

Оценка фармакоэкономической эффективности аторвастатина (липримара) при вторичной профилактике ИБС

Ю.Б.Белоусов, Н.А.Грацианский, А.А.Бекетов

В обзоре рассмотрены фармакоэкономические аспекты применения гиполипидемического препарата аторвастатина (Липримар, Pfizer International Inc.). Проведено сравнение липримара и других оригинальных статинов во вторичной профилактике ИБС. Выделены целевые группы, применение липримара в которых даст наибольший эффект. Липримар показывает большую стоимостную эффективность по сравнению с оригинальными статинами, обеспечивая более быструю и надежную коррекцию дислипидемических нарушений у больных с ИБС. Липримар эффективен во вторичной профилактике ИБС, он снижает смертность, частоту острых коронарных событий, оперативных вмешательств и улучшает качество оказываемой медицинской помощи больным с ИБС, приближая ее к современным стандартам.

Методы. Проведен расширенный информационный поиск в биомедицинских базах данных Medline, Embase, RxList, Cochrane Collaboration, «Российская медицина», списках литературы оригинальных обзоров и статей. Производился анализ реферативных данных. Отбирались публикации, содержащие информацию о клинических исследованиях, обзоры о применении гиполипидемических средств. Анализировались сведения, предоставленные производителями лекарственных средств, официальные документы Министерства здравоохранения РФ. При подборе ценовых параметров использованы следующие источники: информационный бюллетень «Медицина (медицинские препараты, оборудование, услуги)» агентства «Мобиле», «Фармацевтический бюллетень», «Тарифы на медицинские услуги, предоставляемые взрослому населению в соответствии с Московской городской программой обязательного медицинского страхования», базы данных компании DATA-VISION, Комитета по статистике РФ. В приведенных расчетах учитывались прямые медицинские затраты на терапию острых коронарных событий, оперативных вмешательств и гиполипидемическую терапию.

Некоторые сведения об эпидемиологии и экономических аспектах ИБС в России. Атеросклероз - одна из основных причин заболеваемости и смертности в промышленно развитых странах, ежегодно отнимает больше жизней, чем все формы рака вместе взятые. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является самым распространенным и серьезным последствием данного заболевания.

Среди всех причин смертности населения в Российской Федерации в 1999 г. (2,14 млн. умерших) болезни системы кровообращения составили 55,4% (1,18 млн.

умерших), в их числе: ишемическая болезнь сердца - 46,9% (556,7 тыс. умерших). Таким образом, в половине случаев причиной смерти в РФ являются болезни системы кровообращения, а в их структуре около половины составляет ИБС (табл. 1) [1].

Смерть в трудоспособном возрасте ведет к потере ВВП за оставшийся период трудоспособности. Смертность населения от ИБС в наиболее трудоспособных возрастных группах составляет: в группе 35-39 лет - 45,7 на 100 тыс. населения, причем среди мужчин она в 6 раз выше, чем у женщин (78,8 и 13,0 соответственно), в группе 40-44 лет при среднем значении 95,1 на 100 тыс. у мужчин она также выше, чем у женщин, в 6 раз (166,3 и 26,9 соответственно), в группе 45-49 лет среднее значение показателя составляет 171,0 на 100 тыс. и выше у мужского населения в 5,7 раз (299,9 и 52,6 соответственно). Средний ВВП по России составляет 1500 долл. в год на душу населения, что приводит к недополученному ВВП в 6 млн. долл. на 100 000 населения [26].

ИБС является причиной более 6% госпитализаций - более 1,4 млн. по данным за 1999г. - и временной потери трудоспособности в 2,3 млн. дней. Часть пациентов имеет ту или иную степень инвалидности. После установления диагноза пациенты должны получать терапию, во время обострения требуют срочной госпитализации и реабилитации. Более 2,2 млн. человек находится под постоянным диспансерным наблюдением. Все это существенно увеличивает нагрузку на Фонды государственного социального и обязательного медицинского страхования. Расходы, связанные с ИБС, ложатся тяжелым бременем на систему здравоохранения, социального обеспечения, пациентов и их родственников.

Таблица 1.

Причины смертности населения Российской Федерации за 1999 г. [1]

	Абсолютное число умерших	Процент к итогу	На 100 000 населения
Все причины	2 144 316	100	1477,1
В том числе: болезни системы кровообращения	1187835	55,4	818,2
Смертность населения РФ от болезней системы кровообращения: результирующие показатели за 1999 г. [1]			
Болезни системы кровообращения	1 187 835	100	818,2
В том числе: острая ревматическая лихорадка, хронические ревматические болезни сердца	8739	0,7	6,0
болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением	27 414	2,3	18,9
Ишемическая болезнь сердца	556 752	46,9	383,5
В том числе:			
острый инфаркт миокарда, повторный инфаркт миокарда	61 471	5,2	42,3
Цереброваскулярные болезни	446 634	37,6	307,7

Факторы риска и подходы к профилактике ИБС. Успешная профилактика ИБС способна изменить структуру расходов на лечение, в частности за счет уменьшения госпитальных расходов, и снизить полную стоимость заболевания.

К основным факторам риска ИБС относят гипертонию, курение, дислипидемию, наличие преждевременной ИБС у родственников первого поколения, сахарный диабет. При наличии нескольких факторов их воздействие синергично. Один из главных факторов риска ИБС - дислипидемия. Как уже хорошо известно, имеется тесная прямая зависимость между уровнем холестерина и ХС ЛПНП (холестерин липопротеинов низкой плотности) в сыворотке крови и смертностью от ИБС [21, 22] (рис. 1).

Устранение гипертонии и курения возможно при помощи медикаментозных средств и изменения образа жизни. Изменение образа жизни занимает важное место и в системе мер, направленных на коррекцию дислипидемии. Однако во вторичной профилактике ос-

Рисунок 1. Зависимость смертности от уровня холестерина [2].

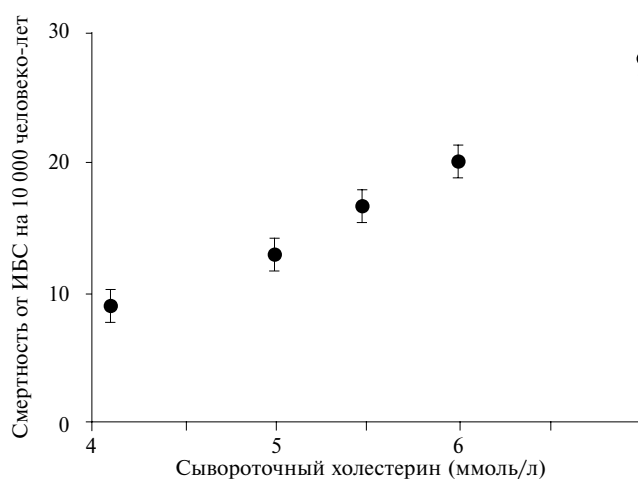


Таблица 2а.

Рекомендации NCEP (III доклад по лечению взрослых) по первичной и вторичной профилактике ИБС [3]

Категория риска	Целевой уровень ХС ЛПНП	Необходимый уровень ЛПНП для начала немедикаментозного лечения	Уровень ЛПНП, подразумевающий начало лекарственной терапии
ИБС или эквиваленты риска ИБС (10-летний риск >20%)	<100 мг/дл***	≥100 мг/дл	≥130 мг/дл (100-129 мг/дл: выбор лекарственных препаратов)*
2+ факторы риска (10-летний риск ≤20%)	<130 мг/дл	≥130 мг/дл	10-летний риск 10% - 20%: ≥130 мг/дл 10-летний риск <10%: ≥160 мг/дл
0 или 1 фактор риска**	<160 мг/дл	≥160 мг/дл	≥190 мг/дл (160-189 мг/дл: выбор ЛПНП-снижающих препаратов)

Примечание:

*Некоторые авторы рекомендуют использовать ЛПНП-снижающие препараты у этой категории, если уровень ЛПНП не может быть снижен менее 100 мг/дл с помощью немедикаментозных методов

**Почти все люди с 0-1 фактором риска имеют 10-летний риск менее 10%, поэтому нет необходимости оценки 10-летнего риска у этой группы пациентов.

*** Приведены величины в мг/дл, т.к. документ разработан в США. В России, также как и в странах Европы концентрацию липидов в крови выражают в ммоль/л (для перевода в ммоль/л следует величину в мг/дл разделить на 38,7 (для холестерина) или на 87,5 (для триглицеридов)).

Таблица 2б.

Рекомендации Европейских обществ по первичной и вторичной профилактике ИБС [29]

Тип профилактики	Целевые уровни	
	Общий ХС	ХС ЛПНП
При ИБС (вторичная профилактика)	< 5,0 ммоль/л (<190 мг/дл)	< 3,0 ммоль/л (<115 мг/дл)
Первичная профилактика		

новную роль играет применение гиполипидемических (липидмодулирующих) средств.

В 1988 г. Национальный институт здоровья США (NIH – National Institute of Health) принял программу Национальную образовательную программу по холестерину (NCEP – National Cholesterol Education Program), в рамках которой была предпринята попытка введения стандартов диагностики и лечения гипер(дис)липидемии. Были предложены рекомендации по контролю холестерина, установлению пороговых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), при которых должно начинаться диетическое или медикаментозное вмешательство, целевых уровней этого показателя, достижение которых должно способствовать снижению риска осложнений имеющейся или будущей ИБС. Эти рекомендации пересматривались в 1993, 1997 и в 2001 гг. В табл. 2а представлены методические рекомендации NCEP АТР III по первичной и вторичной профилактике ИБС при помощи лекарственных препаратов [25]. В 1998 г. аналогичные рекомендации созданы Европейским кардиологическим обществом совместно с рядом других континентальных медицинских обществ.

В РФ еще не достигнут консенсус об уровне ХС ЛПНП, к которому следует стремиться при проведении вторичной и первичной профилактики атеросклеротических заболеваний, поэтому пока в качестве некоторого ориентира целесообразно использовать целевые уровни, предложенные NCEP в 3-м докладе по лечению взрослых (табл. 2а) и Европейскими рекомендациями 1998 г. (табл. 2б).

Статины как основные гиполипидемические средства. В настоящее время наиболее эффективными гиполипидемическими препаратами являются ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы (статины): аторвастатин (ли-

питор, липримар), ловастатин (мевакор), правастатин (липостат), симвастатин (зокор), флувастатин (лескол).

Данные (в основном экспериментального характера), накопленные к настоящему времени, указывают, что статинам свойственны так называемые «нелипидные», или «плеотропные» эффекты, способные оказать положительное влияние на различные звенья патогенеза атеросклероза. Имеются сообщения об улучшении на фоне приема ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы функции эндотелия, уменьшении концентрации противовоспалительных цитокинов и С-реактивного белка, снижении количества макрофагов и секреции ими металлопротеиназ и тканевого фактора, подавлении накопления эфиров холестерина в макрофагах и образования пенистых клеток, влиянии на пролиферацию гладкомышечных клеток (которое оказалось разнонаправленным у разных статинов), влиянии на тромбообразование через снижение активности ингибитора тканевого активатора плазминогена и размера области тромба [4].

Распространенность применения статинов в России.

По данным таможенной статистики за первое полугодие 2001 г. в РФ было ввезено около 83 000 упаковок статинов [28]. Соответственно, по наиболее оптимистичным оценкам, только 14 тыс. человек получают терапию статинами, тогда как только вторичную профилактику статинами должны получать не менее 1 млн. человек.

Сравнительная стоимость терапии статинами. В РФ в 2000 г. наибольшим был объем продаж симвастатина [28]. В США аторвастатин (объемы продаж которого в 2001 г. превысили 2 млрд. долл.) вытеснил симвастатин с позиции лидера продаж в группе статинов [5]. Основная причина этому - впечатляющее действие препарата на уровни липидов крови: аторвастатин не только снижает холестерин, но и липопротеины низкой плотности (ЛПНП) в большей степени, чем любой из разрешенных к применению статинов, но и значительно снижает уровень триглицеридов (ТГ), причем эти эффекты сопровождаются некоторым повышением холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Благодаря высокой гиполипидемической активности аторвастатина при его применении быстрее и у большей доли пациентов, чем при использовании других статинов, достигаются целевые уровни ЛПНП. По

Стоимость терапии и снижения ХС ЛПНП (на процент снижения показателя) [6]

Доза, мг/сут				Уровень снижения			Стоимость 1 года терапии US\$			Стоимость снижения US\$ на 1% снижения ЛПНП в год		
Аторвастатин	Симвастатин	Ловастатин	Всего	ХС ЛПНП	ХС ЛВПН	Триглицериды	Липримар	ЗОКОР	МЕВАКОР	Липримар	ЗОКОР	МЕВАКОР
10	20	-22%	-27%	4-8%	-10-15%		207	327,6		7,66	14,89	10
20	40	-27%	-34%	4-8%	-10-20%	356,4	414	655,2	10,48	12,18	24,27	20
40	80	-32%	-41%	4-8%	-15-25%	712,8	828	1310,4	17,39	20,20	40,95	40
80		-37%	-48%	4-8%	-20-30%	1425,6	1656		29,70	34,50		80
		-42%	-55%	4-8%	-25-35%	2851,2			51,84			

данным некоторых исследований, аторвастатин позволяет достичь необходимого снижения почти в 90% случаев, тогда как этот показатель для симвастатина и ловастатина не превышает 79% [24] (рис. 2). Показано также, что половина пациентов, получающих аторвастатин, достигает целевого уровня ХС ЛПНП к 8-й нед., и более 80% - к 24-й нед. [7,8]. При применении других статинов к 24-й нед. целевой уровень достигается у достоверно меньшего числа пациентов. Есть все основания предполагать, что эти свойства аторвастатина позволяют в более короткие сроки добиться стабилизации атеросклеротической бляшки и, следовательно, снизить риск развития острых коронарных случаев. В настоящее время это предположение проходит проверку в крупных рандомизированных исследованиях.

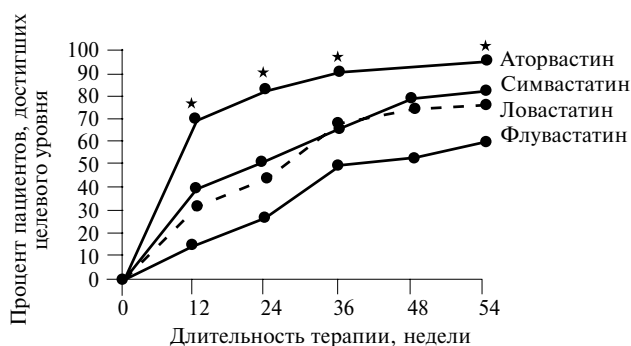
В табл. 3 приведены результаты расчета стоимости снижения уровня ХС ЛПНП в (на один год) оригинальными статинами, зарегистрированными в РФ.

Примерная средняя стоимость достижения целевого уровня снижения у большинства пациентов ниже для аторвастатина (липримар) - 7016 руб. (237,8 долл.), чем для симвастатина (зокор) - 12702 руб. (430,56 долл.).

Таким образом, аторвастатин обладает высокой гиполипидемической активностью, широким спектром действия, быстротой достижения целевой концентрации липидов, а также лучшими ценовыми характеристиками (с точки зрения стоимости снижения уровня холестерина) по сравнению с другими статинами.

Исследования эффективности статинов с клиническими конечными точками. В длительных рандомизиро-

Рисунок 2. Сроки и доля пациентов (в процентах), достигших целевого уровня снижения ХС ЛПНП [7]



ванных, плацебо-контролируемых исследованиях на больших группах пациентов применение статинов сопровождалось достоверным снижением не только смертности от ИБС, снижение частоты внезапной смерти, инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, потребности в операциях аортокоронарного шунтирования (АКШ) и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), но и общей смертности от всех причин (табл. 4).

Эти исследования продемонстрировали близкую эффективность изучавшихся в них статинов при терапии в эквивалентных дозировках. Некоторые отличия в их влиянии на общую и коронарную смертность, частоту инфарктов миокарда объясняются разным исходным риском этих событий, который был наибольшим

Результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований применения статинов в первичной и во вторичной профилактике ИБС [8]

Название исследования	4S	WOSCOPS	CARE	LIPID	AFCAPS/ TexCAPS
Год опубликования	1994	1995	1996	1998	1998
Тип профилактики	Вторичная	Первичная	Вторичная	Вторичная	Первичная
Препарат, суточная доза	Симвастатин 20-40 мг	Правастатин 40мг	Правастатин 40мг	Правастатин 40 мг	Ловастатин 20-40 мг
Длительность исследования, лет	5,4	4,9	5	6,1	5,2
Количество участников	4444	6595	4159	9014	6605
Средний возраст, лет	58,1 (35-70)	55 (45-65)	59 (21-75)	62 (31-75)	58 (45-73)
Исходный уровень общего холестерина (ОХ), ммоль/л	5,5-8,0	4,0-6,0	3,0-4,5	4,0-7,0	4,65-6,82
Исходный уровень ХС ЛПНП, ммоль/л	4,87	4,97	3,6	3,8	3,89
Снижение ОХ, %	25	20	20	18	19,3
Снижение ЛПНП, %	35	26	28	25	25,5
Снижение ТГ, %	10	12	14	11	12,7
Увеличение ЛПВП, %	8	5	5	6	4,8
Снижение коронарных событий, %	34	31	24	24	37
Снижение частоты нефатального инфаркта миокарда, %	33	31	23	-	-
Снижение коронарной смертности, %	42	28	20	24	34
Снижение частоты реваскуляризации, %	37	37	27	20	33
Снижение общей смертности, %	30	22	9	23	-

в 4S. Кроме высокой эффективности в отношении предупреждения осложнений коронарной болезни сердца важным итогом представленных в табл. 4 исследований явилась убедительная демонстрация безопасности применявшихся в них средств.

Сведения о безопасности аторвастатина. Крупные длительные рандомизированные исследования аторвастатина с клиническими конечными точками проводятся в настоящее время. До их окончания при оценке безопасности применения препарата можно опираться на сведения об осложнениях, сообщаемых в различные правительственные агентства, в частности в Администрацию по пищевым продуктам и лекарствам (FDA) США. Как уже было отмечено, аторвастатин (в США его коммерческое название Lipitor) на протяжении нескольких лет - наиболее продаваемое лекарство в этой стране. Соответственно, число людей, подвергнутых его действию, очень велико (представление о нем могут дать сведения, представленные в табл. 5). Сообщений же о серьезных осложнениях было сравнительно немного. Наиболее грозным из осложнений терапии статинами считается возникновение рабдомиолиза. Высокое (сравнительно с другими статинами) число случаев рабдомиолиза при применении одного из препаратов этой группы церивастатина явилось основанием для его отзыва с рынка.

Представление о частоте применения того или иного статина, о количестве людей, подвергнутых «экспозиции» к тому или иному препарату, и о частоте закончившихся смертью случаев рабдомиолиза дают данные, представленные в табл. 5. Видно, что случаи опасного для жизни рабдомиолиза многократно чаще возникали при использовании церивастатина. С другой стороны, частота возникновения этого осложнения среди

принимавших другие статины очень низкой. Следует отметить, что абсолютная частота смертельного рабдомиолиза была невысокой и у принимавших церивастатин, и вполне возможно, что если бы не существовали статины с доказанной эффективностью и лучшим профилем безопасности, такая частота явилась бы только основанием к призывам о большей осторожности и к ужесточению формулировок в разделе противопоказания.

В крупных исследованиях, проведенных в США и странах Западной Европы, доказана клиническая эффективность статинов (правастатина, симвастатина, ловастатина) как во вторичной, так и в первичной профилактике ИБС. В то же время, широкое применение статинов в первичной профилактике представляется экономически нецелесообразным или, по крайней мере, спорным. Эти препараты рекомендуется назначать только людям с сочетанием нескольких факторов риска (см. табл. 2) [3, 29]. Экономическая эффективность длительного применения статинов во вторичной профилактике считается неоспоримой. Однако высокая стоимость препаратов этой группы (при низких целевых уровнях ХС ЛПНП и, соответственно, необходимости применения статинов в довольно высоких дозах) затрудняет их «массовое» использование даже в относительно богатых странах. Если предполагать, что результаты, полученные в исследованиях с симвастатином и правастатином могут быть распространены на другие статины (такая точка зрения многими оспаривается), то наиболее привлекательным становится препарат, обладающий лучшими ценовыми характеристиками. Среди применяемых в РФ оригинальных статинов этим преимуществом обладает аторвастатин. Здесь следу-

Таблица 5.

Известные случаи рабдомиолиза со смертельным исходом и число рецептов, выданных в США с начала применения статинов [27].

Показатель	Ловастатин	Правастатин	Симвастатин	Флувастатин	Аторвастатин	Церивастатин	Всего
Дата разрешения	8/31/87	10/31/91	12/23/91	12/31/93	12/17/96	6/26/97	—
Сообщения о случаях рабдомиолиза со смертельным исходом*	19	3	14	0	6	31	73
Число рецептов, выданных с момента начала продаж	99,197 млн.	81,364 млн.	116,145 млн.	37,392 млн.	140,360 млн.	9,815 млн.	484,273 млн.
Частота сообщений о рабдомиолизе со смертельным исходом (на 1 миллион рецептов)	0,19	0,04	0,12	0	0,04	3,16	0,15

Примечание: * Число случаев сообщения об этих событиях может быть меньше их истинного числа.

ет добавить, что довольно длительный опыт применения этого препарата у огромного числа людей (см. табл. 5) многими рассматривается как свидетельство его безопасности и при отсутствии данных рандомизированных исследований.

Группы больных, у которых применение статинов в РФ может дать наибольший экономический эффект. Объем и структура затрат в системе здравоохранения РФ существенно отличаются от таковых в США и странах Западной Европы. Для РФ характерны: низкая заработная плата в системе здравоохранения, низкая стоимость медицинских услуг, недооцененность койко-дня, высокая удельная стоимость лекарственной терапии, отсутствие необходимых средств для предоставления большинству населения страны медицинских услуг и терапии, соответствующих стандартам лечения развитых стран. С экономическими причинами связана малая распространенность инвазивного лечения атеросклеротических заболеваний (в том числе ИБС).

В то же время, применение активных статинов, в частности аторвастатина, у определенных групп больных может принести не только клинические, но и экономические выгоды. При анализе популяции больных ИБС можно выделить группы пациентов, терапия аторвастатином у которых может оказать определенный экономический эффект. Ниже приводятся данные некоторых исследований, на результатах которых основывается выделение этих групп.

Больные ИБС после перенесенного острого коронарного синдрома. Эффективность применения аторвастатина у этой группы больных изучена в исследовании MIRACL [9] (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering). Его результаты были опубликованы в апреле 2001 г. В это исследование, прошедшее в 122 центрах, вошло 3086 больных от 18 лет и старше. После рандомизации в первые 24–96 ч после возникновения острого коронарного случая (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q) пациенты получали плацебо или аторвастатин в дозе 80 мг/сут в течение 16 нед. Первичными конечными точками были: смерть, нефатальный инфаркт миокарда, остановка сердца с реанимацией, документированная повторная симптоматическая ишемия с необходимостью повторной госпитализации. Средний уровень ХС ЛПНП в группе аторвастатина снизился на 40% — до 72 мг/дл, что существенно ниже целевого значения ХС ЛПНП, рекомендуемого больным ИБС существующими руководствами — 100 мг/дл (2,6 ммоль/л). Такое выраженное снижение не сопровождалось существенным увеличением числа случаев с повышением активности печеночных ферментов или креатинкиназы. Общее количество первичных исходов в группе аторвастатина оказалось достоверно меньше, чем в группе пла-

цебо (14,8 и 17,4%, соответственно, $p=0,048$), преимущественно за счет достоверного снижения риска документированной симптоматической ишемии с необходимостью повторной госпитализации (6,2% в группе аторвастатина и 8,4% в группе плацебо, $p=0,02$). Эти данные прежде всего свидетельствуют о безопасности начала терапии статином, приводящей к выраженному снижению уровней липидов, уже в период госпитализации в связи с развитием острого коронарного синдрома и о способности аторвастатина благоприятно влиять на прогноз непосредственно после обострения ИБС. Однако следует обратить внимание на малую длительность наблюдения в этом исследовании и, соответственно, кратковременность «экспозиции» больных к такому низкому содержанию ЛПНП.

Stenestrand с соавт. [10] изучали связь смертности (по данным регистра инфаркта миокарда в Швеции) в течение года после острого инфаркта миокарда с началом терапии статинами в период госпитализации. В регистр вошли данные о 19 599 пациентах (5528 — получали статины при выписке, 14071 — не получали статины), учитываемой конечной точкой была смерть от любой причины, статины применялись в обычных дозах. Общая смертность в течение года составила 4,2% — в группе статинов, 12,2% — в группе сравнения (относительное снижение при применении статинов — 65%, $p<0,01$). Следует отметить, что существенные отличия в смертности выявлялись уже после 90 дней терапии. Таким образом, согласно данным этого регистра, гиполипидемическая терапия после острого инфаркта миокарда приводит к существенному снижению смертности.

Больные ИБС после инвазивного лечения.

К инвазивным методам терапии ИБС относятся ЧКВ и АКШ, показанные пациентам с выраженными стенозами коронарных артерий, медикаментозная терапия у которых не дает достаточного эффекта: При определении показаний к инвазивному лечению следует учитывать, что 80–90% инфарктов миокарда связано с разрывами бляшек, суживающих просвет коронарной артерии менее чем на 70% [11]. В связи с возникновением стенозов в аорто-коронарных анастомозах во многих случаях возникает потребность в повторных операциях АКШ. Так известно, что в период от 1 до 2,5 лет частота повторных операций варьирует от 5 до 11% [12–14]. Снижение частоты окклюзий шунтов после АКШ сопровождается не только уменьшением частоты острых коронарных событий, но и потребности в дорогостоящих повторных операциях на коронарных артериях, стоимость которых в коммерческих медицинских центрах Москвы может превышать 5000 долл.

Гипотеза о том, что активная гиполипидемическая терапия статином после операций АКШ способна

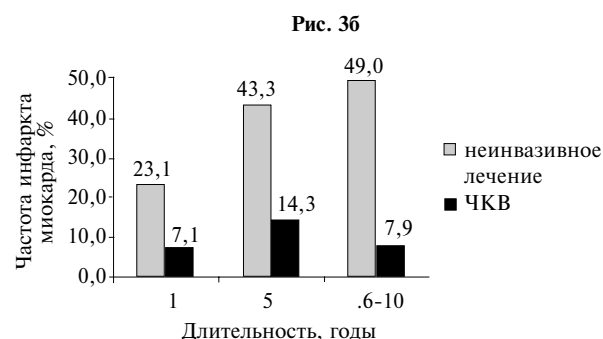
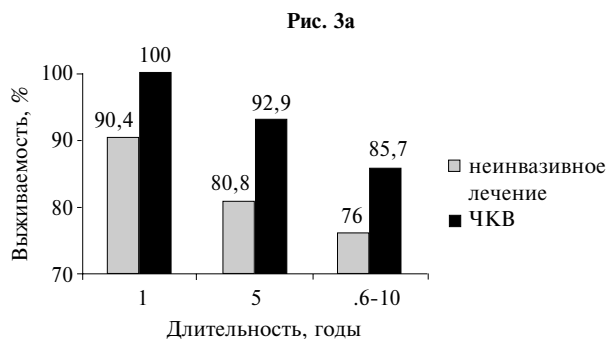
уменьшить частоту возникновения стенозов аортокоронарных анастомозов, а также новых стенозов в коронарных артериях, проверялась в ангиографическом исследовании Post-CABG [15]. В это исследование был включен 1351 пациент, прошедший операцию АКШ. Сравнивались агрессивная и «умеренная» лечебные стратегии. В группе больных, рандомизированных к «агрессивному» лечению, целевым был уровень ХС ЛПНП менее 85 мг/дл, рандомизированных к лечению «умеренной интенсивности» - менее 140 мг/дл. В качестве основного вмешательства был использован ловастатин, при агрессивном лечении в начальной дозе 40 мг/сут (при необходимости доза повышалась до 80 мг/сут и добавлялся холестирамин по 8 г/сут), при лечении умеренной интенсивности - в дозе 2,5, затем 5 мг/сут. В группе «агрессивного» лечения ХС ЛПНП снизился на 60% до среднего значения 93 мг/дл, причем уровень ниже 100 мг/дл был достигнут у 70% больных. В группе лечения умеренной интенсивности ХС ЛПНП снизился на 13% до среднего уровня 136 мг/дл. Средняя разница между группами по ХС ЛПНП превысила 40 мг/дл. Финальная ангиография через 4-5 лет выполнена у 1199 человек. Она показала, что частота шунтов со стенозами составила 0,27 и 0,39 в расчете на одного больного в группах агрессивной и умеренной терапии ловастатином, соответственно. Очевидно, без гиполипидемической терапии частота стенозов шунтов могла быть еще большей.

Как указывалось выше (табл. 2), для проведения агрессивной гиполипидемической терапии, явные преимущества которой были выявлены в Post-CABG, аторвастатин, очевидно, наиболее экономически эффективен среди разрешенных к применению оригинальных статинов. Естественно предполагать, что именно он может оказаться препаратом выбора для пациентов, перенесших операцию АКШ.

Пациенты, которым по клиническим и ангиографическим данным показана, но по разным причинам не может быть выполнена процедура ЧКВ. В то время как у больных, подвергнутых ЧКВ, пятилетняя выживаемость довольно высока (по некоторым данным она составляет 92,2 %), частота инфарктов миокарда за тот же срок около 14 %, у пациентов, находящихся на медикаментозной терапии, выживаемость согласно данным отдельных исследований существенно ниже (около 81%), а частота инфарктов миокарда - выше (до 43%) соответственно [14] (рис. 3). Правда в рандомизированных сравнительных исследованиях столь разительных отличий между группами подвергнутых ангиопластике и леченных преимущественно консервативно не зарегистрировано.

В развитых странах количество ЧКВ и АКШ достигает 200-300 на 100 000 населения [16]. В РФ в расчете на 100 000 населения выполняется 2,69 операций АКШ

Рисунок 3. Выживаемость (а) и частота инфарктов миокарда (б) у пациентов, перенесших ЧКВ и лечившихся консервативно.



и 2,91 ЧКВ [1], что почти в 100 раз меньше. Это связано, в частности, с тем, что в РФ проводятся подобные операции только в 57 центрах (не исключено, что к настоящему времени их число уже увеличилось). Считается, что на 1 млн. населения необходим по меньшей мере один стационар, где проводились бы подобные операции, т.е. для РФ дополнительно необходимо около 100 таких центров.

Невозможность провести своевременное оперативное лечение всем нуждающимся в нем больным ИБС очевидно вносит вклад в снижение продолжительности жизни, увеличивает количество инфарктов миокарда. Строительство и оборудование дополнительных центров, подготовка специалистов потребуют значительных финансовых затрат и могут быть осуществлены за длительный промежуток времени. С другой стороны, проведенные исследования позволяют надеяться, что у больных, которым показано проведение ЧКВ, может оказаться эффективной активная гиполипидемическая терапия аторвастатином.

Одним из косвенных указаний на то, что такая терапия может оказать влияние на течение атеросклеротического процесса в сосудах явились результаты исследования ASAP [17]. В этом исследовании показано, что применение аторвастатина в суточной дозе 80 мг у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в течение двух лет приводила к снижению толщины интимы сонных артерий сосудов. Данная группа пациентов обладает повышенным риском в развитии и прогрессировании атеросклероза и ИБС, поэтому конт-

рольная группа получала стандартное гиполипидемическое лечение, заключавшееся в применении симвастина в суточной дозе 40 мг. У пациентов контрольной группы наблюдалось утолщение интимы сосудов сонных артерий. Так как считается, что атеросклероз - процесс генерализованный, то эти данные очевидно каким-то образом отражают и то, что происходит в коронарных артериях.

Прямым свидетельством того, что активная гиполипидемическая терапия может дать клинический эффект, сопоставимой с эффектом коронарной ангиопластики, являются результаты исследования AVERT [18]. В это исследование включались больные с повышенным ХС ЛПНП (>115 мг/дл или 3,0 ммоль/л) и стенозами в одной или двух коронарных артериях, направленные на ангиопластику. Естественно, это были не самые «тяжелые» кандидаты для этой инвазивной процедуры, так как должен быть оправдан отказ у нее у пациентов, рандомизированных в группу аторвастатина. Поэтому условиями включения были нормальная фракция выброса и способность выполнить 4-минутный тест с физической нагрузкой без ишемии. В группу ангиопластики были рандомизированы 177, в группу аторвастатина (80 мг/сут) - 164 больных. Длительность наблюдения (и лечения аторвастатином) составила 18 мес. В группе ангиопластики многие больные также получали гиполипидемические средства и изменения уровня ХС ЛПНП (-18%) у них были значительными, однако у тех кто получал аторвастатин снижение ХС ЛПНП было гораздо более выраженным (-46%). В группе аторвастатина уровень ЛПНП снизился до 77 мг/дл, тогда как в группе ЧКВ - до 119 мг/дл.

Клинические следствия достигнутого аторвастатином изменения липидного профиля - частота всех «ишемических событий» (фатального и нефатального инфарктов миокарда, внезапной смерти, инсульта, проведенных впервые или повторно операций ЧКВ, операций АКШ, госпитализаций по поводу прогрессирующей стенокардии) в группе аторвастатина было на 36% меньшей, чем в группе ангиопластики и эта разница была высоко достоверной.

В исследовании AVERT аторвастатин использовался в максимальной дозе, обеспечившей выраженное снижение ЛПНП и приведшей к снижению среднего уровня ЛПНП до 77 мг/дл, что существенно ниже целевого уровня рекомендуемого NCEP. Существуют две точки зрения на цели гиполипидемической терапии, ни одна из которых правда не нашла до сих пор подтверждения в клинических исследованиях. Согласно первой, чтобы прекратить прогрессирование стенозирующего процесса в коронарных артериях, важна степень снижения уровня ХС ЛПНП (по расчетам, основанным на результатах нескольких ангиографических исследований не менее чем на 44%), согласно второй, требуется достижение фиксированного абсолютного

целевого уровня ХС ЛПНП [19]. Согласно результатам AVERT у пациентов, получавших аторвастатин, частота острых коронарных событий оказалась меньшей, чем больных, подвергнутых инвазивному лечению, при достижении относительном снижении уровня ХС ЛПНП от исходного на 40%. Вполне вероятно, что такое относительное снижение может быть достигнуто при более низких суточных дозах аторвастатина (особенно при сочетании со строгой гиполипидемической диетой).

Данные AVERT показали, что в группах больных, соответствовавших критериям включения в это исследование, применение аторвастатина дает клинический эффект, сопоставимый с эффектом коронарной ангиопластики. Этот результат может иметь большое практическое значение в случае существенно меньшей стоимости неинвазивного лечения, включавшего аторвастатин. Поэтому так важна фармакоэкономическая сравнительная оценка терапии аторвастатином и применения ангиопластики. Результаты AVERT были положены в основу фармакоэкономического моделирования эффективности применения аторвастатина у пациентов, которым показана, по ангиографическим данным выполняема, но по разным причинам не может быть осуществлена ЧКВ. Стоимость 18 мес. терапии аторвастатином с учетом снижения частоты ИМ, случаев госпитализации по причине прогрессирующей стенокардии, частоты проведенных вмешательств АКШ и ЧКВ составили (на момент выполнения расчета) 65,84 тыс. руб. (2230 долл.), в то время как у пациентов группы сравнения с проведенной ЧКВ и сопутствующей гипохолестеринемической терапией - 78,37 тыс. руб. (2650 долл.). Эти данные свидетельствуют, что применение аторвастатина у указанной группы пациентов является не только клинически, но и экономически оправданным, особенно в условиях существующих реальных возможностей системы здравоохранения в РФ.

Пациенты после проведенной успешно ЧКВ для снижения частоты повторных процедур вследствие возникновения новых стенозов. После проведения ЧКВ отмечается большое число повторных операций ЧКВ или АКШ. Большая часть повторных операций проводится в первый год после вмешательства и составляет, по различным оценкам, от 33 до 45% [18, 20]. Есть основания предполагать, что активная гиполипидемическая терапия, в частности и аторвастатином, будет способствовать некоторому снижению частоты повторных инвазивных вмешательств вследствие образования новых стенозов в ранее непораженных коронарных артериях.

Перспективные направления применения аторвастатина. Имеющиеся предварительные данные о продолжающихся исследованиях аторвастатина позволяют выделить дополнительно следующие группы пациентов, у которых терапия аторвастатином может принести,

кроме клинического, экономический эффект. Это больные с повышенным риском возникновения осложненных ИБС прогрессирования ИБС: сахарным диабетом, множественными факторами риска, семейной гиперхолестеринемией.

В настоящей работе не рассматривалась способность статинов и, в частности аторвастатина (согласно данным MIRACL), снижать частоту возникновения ишемических острых нарушений мозгового кровообращения [23]. Как выяснилось в последнее время, этот эффект является неотъемлемым следствием терапии статинами и он безусловно вносит свой вклад в результирующее преобладание экономической выгоды над действительно высокими затратами на терапию статинами.

Заключение. Накопленные к настоящему времени данные указывают на то, что аторвастатин: обладает высокой гиполипидемической активностью и широким спектром действия на липиды крови. Его применение позволяет добиться стабильной коррекции дислипидемии с достижением целевых уровней ХС ЛПНП у значительной доли больных. Длительное применение аторвастатина у большого числа больных продемонстрировало малое число осложнений, что свидетельствует о благоприятном профиле безопасности

препарата. Стоимость достижения сопоставимого гиполипидемического эффекта при применении аторвастатина ниже, чем при применении других оригинальных статинов. Согласно результатам фармакоэкономического анализа использование аторвастатина может оказаться привлекательным для вторичной профилактики ИБС и способствовать повышению уровня оказываемой медицинской помощи больным ИБС в России.

Abstract

In the review are considered pharmacoeconomic aspects of application hypolipidaemic drug - atorvastatin (Liprimar, Pfizer International Inc.). The comparison of Liprimar with other original statins in secondary preventive management of coronary heart disease (CHD) was carried out. The target groups were allocated. Liprimar application shows the greatest effect on patients in comparison with original statins, and it shows also the large cost of efficiency, providing faster and reliable correction dyslipidaemia of infringements at the patients with CHD. Liprimar is effective in secondary preventive management of CHD, it reduces mortality, frequency of acute coronary heart events, operative interventions and improves quality of rendered medical aid by the patient with CHD, approaching it to the modern standards.

ЛИТЕРАТУРА

1. Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 1998 (1999) г. (статистические материалы). М., 1999 (2000).
2. Neaton J., Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Arch. Intern. Med., 1992, 152, 56-64.
3. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285:2486-97.
4. Доброджигиндзе Л.М., Грацианский Н.А. Статины: достижения и новые перспективы // PMЖ, 2001, т. 9, №18, <http://www.rmj.ru/main.htm/rmj/t9/n18/758.htm>
5. Профиль, №41, от 5.11.2001, с.39 (по материалам Dean Foust et. All. «Business Week»).
6. Майрон Д. Дж. и др. Современные перспективы применения статинов // Международный медицинский журнал», №6,2000, <http://medi.ru/doc/77.htm>
7. Koren M.J. et al. The Cost of Reaching National Cholesterol Education Program (NCEP) Goals in Hypercholesterolaemic Patients. Pharmacoeconomics 1998, Jul, 14 (1): 59-70.
8. Doggrell S.A. Statins in the 21st Century: End of the Simple Story. Expert Opin. Investig. Drugs (2001), 10 (9), 1755-1764.
9. Schwartz G. et al. Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes: The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial., JAMA, April 4, 2001—Vol. 285, No. 13, 1713-1718.
10. Stenestrand U. et al. Early Statin Treatment Following Acute Myocardial Infarction and 1-Year Survival. JAMA, January 24/31, 2001—Vol 285, No. 4 430-436.
11. Falk E. et al. Coronary Plaque Disruption. Circulation 1995; 92:657-671.
12. Фуркало С.Н. Реваскуляризация миокарда – коронарное шунтирование или ангиопластика? // Украинський кардіологічний журнал, 1999, №6, с. 5-11.
13. Editorial, «BARI, CABRI, EAST, Gabi and RITA: coronary angioplasty on trial.», Lancet 1990; 335:1315-16.
14. Кохан Е.П. и др. Нестабильная стенокардия. М., 2000.
15. Campeau L. et al. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The Effect of Aggressive Lowering of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Low-Dose Anticoagulation on Obstructive Changes in Saphenous-Vein Coronary –Artery Bypass Graft.», N. Engl. J. Med., 1997, 336: 153-162.
16. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Здоровье населения Российской Федерации и хирургическое лечение болезней сердца и сосудов в 1998 г. - М.: Изд-во НЦССХ им А.Н. Бакулева РАМН, 1999.
17. Smilde T.J. et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial., THE LANCET Vol 357, February 24, 2001, 577-581.
18. Waters D. Comparison of Aggressive Lipid Lowering with Atorvastatin vs. Revascularization Treatments (AVERT) and Conventional Care for the Reduction of Ischemic Events in Patients with Stable Coronary Artery Disease., Cardiovasc. Rev. Rep. 21 (1):26-31, 2000.
19. Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия – острый коронарный синдром. III. Предупреждение обострений ишемической болезни сердца. Статины и антибиотики // Кардиология, №11, 1997, с. 4-17.
20. Herrera M. et al. Reduction of Rates of Restenosis after Coronary Angioplasty with Simvastatin and Probucol. (Abstract), Rev. Esp. Cardiol., 1999, Oct; 52 (10): 778-784.
21. Lerner D.J.; Kannel W.B. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: A twenty-six year follow-up of the Framingham population. Am Heart J 1986; 111:383-90.
22. Martin M. J. et al. Serum cholesterol, blood pressure and mortality: Implications from a cohort of 361662 men. Lancet 1986; 2:933-36.
23. Hebert P.R., Gaziano J.M. et al. Cholesterol lowering with statin drug, risk of stroke and total mortality. JAMA 1997; 278:313-321.
24. Jones P. et al. Comparative Dose Efficacy Study of Atorvastatin versus Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin and Fluvastatin in Patients With Hypercholesterolemia (The CURVES Study). Am J Card. 1998; V81; Issue 5:582-587
25. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285:2486-97
26. <http://www.government.gov.ru>
27. Staffa J.A., Chang J., Green L., Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. New Eng J Med, Vol. 346: 539-540, No. 7 · Feb. 14, 2002
28. <http://www.d-vizion.ru>
29. Prevention of Coronary Heart Disease in Clinical Practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of the European and other Societies on Coronary Prevention. Eur Heart J 1998; 19:1434-1503.