

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ ГІПОТЕНЗИВНОЇ ТА ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ

В.А. Чернишов, О.В. Мисниченко, Л.В. Богун

*ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», Харків
Харківська медична академія післядипломної освіти*

Ключові слова: фармакоекономіка, антигіпертензивне лікування, корекція дисліпідемії, синдром інсулінорезистентності.

Актуальність проблеми метаболічного синдрому (МС) для сучасної медицини визначається не тільки його значним поширенням у загальній популяції, а й прогресуючою тенденцією до «омолодження». За результатами більшості епідеміологічних досліджень, поширеність МС становить приблизно 20—25%. В останні роки доведено, що МС безпосередньо асоціюється з підвищеним ризиком розвитку атеросклерозу, серцево-судинних захворювань (ССЗ), цукрового діабету (ЦД) 2 типу та їхніх ускладнень. Серед пацієнтів із ССЗ поширеність МС сягає 84% [21]. Вони мають високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, а отже, поряд зі зміною способу життя потребують багатокомпонентної медикаментозної корекції [19].

На першому місці стоїть корекція ожиріння (ОЖ) і зниженої фізичної активності. Саме зниження маси тіла й підвищення фізичної активності є ключовими компонентами заходів, спрямованих на усунення всіх метаболічних чинників ризику, а також вкрай потрібними при адекватному контролі рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) [9]. Хоча ХС ЛПНЩ залишається основним «негативним персонажем» атерогенезу і головною ліпідною мішенню терапії, експерименти, які виходять за межі дослідження ЛПНЩ, змушують звернути увагу на інші ліпідні фракції, що здатні підвищувати ризик серцево-судинних ускладнень, зокрема, холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і тригліцериди (ТГ) [27].

Важливою метою лікування МС є корекція складових, що визначають його атерогенний потенціал — артеріальної гіпертензії (АГ) та дисліпопротеїдемії (ДЛП) і яка полягає в адекватному контролі артеріального тиску (АТ) та досягненні цільових рівнів ХС ЛПНЩ, ТГ і ХС ЛПВЩ [9].

На етапі вже сформованого МС вирішальне значення в прогнозі захворювання відіграє АГ, зокрема з нею пов'язані порушення церебрального і ко-

ронарного кровообігу. Механізми прогресування АГ тісно корелюють з розвитком структурно-функціональних змін з боку серця, атеросклеротичних змін у різних відділах судинного русла, метаболічних розладів — ОЖ, ДЛП, інсулінорезистентності (ІР) та ЦД 2 типу [7]. Контроль артеріального тиску (АТ) дає змогу на 51% зменшити кількість основних серцево-судинних подій у пацієнтів з МС [9].

Для корекції АГ при МС використовують інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину II, β -адреноблокатори, антагоністи кальцію, агоністик імідазолінових рецепторів та діуретики вазодилатувальної дії [10]. Препаратами першої лінії для корекції ліпідних порушень при МС виступають статини і фібрати [19].

Сьогодні на фармацевтичному ринку України є достатній асортимент гіпотензивних засобів як вітчизняного, так і іноземного виробництва. Вітчизняні гіполіпідемічні препарати здебільшого представлено статинами, фібратами вітчизняного виробництва в Україні, на жаль, немає.

Ураховуючи потребу в пріоритеті вітчизняних препаратів в лікуванні МС, викликає інтерес вивчення порівняльної клінічної і фармакологічної ефективності лікарських засобів вітчизняного та імпортного виробництва.

Мета роботи — визначити клініко-економічну ефективність гіпотензивної і гіполіпідемічної терапії при МС препаратами вітчизняного виробництва порівняно з імпортними засобами.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У відділенні популяційних досліджень Інституту терапії імені Л.Т. Малої АМН України обстежено 213 хворих (115 (54%) чоловіків та 98 (46%) жінок) віком від 29 до 49 років (середній вік $(41,3 \pm 2,1)$ року) з АГ 1—2 ступенів та середньою тривалістю захворювання $(8,1 \pm 1,9)$ року. У всіх залучених в дослідження осіб АГ тією чи іншою мірою поєдну-

валася з ознаками МС, що відповідали діагностичним критеріям Міжнародної діабетичної федерації (2005) [22]. Усі пацієнти мали абдомінальний тип ОЖ та ДЛП, фенотип якої не завжди відповідав діагностичним критеріям МС. За класифікацією Fredrickson D.S. 125 (58,7%) пацієнтів мали Іа тип ДЛП, 15 (7,0%) хворих — Ів тип і 18 (8,4%) — ІV тип ДЛП. Ізольовану гіпоальфахолестеринемію (ГАХС) виявлено в 11 (5,2%) обстежених. Поєднання ГАХС з Іа типом ДЛП спостерігалось в 9 (4,2%) випадках, із Ів типом ДЛП — в 13 (6,1%) та з ІV типом — у 22 (10,3%).

У 31 (14,5%) обстеженого виявлено порушення толерантності до глюкози, у 19 (8,9%) пацієнтів — ЦД 2 типу на стадії компенсації вуглеводного обміну, що не потребувало приймання глюкозознижувальних засобів.

Критеріями виключення пацієнтів із дослідження були ішемічна хвороба серця (ІХС), захворювання печінки з підвищенням рівнів печінкових трансаміназ більше, ніж удвічі від верхньої межі норми, рівень ТГ, вищий за 4,5 ммоль/л, ЦД 2 типу на стадії суб- і декомпенсації.

Після інформованої згоди пацієнтів рандомізовано на дві групи: І група — (107 (50,2%) пацієнтів) призначено гіпотензивні й гіполіпідемічні засоби вітчизняного виробництва і ІІ група — (106 (49,8%) осіб) лікували імпорними препаратами.

Обидві групи майже не відрізнялися за складом гіпотензивної і гіполіпідемічної терапії, яка передбачала інгібітори ангіотензинперетворювального фермента 5—10 мг/добу, кардіоселективні β -адреноблокатори (бісопролол 5—10 мг/добу, карведілол 12,5—25 мг/добу, метопролол 50—100 мг/добу), діуретик із вазодилатувальною дією індапамід 1,5—2,5 мг/добу і статин (симвастатин, аторвастатин) 10—20 мг/добу. Зміни в лікуванні пацієнтів передбачали додавання до терапії АК дигідроперидинового ряду (амлодипіну 5—10 мг/добу). Оскільки на фармацевтичному ринку України немає агоністів імідазолінових рецепторів та блокаторів рецепторів ангіотензину ІІ вітчизняного виробництва, ці класи антигіпертензивних засобів не використовували для підбору або корекції терапії. Під час обчислення витрат на лікування враховували можливі зміни у вживанні як вітчизняних, так і імпортих препаратів у межах класу але без зміни добової дози.

Пацієнти І групи приймали вітчизняні гіпотензивні препарати виробництва ЗАТ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», фармацевтичних компаній «Фармак», «Здоров'є», «Фарм-старт», корпорації «Артеріум», Торговельного дому «Авант». Для корекції порушень ліпідного обміну цій групі пацієнтів було призначено гіполіпідемічні засоби вітчизняних виробників «Київський вітамінний завод», фармакологічних компаній «Здоров'є», «Дарниця», «Львівтехнофарм».

Хворі ІІ групи вживали антигіпертензивні засоби імпортих компаній Bosnalijek Pharmaceutical, KRKA, Sandoz, ratiopharm, Nycomed, Berlin Chemie, Actavis, Zentiva. Гіполіпідемічними препаратами

для цієї групи хворих були засоби імпортного виробництва фармацевтичних компаній Dr. Reddy's, KRKA, Sandoz, Zentiva, Teva, USV Limited, Pharma International, Ranbaxy, Flamingo, Cadila.

Спостереження за хворими тривало 1 рік із обстеженням до початку лікування і через 6 та 12 міс гіпотензивної та гіполіпідемічної терапії.

До комплексу обстежень увійшли: опитування хворого; фізикальне обстеження з обов'язковим вимірюванням АТ за методом С.М. Короткова; антропометричні вимірювання (визначення об'єму талії); визначення вмісту в сироватці крові глюкози натще і через 120 хв після приймання усередину 75,0 г глюкози глюкозооксидазним методом [11]; визначення рівнів загального холестерину (ЗХС), ТГ, ХС ЛПВЩ ферментативним методом [11] на автоаналізаторі Humagreader (Німеччина) з використанням наборів фірми Human (Німеччина) і подальшим обчисленням вмісту ХС у складі ЛПНЩ за формулою W.T. Friedewald: $\text{ХС ЛПНЩ (ммоль/л)} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,22)$ [25]. Для визначення індивідуального ризику розвитку серцево-судинних ускладнень (інфаркт міокарда, інсульт, раптова смерть) на найближчі 10 років користувалися розробленою шкалою SCORE. За нею низькому ризику відповідала величина, менша як 4%, помірному — 4—5%, високому — 5—8% і дуже високому — понад 8% [26].

За цільові рівні АТ, ліпідів, глюкози крові (з урахуванням відсутності у пацієнтів ІХС та наявності помірного ризику серцево-судинних ускладнень за шкалою SCORE) обрано параметри, рекомендовані Європейським товариством кардіологів (ESC, 2007) для профілактики ССЗ [28]: АТ < 140/90 мм рт. ст., рівні ЗХС < 5,0 ммоль/л, ТГ < 1,7 ммоль/л, ХС ЛПНЩ < 3,0 ммоль/л, концентрація глюкози в крові натще нижче 6,0 ммоль/л.

Для порівняльного оцінювання клініко-економічної ефективності гіпотензивних і гіполіпідемічних засобів вітчизняного та імпортного виробництва у пацієнтів з МС розраховано витрати на одиницю досягненого ефекту від застосованого лікування (коефіцієнт витрати/ефективність) [3]. Також витрати на одиницю корисності застосованої терапії з точки зору пацієнта (коефіцієнт витрати/утилітарність) [3, 29].

Враховували безпосередні витрати на антигіпертензивні та гіполіпідемічні засоби за період лікування і спостереження тривалістю 1 рік. Витрати на лікарські засоби розраховувалися за прайс-листами фірм-виробників, які містили інформацію про зміни цін на препарати.

Критеріями клінічної ефективності лікування вважали:

- відсоток зниження рівнів ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ та підвищення вмісту ХС у складі ЛПВЩ;
- відсоток зниження систолічного і діастолічного артеріального тиску (САТ і ДАТ);
- динаміка показника 10-річного фатального ризику ССЗ за шкалою SCORE.

При обчисленні коефіцієнта витрати/утилітарність урахувався відсоток підвищення якості

життя пацієнтів обох груп за динамікою показника QALY, який відображає тривалість життя, співвіднесена з його якістю (quality adjusted life years — QALY) [8, 29]. Припускається, що один рік життя з абсолютною його якістю має значення показника QALY, який дорівнює 1,0, а один рік життя з нижчою якістю має показник QALY, менший за 1,0 [4]. У фармакоеконічному дослідженні оцінено показники якості життя до і після лікування порівняно зі значенням показника QALY. Показники якості життя, враховані при обчисленні коефіцієнта витрати/утилітарність, наведено в табл. 1.

Оптимальним вважали лікування з мінімальною величиною коефіцієнтів витрати/ефективність і витрати/утилітарність.

Дані дослідження оброблено за допомогою комп'ютерної програми Statistica. Вірогідність відмінностей між показниками, що порівнювалися, оцінювали за t-критерієм Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЄ ОБГОВОРЕННЯ

Фармакоеконічні дослідження набувають значення у зв'язку з проблемами лікування поширених хвороб, які призводять до інвалідизації, втрати працездатності, збільшення витрат на медико-соціальні заходи. Тож зрозуміла актуальність фармакоеконічних досліджень ССЗ, які посідають перше місце в структурі захворюваності й лишаться головною причиною загальної смертності населення [13].

В усьому світі АГ належить до соціально значущих захворювань у зв'язку зі значним її поширенням, високим ризиком розвитку ССЗ та смертністю від них [28].

АГ, як відомо, не є обов'язковим компонентом МС, проте у пацієнтів з есенціальною АГ вияви МС спостерігаються у понад 80% випадків [17]. Активізація симпатичної нервової системи під впливом гіперінсулінемії та підвищеного рівня вільних жирних кислот призводить при МС до порушення добового профілю АТ з недостатнім зниженням його у нічні години [12]. Все це створює умови для розвитку серцево-судинних ускладнень, зокрема і фатальних.

Для запобігання виникненню серцево-судинних ускладнень, ураженню органів-мішеней та поліп-

шенню якості життя потрібно насамперед знижувати АТ. На жаль, як свідчать результати досліджень, контроль АГ залишається в усіх країнах світу ще недостатнім [28].

Ефективна антигіпертензивна терапія дає змогу значно зменшити ризик розвитку ССЗ і смертність від них на 10—30%, що забезпечує і економічну користь, незважаючи на високу вартість лікування. Відомо, що витрати на антигіпертензивні препарати становлять приблизно 30% вартості лікування АГ. Тому принципово важливо, щоб терапія була максимально ефективною в поліпшенні віддаленого прогнозу пацієнтів з АГ [15].

Сучасна практика визначає потребу в застосуванні комбінованої антигіпертензивної терапії. Призначення її дає змогу в 2 рази збільшити кількість пацієнтів із позитивною відповіддю на терапію та підвищити частоту досягнення цільового рівня АТ більше ніж на 70% [28].

За даними Інституту кардіології імені М.Д. Стражеска 33% чоловіків і 29% жінок в Україні мають підвищений АТ, причому суттєве зростання поширеності АГ відбувається в молодому віці — між віковими групами 25—34 та 35—44 років [5]. Значно погіршують клінічний перебіг АГ, збільшуючи частоту серцево-судинних ускладнень, такі метаболічні чинники ризику, як МС та ЦД 2 типу [14].

Щодо контролю АТ, то сьогодні в Україні 81% пацієнтів знають про свою АГ, тільки 50% із них вживають гіпотензивні засоби і лише 19% досягають цільових рівнів АТ [5].

В Україні обсяг продажу засобів, які застосовують при ССЗ (гіпотензивні, гіполіпідемічні та антитромбоцитарні препарати) становить у 2007 році лише 6—7% у загальній структурі продажу лікарських засобів [1].

На жаль, існує думка, що вартість лікування можна знизити, замінивши дорогі засоби дешевими. Однак акцент тільки на вартості є помилковим, оскільки треба враховувати співвідношення вартість/ефективність або коефіцієнт витрати/ефективність.

Як свідчать результати дослідження (табл. 2), призначення пацієнтам із МС гіпотензивних препаратів як вітчизняного, так і імпортного виробництва призводить через рік спостереження до ві-

Таблиця 1. Утилітарні показники якості життя пацієнтів з МС

Показник якості життя	Значення QALY
Немає скарг	1
Рідкісний біль у ділянці серця	0,9
Помірний біль у ділянці серця	0,7
Обмеженість фізичної активності внаслідок періодичних больових епізодів у ділянці серця	0,67
Обмеження фізичної активності внаслідок підвищення АТ	0,8
Головний біль	0,6
Запаморочення	0,5
Перебування на стаціонарному лікуванні	0,33
Тривога, депресія	0,45

рогідного зниження САТ і ДАТ. Перевага імпор-
тних гіпотензивних засобів над вітчизняними у
зниженні САТ становила 5,7 і у зниженні ДАТ —
3,8% (відмінності між групами невіргодні, $P > 0,05$).

Комбінована гіпотензивна терапія вітчизняними
й імпортованими лікарськими засобами, як свідчать
середні показники АТ, давала змогу через рік
досягти обраного в дослідженні цільового рівня
АТ < 140/90 мм рт. ст.

Перевага імпортованих гіпотензивних засобів над
вітчизняними у зниженні показника 10-річного
фатального ризику ССЗ, обчисленого за шкалою
SCORE, була незначною і дорівнювала 0,34%.

Витрати пацієнтів протягом річного лікування на
придбання препаратів імпортованого виробництва бу-
ли більшими ніж на вітчизняні на 3892 грн
(табл. 3). Як свідчать результати аналізу коефіцієн-
та вартість/ефективність, терапія імпортованими гі-
потензивними засобами, незважаючи на відсут-
ність статистично вірогідних переваг над препара-
тами вітчизняного виробництва, є більш еконо-
мічно припустимою (витрати на зниження САТ,
ДАТ, 10-річного фатального ризику ССЗ у разі
застосування імпортованих препаратів були меншими
на 844,2 ($P < 0,05$), 413,6 ($P > 0,05$) і 8689,4 грн
($P < 0,01$) відповідно. Можливо, це пояснюється
відносно більшим зниженням за абсолютною ве-
личиною у відсотках рівнів САТ, ДАТ і показника
фатального ризику ССЗ при застосуванні імпор-
тованих гіпотензивних засобів. Отримані дані узгод-
жуються з відомою точкою зору, що вживання
відносно дорогих лікарських засобів, але з доведе-

ною ефективністю, дає можливість заощадити (і
заробити) кошти у майбутньому: може знизити
ризик передчасної смерті, ускладнень ССЗ, котрі
потребують дуже дорогого лікування, зокрема хі-
рургічного [1].

Таким чином, імпортовані гіпотензивні засоби в
складі комбінованої антигіпертензивної терапії у
пацієнтів з МС не мають вірогідних переваг перед
препаратами вітчизняного виробництва у спро-
можності зниження АТ і величини 10-річного фа-
тального ризику ССЗ, однак із фармакоеконومیч-
ної точки зору антигіпертензивна терапія засоба-
ми імпортованого виробництва є більш економічно
припустимою.

Клінічну ефективність статинів у первинній і
вторинній профілактиці ІХС продемонстровано у
великих дослідженнях, які проводили у США і
країнах Західної Європи (4S, WOSCOPS, CARE,
LIPID, HPS, AFCAPS / TexCAPS). На підставі ре-
зультатів цих досліджень зроблено висновок, що
статици є ефективними і безпечними гіполіпід-
мічними засобами [27].

За даними сучасних досліджень, статици здатні
знижувати вміст ЗХС на 22—40% переважно за
рахунок зменшення концентрації ХС ЛПНЩ на
27—55%. Ці препарати спроможні знизити рівень
ТГ сироватки крові на 10—40% та підвищити вміст
ХС у складі ЛПВЩ у середньому на 6—12% [18].

Економічна ефективність терапії статинами
значною мірою залежить від стратегії лікування.
Стратегія використання статинів для вторинної
профілактики є високоефективною економічно,

Таблиця 2. Динаміка показників ефективності лікування МС препаратами вітчизняного та імпортованого виробництва

Показник	I група (n = 107)				II група (n = 106)			
	До лікування	Після лікування	Δ , %	P	До лікування	Після лікування	Δ , %	P
ЗХС, ммоль/л	6,21 \pm 0,51	4,7 \pm 0,43	-24,3	< 0,05	6,17 \pm 0,59	4,6 \pm 0,48	-25,4	< 0,05
ТГ, ммоль/л	2,39 \pm 0,27	1,78 \pm 0,13	-25,5	< 0,05	2,31 \pm 0,23	1,70 \pm 0,16	-26,4	< 0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,15 \pm 0,41	2,84 \pm 0,38	-31,5	< 0,05	4,12 \pm 0,48	2,72 \pm 0,37	-33,9	< 0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,98 \pm 0,01	1,06 \pm 0,03	+8,2	< 0,05	1,01 \pm 0,03	1,12 \pm 0,04	+10,9	< 0,05
САТ, мм рт. ст.	166,8 \pm 7,7	138,3 \pm 8,9	-17,1	< 0,05	173,4 \pm 9,3	133,8 \pm 11,5	-22,8	< 0,01
ДАТ, мм рт. ст.	103,9 \pm 6,1	83,6 \pm 7,6	-19,5	< 0,05	106,8 \pm 8,9	81,9 \pm 9,1	-23,3	0,05
SCORE, %	4,54 \pm 0,39	3,51 \pm 0,27	-1,03	< 0,05	4,71 \pm 0,45	3,34 \pm 0,37	-1,37	< 0,05

Таблиця 3. Коефіцієнт витрати/ефективність при лікуванні пацієнтів з МС гіпотензивними засобами вітчизняного та імпортованого виробництва

Група хворих	Вартість лікування гіпотензивними засобами	Зміни показників ефективності лікування		
		САТ	ДАТ	SCORE
I (n = 107)	69 420 грн	4059,6 грн	3560,0 грн	62201,9 грн
II (n = 106)	73 312 грн	3215,4* грн	3146,4 грн	53512,5** грн

Примітка. Відмінності між групами вірогідні: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

тоді як первинна профілактика економічно менш ефективна [4]. Слід зазначити, що значна вартість препаратів із групи статинів утруднює їхнє широке застосування навіть у відносно багатих країнах. Розв'язанням цієї проблеми може стати використання статинів із вищою гіполіпідемічною активністю, що дасть змогу знизити середню вартість досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ. Другим напрямком, який допоможе зробити доступною терапію статинами, є використання генеричних препаратів. Статини-генерики коштують дешевше, тому їх можуть вживати багато пацієнтів, для яких оригінальні препарати недоступні [6]. У зв'язку з цим не варто забувати про старі й добре вивчені препарати першої і третьої генерації — симвастатин та аторвастатин. Вони у 4—5 разів дешевші за засоби четвертого покоління, а ефективність і безпечність перевірено часом [27].

За даними багатоцентрових досліджень, симвастатин знижує рівні ЗХС на 28—36%, ТГ — на 15—24%, ХС ЛПНЩ — на 38—47% та підвищує концентрацію ХС ЛПВЩ на 8—14% [16].

Аторвастатин переважає інші статини за гіполіпідемічною активністю. Залежно від добової дози цей препарат може знижувати сироватковий вміст ЗХС крові на 30—46%, ТГ — на 17—46%, ХС ЛПНЩ — на 41—61% та підвищувати рівень антиатерогенного ХС ЛПВЩ на 12—15% [2, 6].

І хоча статини не знижують АТ, вони можуть потенціювати ефект гіпотензивних препаратів. Результати великих досліджень 4S, WOSCOPS, CARE, HPS дають підстави стверджувати про клінічне значення такої спроможності статинів (передусім симвастатину) [20]. Пояснюється потенціуювальний ефект тим, що статини поліпшують ендотеліозалежну вазодилатацію завдяки нормалізації порушеного синтезу азоту оксиду (NO). Ці препарати інактивують природний інгібітор NO-синтази — асиметричний диметиларгінін [30]. Усі ці дані є підставою для використання статинів для покращення серцево-судинного прогнозу в осіб з АГ при гіперхолестеринемії (ГХС) як з додатковими, так і без додаткових чинників ризику серцево-судинних захворювань. Дані доказової медицини свідчать, що статини слід використовувати у пацієнтів з АГ без ІХС і ГХС, але з додатковими до АГ чинниками серцево-судинного ризику для покращення прогнозу. У цьому випадку статини додають до антигіпертензивної терапії (результати дослідження ASCOT-LLA з аторвастатином 10 мг/добу) [31]. Поліпшення прогнозу при АГ без супутньої ІХС, але з ЦД 2 типу без вираженої ГХС продемонстровано в дослідженні CARDS, у якому аторвастатин 10 мг/добу знижував імовірність великих кардіоваскулярних подій (гострий інфаркт міокарда, інсульт) на 37%. Інсульт розвивався на 48% рідкіше у пацієнтів, що вживали аторвастатин, у групі активного лікування спостерігалось також зниження смертності від усіх причин на 27% [24]. Для зниження ризику серцево-судинних подій статини рекомендують при АГ без ІХС із цереброваскулярними інцидентами в анамнезі (інсульт або транзиторна іше-

мічна атака атеросклеротичного генезу) (дослідження SPARCL з аторвастатином 80 мг/добу) [23].

У дослідженні використано генеричні препарати симвастатину і аторвастатину вітчизняних і закордонних виробників. Як свідчать результати (див. табл. 2), за ефективністю зниження показників ліпідного обміну вітчизняні гіполіпідемічні засоби майже не поступалися імпортованим. У пацієнтів обох груп наприкінці річного приймання гіполіпідемічних засобів зниження вмісту ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ та підвищення рівня ХС ЛПВЩ узгоджувалося з результатами багатоцентрових досліджень, в яких використано симвастатин і аторвастатин.

Переваги імпортованих генериків симвастатину і аторвастатину над вітчизняними по відношенню до зниження рівнів ЗХС, ТГ і ХС ЛПНЩ становили відповідно 1,1, 0,9 і 2,4% (відмінності між групами невірогідні; $P > 0,05$). За спроможністю підвищувати вміст ХС у складі ЛПВЩ генерики імпортованого виробництва переважали вітчизняні у середньому на 2,7%; відмінності невірогідні; $P > 0,05$).

Середні концентрації ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ через рік застосування як вітчизняних, так і імпортованих гіполіпідемічних препаратів відповідали обраним у дослідженні цільовим рівням показників. Незважаючи на те, що результати клінічних досліджень дають підставу очікувати від збільшення рівня ХС ЛПВЩ відповідного зниження ступеня ризику ІХС, спеціальний цільовий рівень для ХС ЛПВЩ не визначено [26]. Для ДЛП у рекомендаціях ECS (2007) обрано рівень ХС ЛПВЩ $< 1,0$ ммоль/л для чоловіків і $< 1,2$ ммоль/л — для жінок [28]. Оскільки у дослідженні залучено як чоловіків, так і жінок, то в середньому для характеристики ДЛП у них можна обрати показник ХС ЛПВЩ $< 1,1$ ммоль/л. Через рік після застосування вітчизняних гіполіпідемічних препаратів середній рівень ХС ЛПВЩ залишався $< 1,1$ ммоль/л, тоді як після вживання гіполіпідемічних засобів імпортованого виробництва середній вміст ХС у складі ЛПВЩ незначно перевищував рівень 1,1 ммоль/л (див. табл. 2).

Використання гіполіпідемічних засобів поряд із гіпотензивними сприяло наприкінці річного спостереження вірогідному зниженню в обох групах величини 10-річного фатального ризику ССЗ, обчисленого за шкалою SCORE. Як зазначено вище, не виявлено вірогідної переваги імпортованих препаратів над вітчизняними (різниця у ступені зниження величини ризику — 0,34%; $P > 0,05$).

Фармакоекономічний аналіз корекції ДЛП у пацієнтів з МС вітчизняними і імпортованими генериками симвастатину і аторвастатину (табл. 4) свідчить, що лікування протягом року імпортованими генериками було на 456,0 грн дорожчим порівняно з генериками вітчизняного виробництва. Водночас детальний аналіз коефіцієнта витрати/ефективності свідчить, що попри відносно більшу вартість лікування, вживання імпортованих гіполіпідемічних засобів є не на багато економічно припустимим щодо вітчизняних у зниженні таких показників ліпідного профілю, як ЗХС, ТГ і ХС ЛПНЩ (використання імпортованих генериків симвастатину

Таблиця 4. Коефіцієнт витрати/ефективність в лікуванні пацієнтів з МС гіполіпідемічними препаратами вітчизняного та імпортного виробництва

Група хворих	Вартість лікування гіполіпідемічними засобами	Зміни показників ефективності лікування				
		ЗХС	ТГ	ХС ЛПНЩ	ХС ЛПВЩ	SCORE
I (n = 107)	64 068 грн	2636,5 грн	2512,4 грн	2033,9 грн	7813,2 грн	62201,9 грн
II (n = 106)	64 524 грн	2540,3 грн	2444,1 грн	1903,4 грн	5919,6* грн	47097,8** грн

Примітка. Відмінності між групами вірогідні: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

і аторвастатину було для пацієнтів дешевшим відповідно на 96,2 і 68,3 і 130,5 грн; відмінності невірогідні, $P > 0,05$). Цікаво, що гіполіпідемічна терапія імпортними генериками симвастатину і аторвастатину була економічно виправданою порівняно з вітчизняними аналогами по відношенню до підвищення концентрації в сироватці крові антиатерогенного ХС ЛПВЩ та зниження величини 10-річного фатального ризику ССЗ (витрати пацієнтів II групи у цих випадках були вірогідно меншими відповідно на 1893,6 ($P < 0,05$) і 15104,1 грн ($P < 0,01$)).

І хоча ХС ЛПНЩ залишається головним показником атерогенезу і головною ліпідною мішенню терапії, дослідження, які вийшли за межі ЛПНЩ, змушують звернути увагу на інші ліпідні фракції, спроможні підвищувати кардіоваскулярний ризик, зокрема ХС ЛПВЩ і ТГ [27]. Доцільнішою в пацієнтів з МС або ЦД 2 типу із категорії високого ризику повинна бути терапія, спрямована на корекцію співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ, оскільки відмінною рисою ДЛП, що асоціюється з цими станами, є одночасне порушення метаболізму ЛПВЩ і ТГ [32].

І хоча залучені в дослідження пацієнти з МС за середніми значеннями величини 10-річного фатального ризику ССЗ, обчисленої за шкалою SCORE, відповідали категорії помірному ризику (4–5%), нам було цікаво проаналізувати фармако-економічні аспекти корекції цього ліпідного співвідношення. У разі лікування вітчизняними генериками симвастатину і аторвастатину показник співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ знизився на 31,1% (з $2,44 \pm 0,3$ до $1,68 \pm 0,09$; $P < 0,05$). Корекція ДЛП імпортними генериками симвастатину і аторвастатину супроводжувалася зниженням величини цього співвідношення на 33,6% (з $2,29 \pm 0,27$ до $1,52 \pm 0,08$; $P < 0,01$). Різниця у ступені зниження між імпортними і вітчизняними генериками по відношенню до величини співвідношення ТГ/ХС

ЛПВЩ становила 2,5% (відмінності між групами II і I невірогідні; $P > 0,05$). Аналіз коефіцієнта витрати/ефективність свідчить, що на корекцію співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ пацієнти з МС із категорії помірному ризику в разі вживання вітчизняних генериків симвастатину і аторвастатину витрачають 2060,1 грн за рік, тоді як на імпортні генерики — 1920,3 грн за рік (різниця становить 139,8 грн на рік, відмінності невірогідні; $P > 0,05$).

Отже, як свідчать результати проведеного дослідження, вітчизняні генеричні препарати симвастатину і аторвастатину мають майже однакову ефективність в корекції ДЛП при МС порівняно з такими засобами імпортного виробництва. З фармако-економічної точки зору імпортні генерики симвастатину і аторвастатину доцільніше використовувати пацієнтам з МС із категорії помірному ризику при ГАХС.

Комбінована антигіпертензивна і гіполіпідемічна терапія пацієнтів з МС сприяла позитивним змінам у якості життя, про що свідчила динаміка показника QALY, якому відповідали утилітарні показники якості життя (див. табл. 1). Призначення вітчизняних гіпотензивних і гіполіпідемічних засобів супроводжувалося підвищенням показника QALY на 17,4% (з $0,69 \pm 0,08$ до $0,81 \pm 0,05$; $P < 0,05$). Аналогічно, лікування імпортними антигіпертензивними і ліпідознижувальними препаратами призводило до підвищення величини QALY на 21,1% (з $0,71 \pm 0,04$ до $0,86 \pm 0,06$; $P < 0,05$).

Загальні витрати на зниження АТ і корекцію ДЛП у разі лікування відповідними засобами імпортного виробництва були на 4348 грн більшими порівняно з терапією вітчизняними препаратами (табл. 5). Різниця у підвищенні показника QALY між II і I групами пацієнтів — 3,7% (відмінності невірогідні; $P > 0,05$). Найменш вірогідне ($P < 0,05$) значення коефіцієнта витрати/утилітарність мали саме пацієнти II групи, що свідчить про більш припустиме для них лікування імпортними лікарськи-

Таблиця 5. Коефіцієнт витрати/утилітарність в лікуванні пацієнтів з МС гіпотензивними і гіполіпідемічними лікарськими засобами вітчизняного та імпортного виробництва

Група хворих	Загальні витрати на лікування	Приріст показника QALY	Коефіцієнт витрати/утилітарність
I (n = 107)	133488 грн	+17,4*	7671,7 грн
II (n = 106)	137836 грн	+21,1*	6532,5* грн

Примітка. * Вірогідність відмінностей показників у динаміці річного спостереження за хворими ($P < 0,05$).

ми засобами. Економія коштів на поліпшення якості життя становила 1139,2 грн на рік ($P < 0,05$).

Отже, відповідно до розрахованого коефіцієнта витрати/утилітарність можна зробити висновок, що незважаючи на вищу вартість терапії імпортованими антигіпертензивними і гіполіпідемічними препаратами, цей варіант лікування є більш припустимим з точки зору як пацієнтів у підвищенні якості життя, так і з економічної — вірогідно нижчий коефіцієнт витрати/утилітарність порівняно з пацієнтами, які вживали вітчизняні лікарські засоби з гіпотензивною і гіполіпідемічною дією.

Нині вартість 1 року життя з абсолютною її якістю часто використовують для економічної оцінки ефективності лікування. У США і більшості розвинених країн вважають, що вартість лікування $< 20\,000\ \$ / QALY$ є економічно ефективною, вартість $20\,000—40\,000\ \$ / QALY$ вважається припустимою (саме стільки коштують більшість методів лікування), витрати $40\,000—60\,000\ \$ / QALY$ віднесено до межового рівня, а лікування вартістю $> 60\,000\ \$ / QALY$ вважають дорогим. Економічно неприпустимим є лікування $> 100\,000\ \$ / QALY$ [4]. Показники витратної ефективності на збережений рік життя або рік життя без ускладнень вважаються головними для прийняття рішення про доцільність впровадження нових методів у клінічну практику [15].

Порівнюючи отримані в дослідженні дані із наведеними для США і більшості розвинених країн, можна вважати лікування як вітчизняними, так і імпортованими гіпотензивними і гіполіпідемічними препаратами економічно ефективним навіть у разі неможливості досягти абсолютної якості життя

(показник QALY був меншим 1,0 на тлі приймання препаратів протягом 1 року).

ВИСНОВКИ

Імпортовані гіпотензивні засоби у складі комбінованої антигіпертензивної терапії у пацієнтів з МС не мають вірогідних переваг перед препаратами вітчизняного виробництва щодо здатності знижувати АТ і величину 10-річного фатального ризику ССЗ, однак із фармакологічної точки зору антигіпертензивна терапія засобами імпортованого виробництва є більш економічно припустимою.

Вітчизняні генеричні препарати симвастатину і аторвастатину мають майже однакову ефективність в корекції ДЛП при МС порівняно з такими ж засобами імпортованого виробництва. З позиції фармакоекономіки імпортовані генерики симвастатину і аторвастатину доцільніше використовувати у пацієнтів з МС із категорії помірного ризику при гіпоальфахолестеринемії.

Незважаючи на вищу вартість терапії імпортованими антигіпертензивними і гіполіпідемічними препаратами при МС цей варіант лікування є більш припустимим з точки зору як пацієнтів у підвищенні якості життя, так і з економічної — вірогідно нижчий коефіцієнт витрати/утилітарність порівняно із варіантом терапії вітчизняними лікарськими засобами з гіпотензивною і гіполіпідемічною дією.

Загалом лікування МС як вітчизняними, так і імпортованими гіпотензивними і гіполіпідемічними препаратами порівняно з відомими міжнародними фармакоекономічними показниками можна вважати економічно ефективним навіть, якщо неможливо досягти абсолютної якості життя.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Безюк Н.Н. Фармакотерапія серцево-судинних захворювань в Україні: нереалізовані можливості // Здоров'я України.— 2008.— № 12 (193).— С. 16—17.
2. Бубнова М.Г. Аторвастатин: гиполіпідеміческая активність, плейотропные свойства и эффективность в профилактике атеросклероза и коронарной болезни сердца // Кардиология.— 2004.— № 8.— С. 96—104.
3. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьева А.С., Сура М.В. Клинико-экономический анализ.— М.: Ньюдиамед.— 2004.— 404 с.
4. Гуляревский С.Р., Орлов В.А., Сычева Е.Ю. Экономические стратегии лечения в кардиологии // Медицина неотложных состояний.— 2007.— № 3 (10).— С. 56—65.
5. Горбась И.М., Митченко Е.И., Багрий А.Э. Многофакторная профилактика сердечно-сосудистых осложнений // Здоров'я України.— 2007.— № 22 (179).— С. 12—13.
6. Евсиков Е.М., Телпова Н.В. Фармакоэкономическая эффективность нового генерика аторвастатина у больных с гиперлипидемией // Здоров'я України.— 2006.— № 21 (154).— С. 34.
7. Жарінов О.І. Модифікація ризику серцево-судинних ускладнень у хворих з артеріальною гіпертензією // Thegaria. Укр. мед. вісник.— 2007.— № 6.— С. 53—56.
8. Заліська О.М., Парновський Б.Л. Фармакоекономіка: термінологія, методи і законодавчі вимоги до фармако-

економічного аналізу у провідних країнах світу // Рациональная фармакотерапия.— 2008.— № 1 (06).— С. 40—43.

9. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., Яковенко А.Ю. Проблемы диагностики и ведения больных с метаболическим синдромом // Укр. кардіол. журн.— 2006.— № 4.— С. 98—105.

10. Коваль С.М., Снігурська І.О. Антигіпертензивна терапія при метаболічному синдромі // Нова медицина.— 2004.— № 3 (14).— С. 25—27.

11. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике.— Элиста: Джангар, 1999.— 250 с.

12. Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Патогенетические взаимосвязи артериальной гипертензии и инсулинорезистентности // Рос. кардіол. журн.— 2006.— № 5 (61).— С. 100—103.

13. Коц Я.И., Столбова М.В. Клиническая и фармакоэкономическая эффективность стационарозамещающих технологий в кардиологии // Рос. кардіол. журн.— 2007.— № 4 (66).— С. 6—12.

14. Кулчинская Е.Г., Лизогуб И.В., Волошина О.А. Коррекция факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных артериальной гипертензией // Здоров'я України.— 2007.— № 21/1 (додатковий).— С. 82—83.

15. Леонова М.В., Ерофеева С.Б., Быков А.В., Белоусов Ю.Б. Фармакоэкономический анализ антигіпертензивной терапии: преимущества фиксированных комбинаций // Кардиология.— 2008.— № 1.— С. 43—50.

16. Ломаковский А.Н. Лечение атеросклероза немисливо без статинов, а статины — без симвастатина // Новости медицины и фармации.— 2007.— № 10 (214).— С. 10—11.
17. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Напалков Д.А. Метаболический синдром с точки зрения кардиолога: диагностика, немедикаментозные и медикаментозные методы лечения // Кардиология.— 2002.— № 12.— С. 91—97.
18. Мамегов М.Н. Целесообразность применения фибратов для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений // Кардиология.— 2006.— № 12.— С. 39—47.
19. Мамегов М.Н. Значимость метаболического синдрома в клинической практике: диагностические основы и пути медикаментозной коррекции // Новости медицины и фармации.— 2007.— № 10 (214).— С. 16—17.
20. Стуров Н.В. Статины: наиболее важные аспекты применения // Здоров'я України.— 2008.— № 5 (186).— С. 50—51.
21. Швец Н.И., Бенца Т.М., Фогель Е.А., Пастухова О.А. Тактика лечения метаболического синдрома // Рациональная фармакотерапия.— 2008.— № 1 (06).— С. 60—63.
22. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. The metabolic syndrome — a new worldwide definition // Lancet.— 2005.— Vol. 366.— P. 1059—1062.
23. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A.S. et al. Design and baseline characteristics of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) study // Cerebrovasc. Dis.— 2003.— Vol. 16.— P. 389—395.
24. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicenter randomized placebo-controlled trial // Lancet.— 2004.— Vol. 364.— P. 685—696.
25. Durrington P. Dyslipidaemia // Lancet.— 2003.— Vol. 362.— P. 717—731.
26. European guidelines in cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of eight societies and by invited experts) // Eur. Heart J.— 2003.— Vol. 24, N 17.— P. 1601—1610.
27. Gotto A.M. Развитие концепций дислипидемии, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний // Здоров'я України.— 2007.— № 7 (164).— С. 21—22.
28. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al. Fourth Joint Task Force of European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur. guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // Eur. J. Cardiovasc. Prevent. Rehabilitation.— 2007.— Vol. 14 (suppl. 2).— P. S1—S113.
29. Health care cost, quality and outcomes. ISPOR Terms Book / Ed. M.I. Berger, K. Bingefors, E.C. Hedblom et al.— 2003.— 264 p.
30. Jiang J.L., Wang S.L., Li N.S. et al. The inhibitory effect of simvastatin on the ADMA-induced inflammatory reaction is mediated by MAPK pathways in endothelial cells // Biochem. Cell. Biol.— 2007.— Vol. 85, N 1.— P. 66—77.
31. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial // Lancet.— 2003.— Vol. 361.— P. 1149—1158.
32. Wild S.H., Byrne C.D. Коррекция липидного профиля в снижении кардиоваскулярного риска у пациентов с метаболическим синдромом или сахарным диабетом 2 типа // Практична ангиологія.— 2006.— № 2 (03).— С. 57—60.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГИПОТЕНЗИВНОЙ И ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

В.А. Чернышов, О.В. Мысниченко, Л.В. Богун

Определена клиническая и экономическая эффективность гипотензивной и гиполипидемической терапии при метаболическом синдроме препаратами отечественного производства по сравнению с импортными средствами. Фармакоэкономическая оценка эффективности лечения проводилась с помощью коэффициентов затраты/эффективность и затраты/утилитарность. Как отечественные, так и импортные препараты эффективно снижали АД, уровень липидов в крови и показатели кардиоваскулярного риска у пациентов с метаболическим синдромом. Снижение систолического и диастолического АД к концу годового лечения составляло соответственно 17,1% ($P < 0,05$) против 22,8% ($P < 0,01$) и 19,5% ($P < 0,05$) против 23,3% ($P = 0,05$). Уровень ОХС снизился соответственно на 24,3% ($P < 0,05$) против 25,4% ($P < 0,05$), ТГ — на 25,5% ($P < 0,05$) против 26,4% ($P < 0,05$), уровень ХС ЛПВП достоверно повысился на 8,2% ($P < 0,05$) против 10,9% ($P < 0,05$). Отмечено достоверное снижение величины 10-летнего фатального риска сердечно-сосудистых заболеваний на 1,03% ($P < 0,05$) против 1,37% ($P < 0,05$).

Гипотензивная терапия импортными препаратами по сравнению с отечественными была на 3892 грн дороже, гиполипидемическая терапия — дороже всего лишь на 456 грн за один год лечения. Коэффициент затраты/эффективность в отношении снижения систолического АД, повышения ХС ЛПВП и снижения кардиоваскулярного риска были достоверно ниже при применении импортных лекарственных средств. Коэффициент затраты/утилитарность был также достоверно ниже при терапии импортными препаратами по сравнению с отечественными.

THE PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF HYPOTENSIVE AND HYPOLIPIDEMIC THERAPY IN METABOLIC SYNDROME

V.A. Chernyshov, O.V. Mysnichenko, L.V. Bogune

The work is aimed to define a clinical and economic effectiveness of hypotensive and hypolipidemic therapy in metabolic syndrome (MS) corrected with not imported and imported medications. Cost-effectiveness and cost-utility coefficients were used to assess a pharmacoeconomic effectiveness of the treatment. Not imported as well as imported medications were effective agents in lowering of BP, lipid and CVR in patients with MS. Systolic and diastolic BP had lowered by the end of the treatment by 17.1% ($P < 0.05$) vs 22.8% ($P < 0.01$) and by 19.5% ($P < 0.05$) vs 23.3% ($P = 0.05$) correspondingly. TC level had decreased by 24.3% ($P < 0.05$) vs 25.4% ($P < 0.05$) and blood TG concentration had decreased by 25.5% ($P < 0.05$) vs 26.4% ($P < 0.05$). There was the significant elevation in HDL-C concentration by 8.2% ($P < 0.05$) vs 10.9% ($P < 0.05$). CVR was noted to be decreased by 1.03% ($P < 0.05$) vs 1.37% ($P < 0.05$) correspondingly.

Hypotensive therapy with imported agents compared with not imported ones was more expensive by 3892 Ukrainian hryvnias (UAH) per year of treatment and hypolipidemic therapy was more expensive only by 456 UAH. Cost-effectiveness coefficients related to decrease in systolic BP and CVR as well as in HDL-C elevation were statistically lower in imported agents usage. Cost-utility coefficient was also significantly lower in the case of therapy with imported agents compared with not imported ones.