

Клинико-экономические аспекты применения статинов у больных артериальной гипертонией с нарушениями липидного обмена

Т.Е. Морозова, В.Л. Захарова

ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава,
кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ

Прогноз больных артериальной гипертонией (АГ) в значительной степени определяется наличием дополнительных факторов риска, среди которых большую роль играет дислипидемия (ДЛП). Согласно статистике нарушения липидного обмена встречаются у 40-85% больных АГ [1, 2]. При сочетании АГ и ДЛП риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) увеличивается в 8 раз, а риск внезапной смерти в 10 раз [3]. Исследование MRFIT как одно из наиболее значимых продемонстрировало прямую связь между уровнем холестерина (ХС) и сердечно-сосудистой смертностью у больных АГ. Кроме того, гиперхолестеринемия (ГХС) существенно повышает риск фатального негеморрагического мозгового инсульта [4].

В связи с частым сочетанием АГ и атеросклероза способность гиполипидемических средств оказывать влияние на параметры артериального давления (АД) заслуживает особого внимания. Возможности применения гиполипидемических препаратов из группы статинов с целью одновременной коррекции нарушений липидного обмена и повышенного АД у больных АГ с ДЛП в последние годы широко изучаются многими исследователями. Важность активного назначения статинов при сопутствующих АГ сахарному диабету, ДЛП, мозговых инсультах, осложненных форм ИБС неоспоримо доказана в ряде крупных исследований – HPS, PROSPER, SPARKLE и др. [5].

Важнейшей стратегией современного лечения больных АГ и реальным путем достижения основной цели лечения – снижения сердечно-сосудистого риска, является органопротекция. Накопленные к настоящему времени научные данные убедительно свидетельствуют о том, что органопротекция, и в частности ангиопротекция, является самостоятельной целью лечения больных АГ, а сосудистая стенка рассматривается как

орган-мишень при АГ [6]. Важнейшими средствами восстановления структурной и функциональной целостности крупных и мелких сосудов является не только стойкое снижение систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД, но и восстановление эндотелиальной функции артерий. Именно поэтому способность статинов уменьшать эндотелиальную дисфункцию представляет весьма заманчивую перспективу.

В ранних экспериментальных исследованиях сообщалось о самостоятельной гипотензивной эффективности статинов, особенно при сочетании АГ с высокой гиперхолестеринемией [2, 7]. Однако в ряде рандомизированных клинических исследований с использованием различных статинов их значимый гипотензивный эффект не подтвердился. Так в исследовании ALLHAT значимого гипотензивного эффекта правастатина доказать не удалось [8]. В исследовании UCSD Statin Study назначение симвастатина или правастатина на фоне гипотензивной терапии сопровождалось снижением АД на 2,8 и 2,7 мм рт.ст. в сравнении с плацебо. В исследовании ASCOT-LLA было показано, что аторвастатин на фоне комбинированной гипотензивной терапии дополнительно снижал САД и ДАД на 1,1 и 0,7 мм рт.ст. соответственно [9]. Однако необходимо отметить, что в представленных исследованиях допускалось изменение доз и замена гипотензивных средств при недостаточном снижении АД. Впоследствии *Strazzullo P. и соавт.*, 2007 г., включили в мета-анализ данные о 828 больных из 20 рандомизированных исследований, в которых статины назначались на фоне неизменной гипотензивной терапии. По результатам мета-анализа оказалось, что статины достоверно снизили только САД на 1,9 мм рт.ст., тогда как ДАД снизилось недостоверно на 0,9 мм рт.ст. [10]. Несколько более выраженным оказалось гипотензивное действие

статинов у больных с более высокими уровнями АД – САД снизилось на 4 мм рт.ст., а ДАД – на 1,2 мм рт.ст. Безусловно, при индивидуальном подходе к лечению такое снижение АД оказывает не определяющее значение, но в масштабах популяции даже незначительное действие способствует существенному снижению заболеваемости и смертности среди больных АГ.

Характерной особенностью современного фармацевтического рынка в России является быстрый рост количества как оригинальных препаратов, так и их аналогов, производимых фармацевтическими компаниями под различными торговыми названиями [11]. В связи с этим при проведении фармакотерапии врачу приходится решать проблему выбора препарата, основываясь не только на данных о его клинической эффективности, но и исходить из его реальной стоимости [12, 13]. Однако очень часто учитывается только последний фактор, поскольку кроме торговых названий на препаратах указывается и международное непатентованное название (МНН) их действующего вещества, что позволяет считать их биоэквивалентными. Однако как свидетельствует реальная клиническая практика препараты с различными торговыми названиями, имеющие в своей основе одинаковое действующее вещество, могут существенно отличаться по клинической эффективности [14].

Кроме того, в представлении многих врачей отсутствуют различия в восприятии оригинальных и генерических препаратов [11, 15]. Этому способствует и тот факт, что кроме указания МНН, и те и другие препараты имеют собственные названия, которые являются зарегистрированными торговыми марками. Поэтому для того, чтобы разобраться в том, какой именно препарат является оригинальным, а какой генерическим, необходимо обладать достаточно большим объемом информации. Приведенные выше обстоятельства делают необходимым проведение фармакоэкономических исследований, результаты которых позволят оптимизировать как эффективность проводимой терапии, так и ее стоимость [12].

Целью исследования явилась оценка клинической и экономической эффективности различных статинов у больных АГ высокого риска с нарушениями липидного обмена.

Материал и методы

Под наблюдением находились 65 больных (м – 30, ж – 35, ср. возраст $55,7 \pm 8,6$ лет), страдающих АГ I-II ст. и гиперлипидемией Ia и Ib типов, распределенных в зависимости от использованных препаратов в 3 группы: 1гр. – симвастатина (Зокор®), n=25; 2гр. – аторвастатина (Аторис),

n=20; 3гр. – флувастатина (Лескол®), n=20. По основным демографическим характеристикам, гемодинамическим параметрам и показателям липидного профиля больные указанных групп были сопоставимы.

К началу исследования больные находились на ранее подобранной антигипертензивной терапии, которая была недостаточно эффективной, поскольку не позволила достичь целевых уровней АД у всех пациентов. На протяжении всего периода исследования данная терапия не менялась; при необходимости больным разрешалось использовать короткодействующие гипотензивные препараты. Все статины принимались в дозе 20-40 мг однократно в сутки вечером. Длительность наблюдения составила 12 недель. Для анализа клинической эффективности использовали динамику показателей липидного профиля с определением уровней общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой (ХС ЛНП) и высокой плотности (ХС ЛВП), гемодинамических параметров с определением уровней САД и ДАД и степени сердечно-сосудистого риска (ССР).

При проведении фармакоэкономического анализа терапии статинами рассчитывали коэффициент «стоимость-эффективность», представляющий собой частное от деления цены препарата на критерий эффективности. В нашем исследовании суррогатной точкой оценки эффективности явилось влияние препаратов на уровень липидов плазмы крови.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ для персональных компьютеров Microsoft EXCEL 97 с применением анализа вариационных рядов с характеристикой распределения частот, методов суммарной статистики с применением t-критерия Стьюдента для оценки нулевой гипотезы, статистики Вилкоксона в случае некорректности применения параметрических методов статистики, корреляционного и однофакторного регрессионного анализа с оценкой линейной модели, различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая эффективность. Все использованные в исследовании статины оказывали сравнимо одинаковое гиполлипидемическое действие: через 12 недель лечения отмечено достоверное снижение уровней ОХС, ХС ЛНП и ТГ в 1 гр. на 25,1%, 27,4% и 19,2% ($p < 0,01$); во 2 гр. – на 27,9%, 29,6% и 19,5% ($p < 0,01$) и в 3 гр. – на 20,2%, 25,2% и 18,8% ($p < 0,01$); уровень ХС ЛВП достоверно повысился под влиянием симвастатина на 11,2%, аторвастатина – 7,1%

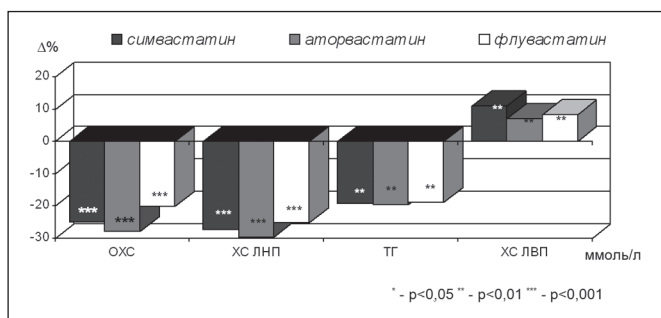


Рис. 1. Динамика основных показателей липидного профиля у больных артериальной гипертензией с нарушениями липидного обмена под влиянием гиполипидемической терапии

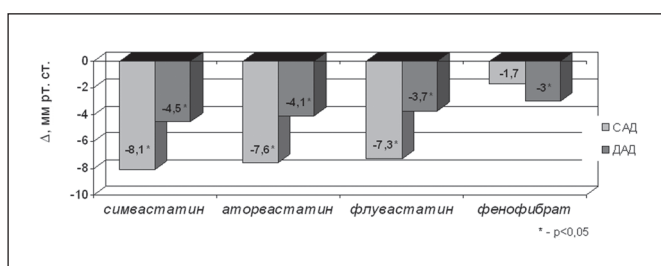


Рис. 2. Динамика артериального давления у больных артериальной гипертензией с нарушениями липидного обмена под влиянием гиполипидемической терапии

и флувастатина – на 8,4% ($p < 0,05$ во всех случаях) (рис.1).

Добавление статинов к проводимой ранее, но недостаточно эффективной, антигипертензивной терапии позволило добиться дополнительного статистически значимого снижения САД и ДАД у всех пациентов. По окончании исследования в 1 гр. отмечено снижение САД/ДАД на 8,1/4,5 мм рт.ст., во 2 гр. – на 7,6/4,1 мм рт.ст. и в 3 гр. – на 7,3/3,7 мм рт.ст. ($p < 0,05$ во всех случаях). Достоверной динамики частоты сердечных сокращений под влиянием терапии ни в одной группе лечения не выявлено (рис.2).

Фармакоэкономическая эффективность. В связи с тем, что в нашем исследовании в качестве гиполипидемических средств были использованы оригинальные препараты из группы статинов – Зокор® (симвастатин) и Лескол® (флувастатин) – и генерический препарат – Аторис (аторвастатин), было выполнено исследование не только по изучению терапевтической эффективности генерического препарата, но и исследование фармакоэкономических аспектов применения указанных гиполипидемических средств.

В табл. 1 представлены результаты 12-ти недельного лечения статинов. Цена фармакотерапии представляла собой произведение среднесуточной дозы препарата на количество дней приема (84 дня) и средней стоимости 1 мг препарата и соста-

вила в среднем для Зокора® 4509 руб., Аториса – 2799 руб. и Лескола® – 2552 руб.

Таблица 1

Влияние средних доз статинов на процент снижения атерогенных и процент повышения антиатерогенных липидов

Препарат	Суточная доза, мг	Δ, %			
		ОХС	ХС ЛНП	ТГ	ХС ЛВП
Зокор®	17,6±4,1	-25,1***	-27,4***	-19,2**	+11,2**
Аторис	17,0±4,9	-27,9***	-29,6***	-19,5**	+7,1**
Лескол®	31,0±5,2	-20,2***	-25,2***	-18,8**	+8,4**

Примечание. ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

В табл. 2 представлены цена 84-дневной фармакотерапии статинов и результаты сравнения терапевтической эффективности статинов и коэффициент «стоимость-эффективность» для ОХС, ХС ЛНП, ТГ и ХС ЛВП.

Таблица 2

Средняя стоимость фармакотерапии и ее отношение к различным показателям липидного спектра, используемым в качестве критериев эффективности (коэффициент «стоимость-эффективность»)

Препарат	Цена 84-дневной терапии, руб.	Коэффициент стоимость/процент снижения			
		ОХС	ХС ЛНП	ТГ	ХС ЛВП
Зокор®	4509	-179,6	-164,6	-234,8	+402,6
Аторис	2799	-100,3	-94,6	-143,5	+394,2
Лескол®	2552	-126,3	-101,3	-135,7	+303,8

Наименьшие значения соотношений «стоимость-эффективность» рассматривались как наилучший показатель фармакоэкономической эффективности. По результатам проведенного исследования использованные статины по разным показателям расположились в порядке убывания их фармакоэкономической эффективности (табл. 3).

Таблица 3

Соотношения коэффициентов фармакоэкономической эффективности (в скобках указаны соотношения коэффициентов)

по ОХС:	Аторис (1) : Лескол® (1,26) : Зокор® (1,79)
по ХС ЛНП:	Аторис (1) : Лескол® (1,07) : Зокор® (1,74)
по ТГ:	Лескол® (1) : Аторис (1,06) : Зокор® (1,73)
по ХС ЛВП:	Лескол® (1) : Аторис (1,3) : Зокор® (1,33)

Приведенные данные свидетельствуют о том, что лидирующие позиции были у Аториса и Лескола®. Использование Аториса оказалось наиболее фармакоэкономически целесообразным, когда в качестве критериев эффективности прово-

димой терапии выбирались снижение уровней ОХС и ХС ЛНП, а Лескола® – снижение уровня ТГ и повышение уровня ХС ЛВП.

Поскольку в условиях реальной клинической практики суточная доза статинов обычно кратна одной таблетке, то кроме приведенного выше анализа соотношения стоимости и эффективности назначения препарата была изучена экономическая составляющая гипопишемической терапии при назначении конкретных лекарственных форм. Для анализа использовались те формы выпуска препаратов, в которых дозы приближались по своему значению к зафиксированной в исследовании средней суточной дозе.

Исходя из реальной средней стоимости упаковки соответствующей лекарственной формы, рассчитывалась стоимость лечения без учета терапевтической эффективности (произведение стоимости одной таблетки препарата и количества дней проводимой терапии). Таким образом, по стоимости 12 недельной терапии препараты расположились следующим образом: Аторис (20 мг) – 2436 руб., Лескол® (40 мг) – 2520 руб., Зокор® (20 мг) – 4140 руб., а коэффициенты соотношения их стоимостей составили соответственно 1 : 1,03 : 1,7.

Обсуждение

Улучшение контроля АД и нормализация липидного профиля у больных АГ высокого риска с нарушениями липидного обмена на фоне добавления к традиционной антигипертензивной терапии статинов привело к количественным и качественным изменениям ССР: количество больных с очень высоким ССР снизилось на 25% при лечении симвастатином, на 34% при лечении аторвастатином и на 32% при лечении флувастатином; в целом более 50% больных перешли в группу низкого и среднего ССР (рис.3).

Наши данные согласуются с результатами, полученными в крупном международном исследовании ASCOT-LLA. Комбинация аторвастатина с амлодипином снизила суммарный риск нефатального инфаркта и смерти от ИБС на 53% больше, чем комбинация амлодипина с плацебо, тогда как ателолол с аторвастатином снизили этот показатель на 16% больше, чем ателолол с плацебо. В любом случае добавление статина к гипотензивной терапии оказывается значительно эффективнее монотерапии антигипертензивными средствами [9].

Полученные результаты выявили различия в фармакоэкономической эффективности гипопишемических препаратов, рассчитанной исходя только из стоимости препаратов и при учете гипопишемической эффективности их применения.

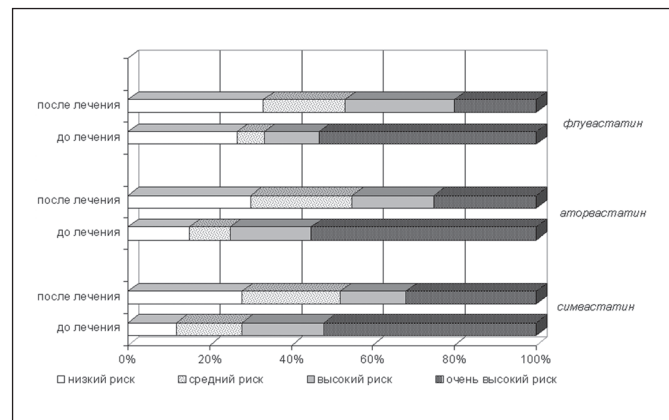


Рис. 3. Динамика степеней абсолютного сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией с нарушениями липидного обмена под влиянием гипопишемической терапии

Таким образом, генерик аторвастатина Аторис обладает гипопишемической активностью, сопоставимой с оригинальным симвастатином (Зокор®) и флувастатином (Лескол®). Однако с фармакоэкономической точки зрения назначение Аториса для коррекции дислипидемии у больных АГ с нарушениями липидного обмена при краткосрочной терапии является наиболее целесообразным. Полученные нами данные не противоречат результатам аналогичных фармакоэкономических исследований [16, 17].

Полученные в нашем исследовании данные показали, что генерик аторвастатина Аторис обладает гипопишемической активностью, сопоставимой с оригинальным симвастатином (Зокор®) и флувастатином (Лескол®). Однако с фармакоэкономической точки зрения назначение Аториса для коррекции дислипидемии у больных АГ с нарушениями липидного обмена при краткосрочной терапии является наиболее целесообразным.

Суммируя вышеизложенное, можно говорить о клинической и фармакоэкономической целесообразности использования гипопишемических средств из класса статинов (симвастатина, аторвастатина и флувастатина) у больных АГ высокого риска с нарушениями липидного обмена. Причем, при умеренных степенях ДЛП фармакоэкономически обоснованным может быть применение не только оригинальных препаратов – Зокора® и Лескола®, но и генерика аторвастатина – Аториса, обладающего сходным с оригинальными препаратами гипопишемическим и антигипертензивным действием.

В середине 2007 г. опубликованы новые Европейские рекомендации по лечению АГ [18]. По сравнению с версией 2003 г. раздел, касающийся гипопишемической терапии, претерпел существенные изменения. Всем больным АГ и другими доказанными сердечно-сосудис-

тыми заболеваниями и/или сахарным диабетом рекомендовано активное назначение статинов с целью снижения ОХС < 4,5 ммоль/л, а уровня ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л. У больных АГ и нормальными уровнями ОХС и ХС ЛНП следует оценить риск сердечно-сосудистых осложнений по другим показателям. Если этот риск превышает 20% в течение ближайших 10 лет, то, несмотря на нормальные уровни липидов, больным следует назначить статины. Указанные условия справедливы и в тех случаях, если риск осложнений $\geq 5\%$. В данном случае целевые уровни ОХС и ХС ЛНП установлены < 5 ммоль/л и < 3 ммоль/л, соответственно.

Заключение

У больных АГ с нарушениями липидного обмена использование гиполипидемических средств из класса статинов (симвастатина, аторвастатина и флувастатина) является оправданным и целесообразным

разным как с клинической, так и с фармакоэкономической точки зрения. Причем, при умеренной степени дислипидемии фармакоэкономические преимущества имеет генерик аторвастатина – Аторис, обладающий сходными с оригинальными препаратами (Зокором® и Лесколом®), гиполипидемическим и антигипертензивным действием.

С учетом Европейских рекомендаций 2007 г. мы вправе ожидать более широкого применения статинов у больных артериальной гипертензией в комбинации с антигипертензивными средствами при умеренном риске сердечно-сосудистых осложнений. Несомненно, преимущество за статинами, доказавшими свою эффективность и пользу в проспективных исследованиях, – симвастатином и аторвастатином. Существенную помощь практикующим врачам окажут более доступные генерики, также доказавшие свою клиническую эффективность, безопасность и фармакоэкономические преимущества в сравнительных исследованиях.

Литература

1. Чазова И.Е. и соавт. Лечение дислипидемий у больных артериальной гипертензией. Терапевтический архив, 2007; 79; №4, с.53-57.
2. Balantyne C. et al. Lipids and CVD management towards a global consensus. Eur Heart J, 2005; 26: 2224-2231.
3. Kannel W. Hypertension as a risk for cardiac events: epidemiologic results of long-term studies. J of Cardiovasc Pharmacol 1993; 21 (suppl. 2); S20S13: S27-S37.
4. Sans S., Kesteloor H., Kromhout D. on behalf of the Task Force. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. Eur Heart J 1997; 18: 1231-1248.
5. Heart Protection Study Collaborative Group MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with Simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. The Lancet 2002; Vol. 360: 7-22.
6. Бойцов С.А. Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертензии. Consilium Medicum, 2006; №3: с.2-9.
7. Недогода С.В. и соавт. Аторвастатин и улучшение эластичности сосудов при артериальной гипертензии. Consilium Medicum, 2007; №1: с.12-15.
8. The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981-2997.
9. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al. ASCOT Investigators. 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; 361: 1149-1158.
10. Strazzullo P., et al. Do statins reduce blood pressure? A meta-analysis of randomized, controlled trials. Hypertension, 2007; 49: 792-798.
11. Леонова Ю.Л. Проблема непатентованных препаратов. РМЖ 2001, т.9, №12, с.524-526.
12. Петров В.И., Недогода С.В., Сабанов А.В. Фармакоэкономические аспекты применения статинов при краткосрочной гиполипидемической терапии. Качественная клиническая практика 2003; 1: 46-51.
13. Подколюзина М.В., Немченко А.С. Фармакоэкономический анализ: проблемы доступности сердечно-сосудистых лекарственных средств. Провизор 2000, №6, с.20-22.
14. Миушко З, Грекова И, Хиженяк Т и др. Изучение потребительских и врачебных предпочтений при выборе химиотерапевтических препаратов. Провизор 2000, №1, с.12-15.
15. Люттов Н.Г. Дженирики на фармацевтическом рынке России. РМЖ 2001, т.9, №24, с.1118-19.
16. Лазебник Л.Б., Кадиская М.И. Сравнение фармакоэкономической эффективности статинов и фибратов при вторичной профилактике ишемической болезни сердца у женщин. Проблемы стандартизации в здравоохранении, 2000; №4, с. 102.
17. Нурмухаметов Р. Сравнение симвастатина и аторвастатина: экономический анализ. РМЖ 2000; т.8; №13-14: с.580-584.
18. Mancia G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2007; 28: 1462-1536.