

Фармакоеконімічні переваги глюкозаміну при остеоартриті

Остеоартрит (ОА) є глобальною проблемою охорони здоров'я через його високу розповсюдженість, яка надалі зростає, вплив на захворюваність і смертність, пов'язані економічні витрати. Сьогодні існують фармакологічні й нефармакологічні методи лікування ОА, їх ефективність щодо зменшення симптомів і покращення якості життя пацієнтів оцінювалася провідними науковими організаціями. Європейське товариство з вивчення клінічних та економічних аспектів остеопорозу й ОА (ESCEO) запропонувало алгоритм ведення ОА, що надає практичні рекомендації з пріоритетним застосуванням тих чи інших методів лікування. У цьому алгоритмі симптоматичні препарати повільної дії при ОА (SYSADOA) рекомендовані як перша лінія фармакотерапії. Втім, деякі міжнародні наукові організації у своїх останніх настановах не рекомендують призначати SYSADOA, зокрема глюкозамін, хондроїтин, діацереїн і неомілювані сполуки авокадо та сої, й не всі погоджуються з високим рівнем даних щодо їх клінічної ефективності.

Для вивчення ефектів SYSADOA дійсно потрібні додаткові дослідження, проте наявні докази свідчать, що глюкозамін і хондроїтин позитивно впливають на симптоми та структурні зміни в суглобах у довгостроковій перспективі. Існує багато різних препаратів глюкозаміну й хондроїтину – як лікарських засобів рецептурної якості, так і дієтичних добавок, і відмінності між цими препаратами є важливою причиною невідповідності рівня рекомендації SYSADOA в різних настановах. Так, наявність терапевтичного ефекту задекларована для всіх препаратів, але лише декілька з них мають доказову базу клінічної ефективності. Наприклад, незалежний метааналіз показав, що зменшення болю при ОА відзначалося лише в дослідженнях із використанням патентованого кристалічного глюкозаміну сульфату (пкГС), натомість інші препарати глюкозаміну не мали такого ефекту. У сучасних умовах обмежених ресурсів і витрат на охорону здоров'я необхідно

ефективно використовувати наявні ресурси та, відповідно, розробляти оптимальні стратегії лікування. Фармакоеконімічний аналіз – це метод порівняння різних стратегій стосовно вартості (вартість лікування, витрати внаслідок хвороби) та наслідків (роки життя з поправкою на його якість – QALY). Оцінка цих показників відіграє важливу роль у ціноутворенні й відшкодуванні вартості лікування, оскільки регуляторні органи, приймаючи рішення в умовах обмежених ресурсів, дедалі більше покладаються на фармакоеконімічні дані. Дотепер було проведено лише одне клінічне дослідження з вивчення співвідношення «витрати/ефективність» глюкозаміну, а саме.pkГС, порівняно з таким парацетамолу та плацебо в лікуванні ОА колінного суглоба. Автори дійшли висновку, що порівняно з парацетамолом і плацебо.pkГС є фармакоеконімічно високоефективним у лікуванні пацієнтів з ОА колінного суглоба. Інша група дослідників використала

фармакоеконімічну модель, яка базувалася на даних п'яти систематичних оглядів і одній клінічній постанові; було встановлено, що

глюкозаміну сульфат має певну клінічну ефективність при ОА колінного суглоба. Втім, автори наголосили на необхідності подальших досліджень, оскільки їх розрахунки могли бути неточними.

У теорії для того, щоб краще оцінити фармакоеконімічну ефективність глюкозаміну, необхідно мати доступ до індивідуальних даних пацієнта. На жаль, оцінка таких даних є практично неможливою через технічні, регуляторні чи суб'єктивні причини. Для подолання цих обмежень ми розробили й валидували метод моделювання індивідуальних оцінок, який ґрунтується на даних опублікованих клінічних досліджень. Використовуючи цей метод, ми виконали фармакоеконімічний аналіз застосування різних препаратів глюкозаміну.

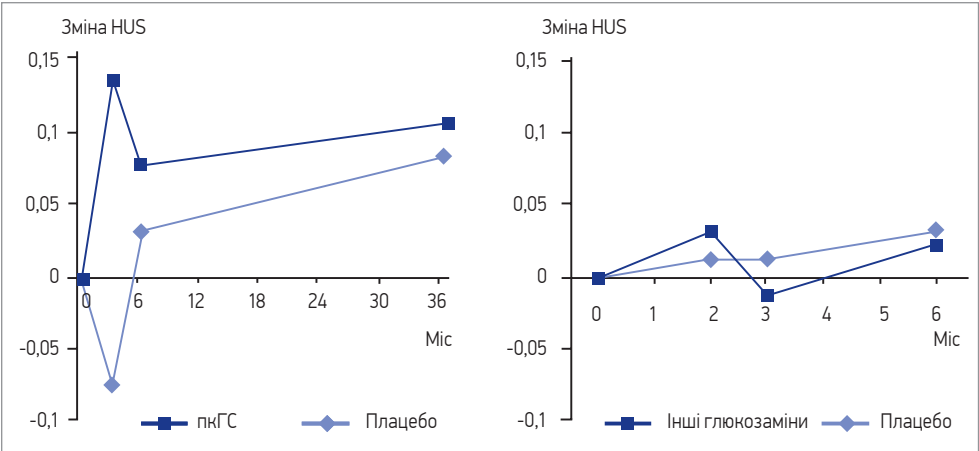


Рис. 1. Динаміка стану здоров'я пацієнтів з ОА в дослідженнях із використанням.pkГС та інших форм глюкозаміну

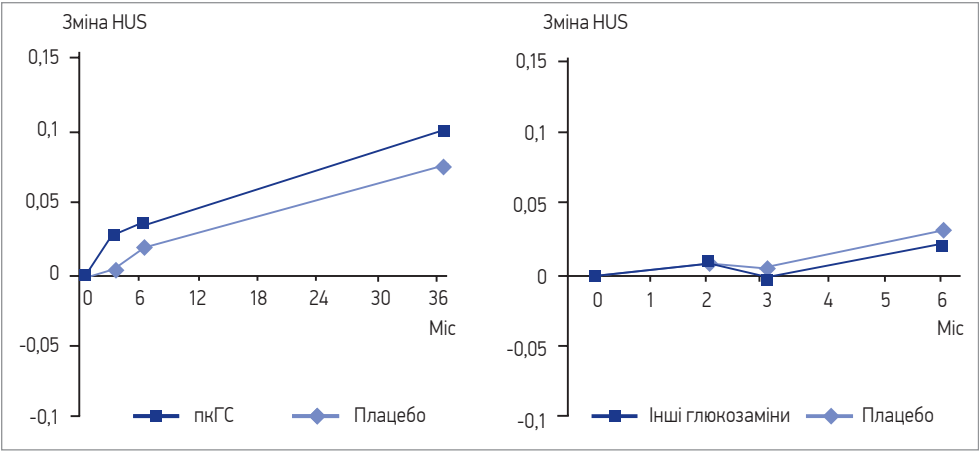


Рис. 2. Динаміка стану здоров'я пацієнтів з ОА в найтриваліших дослідженнях із використанням.pkГС та інших форм глюкозаміну

Таблиця 1. Зміна утилітарної оцінки здоров'я (HUS) у дослідженнях.pkГС й інших форм глюкозаміну в пацієнтів з ОА					
Дослідження	Тип глюкозаміну	N	Тривалість (міс)	Зміна HUS у групі глюкозаміну	Зміна HUS у групі плацебо
Giordano et al., 2009	пкГС	60	3	0,135	-0,0742
Herrero-Beaumont et al., 2007	пкГС	210	6	0,0785	0,0315
Reginster et al., 2001	пкГС	212	36	0,1606	0,1427
Pavelka et al., 2002	пкГС	202	36	0,0487	0,0207
Haupt et al., 1999	Інший глюкозамін	101	2	0,0293	0,0129
McAlindon et al., 2004	Інший глюкозамін	205	3	-0,0465	-0,0339
Frestedt et al., 2008	Інший глюкозамін	35	3	0,1629	0,0613
Chopra et al., 2012	Інший глюкозамін	70	3	0,0016	0,1232
Cibere et al., 2004	Інший глюкозамін	137	6	0,0096	0,0006
Clegg et al., 2006	Інший глюкозамін	630	6	0,0242	0,0383

Таблиця 2. Показники ICER у дослідженнях.pkГС			
	3 міс	6 міс	36 міс
Зміна QALY,.pkГС	0,016875	0,0435625	0,27418931
Зміна QALY, плацебо	-0,009275	-0,0146125	0,12872929
Середня вартість.pkГС	139,83	279,66	1677,96
Середній ICER	5347,2	4807,2	11535,5
Найнижча вартість.pkГС	115,05	230,1	1380,6
Найнижчий ICER	4399,61759	3955,30726	9491,2675
Найвища вартість.pkГС	155,76	311,52	1869,12
Найвищий ICER	5956,40535	5354,87752	12849,716

Таблиця 3. Показники ICER у дослідженнях інших форм глюкозаміну			
	2 міс	3 міс	6 міс
Зміна QALY, інші глюкозаміни	0,002344	0,00303613	0,00423555
Зміна QALY, плацебо	0,001032	0,0020409	0,00752699
Середня вартість іншого глюкозаміну	33	49,5	99
Середній ICER	25,152,4	49,737,4	Плацебо краще
Найнижча вартість іншого глюкозаміну	27	40,5	8
Найнижчий ICER	20,579,2	40,694,2	Плацебо краще
Найвища вартість іншого глюкозаміну	39,6	59,4	118,8
Найвищий ICER	30,182,9	59,684,9	Плацебо краще

Таблиця 4. Показники ICER у дослідженнях.pkГС: аналіз чутливості з огляду на тривалість лікування			
	3 міс	6 міс	36 міс
Зміна QALY,.pkГС	0,00365489	0,01207722	0,19225352
Зміна QALY, плацебо	0,00031524	0,00310523	0,13181955
Середня вартість.pkГС	139,83	279,66	1677,96
Середній ICER	41,869,6	31,170,3	27,765,1
Найнижча вартість.pkГС	115,05	230,1	1380,6
Найнижчий ICER	34,449,7143	25,646,468	22,844,7678
Найвища вартість.pkГС	155,76	311,52	1869,12
Найвищий ICER	46,639,6132	34,721,3721	30,928,301

Таблиця 5. Показники ICER у дослідженнях інших форм глюкозаміну: аналіз чутливості з огляду на тривалість лікування			
	2 міс	3 міс	6 міс
Зміна QALY, інші глюкозаміни	0,0004075	0,00056492	0,00311919
Зміна QALY, плацебо	0,00080951	0,00140589	0,00595049
Середня вартість іншого глюкозаміну	33	59,4	118,8
Середній ICER	Плацебо краще	Плацебо краще	Плацебо краще
Найнижча вартість іншого глюкозаміну	27	40,5	81
Найнижчий ICER	Плацебо краще	Плацебо краще	Плацебо краще
Найвища вартість іншого глюкозаміну	39,6	59,4	118,8
Найвищий ICER	Плацебо краще	Плацебо краще	Плацебо краще

Методи

Для аналізу використали дані 10 клінічних досліджень (у 4 застосовували пкГС, у 6 – інші форми глюкозаміну). Для кожного дослідження виконали моделювання індивідуальних оцінок 20 тис. пацієнтів (по 10 тис. у групах глюкозаміну та плацебо).

Ефективність і фармакоекономічні переваги глюкозаміну визначали за такими показниками:

- утилітарна оцінка здоров'я (health utility score, HUS) – інтегральний показник, розрахований залежно від віку пацієнта, тривалості ОА й тяжкості симптомів ОА за індексом WOMAC. HUS 1,0 відповідає найкращому здоров'ю, HUS 0 – смерті;

- роки життя з поправкою на його якість (quality adjusted life year, QALY) – кількість надбаних у результаті лікування років якісного життя;

- інкрементальний коефіцієнт «витрати/ефективності» (incremental cost/effectiveness ratio, ICER), який характеризує зростання витрат, пов'язане з однією додатковою одиницею корисного ефекту (в цьому випадку – набуттям 1 QALY).

Середня розрахункова вартість лікування становила 0,79 євро/день для пкГС (найнижча й найвища вартість – 0,65 і 0,88 євро відповідно), 0,55 євро/день для інших форм глюкозаміну (найнижча й найвища вартість – 0,45 і 0,66 євро відповідно) та 0 євро/день для плацебо.

Результати

На підставі даних дослідження Herrero-Beaumont і співавт., яке використали для валідації розробленої моделі, середній показник HUS у групі пкГС становив 0,598 до початку лікування та 0,676 наприкінці спостереження, у групі плацебо – 0,602 та 0,651 відповідно. Отже, HUS підвищився на 0,08 у групі пкГС і 0,05 у групі плацебо. Цікаво, що ці значення повністю узгоджуються з раніше опублікованими даними (0,59 і 0,60 до лікування; підвищення на 0,08 і 0,05 після лікування у групах пкГС і плацебо відповідно), тобто застосований метод моделювання надає достовірні результати.

Різниця між групами глюкозаміну та плацебо стосовно зміни HUS після лікування порівняно з вихідним показником наведена в таблиці 1. Як і очікувалося на підставі раніше опублікованих результатів із використанням індексу WOMAC, різниця в зміні HUS на користь глюкозаміну частіше спостерігалася і була більш вираженою в дослідженнях із використанням пкГС порівняно з дослідженнями інших форм глюкозаміну.

Динаміка HUS у дослідженнях із використанням пкГС та інших форм глюкозаміну представлена на рисунку 1. Показник HUS завжди покращувався при лікуванні пкГС, натомість результати для інших форм глюкозаміну відрізнялися значною варіабельністю.

Розрахунок ICER для досліджень пкГС показав, що застосування цього препарату є фармакоекономічно високоефективним порівняно з плацебо незалежно від вартості лікування (табл. 2). Крім того, фармако-економічна ефективність пкГС досягалася вже після 3 міс лікування та зберігалася до 3 років від початку терапії.

Щодо інших форм глюкозаміну, то тільки в одному дослідженні лікування можна вважати фармакоекономічно ефективним через 2 міс, але через 3 міс ефективність цих глюкозамінів втрачалася (табл. 3). До того ж через 6 міс від початку лікування плацебо стало навіть кращим із фармакоекономічного погляду, ніж ці форми глюкозаміну. Жоден із цих результатів істотно не залежав від вартості глюкозаміну.

Щоб перевірити, чи впливає на отримані результати тривалість дослідження, було проведено низку аналізів чутливості (рис. 2; табл. 4, 5). Для пкГС зміна HUS була завжди на користь активного лікування порівняно з плацебо, а показник ICER свідчив про фармакоекономічну ефективність, яка збільшувалася з часом. Інші форми глюкозаміну суттєво не впливали на HUS порівняно з плацебо, а з фармакоекономічного погляду плацебо було навіть ефективнішим у всіх часових проміжках.

Обговорення

У цьому дослідженні ми розробили модель, за допомогою якої можна моделювати індивідуальні дані пацієнтів, користуючись результатами опублікованих клінічних досліджень. Варто наголосити, що більшість фармакоекономічних аналізів потребують саме індивідуальних даних, чого на практиці, на жаль, дуже важко досягти. Розроблений метод дав змогу змодельувати всі дані, потрібні для розрахунку HUS (вік, тривалість ОА, WOMAC), та успішно пройшов валідацію.

Моделювання індивідуальних даних пацієнтів 10 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень дало змогу розрахувати ICER для різних форм глюкозаміну. Результати показали, що тільки застосування пкГС є фармакоекономічно ефективним порівняно з плацебо. Наскільки відомо авторам, дотепер фармакоекономічну ефективність глюкозаміну вивчали лише в одному клінічному дослідженні за допомогою ретроспективного аналізу. Користуючись даними дослідження GUIDE, Scholtissen

і співавт. (2010) встановили, що лікування пкГС є фармакоекономічно ефективним порівняно не тільки з плацебо, а й із парацетамолом. Також варто згадати інше дослідження, в якому оцінювали використання ресурсів охорони здоров'я після застосування пкГС (Bruyere O. et al., 2008). Спостереження протягом 8 років після 3-річного лікування пкГС у рандомізованому контрольованому дослідженні засвідчило, що пацієнти, котрі отримували пкГС, потребують менше симптоматичної терапії та менше інших ресурсів охорони здоров'я, ніж хворі групи плацебо.

У проведеному дослідженні вкотре була підтверджена відмінність в ефективності (клінічній і фармакоекономічній) між різними препаратами глюкозаміну. Зокрема, отримані результати свідчать, що ефективним є тільки пкГС, але не інші препарати глюкозаміну. Це узгоджується з нещодавно отриманими даними метааналізу про те, що зменшення болю й покращення функції суглобів спостерігаються лише при застосуванні пкГС, на відміну від інших форм глюкозаміну

(Eriksen et al., 2014). Дійсно, глюкозамін представлений різними формами, але не всі вони перевірялися стосовно якості, фармакокінетики та біоеквівалентності в людини.

Отже, проведене дослідження з моделюванням індивідуальних даних пацієнтів з ОА підтвердило перевагу пкГС над іншими формами глюкозаміну стосовно клінічної та фармакоекономічної ефективності. Отримані результати заслуговують на подальше вивчення в майбутніх дослідженнях з урахуванням прихильності до лікування, інших пов'язаних з ОА витрат і з безпосереднім визначенням утилітарної оцінки здоров'я.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Bruyere O., Reginster J.Y., Honvo G., Dettelleux J. Cost-effectiveness evaluation of glucosamine for osteoarthritis based on simulation of individual patient data obtained from aggregated data in published studies. *Aging Clin. Exp. Res.* 2019 Feb 12 [Epub ahead of print].

Переклад з англ. Олексій Терещенко



МЕДА

Дона®

Глюкозаміна сульфат

Дона –
патентований кристаллический
глюкозаміна сульфат (пкГС),
стабільное соединение²

Глюкозаміна сульфат
нестабильное
соединение

Глюкозаміна
гидрохлорид³

1500 мг

1500 мг

Пик концентрации в плазме 8,9 мМ

Концентрация в синовиальной жидкости 4,34 мМ

Пик концентрации в плазме 2,7 мМ

Концентрация в синовиальной жидкости нет данных

T_{1/2} 15ч

T_{1/2} 2,5ч

Только пкГС достигает эффективной концентрации и имеет необходимый период полувыведения

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДОНА® (DONA®)

Склад: діюча речовина: 1 саше містить кристалічного глюкозаміну сульфату 1884 мг, еквівалентного 1500 мг глюкозаміну сульфату та натрію хлориду 384 мг; **Лікарська форма.** Порошок для орального розчину. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A X05. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Роттафарм Лтд., Ірландія. Р.П. № UA/0878/01/01 від 03.07.2014

Склад: діюча речовина: 2 мл розчину (ампула А) містить кристалічного глюкозаміну сульфату 502,5 мг; еквівалентного глюкозаміну сульфату 400 мг, та натрію хлориду 102,5 мг; **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A X05. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Біологічні Італія Лабораторія С.р.л. Р.П. №UA/4178/01/01 від 04.12.2015

Для докладної інформації дивись інструкцію для медичного застосування

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПРОФЕСІЙНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ.

Література: 1. Roman-Bias J.A., Castaneda S., Largo R., Herrero-Beaumont G. Glucosamine sulfate for knee osteoarthritis: science and evidence-based use. *Therapy*. 2010; Nov;7(6):591-604. 2. Persiani S., Roda E., Rovati L.C., Locatelli M., Giocovelli G., Roda A. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005 Dec;13(12):1041-9. 3. Jackson C.G., Pias A.H., Sandy J.D., Hua C., Kim-Rolands S., Barnhill J.G., Harris C.L., Clegg D.O. The human pharmacokinetics of oral ingestion of glucosamine and chondroitin sulfate taken separately or in combination. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Mar;18(3):297-302.

Представництво «МЕДА Фармасьютікалз Світселенд ГмбХ» в Україні
01054, м. Київ, вул. О. Гончара, 57-Б, поверх 6. Тел. +380 (044) 482 15 51
www.meda.ua
МЕДА (A Mylan company)