the original Crestor. Short-term (1 year) prescription of rosuvastatin (Rosart and Crestor equally) increases life duration by 0,99 years; middle-term (5 years) by 4,25 years; long-term (10 years) — by 6,82 and 6,85 years, respectively.

Conclusion. The main result of the modelled pharmacoeconomic analysis of the influence of generic and original rosuvastatin on the

direct and indirect medical expenses for secondary prevention in chronic ischemic heart disease is a conclusion that the most effective for expenses in the aim-fulfillment is generic rosuvastatin.

Key words: rosuvastatin, stable ischemic heart disease, therapeutic equivalence, pharmacoeconomic analysis.

Cardiovascular therapy and prevention, 2015; 14(4): 29–37
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-29-37>

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛС — лекарственное средство, ОХС — общий холестерин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, CUR — (cost-utility ratio) показатель полезности затрат, GMP — Good Manufacturing Practice (Надлежащая производственная практика), LYG — (life years gained) добавленные годы жизни, NMB — “чистая денежная выгода”, QALY — (quality adjusted life years) добавленные годы качественной жизни, wTR — “порог готовности общества платить”.

Стратегия профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в настоящее время основана на разделении пациентов на 4 группы кардиоваскулярного риска и на достижение соответствующих риску целевых параметров: артериального давления, окружности талии, уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) [1]. Для пациентов очень высокого риска в настоящее время целевым уровнем ХС ЛНП является уровень $\leq 1,8$ ммоль/л или снижение исходного уровня $\geq 50\%$ [2, 3]. По мнению экспертов, такая тактика гиполипидемической терапии обеспечит максимальное положительное влияние на прогноз пациента, а именно — снижение риска коронарных событий на 60% и риска ишемического некардиоэмболического инсульта не менее чем на 17% [4]. По данным *post hoc* анализа программы VOYAGER (An individual patient data meta-analysis Of statin therapy in At risk Groups: Effects of Rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin), в котором оценивался 10-летний риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) атеросклеротического генеза среди 29486 пациентов, получавших розувастатин в дозах 5-40 мг, аторвастатин 10-80 мг, симвастатин 10-80 мг, при расчете риска ССО за 10 лет в гипотетических когортах по 100 тыс. пациентов, было показано, что эффективная терапия статинами потенциально способна предотвращать клинически значимое число ССО. Число предотвращаемых ССО зависело от препарата и дозы статина, а также исходной степени риска. Согласно полученным результатам, максимальной эффективностью при этом обладал розувастатин, который в дозах 5-40 мг снижал 10-летний риск ССО на 22-37%, соответственно. Меньшим эффектом обладал аторвастатин, который в больших дозах (10-80 мг) в меньшей степени снижал риск: на 20-33%. Симвастатин в дозах 10-80 мг снижал риск ССО только на 13-26% [5]. Значимость достижения целевого уровня ХС ЛНП была подтверждена результатами исследования IMPROVE-IT (Investigating MRI Parameters with Rebif improved formulation), которое пока-

зало, что при дальнейшем снижении ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л происходит пропорциональное снижение риска ССО и при ХС ЛНП 1,4 ммоль/л оно достоверно ниже, чем при 1,8 ммоль/л [6]. Эти данные ставят еще более сложные задачи перед гиполипидемической терапией и заставляют использовать наиболее эффективные препараты.

Однако в реальной клинической практике далеко не всегда достигаются целевые уровни ключевых параметров. По данным российской части исследования DYSIS (Dyslipidemia International Survey) в РФ у пациентов очень высокого риска целевой уровень ХС ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л достигается только у 12% (!) больных [7]. Даже в специально запланированных клинических исследованиях не всегда удается достичь целевого уровня ХС ЛНП. Известно, что это зависит от исходного уровня и от применяемого гиполипидемического препарата. В программе VOYAGER мета-анализ результатов 37 исследований, включающий 32258 пациентов показал, что даже при невысоком исходном уровне ХС ЛНП $< 3,36$ ммоль/л далеко не у всех пациентов удалось достичь целевого уровня ХС ЛНП. Максимально эффективным в этом отношении был розувастатин, который обеспечивал достижение целевого уровня у 47,2-81,1% больных в дозах 10 и 20 мг, соответственно, тогда как аторвастатин в дозах 10-20 мг способствовал достижению целевых уровней только у 28,4-64,7%, а симвастатин в дозах 20-40 мг приводил к достижению целевого уровня только у 10,3-31,3% больных [8].

Таким образом, по данным последних исследований наиболее эффективным в достижении целевого уровня ХС ЛНП и снижении риска ССО является розувастатин.

В реальной действительности в РФ при выборе лекарственного средства (ЛС) приходится учитывать фактор цены. Для того чтобы при снижении стоимости лечения не снижалось его качество, необходима комплексная оценка генерических препаратов, включающая оценку условий производства (наличие сертификации по системе GMP

РОЗАРТ

розувастатин

ЗДОРОВЫЕ сосуды здоровое СЕРДЦЕ

- Достижение в ОДИН ШАГ целевого уровня ХС ЛНП у 82% больных с гиперхолестеринемией – на стартовой дозе 10 мг¹
- Выраженный липидмодулирующий эффект – снижает ХС ЛНП и, при этом, повышает ХС ЛВП эффективнее других статинов¹
- Широкий ассортимент дозировок и форм выпуска



реклама

1. Jones P.H. et al. // Am J Cardiol 2003;93:152–160.

Информация для специалистов. Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

РУ № ЛП-002213. RU.ROS.15.08.01

ООО «АКТАВИС» 119017, г. Москва, ул. Б. Ордынка, д. 40, стр. 4, тел.: (495) 644-44-14, www.actavis.ru

(Good Manufacturing Practice — Надлежащая производственная практика)), исследование биоэквивалентности, данные о регистрации в странах с эффективной контрольно-разрешительной системой, наличие исследования терапевтической эквивалентности [9, 10]. Далеко не все генерики терапевтически эквивалентны оригинальным препаратам [11].

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение терапевтической эквивалентности генерика розувастатина препарата Розарт (Активис, Исландия) в отношении оригинального препарата Крестор (Астра Зенека, Великобритания) и проведение модельного фармакоэкономического анализа, оценивающего влияние препаратов на прямые медицинские затраты при вторичной профилактике у пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы

Гиполипидемическая, противовоспалительная эффективность розувастатинов и их безопасность оценивались в открытом, проспективном, наблюдательном исследовании со сменой препарата, которое включало 38 пациентов с ИБС, стабильной стенокардией, средний возраст $62,2 \pm 10,2$, мужчин — 29. Выбранный для исследования перекрестный дизайн является наиболее целесообразным для оценки терапевтической эквивалентности [12]. Число пациентов с постинфарктным кардиосклерозом — 10, после коронарного шунтирования — 1, со стентированием — 16, с артериальной гипертензией — 37. Все пациенты обратились с просьбой перевести их с препарата Крестор, который принимали не менее 3 мес., на более доступный розувастатин — Розарт, в связи с изменившимся семейным материальным положением. Все обратившиеся были с достижением целевого уровня ОХС и ХС ЛНП, доза Крестора 10 мг — 21 пациент, 20 мг — 17 пациентов. Пациенты были переведены на прием аналогичных доз препарата Розарт и повторно обследованы через 3 мес.

Оценка клинической и экономической эффективности оригинального и генерического розувастатина выполнена на основе моделирования. При проведении фармакоэкономического анализа был использован применяемый в РФ Отраслевой стандарт “Клинико-экономического исследования” [13]. Были рассчитаны прямые медицинские затраты на использование медицинских ресурсов при оказании скорой, амбулаторной и стационарной помощи больным ССЗ. Для прогнозирования вероятности развития сердечно-сосудистых событий и ассоциированных с ними прямых медицинских затрат за определенный период времени при применении различных терапевтических стратегий была задействована Марковская модель, разработанная Белоусовым Д. Ю. и др. (2011) [14] с использованием публикации SchHARR модели Ward et al., 2007г [15].

Разработанная модель включала четыре состояния:

- стабильная стенокардия;
- нестабильная стенокардия;
- нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт;

- фатальный инфаркт миокарда, фатальный инсульт.

Альтернативные сценарии. В данном анализе были рассмотрены 3 сценария: без терапии, лечение оригинальным розувастатином (Крестор) и генерическим розувастатином (Розарт) с временным горизонтом анализа 1 год (краткосрочный), 3 и 5 лет (среднесрочный) и 10 лет (долгосрочный). Предполагалось, что статины принимались без титрации дозы, переключения или отмены препарата.

Прямые медицинские затраты на лечение складывались из стоимости [16]: ЛС, расходов на содержание пациента в лечебном учреждении (гостиничные услуги) или стоимости оказываемых ему на дому услуг, в т.ч. средним медицинским персоналом; стоимости профессиональных медицинских услуг — плата за врачебные консультации, оплата рабочего времени врачей и медицинских сестер; стоимости лабораторного и инструментального обследования; стоимости медицинских процедур, таких, как хирургические операции, реабилитационные мероприятия, санитарно-противоэпидемические мероприятия; стоимости транспортировки больного санитарным транспортом; стоимости питания больного в стационаре; платы за использование медицинского оборудования, площадей и средств (распределение фиксированных затрат из статей бюджета); платы за коррекцию побочных эффектов ЛС.

Стоимость препаратов сравнения определялась по данным IMS по стоимости статинов Розарт и Крестор по Кировской области на ноябрь 2014г [17]. Прямые затраты на лечение заболеваний и осложнений рассчитывали на основании региональных медико-экономических моделей медицинской помощи и тарифного соглашения по оплате медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию на территории Кировской области на 2014г.

Показатель полезности затрат (CUR — cost-utility ratio) рассчитывали по следующей формуле:

$CUR = DC \div Ut$, где DC — прямые медицинские затраты на лечение; Ut — полезность затрат, выраженная в LYG (life years gained — добавленные годы жизни) и QALY (quality adjusted life years — добавленные годы качественной жизни). Показатель QALY крайне важен, т.к. кроме материальных затрат, он позволяет оценить нематериальные (неосозаемые) затраты, представляющие собой такие факторы, которые нельзя точно количественно измерить — например, боль и страдания, испытываемые пациентом вследствие прохождения им курса лечения. Факторы такого рода измерять количественно крайне трудно и поэтому они обычно остаются за рамками исследования. Единственным исключением являются разработанные в настоящее время методы фармакоэкономического анализа, включающие применение критериев оценки качества жизни, использующиеся при вычислении QALY.

Стоимости медицинских услуг, ЛС, исходов заболеваний и результаты были дисконтированы по ставке дисконта 3,5% в год. Все расчеты были произведены в MS Excel.

Данные фармакоэкономического анализа имеют ряд ограничений [13]:

- не отображают популяцию больных в “реальном мире”;
- нет титрации препаратов, переключения и отмены терапии.

Таблица 1

Динамика изменения липидного спектра в зависимости от варианта терапии

Показатель	Исходные данные	3 мес. терапии Крестором	3 мес. терапии Розартом
ОХС, ммоль/л	6,9±1,6	3,8±1,2* p=0,01	4,1±1,1 p=0,348
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1±0,4	1,2±0,3 p=0,675	1,3±0,2 p=0,760
ХС ЛНП, ммоль/л	3,47±1,0	1,78±0,8* p=0,001	1,83±0,7 p=0,790

Примечание: * — p<0,05, достоверные различия, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности.

Таблица 2

Динамика биохимических показателей крови в зависимости от вариантов терапии

Показатель	Исходные данные	3 мес. терапии Крестором	3 мес. терапии Розартом
Общий билирубин, мкмоль/л	19,4±1,2	18,8±1,1 p=0,600	18,9±1,3 p=0,650
Глюкоза, ммоль/л	6,2±0,4	6,1±0,6 p=0,180	6,2±0,5 p=0,235
Креатинин, мкмоль/л	М 119,1±12,4 Ж 78,3±7,9	М 120,2±13,8 p=0,302 Ж 76,5±8,2 p=0,600	М 118,9±11,1 p=0,234 Ж 76,3±5,6 p=0,768
СРБ, мг/л	8,9±3,6	4,3±4,2* p=0,001	4,6±0,51 p=0,346

Примечание: * — p<0,05, достоверные различия.

Таблица 3

Динамика изменений аминотрансфераз и креатинкиназы в зависимости от варианта терапии

Показатель	Исходные данные	3 мес. терапии Крестором	3 мес. терапии Розартом
АсАТ, Ед/л	23,4±7,1	34,8±6,8 p=0,079	30,2±7,0 p=0,348
АлАТ, Ед/л	24,6±8,2	36,2±7,8 p=0,350	33,3±12,8 p=0,308
Креатинкиназа, МЕ/л	76,1±10,2	81,4±8,8 p=0,346	82,9±12,8 p=0,618

Примечание: АсАТ — аспаратаминотрансфераза, АлАТ — аланинаминотрансфераза.

Результаты

Анализ результатов проведенного исследования показал, что при переводе пациентов с оригинального розувастатина (Крестор) на генерический (Розарт) через 3 мес. лечения не наблюдалось статистически достоверных различий в снижении уровня ХС ЛНП (p=0,790), ОХС (p=0,348) и ХС липопротеидов высокой плотности (p=0,760) (таблица 1). Это позволяет считать генерик Розарт терапевтически эквивалентным оригинальному препарату Крестор по критерию гиполипидемической и липид-модулирующей эффективности.

Препараты Крестор и Розарт сравнивали также по влиянию на уровень С-реактивного белка. При приеме препарата Крестор в течение 3 мес. произошло достоверное снижение этого параметра (таблица 2). После перевода пациентов на 3-месячный прием генерического препарата Розарт сохранился достигнутый с помощью Крестора противовоспалительный эффект (таблица 2).

Показатели уровней билирубина, глюкозы, креатинина, активности аминотрансфераз и креатинкиназы как на фоне терапии Крестором, так и Розартом не отличались от исходных данных (таблицы 2, 3). Это позволяет сделать вывод о высокой степени безопасности терапии как оригинальным розувастатином, так и Розартом.

Таким образом, генерический препарат Розарт по данным открытого, проспективного наблюдательного исследования со сменой препарата, которое включало 38 пациентов с ИБС, был эквивалентен оригинальному розувастатину Крестор по гиполипидемической, противовоспалительной эффективности и по критериям безопасности, что позволяет сделать вывод о терапевтической эквивалентности этих ЛС.

В результате проведенного фармакоэкономического анализа было выявлено, что общее число прогнозируемых событий на 1 тыс. пациентов было самым низким среди пациентов, получающих Кре-

Таблица 4

Количество событий в течение 1 года и 10 лет на 1 тыс. пациентов

Событий на 1 тыс. пациентов	Без постоянной статинотерапии		Крестор		Розарт	
	1 год	10 лет	1 год	10 лет	1 год	10 лет
Нестабильная стенокардия	6,00	139,24	4,86	84,47	4,92	91,27
Нефатальный инфаркт миокарда	11,00	511,53	8,91	217,11	9,02	236,81
Нефатальный мозговой инсульт	0	0,07	0	0,04	0	0,04
Фатальные сердечно-сосудистые события	7,00	357,35	5,67	145,71	5,74	159,12
Всего	24,00	1000,00	19,44	447,33	19,68	487,24

Таблица 5

Результаты исходов в расчете на 1 пациента (1, 3, 5, 10 лет терапии)

	Без постоянной статинотерапии		Крестор		Розарт	
	LYG дисконтированные	QALY	LYG дисконтированные	QALY	LYG дисконтированные	QALY
1 год	0,993	0,692	0,994	0,693	0,994	0,693
3 года	2,75	1,9	2,76	1,92	2,76	1,92
5 лет	4,15	2,82	4,25	2,94	4,25	2,94
10 лет	6,02	3,74	6,85	4,96	6,82	4,93

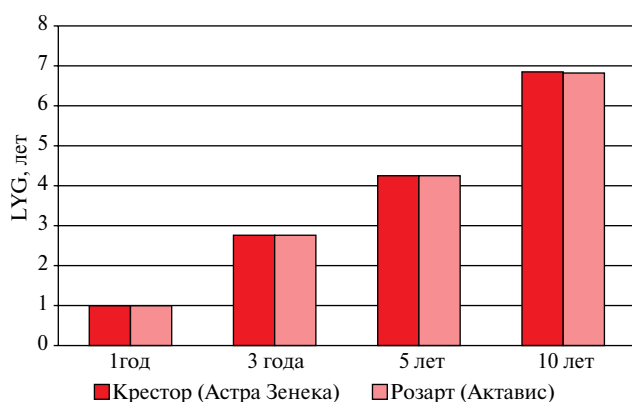


Рис. 1 Полезность затрат, выраженная в количестве LYG через 1, 3, 5 и 10 лет лечения оригинальным и генерическим розувастатинами.

стор (таблица 4). Однако различия не были существенными: в течение 1 года при приеме Крестора должно было произойти 19,44 событий на 1 тыс. пациентов, а при приеме Розарта 19,68 событий на 1 тыс. пациентов. За 10 лет лечения 1 тыс. пациентов препаратом Крестор количество сердечно-сосудистых событий уменьшится на 552,67 случаев (на 55,3%), в т. ч. фатальных событий — на 211,6 (на 59,2%), а при лечении Розартом количество сердечно-сосудистых событий снизится на 512,76 случаев (на 51,3%), в т. ч. фатальных — на 198,2 (на 55,5%) в сравнении с пациентами, не получающими систематического лечения препаратами Крестор и Розарт.

Полезность затрат, выраженная в LYG и QALY через 1, 3, 5 лет лечения были одинаковыми у генерического и оригинального розувастатинов (таблица 5, рисунок 1).

В перспективе на 10 лет лечения Крестор и Розарт за счет гиполипидемического эффекта

позволяют добавить пациенту практически одинаковое число лет жизни LYG — 6,85 vs 6,82 и лет QALY — 4,96 vs 4,93.

При расчете прямых медицинских затрат одним из важных компонентов является стоимость ЛС. Необходимо учитывать при анализе, что имеют место разные формы выпуска препаратов (большие и обычные упаковки). Большие упаковки хорошо зарекомендовали себя в отношении повышения приверженности пациентов к гиполипидемической терапии [18] и снижения стоимости лечения.

Прямые медицинские затраты на лечение на одного пациента через 1 год терапии были наименьшими без постоянной терапии статинами (25366,37 руб.), наибольшими — у оригинального розувастатина №28. Через 10 лет наблюдения все изменилось: прямые медицинские затраты были наименьшими у генерического розувастатина Розарт №90 (снижение прямых затрат на 35%), оригинальный розувастатин Крестор №98 снижал прямые затраты на 13%, самые большие прямые затраты имели место в группе без постоянной терапии розувастатином (рисунок 2).

Таким образом, отсутствие терапии розувастатинами у больных ИБС значительно повышает прямые медицинские расходы за 10 лет наблюдения, что тяжелым бременем ложится как на плечи пациентов, так и на государство.

Доступная стоимость терапии Розартом №30, по сравнению с Крестором №28, позволяет сэкономить уже на первом году терапии на прямых затратах на лечение одного пациента с хронической ИБС 20655 руб., т.е. снижает прямые медицинские затраты на 39% эффективнее оригинального розувастатина.

Через 10 лет лечения терапия Розартом по сравнению с Крестором позволяет сэкономить на прямых затратах 140 551 789 руб. при лечении 1 тыс. человек,

Показатель полезности затрат (CUR) на 1 чел.,
выраженный в стоимости LYG и QALY при длительной (10 лет) терапии, руб.

Показатели	Без постоянной статинотерапии	Крестор №28/98	Розарт №30/90
LYG	89 543,95	73 017,3/64 310,0	53 618,77/51 877,74
QALY	144 132,2	100 840,4/88 815,22	74 174,44/71 765,96

что дает возможность пролечить Розартом №30 дополнительно еще 2713 больных и предупредить, соответственно, еще 1322 сердечно-сосудистых событий, в т.ч. 432 — фатальных.

На рисунке 3 и в таблице 6 показаны дисконтированные показатели CUR на 1 человека, выраженные в стоимости LYG и стоимости добавленных QALY.

Для сравнения экономической эффективности сравниваемых сценариев был использован установленный “порог готовности общества платить” (wtR) — критерий фармакоэкономической целесообразности, рассчитанный как размер трехкратного ВВП на душу населения РФ, который в 2014г составил 372 481,61 руб. [19]. Таким образом, wtR в 2014г в РФ = 1 117 444,83 руб.

Применительно к данному фармакоэкономическому анализу wtR отражает ту сумму, которую общество готово потратить на достижение терапевтического эффекта от применения статинов при вторичной профилактике у пациентов с хроническими формами ИБС — стоимость 1 добавленного года жизни. Интерпретируется порог следующим образом — наименьший CUR, выраженный в рублях, и не превосходящий wtR, имеет лучший фармакоэкономический результат — экономически эффективен; если не превышает 2 wtR, то приемлемый; если от 2 до 3 wtR, то погранично приемлемый; >3 wtR — неприемлемый [20].

Все три сценария не превышают wtR. Однако анализ представленных данных показывает, что добавленный год жизни имеет минимальную стоимость при использовании Розарта №90 — 51 877,74 руб. vs 64 310,0 руб. при использовании Крестора (рисунок 3). Та же закономерность наблюдается при сравнении стоимости QALY: минимальная стоимость при применении Розарта №90 — 71 765,96 руб. vs 88 815,22 руб. при применении Крестора (таблица 5). Таким образом, при промежуточном анализе наиболее выгодной в экономическом плане стратегией продления жизни является терапия Розартом с использованием больших упаковок, содержащих 90 таблеток.

Для окончательной оценки фармакоэкономической целесообразности сравниваемых лечебных сценариев принято рассчитывать “чистую денежную выгоду” (NMB). Тот лечебный сценарий, который “приносит” максимальную NMB является оптимальным как с точки зрения клинической эффективности, так и экономики. Для расчетов используют следующую формулу:

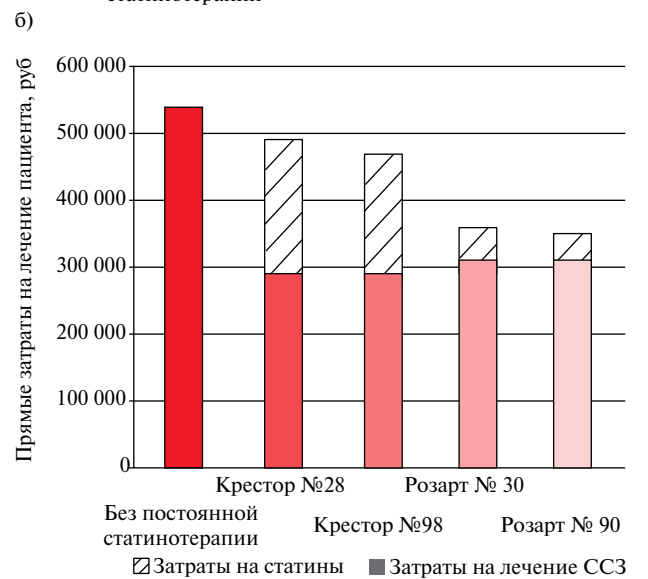
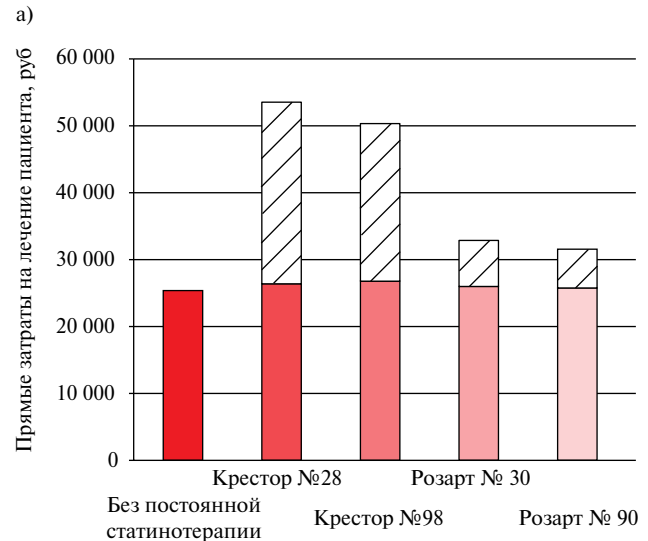


Рис. 2 (а, б) Сравнение прямых затрат на пациента в течение 1 и 10 лет терапии. (а) Прямые затраты на лечение пациента в течении первого года терапии. (б) Прямые затраты на лечение пациента в течении 10 лет терапии.

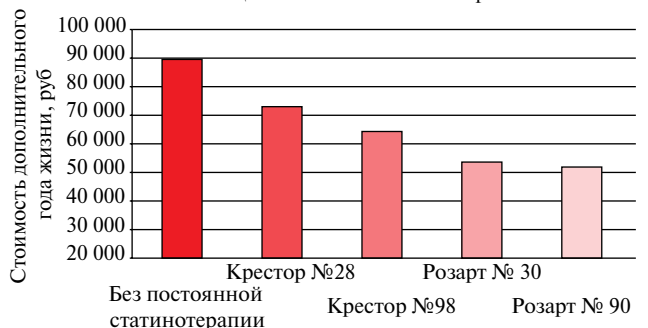


Рис. 3 Стоимость LYG при длительной (10 лет) терапии.

Расчет NMB на пациента при долгосрочной терапии (10 лет)

Показатели	Без постоянной статинотерапии	Крестор №28/98	Розарт №30/90
QALY, в среднем за 1 год терапии	0,515	0,683	0,680
wtR за 10 лет терапии, руб.	1117444,83		
NMB, руб.	36429,49	263046,3/322691,3	394182,5/406056,3

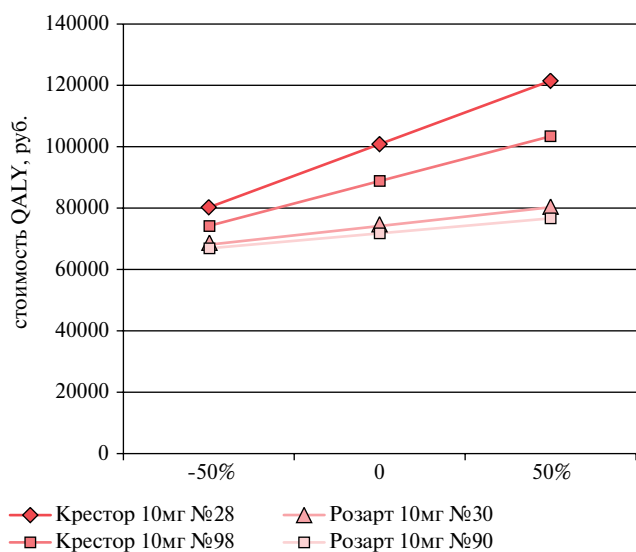


Рис. 4 Стоимость QALY (руб.) при проведении анализа чувствительности.

$NMB = Ut \times wtR - DC$, где NMB — “чистая денежная выгода”; Ut — полезность затрат, выраженная в QALY; wtR — уровень “порога готовности платить”; DC — прямые медицинские затраты (равно CoI — стоимости болезни).

Результаты, полученные при расчете NMB при применении Розарта и Крестора, представлены в таблице 7.

Наибольшее абсолютное значение NMB получено для Розарта №90. В результате анализа готовности общества платить, можно сделать вывод о том, что наиболее фармакоэкономически целесообразной при используемом wtR является стратегия лечения Розартом №90, что необходимо учитывать как в системе медицинского страхования, так и в амбулаторной практике, когда сам пациент платит за ЛС.

На заключительном этапе был выполнен анализ чувствительности модели к варибельности значений основных исходных параметров (стоимость розувастатинов). Результаты анализа чувствительности продемонстрировали адекватность построенной модели и стабильность полученных в результате фармакоэкономического анализа данных — при изменении стоимости розувастатинов в диапазоне $\pm 50\%$ распределение стоимостей сохраненного года жизни остается прежним — минимальная для Розарта №90 и максимальная для Крестора №28 (рисунок 4).

Обсуждение

Результаты проведенного открытого, проспективного, наблюдательного исследования со сменой препарата показали, что генерический препарат Розарт соответствует по гипохолестеремическому, липид-модулирующему, противовоспалительному эффектам и по критериям безопасности оригинальному препарату Крестор, что позволяет судить о его терапевтической эквивалентности оригинальному препарату.

При модельном фармакоэкономическом анализе было показано, что достижение целевых уровней ХС ЛНП ($\leq 1,8$ ммоль/л) при приеме эффективных статинов Розарта или Крестора позволяет пациенту с ИБС получить LYG и QALY при приеме в течение 1, 3, 5, 10 лет. Причем, при модельном анализе по влиянию на прогноз генерический препарат не уступает оригинальному. Один год приема Розарта и Крестора добавляет пациенту с ИБС 0,994 лет жизни и 0,693 лет качественной жизни. Прием Розарта и Крестора в течение 5 лет добавляет к жизни пациента 4,25 лет и 2,94 качественных лет.

Отсутствие приема статинов пациентами с ИБС значительно повышает прямые медицинские расходы за 10 лет наблюдения как для пациентов, так и для государства.

В максимальной степени сокращает расходы при практически одинаковом влиянии на прогноз с оригинальным препаратом генерик Розарт, особенно при применении в упаковках по 90 таблеток. Снижение расходов с помощью Розарта в сравнении с оригинальным препаратом позволяет сэкономить дополнительные средства для лечения пациентов и дополнительно предотвратить фатальные сердечно-сосудистые катастрофы.

Основным итогом модельного фармакоэкономического анализа, оценивающего влияние Розарта и Крестора на прямые медицинские затраты при вторичной профилактике у пациентов с хроническими формами ИБС является заключение о том, что наиболее затратно-эффективным в достижении цели терапии является генерический розувастатин Розарт №90.

Длительное применение Розарта позволит снизить экономическое бремя прямых медицинских расходов и для пациентов, и для государства.

Заключение

Открытое, проспективное, наблюдательное исследование со сменой препарата показало, что генерический препарат Розарт не уступает по гипо-

липидемическому, противовоспалительному эффектам и по критериям безопасности оригинальному препарату Крестор.

Краткосрочное (1 год) назначение розувастатина — Розарт и Крестор в одинаковой степени, увеличивает продолжительность жизни на 0,99 лет.

Среднесрочное (5 лет) применение розувастатина — Розарт и Крестор в одинаковой степени, увеличивают продолжительность жизни на 4,25 лет.

Долгосрочное (10 лет) применение розувастатинов — Розарт и Крестор, увеличивают продолжительность жизни на 6,82 и 6,85 лет, соответственно.

Долгосрочное (10 лет) применение розувастатинов — Розарт и Крестор, уменьшает прямые медицинские затраты на лечение, т.е. стоимость ЛС, госпитализации, амбулаторных визитов, вызова скорой медицинской помощи и т.п., причем общие прямые медицинские затраты были наименьшими у Розарта №90: снижение прямых затрат на 35% в сравнении

с отсутствием постоянного приема розувастатина. Самые большие прямые затраты имели место в группе без постоянной статинотерапии.

Все изученные варианты лечения розувастатинами — Розарт №30/90 и Крестор №28/98, не превышают wtR и являются фармакоэкономически обоснованным выбором для вторичной профилактики у пациентов с хроническими формами ИБС в краткосрочной, среднесрочной и долгосрочной перспективах (1, 5, 10 лет).

Наиболее затратно-эффективным в достижении цели терапии является препарат Розарт №90. За счет сочетания доступной стоимости и доказанной терапевтической эффективности Розарт №90 является оптимальным статином как для системы медицинского страхования, так и для пациентов, вынужденных получать лечение за свой счет.

Анализ чувствительности подтвердил полученные результаты.

Литература

1. Diagnostics and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, V review. Russ J Cardiol 2012; 4 (96): 1-32, Suppl. 1. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, V пересмотр. Российский кардиологический журнал 2012; 4 (96): 1-32, приложение 1).
2. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). ESC. Authors/Task Force Members: Joep Perk (Chairperson) (Sweden)* et al. Eur Heart J 2012; 33: 1635-701.
3. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines Neil J. Stone et al, Circulation. published online November 12, 2013.
4. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low-density lipoprotein cholesterol, ischemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003; 326, 28 JUNE: 1423-7.
5. Palmer M, Nicholls SJ, Lundman P, et al. Estimating the reduction in 10-year atherosclerotic cardiovascular disease risk with statin therapy: A VOYAGER meta-analysis. Atherosclerosis, July 2015; 241(1): e21-22.
6. Špinar J, Špinarová L, Vitovec J. IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (studie IMPROVE-IT). Vnitř Lek. 2014 Dec;60(12):1095-101.
7. Oganov RG, Kukharchuk VV, Arutyunov GP, et al on behalf of the DYSIS Study Group. Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). Cardiovascular Therapy and Prevention 2012; 11 (4): 70-8. Russian (Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П., и др. от имени исследователей DYSIS. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в российской федерации (российская часть исследования DYSIS). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 11 (4): 70-8).
8. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, et al. To what extent do high-intensity statins reduce low-density lipoprotein cholesterol in each of the four statin benefit groups identified by the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association guidelines? Atherosclerosis 2015;241(2):450-4.
9. Tarlovskaya EI. Generic and original drugs: look practitioner. Russian Medical Journal 2008; 5: 333-7. Russian (Тарловская Е.И. Генерики и оригинальные препараты: взгляд практического врача. Русский медицинский журнал 2008; 5: 333-7).
10. Tarlovskaya EI. Generics in clinical practice. Hypertension 2009; 4: 512-5. Russian (Тарловская Е.И. Генерики в реальной клинической практике. Артериальная гипертензия 2009; 4: 512-5).
11. Tarlovskaya EI, Balandina YA, Sapozhnikov IE, Maximchuk NS. Comparative efficacy and safety of lipid-lowering therapy original and generic simvastatin. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2011;7(5): 579-83. Russian (Тарловская Е.И., Баландина Ю.А., Сапожникова И.Е., Максимчук Н.С. Сравнительная эффективность и безопасность гиполипидемической терапии оригинальным и генерическим симвастатином. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2011; 7(5): 579-83).
12. Kutishenko NP, Yakusevich VV, Deev AD, Martsevich SYu. Assessment of the therapeutic equivalence of the brand indapamide and generic indapamide for the treatment of hypertensive patients using a randomized, crossover study. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2007; 2(3): 26-30. Russian (Кутишенко Н.П., Якусевич В.В., Деев А.Д., Марцевич С.Ю. Оценка терапевтической эквивалентности оригинального индапамида и индапамида-дженерика у больных артериальной гипертензией с помощью рандомизированного перекрестного исследования. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2007; 2(3): 26-30).
13. Industry Standard "Clinical and economic studies. General Provisions" 91500.14.0001-2002. Appendix to the Order of the Russian N 163 of May 27, 2002.
14. Belousov DY, Afanasiev EV, Beketov AS, Belousov YB. Predicting the effects of statins on direct medical costs for secondary prevention in patients at the high risk for cardiovascular disease. Good clinical practice 2011; 1: 97-115. Russian (Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Бекетов А.С., Белоусов Ю.Б. Прогнозирование влияния статинов на прямые медицинские затраты при вторичной профилактике у пациентов с высоким риском развития сердечнососудистых заболеваний. Качественная клиническая практика 2011; 1: 97-115).
15. Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. Health Technol Assess 2007; 11 (14): 1-160.
16. Grakovich AA, Brow IV, Reutskaya LA, et al. The procedure for conducting clinicoeconomic studies. Minsk, 2008. <http://int.imshealth.com/fexp.html>. [29.06.2015].
17. Kopalava JD, Villevalde SV. Formation adherence lipid-lowering drugs. <http://www.cardiosite.info/articles/article.aspx?articleid=10431>. [25.04.2015].
18. Federal State Statistics Service//www.gks.ru. [25.04.2015].
19. Yagudin RI, Kulikov AYu, Litvinenko MM. QALY: History, methodology and future of the method. Pharmacoeconomics. Modern pharmacoconomics and pharmacoepidemiology 2010; 1: 7-11. Russian (Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Литвиненко М.М. QALY: История, методология и будущее метода. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2010; 1: 7-11).