

Tervishoiu toimetised



Terviseinfo
analüüsigrupp

Ranolasiin stabiilse stenokardia ravis

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH23

Tartu Ülikool
2017

Tervishoiu toimetised

Ranolasiin

stabiilse stenokardia ravis

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH23

Tartu Ülikool
2017

Raporti on koostanud:

Liis Rooväli, Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse lektor

Märt Elmet, Tartu Ülikooli Kliinikumi kardioloogia osakonna juhataja

Eno-Martin Lotman, Tartu Ülikooli Kliinikumi arst-resident

Katrin Lutsar, Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi analüütik

Triin Võrno, Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi analüütik

Keeletoimetaja – Piia Taremaa

Kujundus ja küljendus – Margus Evert

Viide raportile:

Rooväli L, Elmet M, Lotman E-M, Lutsar K, Võrno T. Ranolasiin stabiilse stenokardia ravis. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2017.

Ranolasiin stabiilse stenokardia ravis:

ISBN: 9789985410059 (trükis)

ISBN: 9789985410042 (e-versioon; pdf)

Tervisetehnoloogiate hindamise raportite koostamist toetas 2017. aastal
Sotsiaalministeerium

Sisukord

Lühendid ja mõisted	3
Kokkuvõte.....	5
1. Raporti eesmärk ja uurimisülesanded	8
2. Raporti metoodika	9
3. Stabiilne stenokardia	14
3.1. Etioloogia ja riskitegurid	14
3.2. Epidemioloogia	15
3.3. Diagnostika, haiguse kulg ja tüsistused.....	17
4. Stabiilse stenokardia ravi.....	20
4.1. Ravistrateegiad ja eesmärgid	20
4.2. Ravijuhendid.....	21
4.3. Farmakoloogiline ravi esimese valikuna	22
4.4. Farmakoloogiline ravi teise valikuna.....	23
5. Stenokardia teise valiku ravimite efektiivsus ja ohutus	28
5.1. Ranolasiin.....	28
5.2. Ivabradiin.....	35
5.3. Trimetasidiin.....	37
5.4. Pikatoimelised nitraadid	38
5.5. Ranolasiini, ivabradiini, trimetasidiini ja pikatoimeliste nitraatide efektiivsuse ja ohutuse võrdlus	39
5.6. Kokkuvõte stenokardia teise valiku ravimite efektiivsusest ja ohutusest.....	41
6. Stenokardiaravimite kulutõhusus.....	43
6.1. Ranolasiini kulutõhusus	43
6.2. Trimetasidiini kulutõhusus	47
6.3. Kokkuvõte stenokardiaravimite kulutõhususe uuringutest.....	47
7. Stenokardiaravi Eestis	49
7.1. Stenokardiapatsientide kirjeldus.....	49
7.2. Stenokardiapatsientide ravi	49
7.3. Stenokardiapatsientide ravikulud	61
7.4. Kokkuvõte stenokardiapatsientide ravist Eestis	64
8. Ranolasiini kulutõhususe arvutamise metoodika	66
8.1. Kulutõhususe hindamise eesmärgid	66
8.2. Mudeli kirjeldus	66
8.3. Mudeli sisendid ja eeldused	68

9. Kulutõhususe modelleerimise tulemused	73
9.1. Baasstsenaarium	73
9.2. Tundlikkuse analüüs	74
9.3. Ranolasiini, ivabradiini, trimetasidiini ja pikatoimeliste nitraatide kulude võrdlus	77
9.4. Kokkuvõte kulutõhususe modelleerimise tulemustest	79
10. Eelarve mõju analüüs	81
10.1. Analüüsi eeldused ja ülesehitus.....	81
10.2. Eesti Haigekassa kulude prognoos aastateks 2018–2022.....	85
10.3. Kokkuvõte eelarve mõju analüüsi tulemustest.....	85
11. Järeldused ja soovitused	87
Kasutatud kirjandus.....	90
Lisa 1. Lähteülesanne.....	97
Lisa 2. Ranolasiini randomiseeritud uuringute kirjeldus	100
Lisa 3. Stenokardia teise valiku ravimite efektiivsuse ülevaated.....	103
Lisa 4. Ranolasiini kulutõhususe uuringute kirjeldus	113
Lisa 5. Ravimikasutuse ja ravijärgimuse hindamine	115
Lisa 6. Markovi mudel (joonis programmist TreeAge Pro 2017)	116
Lisa 7. Markovi mudelis kasutatud sisendid.....	117
Summary.....	119

Lühendid ja mõisted

AKE inhibiitor	– angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor
AKŠ	– ingl <i>coronary artery bypass grafting</i> (CABG); aortokoronaarne šunteerimine
AT	– atenolool
BB	– beetablokaator
CCS	– Kanada südameselts (Canadian Cardiovascular Society)
CI	– ingl <i>confidence interval</i> ; usaldusvahemik
DRG	– ingl <i>diagnosis related groups</i> ; diagnoosipõhised kompleksteenused
EHK	– Eesti Haigekassa
EKG	– elektrokardiogramm
EQ-5D	– EuroQoLi elukvaliteedi mõõdik
EuroQoL	– Euroopa elukvaliteedi (European Quality of Life) standardiseeritud mõõtmisinstrumentide raamistik
HbA1c	– glükohemoglobiin
HR	– ingl <i>hazard ratio</i> ; riskitiheduste suhe
ICER	– ingl <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> ; täiendkulu tõhususe määr; suhtarv, mis näitab tervisetehnoloogia rakendamise täiendavat kulu ühe tulemi ühiku kohta võrreldes alternatiivse tervisetehnoloogiaga (nt kulu QALY või ära hoitud infektsiooni kohta). Uue tervisetehnoloogia ja alternatiivse tervisetehnoloogia kulu vahe jagatud tulemite vahega
Indeksaasta	– aastane periood alates indekskuupäevast
KKB	– kaltsiumikanali blokaator
KSP	– krooniline südamepuudulikkus
MD	– ingl <i>mean difference</i> ; keskmiste vahe
MI	– müokardi infarkt
NSTEMI	– ST-segmendi elevatsioonita müokardi infarkt
NYHA klassifikatsioon	– New Yorki südameseltsi (New York Heart Association) südamepuudulikkuse klassifikatsioon
OR	– ingl <i>odds ratio</i> ; šansside suhe
PL	– platseebo
PTKA	– ingl <i>coronary angioplasty</i> ; perkutaanne transluminaalne koronaarangioplastika
RAN	– ranolasiin

RR	– ingl <i>relative risk</i> ; suhteline risk
QALY	– ingl <i>quality adjusted life year</i> ; kvaliteetne eluaasta; tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii inimese eluaastad kui ka nende aastate jooksul kogetud elukvaliteedi. Aastast elukvaliteeti hinnatakse skaalal 0–1, kus 1 vastab optimaalsele tervisele ning 0 surmale
QT	– EKG element, aeg QRS-kompleksi algusest T-laine lõpuni, vatsakeste elektriline süstol
QTc	– ingl <i>corrected QT (interval)</i> ; korrigeeritud QT (aeg)
SAQ	– stenokardia küsimustik (Seattle Angina Questionnaire)
SAQAF	– stenokardia esinemissageduse küsimustik (Seattle Angina Questionnaire Angina Frequency)
SD	– ingl <i>standard deviation</i> ; standardhälve
SIT	– stabiilne südame isheemiatõbi
SR	– standardravi
ST-depressioon	– EKG näitaja, mis kajastab isheemilisi muutusi südames
TTH	– ingl <i>health technology assessment, HTA</i> ; tervisetehnoloogiate hindamine; protsess, mis võtab süstemaatilisel, läbipaistaval, erapooletul ja üldistaval viisil kokku teabe tervisetehnoloogia kasutamisega seotud meditsiiniliste, sotsiaalsete, majanduslike ja eetiliste küsimuste kohta, pakkumaks teavet ohutu ja tõhusa tervishoiupoliitika väljatöötamiseks
VVVF	– ingl <i>left ventricular ejection fraction</i> ; vasaku vatsakese väljutusfraktsioon
WMD	– ingl <i>weighted mean difference</i> ; kaalutud keskmiste vahe
WTP	– ingl <i>willingness to pay</i> ; maksevalmidus

Kokkuvõte

Stabiilne stenokardia on krooniline meditsiiniline seisund, mis on peamisi südame isheemiatõve avaldumisvorme. Stenokardia avaldub äkilise valuna rinnakus, mida põhjustab see, et süda ei saa piisavalt hapnikku. Valu vallandub kehalisel või emotsionaalsel pingutusel ja kaob rahulikus olekus või lühitoimeliste nitraatide abil 5–10 minuti jooksul.

Siinse raporti eesmärk on kirjeldada teaduskirjanduse põhjal ranolasiini efektiivsust ja kulutõhusust, analüüsida stabiilse stenokardia standardravile lisatud ranolasiini kasutust ja kulutõhusust Eestis ning hinnata ranolasiini eelarvemõju Eesti Haigekassale.

Ravijuhendites soovitatakse stabiilse stenokardia pikaajaliseks sümptomite kontrolliks esimese valiku ravimitena kasutada beetablokaatoreid ja/või kaltsiumikanali blokaatoreid. Teise valiku ravimitena soovitatakse ravile lisada pikatoimeline nitraat, ivabradiin või ranolasiin vastavalt südame löögisagedusele, vererõhule ja ravimitaluvusele. Madalama tõenduse kvaliteedi tasemega soovitusena pakutakse teise valiku ravimina trimetasidiini kasutamist.

Teaduskirjanduse andmetel parandavad stabiilse stenokardia standardravile lisatud ranolasiin, ivabradiin, trimetasidiin ja pikatoimelised nitraadid koormustaluvust ja leevendavad subjektiivseid kaebusi. Selgeid tõendeid selle kohta, et ravimite vahel on erinevused efektiivsuses või ohutuses, ei ole publitseeritud. Kardiovaskulaarsele prognoosile nendel ravimitel tõestatud parandavat toimet ei ole. Kõigis kliinilistes uuringutes on patsiente jälgitud kuni 2 a, mistõttu ei saa nende tulemuste alusel prognoosida pikaajalisi raviefekte. Enamik uuritavatest on olnud mehed.

Ranolasiini on uuringutes kasutatud enamasti üledoosis (1000 mg kaks korda päevas), kuid ravimi registreeritud suurim doos on 750 mg kaks korda päevas. Enamikku uuringuid on rahastanud ravimifirma. Süstemaatiliste ülevaadete ja meta-analüüside tulemustena on leitud, et standardravile lisatud ranolasiin suurendab stabiilse stenokardia puhul platseeboga võrreldes koormustaluvust 32–38 s võrra, parandab elukvaliteeti, vähendab stenokardiahoogude arvu nädalas 0,7 hoo (ca 12–21%) võrra ja kahandab nitroglütseriini vajadust nädalas 0,5 korra (ca 16–37%) võrra. Ivabradiini on uuringutes kasutatud tihti üledoosis (10 mg kaks korda päevas), kuid suurim registreeritud doos on 7,5 mg kaks korda päevas. Meta-analüüsid on näidanud, et standardravile lisatud ivabradiin parandab stabiilse stenokardiaga patsientide koormustaluvust. Platseeboga võrreldes pikeneb stenokardia vallandumise aeg koormustestil 19,4–23 s võrra ning koorumustesti aeg

pikeneb vähemalt 3-kuise ravi korral 15,3 s võrra. Kliinilised uuringud on näidanud, et ivabradiinikasutajatel väheneb stenokardiahoogude esinemine nädalas 1,2–2,0 hoo võrra ja lühitoimelise nitraadi kasutus 1,9–2,9 korra võrra nädalas. Trimetasidiin vähendab stabiilse stenokardia puhul platseeboga võrreldes stenokardiahooge 1,0–1,4 hoo võrra nädalas ja nitroglütseriini kasutamist 1,0–1,5 korra võrra nädalas ning parandab koormustaluvust.

Ranolasiini kulutõhususe uuringutes varieerub ICER 4620 eurost 32 682 USA dollarini lisandunud QALY kohta. Ranolasiini ravimikulu on olnud olulisim tunnus, mis ICERit mõjutab.

Raportis hinnatakse stenokardiapatsientide ravimikasutust ja ravijärgimust ning raviga seotud kulusid kolmes patsientide alarühmas. Analüüsi aluseks on Eesti Haigekassa andmed perioodist 01.01.2013–30.09.2016. Patsientide keskmine vanus varieerub vahemikus 70,5–71,2 aastat, meeste osakaal on 40,0–50,0%. Stenokardiapatsiendid kasutavad Eesti Haigekassa andmete järgi enim esmavaliku ravimeid (84,5–89,6%), sealjuures kasutatakse sagedamini beetablokaatoreid (75,4–84,3%) kui kaltsiumikanali blokaatoreid (35,4–42,1%). Kõige rohkem kasutatakse esmavalikuravimeid koos teise valiku ravimitega (60,9–89,4%), harvemini kasutatakse kas ainult esmavaliku ravimeid (28,8%) või ainult teise valiku ravimeid (10,4–15,5%). Teise valiku ravimitest kasutatakse sagedamini pikatoimelisi nitraate (55,3–66,3%) ja trimetasidiini (19,9–57,3%). Esmavaliku ravimite ravijärgimus on parem (66,0–84,2% kasutajatest kasutas vähemalt 60%-l päevadest) kui teise valiku ravimite ravijärgimus (24,2–50,0%). Stenokardiapatsientide keskmine aastane ravikulu on kõigis ravimikasutajate rühmades olnud üle 2000 euro inimese kohta, välja arvatud trimetasidiinirühm, kus keskmine kulu on 1277 eurot. Ranolasiini järjepidevalt kasutatavatel patsientidel on raviarvetega seotud kulu väiksem kui neil, kes ei kasuta ranolasiini järjepidevalt. Seevastu on ranolasiini järjepidevalt kasutavate inimeste keskmine ravimikulu suurem.

Raportis esitatud analüüs näitab, et ranolasiini lisamine standardravile võimaldab ära hoida ~45 haiglaravi juhtu 1000 inimese kohta aastas. Stenokardiahaige standardravi keskmine aastane kulu on 2380 eurot. Ranolasiini lisamisel standardravile suureneb aastane kogukulu 317 euro võrra. Ranolasiin võimaldab võita elukvaliteedis 0,037 QALYt. Ranolasiini ja standardravi kooskasutamise ICER võrreldes vaid standardravi kasutamisega on 8543 eurot lisanduva QALY kohta. Tundlikkuse analüüsi stsenaariumite järgi jääb ICER vahemikku 2422 – 21 833 eurot lisanduva QALY kohta. Enim mõjutavad mudelis kulutõhususe hinnangut ranolasiini kasutamine topeltannuses ja ranolasiini hind.

Ranolasiini lisamisel standardravile saavutatakse võit elukvaliteedis võrdlemisi väikeste kuludega. Samas on Eestis kasutusel mitmeid ranolasiiniga võrreldava efektiivsusega toimeaineid, mille korral on ravi maksumus ranolasiiniravist märkimisväärselt väiksem.

Ranolasiini soodusravimite loetellu lisamisega kasvaks Eesti Haigekassa kogukulu aastaks 2022 aastaga sõltuvalt stsenaariumist 377 789 – 1 106 859 euro võrra.

1. Raporti eesmärk ja uurimisülesanded

Raporti eesmärk on kirjeldada teaduskirjanduse põhjal ranolasiini efektiivsust ja kulutõhusust, analüüsida ranolasiini sisaldavate stabiilse stenokardia raviskeemide kasutust ja kulutõhusust Eestis ning hinnata ranolasiini eelarvemõju Eestis.

Analüüsi sihtrühm on stabiilse stenokardiaga patsiendid, keda ei saa ravida müokardi revaskularisatsiooniga, kuna see on vastunäidustatud või ei leevenda sümptomeid, samuti patsiendid, kellele esmavaliku ravimid (beetablokaatorid ja kaltsiumikanali blokaatorid) on vastunäidustatud või kelle raviks on need ebaefektiivsed.

Raporti uurimisülesanded on järgmised:

1. Anda teaduskirjanduse põhjal ülevaade ranolasiini sisaldavate raviskeemide kliinilisest efektiivsusest stenokardia sümptomite leevendamisel ja patsientide elukvaliteedi parandamisel võrreldes standardraviga; võrrelda ranolasiini kliinilist efektiivsust pikatoimeliste nitraatide, trimetasidiini ja ivabradiini efektiivsusega.
2. Koostada teaduskirjanduse ülevaade ranolasiini sisaldavate raviskeemide kulutõhususest.
3. Hinnata stenokardia diagnoosiga ja kirjeldatud sihtrühmale vastavate patsientide ravimikasutust Eestis.
4. Hinnata ranolasiini kulutõhusust ja eelarvemõju Eestis.

2. Raporti metoodika

Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH; *ingl health technology assessment*, HTA) eesmärk on toetada põhjendatud otsuseid efektiivse tervisepoliitika elluviimiseks, mis oleks patsiendikeskne ja taotleks parimat väärtust ühiskonnale. TTH väljundiks on raport, milles süstemaatilisel, läbipaistval ja erapooletul viisil sünteesitakse tõendus põhine informatsioon tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta.

Analüüsi ülesehituse ja probleemipüstituse aluseks on raporti lähteülesanne (vt lisa 1) ja selles sisalduv sihtrühma, sekkumise, võrdlusrühma ja tulemusnäitajate määratlus. Raporti lähteülesanne kinnitati TTH nõukogus 15. märtsil 2016.

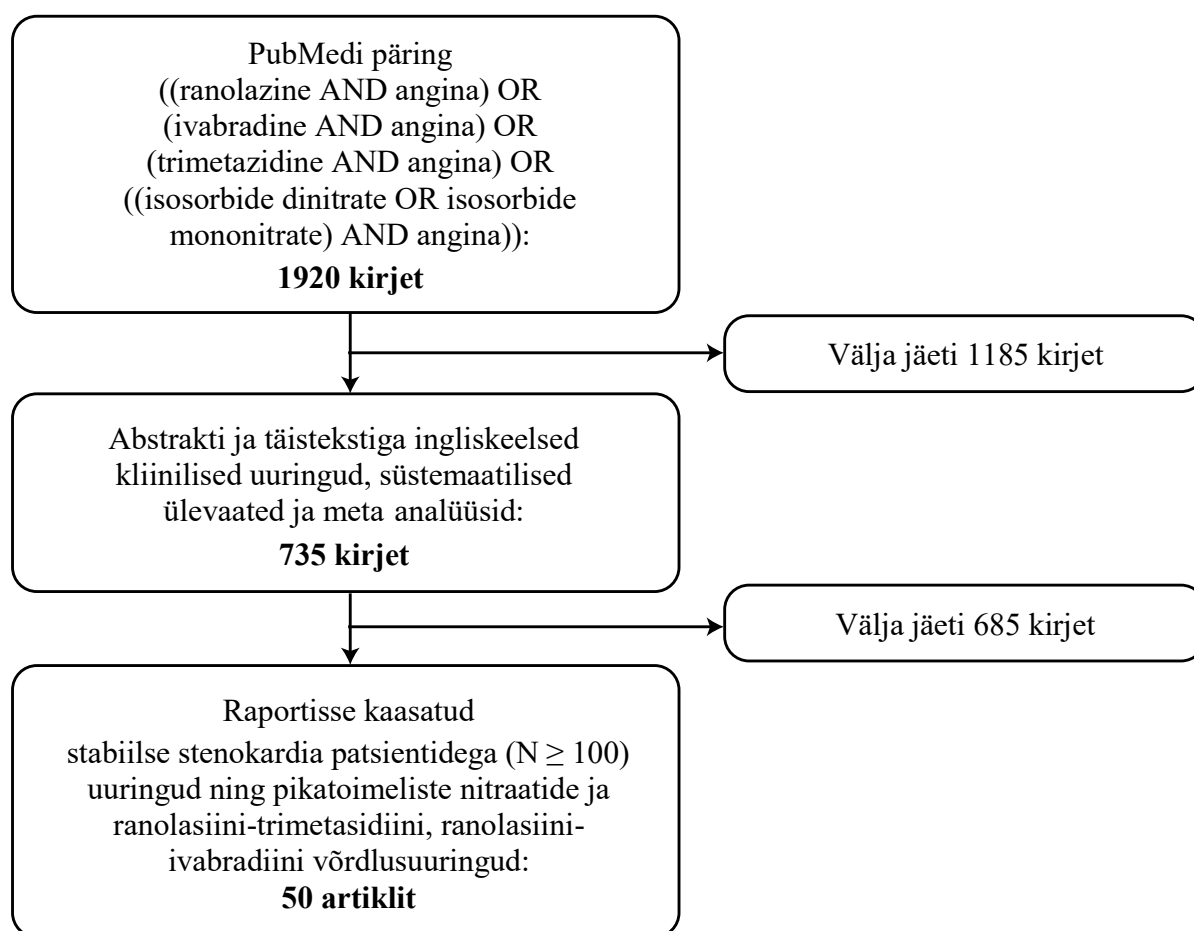
Peatükis 1 esitatud raporti 1. uurimisülesande (ranolasiini sisaldavate raviskeemide kliiniline efektiivsus stenokardia sümptomite leevendamisel ja patsientide elukvaliteedi parandamisel võrreldes standarddraviga) ja 2. uurimisülesande (ranolasiini sisaldavate raviskeemide kulutõhusus) täitmiseks tehti teaduskirjanduse otsing ja koostati kirjanduse ülevaade. 3. uurimisülesanne (stenokardia diagnoosiga ja kirjeldatud sihtrühmale vastavate patsientide ravimikasutus Eestis) lahendati Eesti Haigekassa retseptide andmeid kasutades. Teaduskirjanduse otsing ja Eesti Haigekassa retseptide ning raviarvete andmed olid sisendiks 4. uurimisülesande lahenduseks olevale kulutõhususe ja eelarvemõju modelleerimisele.

Kirjanduse otsing: efektiivsus ja ohutus

Ranolasiini, ivabradiini, trimetasidiini ja pikatoimeliste nitraatide efektiivsuse ja ohutuse kirjeldamisel tugineti PubMedi andmebaasis kajastuvatele originaal-uuringutele, meta-analüüsidele ja süstemaatilistele ülevaadetele. Esmased otsingud PubMedi andmebaasis viidi läbi 2016. a aprillis, kirjanduse otsingut korrati aprillis 2017 võimalike uute allikate leidmiseks. Korduvotsingu tulemusena lisati analüüsi 1 ivabradiini käsitlev uuring.

Kirjanduse otsinguks kasutati järgmist päringut: ((ranolazine AND angina) OR (ivabradine AND angina) OR (trimetazidine AND angina) OR ((isosorbide dinitrate OR isosorbide mononitrate) AND angina)). Kokku leiti 1920 kirjet. Edasi kitsendati uurimisülesandest lähtuvalt otsingukriteeriume, kaasates ingliskeelsed kliinilised uuringud, meta-analüüsid ja süstemaatilised ülevaated, millel olid olemas nii lühikokkuvõtte kui ka täistekst. Saadud 735 tulemusest töötati läbi pealkirjad või lühikokkuvõtted. Analüüsi valiti uuringud, mis hõlmasid vähemalt 100 patsienti

(v.a pikatoimeliste nitraatide ja ranolasiini-trimetasidiini, ranolasiini-ivabradiini võrdlusuuringud, mille puhul kaasati ka alla 100 patsiendiga uuringud) ja käsitlesid toimeaine mõju stabiilse stenokardia patsientidele. Välja jäeti varem avaldatud uuringute taastrükid ja alarühmade analüüsid (analüüsi kaasati ainult kõiki uuringu haigeid hõlmavad järelpublikatsioonid) ning uuringud, millel oli meetoodilisi puudujääke – näiteks kasutati vaid surrogaatseid tulemusnäitajaid või ei olnud tegemist sekkuva uuringuga (nt epidemioloogilised jälgimisuuringud). Lisaks jäeti välja artiklid, mille originaaltekstid ei olnud andmebaasidest kättesaadavad, ning uuringud, milles kasutati Eestis mitteregistreeritud ravimvorme. Otsingu tulemusel kaasati raporti analüüsi 50 artiklit. Artiklite valimist kirjeldab joonis 1.



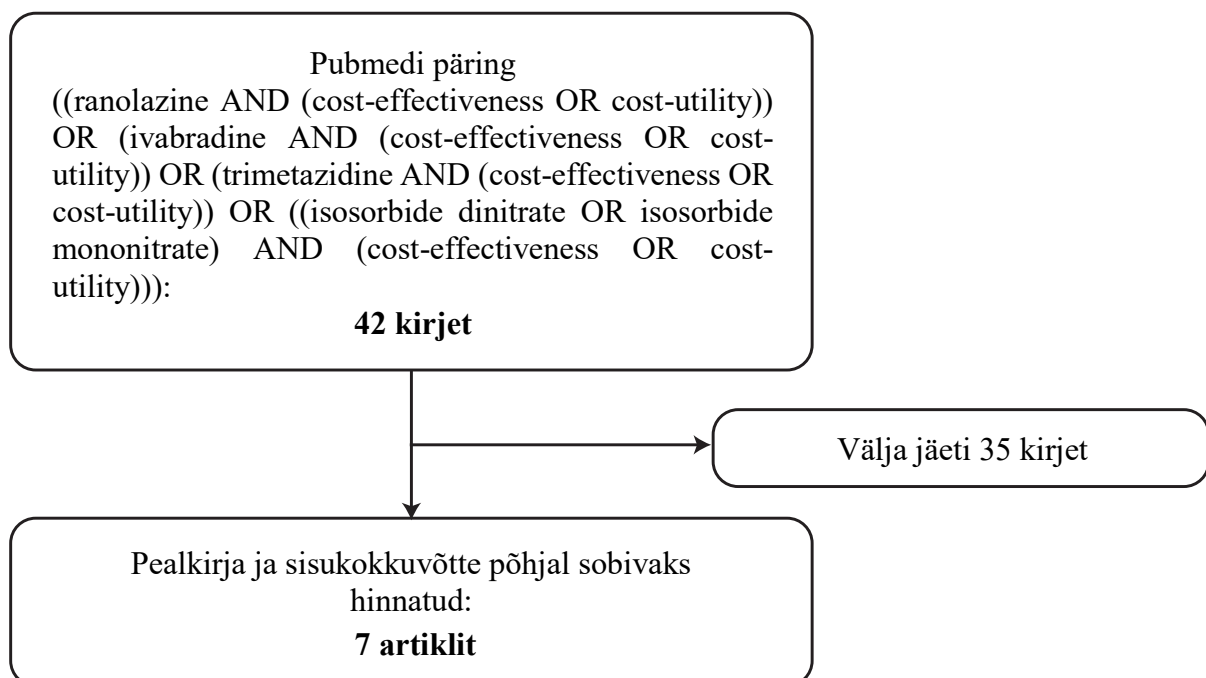
Joonis 1. Ranolasiini ja stabiilse stenokardia alternatiivsete ravimite efektiivsust ja ohutust kirjeldavate artiklite otsing

Cochrane andmebaasis viidi läbi otsingud mais 2016 märksõnadega *ranolazine*, *ivabradine*, *trimetazidine*, *isosorbide dinitrate*, *isosorbide mononitrate* pealkirja, abstrakti ja märksõna tasemel. Leiti 14 vastet (ranolasiin 1, ivabradiin 1, trimetasidiin 2, isosorbiitdinitraat 5, isosorbiitmononitraat 5). Peale sisukokkuvõtete

tutvumist kaasati uuringusse üks trimetasidiini efektiivsust käsitlev uuring. Aprillis 2017 uuendati päringut, avaldatud oli 1 ranolasiini, 1 trimetasidiini, 2 isosorbiitdinitraadi ja 1 isosorbiitmononitraadi käsitus, millest uuringusse kaasati ranolasiini efektiivsust käsitlev uuring.

Kirjanduse otsing: kulutõhusus

Kulutõhususe uuringute ülevaade koostati 2016. a mais. Teadusartiklite andmebaasist PubMed otsiti artikleid, kasutades otsingus järgmisi märksõnade kombinatsioone: ((ranolazine AND (cost-effectiveness OR cost-utility)) OR (ivabradine AND (cost-effectiveness OR cost-utility)) OR (trimetazidine AND (cost-effectiveness OR cost-utility)) OR ((isosorbide dinitrate OR isosorbide mononitrate) AND (cost-effectiveness OR cost-utility))). Esmane otsing andis tulemuseks 16 kirjet ranolasiini, 9 ivabradiini, 1 trimetasidiini ning 16 isosorbiitdinitraadi ja isosorbiitmononitraadi kohta. Publikatsioonidel vaadati läbi sisukokkuvõtted, analüüsi kaasati ingliskeelsed originaaluuringud ja ülevaated, mis kajastasid nende ravimite kulutõhusust stabiilse stenokardia korral. Analüüsi kaasati 7 ranolasiini kulutõhususe uuringut. Ivabradiini kulutõhususe uuringud keskendusid südamepuudulikkuse ravile ja neid analüüsi ei kaasatud. Kirjanduse otsinguid korrati aprillis 2017, analüüsi lisati 1 trimetasidiini kulutõhususe uuring. Artiklite valimise protsessi kirjeldab joonis 2.



Joonis 2. Ranolasiini ja stabiilse stenokardia alternatiivsete ravimite kulutõhususe uuringute otsing

Centre for Reviews and Disseminations'i andmebaasi (<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>) osas *HTA published* tehti päring mais 2016. Päringus kasutati otsingusõnasid *ranolazine, ivabradine, trimetazidine, isosorbide mononitrate, isosorbide dinitrate* pealkirja tasemel. Otsing andis 5 vastet ranolasiini ja 2 vastet ivabradiini kohta. Sisukokkuvõtete põhjal eemaldati tulemused, mis ei käsitlenud stabiilset stenokardiat, olid töö fookust silmas pidades väheolulised või mille täistekst polnud kättesaadav. Raportisse ei kaasatud ühtegi uuringut. Aprillis 2017 korrati otsingut, uusi publikatsioone ei leitud.

Andmepäring

Septembris 2016 esitati Eesti Haigekassale päring stabiilse stenokardia diagnoosiga (RHK-10 kood I20) patsientide raviarvete ja retseptide kohta perioodil 01.01.2013–30.09.2016. Stabiilse stenokardiaga patsientideks loeti isikud, kellel aastatel 2013–2015 (raviarve alguse kuupäeva järgi) esines vähemalt üks statsionaarne või kaks ambulatoorset raviarvet (sh perearsti 0-arved), mille põhi- või kaasuvaks diagnoosiks oli stenokardia (I20 koos alamkoodidega), või kellel oli sel perioodil vähemalt 2 väljaostetud retsepti (sh soodustuseta ravimid), mille diagnoosiks oli RHK-10 kood I20. Päringus sisaldasid patsiendi vanus raviarve alguse / ravimi väljakirjutamise hetkel (mitme arve/retsepti korral vanus esimese arve/retsepti hetkel), sugu ja võimalik surmakuu augusti 2016 seisuga.

Päringusse kaasatud isikute kohta tehti väljavõtte kõigist ambulatoorsetest ja statsionaarsetest raviarvetest (sh perearstiabi 0-arved ning päevaravi, EMO, taastusravi ja õendusabi arved) ajavahemikul 01.01.2013–30.09.2016 (arve alguse kuupäeva järgi). Väljavõtte piirati raviarvetega, mille põhidiagnoos (koos alamkoodidega) oli I00–I99 (vereringeelundite haigused), E78 (lipoproteiiniainevahetuse häired ja muud lipideemiad), Z03.4–Z03.5 (jälgimine kahtlustatud müokardi infarkti või muu kahtlustatud kardiovaskulaarse haiguse suhtes), Z45 (implantaatseadme kohanduskäitlus), Z95 (südame- või veresooneimplantaadi või -siiriku olemasolu), R07 (kurgu- ja rindkerevalu) või N28 (neeruarteri emboolia ja tromboos). Sama perioodi kohta tehti väljavõtte nende isikute kõigist välja ostetud südamehaiguste ravimite ja antikoagulantide retseptidest (sh soodustuseta ravimid; ATC koodid B01A* ja C*). Andmed saadi novembris 2016.

Kulutõhususe ja eelarve mõju analüüsid

Kulutõhususe analüüs võimaldab hinnata, kas uue tervisetehnoloogia suurem efektiivsus ja sellest tulenev parem elukvaliteet kaaluvad üles suuremad tervishoiukulud.

Kulutõhususe analüüsi aluseks on kliiniliselt oluliste terviseseisundite, nende vaheliste üleminekutõenäosuste, kliiniliselt olulise ajahorisoni ning seisunditega kaasnevate kulude ja kasulikkuse hindamine.

Kulude ja tervisetulemite leidmisel on oluline määratleda, kelle seisukohalt võimalikke tervisetulemeid ja kulusid vaadeldakse ning millist tervishoiu tasandit saadud tulemused puudutavad. Tervishoiusüsteemides, kus arstiabi eest tasutakse valdavalt kas riigieelarvest või ravikindlustuse kaudu, on enim kasutusel tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiiv. Siinses analüüsis lähtutakse Eesti Haigekassa ja patsiendi perspektiivist, käsitledes vaid stenokardiapatsientide otseseid tervisekulusid ja tervisega seotud elukvaliteeti.

Ranolasiini lisamist Eestis rakendatavale standardravile hinnatakse järgmistes aspektides:

- haiglaravi juhtude arv;
- kvaliteetsed eluaastad (QALYd);
- stenokardia ravikulud.

Ranolasiini kulutõhusust hinnatakse täiendkulu tõhususe määrana (ICER) kvaliteetse eluaasta (QALY) kohta. Kulutõhususe hindamiseks kasutakse Markovi kohordimudelit. Mudel on koostatud programmis TreeAge Pro 2017. Analüüsis kasutatud kulutõhususe arvutamise meetoodika ja Markovi mudeli kirjeldus on esitatud peatükis 8 ja modelleerimise tulemused peatükis 9.

Eelarvemõju hindamisel analüüsitakse ranolasiini soodusravimite loetellu lisamisel tekkivat mõju Eesti Haigekassa eelarvele 5 aasta perspektiivis. Analüüsi tulemused on esitatud peatükis 10.

3. Stabiilne stenokardia

Stabiilne stenokardia on krooniline meditsiiniline seisund, mida peetakse peamiseks südame isheemiatõve avaldumisvormiks. Stenokardia avaldub äkilise valuna rinnakus, kuna süda ei saa piisavalt hapnikku. Stenokardiline valu on pigistav ebamugavustunne rinnas, kaelas, õlgades, alalõuas või käsivartes, mis vallandub kehalisel või emotsionaalsel pingutusel ja kaob rahulikus olekus või lühitoimeliste nitraatide abil 5–10 minuti jooksul. [1]

3.1. Etioloogia ja riskitegurid

Stabiilsele südame isheemiatõvele (SIT) on iseloomulikud isheemiast või hüpoksiast tingitud taaspöörduvad müokardi nõudluse ja pakkumise ebakõla episoodid, mida põhjustab tavaliselt füüsiline või emotsionaalne koormus. Ebakõlad on samades tingimustes korduvad, kuid võivad esineda ka spontaanselt. Sellised isheemia või hüpoksia haigushood on tavaliselt seotud mööduva ebamugavustundega rinnus (stenokardia e rinnaahistus e rinnaangiin). SIT hõlmab ka ägedatele koronaarsündroomidele järgneva, sageli asümptomaatilisel kulgeva faasi. Erinevad SIT kliinilised vormid on seotud erinevate alusmehhanismidega; peamiselt on sümptomid tingitud südamelihase arterite kitsenemisest, mida põhjustab arteri spasm kas normaalsete või aterosklerootiliste kahjustustega arteriseinte foonil. Need mehhanismid võivad esineda eraldi või koos. Stabiilsed pärgarterite naastud ei pruugi kliinilises sümptomaatikas avalduda, ei enne ega pärast revaskularisatsiooni. [2] Hinnanguliselt avaldub stabiilne stenokardia 58%-l SIT patsiendil. SIT võib olla makro- või mikrovaskulaarse tekkega. Makrovaskulaarne SIT on põhjustatud koronaararterite ja nende peaharude väärtalitlusest, mikrovaskulaarne aga väikeste koronaararterioolide (< 500 µm) talitluse häiretest. Lisaks SITle võivad ka muud südamehaigused põhjustada stenokardiat, nt aordiklapi haigused ja hüpertroofiline kardiomiopaatia. [1]

Müokardi SIT-puhuse isheemia ja hüpoksia põhjuseks on taaspöörduv tasakaalustamatus müokardi verevarustuse ja ainevahetuse nõudluse vahel. Isheemia tagajärjed avalduvad alltoodud ennustatavas ajalises järjestuses [3]:

- 1) suurenenud H⁺ ja K⁺ kontsentratsioon isheemilisest piirkonnast väljuvas venoosses veres;
- 2) viited vatsakeste diastoolse ja hiljem süstoolse düsfunktsiooni kohta; piirkondlikud seinaliikumise häired;
- 3) ST-T segmendi muutused EKGl;

4) südame isheemiline valu (stenokardia).

SIT on patogeneetiline diagnoos, stenokardia on sümptomaatiline diagnoos. Stenokardia on tingitud isheemiliste metaboliitide vabanemisest, mis stimuleerivad tundlikke närvilõpmeid. Stenokardia võib ka puududa ja seda isegi raske isheemia korral, näiteks neuraalsete valusignaalide edastamise kahjustuse tõttu ajukoorde ja paljude muude võimalike mehhanismide tõttu.

Riskitegurid

Tavalised SIT riskitegurid on hüpertensioon, hüperkolesteroleemia, diabeet, istuv eluviis, ülekaal, suitsetamine ja perekondlik anamnees. Need tegurid avaldavad negatiivset mõju ka väljakujunenud haigusega patsientide prognoosile, soodustades ateroskleroosi edasist arengut. Sobiva raviga on võimalik SIT riske vähendada. SIT patsientidel on südame suurenenud löögisagedus puhkeolekus halvema prognoosi marker. Üldjuhul on halvem prognoos patsientidel, kellel on lisaks vähenenud vasaku vatsakese väljutusfraktsioonile (VVVF) krooniline südamepuudulikkus (KSP), suurem arv ateroskleroosiliste kahjustustega artereid, proksimaalsemad pärgarterite stenoosid, raskemad lesioonid, ulatuslikum isheemia, vähenenud funktsionaalne võimekus, raske depressioon, raskem stenokardia, kõrgem iga [4], varasem müokardi infarkt (MI) või patoloogiline puhkeoleku EKG [1]. Tavaliselt on meestel halvem prognoos kui naistel [1].

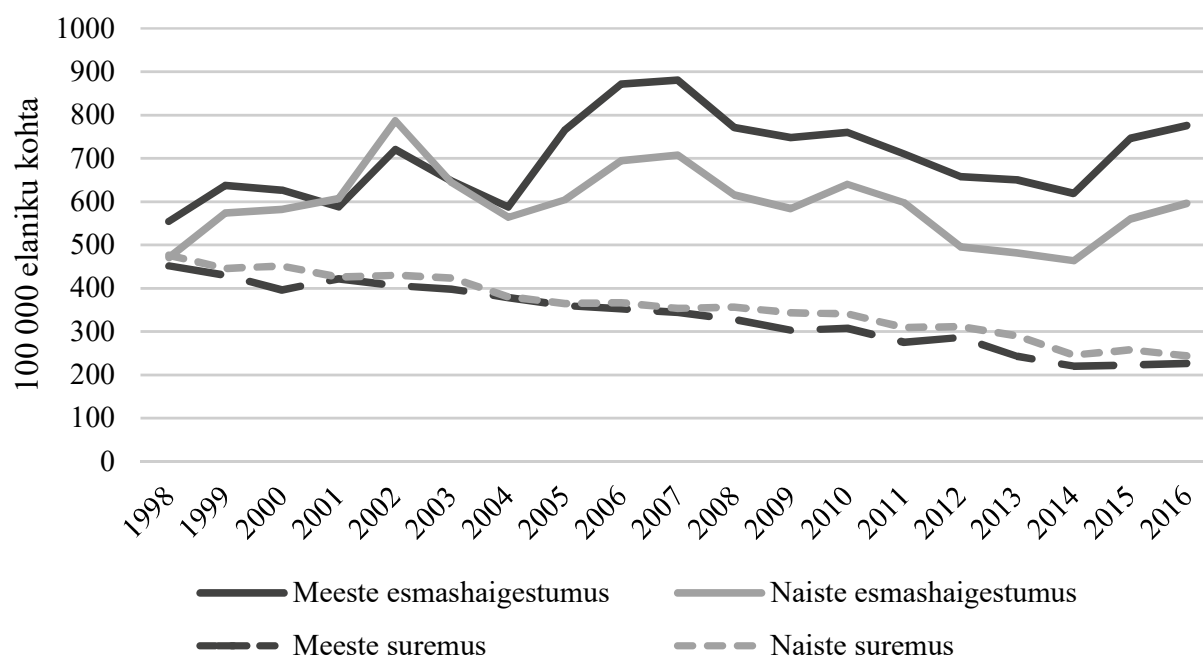
3.2. Epidemioloogia

Kuna SIT võib avalduda mitmel moel, on selle levikut ja esinemissagedust raske hinnata. Epidemioloogilised näitajad varieeruvad uuringute vahel sõltuvalt kasutatud määratlustest. Epidemioloogilistel eesmärkidel põhineb stabiilse stenokardia diagnoos sisuliselt anamneesil ning seega kliinilisel hinnangul [2].

Kättesaadavate andmete põhjal on tüsistusteta stenokardia haigestumus 45–65-aastaste meessoost lääneeurooplaste hulgas 1,0%. Alla 65-aastaste naiste haigestumus on veidi suurem. Vanusega kaasneb järsk haigestumuse kasv; meestel ja naistel vanuses 75–84 aastat on see ligi 4%. Stenokardia haigestumus varieerub vastavalt piirkondlikele erinevustele SIT suremuses. [2] Ajalised suundumused näitavad, et SIT surmajuhtude arv väheneb. Diagnoositud SIT levimus siiski ei vähene, millest võib järeldada, et väljakujunenud SITga patsientide prognoos paraneb. Kaasaegsete diagnostikavahendite parem tundlikkus võib täiendavalt suurendada diagnoositud

SIT levimust. Südame isheemiatõve levimus USA ≥ 20 -aastaste täiskasvanute hulgas on 6,2%. Sealhulgas on levimus meeste hulgas 7,6% ja naiste hulgas 5,0%. [4]

Eestis on esmashaigestumus¹ südame isheemiatõppe vähenenud alates 2007. aastast. Meeste esmashaigestumus on naiste omast kolmandiku võrra suurem. Samal ajal on meeste ja naiste suuremus südame isheemiatõppe sarnasel tasemel, ühtlase väheneva trendiga alates 1998. aastast (vt joonis 3). Siiski kasvab ka Eestis südame isheemiatõve levimus. „Eesti terviseuuringu 2006“ andmetel oli elu jooksul 16 a ja vanematest täiskasvanutest südame isheemiatõbe põdenud 4,6% (3,0% meestest ja 5,9% naistest), sh viimase 12 kuu jooksul 4,1% vastanutest (2,6% meestest ja 5,4% naistest). „Eesti terviseuuringu 2014“ andmetel oli elu jooksul südame isheemiatõve põdenute osakaal kasvanud 7,2%-ni (5,6% meestest ja 8,6% naistest), sh viimase 12 kuu jooksul oli põdenuid 5,8% küsitletutest (4,4% meestest ja 7,0% naistest). [5] Eesti on revaskulariseerimiste suhtarvult Põhjamaade ja OECD riikide tasemel. Aastatel 2004–2009 oli mehi aortokoronaarse šunteerimise (AKŠ) läbinud patsientide hulgas 72–74% ja perkutaanse transluminaalse koronaarangioplastika (PTKA) läbinud haigetest 66–72%. [6]



Joonis 3. Esmashaigestumus ja suremus südame isheemiatõppe (I20–I25) Eestis Tervise Arengu Instituudi (esmashaigestumus) [7] ja Statistikaameti (suremus) [8] andmetel

¹ Tervishoiuteenuse osutaja registreeritud esmashaigusjuhud. Kuna esmashaigusjuhtude kohta esitatud andmed ei ole isikupõhised, vaid põhinevad agregeeritud aruannetel, siis on võimalik, et haigusjuhte on registreeritud mitmekordselt.

3.3. Diagnostika, haiguse kulg ja tüsistused

Diagnostika

SITst põhjustatud stabiilse stenokardia diagnostika sisaldab kliinilist hindamist, standardseid biokeemilisi laboratoorseid teste (düslipideemia, hüperglükeemia jt testid), puhkeoleku EKGd, vajadusel EKG monitooringut, ehkardiograafiat ning spetsiifilisi südameuuringuid, nagu koormustest ja koronarograafia. Need uuringud võimaldavad kinnitada või välistada SIT diagnoosi, SITd soodustavaid tegureid, SITga kaasnevaid seisundeid ja riske, samuti hinnata ravitulemusi. Praktikas toimuvad diagnostiline ja prognostiline hindamine korraga.

Kehalise koormuse taluvuse alusel jagatakse stenokardiahaiged 4 klassi vastavalt Kanada südameseltsi (CCS) stenokardia raskusastmete klassifikatsioonile [2]:

I klass. Tavategevused, nagu kõndimine ja trepist käimine, ei põhjusta stenokardiat. Stenokardia vallandub pingutusel, töö- või puhkeaja kiirel või pikaajalisel tegevusel.

II klass. Tavategevused on kergelt takistatud. Stenokardia vallandub kiirel kõndimisel või trepist käimisel, eriti pärast sööki; külma, tuule või emotsionaalse stressi korral; paari esimese tunni jooksul peale ärkamist; kõndimisel üle 200 m tasasel pinnal või enam kui ühest trepikäigust käimisel tavatingimustel ja -tempoga.

III klass. Tavaline kehaline aktiivsus on oluliselt takistatud. Stenokardia avaldub 100–200 m kõndimisel või ühest trepikäigust käimisel tavatingimustes ja -tempo.

IV klass. Ükski kehaliselt aktiivne tegevus ei ole võimalik ilma ebamugavustundeta. Stenokardia võib esineda ka rahulikus olekus.

Haiguse kulg ja tüsistused

Stabiilne stenokardia avaldab mõju elukvaliteedile ja funktsionaalsele võimekusele ning suurendab MI ja suremuse riski [1]. Paljudel patsientidel on SIT varasteks ilminguteks endoteeli talitluse häire ja mikrovaskulaarne haigus. Mõlemad on seotud suurenenud riskiga SIT komplikatsioonide tekkeks. Hinnanguliselt on aastane suremuse määr vahemikus 1,2–2,4% (sh kardiaalne suremus 0,6–1,4%) ja mittefataalse MI esinemine vahemikus 0,6% (RITA-2 uuring) [9] kuni 2,7% (COURAGE'i uuring) [10]. Need hinnangud on kooskõlas vaatlusregistrite andmetega. Siiski on SIT patsientide hulgas sõltuvalt kliinilistest, funktsionaalsetest

ja anatoomilistest eripäradest iga üksikisiku prognoos märkimisväärselt erinev. Üheks heaks näiteks on REACHi registri andmed, mis sisaldavad väga suure riskiga patsiente, kellest paljudel on perifeersete arterite haigus või eelnev MI ning peaaegu pooltel on diabeet. REACHi registri järgi esineb kardiovaskulaarne surm, MI või ajuinsult 4,24%-l (sh 4,69%-l väljakujunenud aterosklerootilise arteriaalse haigusega ja 2,15%-l ainult mitmete riskiteguritega) patsientidest. Väljakujunenud haigusega patsientide hulgas on kardiovaskulaarse surma, MI või ajuinsuldi määrad 4,52% südame isheemiatõvega patsientidel, 6,47% tserebrovaskulaarse haigusega patsientidel ja 5,35% perifeersete arterite haigusega patsientidel. [11]

Prognostiline hindamine

Stabiilse stenokardia ja SIT patsientide ravi oluline osa on prognostiliste hindamine. Ühest küljest on oluline usaldusväärselt tuvastada raskemate haigusvormidega patsiendid, kellel võiks agressiivsem uurimise ja sekkumise taktika, sh revaskularisatsioon, anda paremaid tulemusi. Teiselt poolt on oluline identifitseerida haiguse kergemate vormidega hea prognoosiga patsiendid, et vältida tarbetuid invasiivseid ja mitteinvasiivseid teste ning revaskularisatsiooni. [2]

Riskiastmete hindamine

Stabiilse stenokardia ja SIT patsientide pikaajaline prognoos sõltub paljudest teguritest, näiteks kliinilistest ja demograafilistest muutujatest, vasaku vatsakese funktsioonist, koormustesti tulemustest ja koronaararterite anatoomiast. Riski arvestava diagnostilise strateegia eesmärk on leida patsiendid, kelle aastane suremus on üle 3%. Näiteks diabeet, hüpertensioon, jätkuv suitsetamine ja kõrgeenenud triglütseriidideta (nii ravi foonil kui ka ilma) on tõestatud halvema prognoosi markerid SIT patsientidel. Olulised tegurid, millega arvestama peaks, on kõrge vanus, krooniline neeru- või perifeersete veresoonte haigus, eelnev MI esinemine ning KSP. Samuti on olulised stenokardiahoogude omadused (st kas stenokardia on hiljuti alanud või progresseeruv) ning stenokardia raskusaste, eriti kui stenokardia ei reageeri ravile. Tugevaim pikaajalise elulemuse ennustaja on vasaku vatsakese funktsioon. Kui SIT patsientidel väheneb VVVF, kasvab suremus. Patsient, kelle VVVF on < 50%, on kardiovaskulaarse surma suurenenud riskiga (aastane suremus > 3%) ilma teiste täiendavate riskitegurite arvestamiseta. Seega peaks neil patsientidel kasutama prognostilisel hindamisel pildidiagnostikaga täiendatud koormusteste. Sümptomaatilistel patsientidel, kellel kahtlustatakse SITd või kellel on diagnoositud SIT, peaks läbi viima haigusastmete hindamise ja selle põhjal tegema uuringu- ja raviotsused. Invasiivseid uurimismeetodeid võiks rakendada raskema haiguskuluga

patsientidel, kellel võib osutuda vajalikuks südame veresoonte revaskularisatsioon. Kergema haiguskuluga ja parema prognoosiga patsiente tuleks säästa asjatutest uuringutest ja protseduuridest. [2]

4. Stabiilse stenokardia ravi

4.1. Ravistrateegiad ja eesmärgid

Stabiilse stenokardia ja SIT patsientide ravi eesmärk on vähendada sümptomeid ja parandada prognoosi. SIT patsientide ravi hõlmab elustiili muutmist, SIT riskitegurite kontrolli alla saamist, tõendus põhiseid farmakoloogilist ravi, patsientide harimist ning vajadusel revaskulariseerimist. Suitsetamisest loobumise kasulikkus on ulatuslikult tõestatud. Suitsetamisest loobumine on kõige tõhusam ennetusmeetod, mis vähendab MI-järgset suremust 36%. Tervislik toitumine vähendab kardiovaskulaarhaiguste riski. Regulaarne kehaline aktiivsus on seotud kardiovaskulaarse haigestumise ja suremuse vähenemisega ka väljakujunenud SITga patsientidel. Teadaoleva SITga patsiendid peaksid osalema aeroobseid harjutusi sisaldavas struktureeritud kardiaalses rehabilitatsiooniprogrammis. Kehakaalu alandamine on soovitatav ülekaalulistele ja rasvunud inimestele, sest see avaldab soodsat mõju vererõhule, düslipideemiale ja glükoosi ainevahetusele. Düslipideemia kontrolli alla saamiseks tuleks sekkuda farmakoloogiliselt ning muuta ka patsiendi elustiili vastavalt lipiidide ravijuhenditele. Erilist tähelepanu tuleks pöörata kõrgeks vererõhu kontrollile. Glükoosikontroll peaks põhinema individuaalsetel eripäradel sõltuvalt patsiendi vanusest, tüsistuste olemasolust ja võimaliku diabeedi kestusest. [2]

SIT patsientide farmakoloogilise ravi kaks peamist eesmärki on sümptomite vähendamine ning kardiovaskulaarsete sündmuste ärahoidmine. Isheemiavastaste ravimite hulka kuuluvad lühitoimelised ja pikatoimelised nitraadid, beetablokaatorid (BB), kaltsiumikanali blokaatorid (KKB) ning uuematest ravimirühmadest trimetasidiin, ranolasiin, ivabradiin ja nikorandiil. Kiiretoimeline nitroglütseriin (tablettide või pihusti kujul) pakub kohest leevendust stenokardia alanud sümptomaatilisele haigushoole, samuti saab seda kasutada ennetava vahendina tõenäoliselt tekkiva haigushoo ärahoidmiseks. Ranolasiin, ivabradiin ning trimetasidiin on stabiilse stenokardia puhul sümptomaatilise ravina lisavõimaluseks patsientidele, kes ei talu esmavalikuravimeid (BBsid ja/või KKBsid) või on standardravist hoolimata ikkagi sümptomaatilised ning vajavad raviskeemi täiendamist. Nikorandiil, mida ravijuhendites käsitletakse ühe ravivõimalusena, ei ole Eestis registreeritud. SIT optimaalne medikamentoosne ravi sisaldab vähemalt ühte ravimit, mis leevendab stenokardia/isheemia sümptomeid, ning ravimeid, mis tõendus põhiseid parandavad SIT patsientide prognoosi. Nende ravimite hulka kuuluvad aspiriin, statiin ja AKE inhibiitor (vastavalt näidustustele). Erinevad ravijuhendid pakuvad mitmeid võimalusi stenokardia/isheemia sümptomite leevendamiseks.

4.2. Ravijuhendid

2013. a Euroopa kardioloogide seltsi SIT ravijuhend [2] soovib stenokardia hoo ajal sümptomite kontrolli alla saamiseks kasutada lühitoimelisi nitraate. Pikaajaliseks sümptomite kontrolli all hoidmiseks soovitatakse esmavaliku ravimitena kasutada BBd ja/või KKBd, et saada kontrolli alla südame löögisagedus ja sümptomid. Teise valiku ravimitena on soovitatud lisada pikatoimeline nitraat, ivabradiin, nikorandiil või ranolasiin vastavalt südame löögisagedusele, vererõhule ja ravimitaluvusele. Madalama tõenduse kvaliteedi tasemega soovitusena antakse teise valiku ravimina võimalus kaaluda trimetasidiini kasutamist. Juhend lubab ka vastavalt kaasuvatele haigustele valitud patsientidel kasutada teise valiku ravimeid esmavaliku ravimitena.

Ameerika Südameassotsiatsiooni ja Ameerika Kardioloogiakolledži 2012. a SIT patsientide diagnostika ja ravi juhend [12] soovib esmase ravimina SIT patsientide sümptomite leevendamiseks kasutada BBsid. KKBsid või pikatoimelisi nitraate tuleks kasutada sümptomite leevendamiseks, kui BBd on vastunäidustatud või põhjustavad vastuvõetamatuid kõrvaltoimeid. Kombinatsioonis BBdega tuleks KKBsid või pikatoimelisi nitraate kasutada sümptomite leevendamiseks siis, kui esialgne ravi BBdega ei ole olnud tulemuslik. Kiiretoimelist nitroglütseriini soovitatakse kasutada kiireks stenokardia leevendamiseks. Juhend annab soovitusi, et ranolasiin võib olla sümptomite leevendamiseks kasulik BBde asemel, kui esmane ravi BBdega on tekitanud vastuvõetamatuid kõrvaltoimeid või on ebaefektiivne, või kui esmane ravi BBdega on vastunäidustatud. Ranolasiiniravi koos BBdega võib olla sümptomite leevendamiseks kasulik, kui esialgne ravi BBdega ei ole olnud tulemuslik.

Suurbritannia 2011. a NICE'i stabiilse stenokardia ravijuhend [13] soovib kasutada BBd või KKBd stabiilse stenokardia esimese valiku ravimina vastavalt kaasuvatele haigustele, vastunäidustustele ja patsiendi eelistustele ning mitte pakkuda stabiilse stenokardia esmavalikuna teisi stenokardiavastaseid ravimeid. Kui patsient ei talu BBd või KKBd või on mõlemad vastunäidustatud, soovitatakse kaaluda monoterapiat ühega järgmistest ravimitest: pikatoimelised nitraadid, ivabradiin, nikorandiil või ranolasiin. Sel juhul tuleks ravim valida vastavalt kaasuvatele haigustele, vastunäidustustele, patsiendi eelistustele ja ravimi hinnale. Kui BB või KKB monoterapiat tarvitava patsiendi sümptomid ei ole kontrolli all ning teine ravim (BB või KKB) on patsiendile vastunäidustatud või patsient ei talu seda, soovitatakse kaaluda täiendavaks ravimiks pikatoimelist nitraati, ivabradiini, nikorandiili või ranolasiini. Kolmanda stenokardiavastase ravimi lisamist soovitatakse kaaluda ainult siis, kui patsiendi sümptomid ei ole kahe

stenokardiavastase ravimiga rahuldavalt kontrolli all, patsient ootab revaskulariseerimist või ei ole revaskulariseerimine võimalik.

Eestis stabiilse stenokardia ravi juhend puudub.

4.3. Farmakoloogiline ravi esimese valikuna

4.3.1. Beetablokaatorid

BBd toimivad otseselt südamesse, vähendades südame löögisagedust, kontraktilsust, atrioventrikulaarset juhtivust ja ektoopilist aktiivsust. Lisaks võivad nad parandada isheemiliste alade läbivoolutust, pikendades diastolit ja tõstes vaskulaarset resistentsust mitteisheemilistes piirkondades. MId põdenud patsientidel vähendavad BBd 30% kardiovaskulaarse surma ja uue infarkti riski.

BBd on efektiivsed pingutusstenokardia kontrollimisel, parandavad koormustaluvust ja vähendavad nii sümptomaatilisi kui ka asümptomaatilisi isheemia hooge. Stenokardia kontrolli all hoidmisel on BBd ja KKBd sarnased, kusjuures BBSid võib KKBdega (dihüdropüridiinidega) kombineerida. Vältida tuleb BBde kombinatsiooni verapamiili ja diltiaseemiga, sest see võib põhjustada bradükardiat ja atrioventrikulaarsõlme blokaadi. Enamkasutatavad BBd on metoprolol, bisoprolol, atenolool ja nebibolool, samuti karvedilool. Kõik need toimeained vähendavad KSPga patsientidel kardiovaskulaarseid tüsistusi. BBd on stabiilse stenokardia esmavaliku ravimiks ilma oluliste vastunäidustusteta. Nevibolooli ja bisoprolooli metaboliseeritakse neerude kaudu, karvedilooli ja metoprolooli aga maksa kaudu, mistõttu on viimased neerupuudulikkusega patsientide jaoks ohutumad. [2]

4.3.2. Kaltsiumikanali blokaatorid

KKBd inhibeerivad valikuliselt veresoonte silelihaste ja südamelihase L-kanaleid, seeläbi põhjustavad nad vasodilatatsiooni ja vähendavad perifeerset vaskulaarset resistentsust. KKBd klassifitseeritakse dihüdropüridiinideks (DHP) ja mittedihüdropüridiinideks (ingl *non-DHP*).

Non-DHPd (verapamiil ja diltiaseem) inhibeerivad siinussõlme, mistõttu väheneb südame löögisagedus ja avaldub stenokardiavastane toime. Verapamiili näidustusteks on stenokardia (pingutus-, vasospastiline ja ebastabiilne stenokardia), supraventrikulaarsed tahhükardiad ja hüpertensioon. Verapamiili olulisemateks kõrvaltoimeteks on südameblokaad, bradükardia ja KSP. Diltiaseem põhjustab

perifeerset vasodilatatsiooni, leevendab koormusest põhjustatud koronaarspasmi, omab mõõdukat inotropset efekti ja inhibeerib siinussõlme. Diltiaseemil on vähe kõrvaltoimeid. Verapamiili ja diltiaseemi ei soovitata kombineerida BBdega ega kasutada vasaku vatsakese puudulikkusega patsientidel.

DHP esindajateks on nifedipiin, amlodipiin ja felodipiin. Nifedipiin on võimas arteriaalne vasodilataator, mida soovitatakse kõrge vererõhuga stenokardia-patsientidel lisada BBdele. Nifedipiin on turvaline ja vähendab koronaarangiograafia ning kardiovaskulaarsete interventsioonide vajadust. Esinevad üksikud tõsised vastunäidustused (tõsine aordi stenoos, obstruktiivne kardiomüopaatia, KSP), kõrvaltoimeteks on peavalu ja hüppeliigese turse. Amlodipiin on väga pika poolestusaja ja hea talutavusega, mistõttu kasutatakse seda stenokardia ja hüpertensiooni vastu manustatuna üks kord päevas. Harvadeks kõrvaltoimeteks on hüppeliigese turse. SIT normaalse vererõhuga patsientidel vähendab amlodipiin kardiovaskulaarsete sündmuste esinemist. Amlodipiin vähendab pingutusstenokardiat BBdest (nt atenoloolist) efektiivsemalt, eriti hästi mõjub amlodipiini ja atenolooli kombinatsioon. [2]

4.4. Farmakoloogiline ravi teise valikuna

4.4.1. Ranolasiin

Ranolasiin (Ranexa, Menarini International Operations Luxembourg S.A.) on Eestis näidustatud lisaravimina sümptomaatiliseks raviks stabiilse stenokardiaga täiskasvanud patsientidele, kelle haigus esmavaliku stenokardiaravimitega (BBdega ja/või KKBdega) piisavalt kontrollile ei allu või kes neid ravimeid ei talu [14].

Ranolasiin on suukaudne ravim, piperatsiini derivaat, mis on selektiivne hilise Na-voolu inhibiitor. Ranolasiinil on isheemiavastased ja metaboolsed toimed. USA Toidu- ja Ravimiamet kiitis ranolasiini heaks 2006. a-l ja Euroopa Ravimiamet 2009. a-l lisaraviks stabiilse stenokardiaga patsientidele, kelle sümptomid pole adekvaatselt kontrolli all või kes ei talu esmavaliku ravimeid (BBsid ja/või KKBsid). Ranolasiini taset plasmas tõstavad tsütokroomi P3A (CYP3A) inhibiitorid. Ranolasiin pikendab korrigeeritud QT-aja (QTc) kestust ning tal on minimaalne toime südame löögisagedusele (< 2 lööki minutis) ja süstoolsele vererõhule (< 3 mm Hg) [12].

Ranolasiini soovituslik algannus on 375 mg kaks korda päevas. Annust võib suurendada 2–4 nädala pärast tasemeni 500 mg kaks korda päevas ja tiitrida olenevalt patsiendi ravivastusest täiendavalt soovitatava maksimaalse annuseni 750 mg kaks korda päevas. Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele on ranolasiini

kasutamine vastunäidustatud. Ettevaatlik peab ranolasiini määramisega või annuse suuremaks tiitrimisega olema, kui patsiendil võib eeldada ravimi biosaadavuse suurenemist. Biosaadavuse suurenemist põhjustavad järgmised asjaolud [14]:

- mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite samaaegne manustamine;
- P-gp inhibiitorite samaaegne manustamine (nt tsüklosporiin, verapamiil);
- kerge maksakahjustus;
- kerge või mõõdukas neerukahjustus (kreatiniini kliirens 30–80 ml/min);
- kõrge iga;
- väike kehakaal (≤ 60 kg);
- mõõdukas või raske kongestiivne KSP (NYHA III–IV klass).

Ranolasiini peamised kõrvaltoimed on pearinglus, kõhukinnisus, iiveldus ja QT pikenemine. Olulised koostoimed esinevad CYP450 substraatidega (digoksiin, simvastatiin, tsüklosporiin) ning QTc-d pikendavate ravimitega [2]. Uuringutes on kirjeldatud järgmisi aeg-ajalt esinevaid kõrvaltoimeid: anoreksia, isu vähenemine, ärevus, unetus, segasusseisund, hallutsinatsioon, pearinglus, nägemise ähmastumine, nägemishäired, diploopia, vertiigo, tinnitus, kuumahoog, hüpotensioon, düspnoe, köha, epistaksis, kõhuvalu, suukuivus, düspepsia, kõhupuhitus, ebamugavustunne maos, kihelus, hüperhidroos, jäsemete valu, lihaskrambid, liigeste turse, lihasnõrkus, düsuuria, hematuuria, kromatuuria, vere kreatiniinitaseme tõus, vere ureetaseme tõus, QTc pikenemine, trombotsüütide või valgeliblede arvu suurenemine ning kehakaalu alanemine. Sageli on kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid: asteenia, kõhukinnisus, oksendamise, iiveldus ja peavalu. [14]

Ranolasiin on Eestis registreeritud, kuid ei kuulu soodusravimite loetellu.

4.4.2. Ivabradiin

Ivabradiin (Procoralan, Les Laboratoires Servier) on Ravimiregistri järgi Eestis näidustatud stabiilse stenokardia sümptomaatiliseks raviks koronaarhaigusega normaalse siinusrütmiga täiskasvanutele, kelle südame löögisagedus minutis on ≥ 70 .

Ivabradiin on näidustatud:

- täiskasvanutele BBde talumatuse või vastunäidustuse korral;
- kombinatsioonis BBdega patsientidele, kellel BBde optimaalse annuse kasutamine ei ole tulemusi andnud.

Lisaks on ivabradiin näidustatud raviks süstoolse düsfunktsiooniga NYHA II–IV klassi KSP puhul siinusrütmiga patsientidele, kelle pulsisagedus on üle 75 löögi

minutis. Näidustatud on ka kombinatsioon standardraviga, sealhulgas BBdega, või juhul, kui BBd on vastunäidustatud või esineb nende talumatus. [15]

Ivabradiin on südame löögisagedust vähendav ravim, mille toimemehhanismiks on selektiivne I_f voolu inhibeerimine siinussõlme rütmurrakkudes. Ravimi toime väheneb müokardi hapnikutarvidus, kuid ravimil ei ole negatiivset inotroopset toimet ning ta ei mõjuta vererõhku [16]. Euroopa Ravimiamet kiitis ivabradiini heaks stabiilse stenokardiaga patsientide raviks, kui patsient ei talu BBsid või tema sümptomaatika ei ole adekvaatselt kontrolli all ning patsiendi rahuoleku südame löögisagedus on üle 60 löögi minutis (siinusrütmis). Kui stenokardia sümptomid ei parane 3 kuu jooksul pärast ravi alustamist, tuleb ivabradiiniravi katkestada.

Erinevaks annustamiseks on saadaval õhukese polümeerikattega 5 mg ja 7,5 mg ivabradiinitabletid. Stabiilse stenokardia sümptomaatilises ravis on soovitatav ravi alustamise või tiitrimise otsus teha seeriaviisilise südamelöögisageduse mõõtmise, EKG või ambulatoorse 24 tunni pikkuse jälgimise andmete alusel. Säilitusannus ei tohi ületada 7,5 mg kaks korda ööpäevas. Tablette peab võtma kaks korda ööpäevas [15].

Ivabradiini peamised kõrvaltoimed on nägemishäired, fosfeemid, peavalu, pearinglus, bradükardia, kodade virvendus ja südameblokaad. Olulisemad vastunäidustused on madal pulss või südame rütmihäired, allergia ja raske maksahaigus. Olulised koostoimed esinevad QTc-d pikendavate ravimite, makroliidide, HIVi ja seenevastaste ravimitega. Ettevaatlik tuleb olla patsientidega vanuses > 75 aastat ning raske neerupuudulikkuse puhul [2].

Ivabradiin kuulub Eestis soodusravimite loetellu ning ravimil on 50% soodustuse määr. Alates 2016. aastast on saadaval geneerilised ravimid.

4.4.3. Trimetasidiin

Trimetasidiin (Preductal, Les Laboratoires Servier) on Eestis näidustatud stabiilse stenokardia sümptomaatiliseks lisaraviks täiskasvanud patsientidele, kelle stenokardiavastane ravi esmavaliku ravimitega on ebapiisav või talumatu [17].

Trimetasidiin on piperatsiini derivaat, mis arvatakse parandavat raku isheemiataluvust, kuna inhibeerib rasvhapete metabolismi ning stimuleerib sekundaarselt glükoosi metabolismi. Täpne toimemehhanism on teadmata. SIT patsientidel paraneb koronaarvoolu reserv ja väheneb stenokardia sümptomaatika. Trimetasidiin ei

avalda toimet hemodünaamikale. Küllaltki vähe on andmeid trimetasidiini mõjust kardiovaskulaarsele või üldsuresmusele. [12]

Trimetasidiini annuseks on üks 35 mg tablett kaks korda päevas (hommikul ja õhtul) söögikordade ajal [17].

Trimetasidiini peamised kõrvaltoimed on ebamugavustunne maos, iiveldus, peavalu ja liikumishäired. Olulisemateks vastunäidustusteks on ülitundlikkus ravimi koostisosade suhtes, Parkinsoni tõbi, treemorid, liikumishäired ja raske neerupuudulikkus. Ettevaatlik tuleb olla keskmise ja raske neerupuudulikkusega patsientide ning vanurite puhul. Olulisi koostoimeid teiste ravimitega ei ole leitud. [2]

Trimetasidiin kuulub Eestis soodusravimite loetellu ning ravimil on 50% soodustusmäär, saadaval on geneerilised ravimid.

4.4.4. Pikatoimelised nitraadid

Eestis on registreeritud pikatoimelistest nitraatidest isosorbiitmononitraat (Imdur, TopRidge Pharma (Ireland) Limited; Isosorbide mononitrate Vitabalans, Vitabalans OY, jt) ja isosorbiitdinitraat (ISDN-ratiopharm, ratiopharm GmbH).

Isosorbiitmononitraat on Eestis näidustatud stenokardia profülaktikaks [18]. Isosorbiitdinitraadi toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid on Eestis näidustatud stenokardia profülaktikaks ja raviks ning täiendava ravimina KSP vastu [19].

Isosorbiitdinitraat ja isosorbiit-5-mononitraat on orgaanilised nitraadi estrid, mida kasutatakse sageli stenokardia, MI ja KSP raviks. Orgaanilistel nitraatide estritel on otsene lõõgastav toime veresoonte silelihastele. Koronaararterite laiendamine parandab müokardi verevarustust. Perifeersete veenide ja arterite lõõgastamine vähendab südame eel- ja järelkoormust, kahandades seeläbi müokardi hapnikutarvet. Pikatoimelised nitraadid vabastavad organismis pärast katalüüsi lämmastikoksiidi (NO), stimuleerides lahustuvat guanülaaditsüklaasi, mis sünteesib guanosüülmonofosfaati (cGMP). See omakorda vähendab läbi mitme metaboolse raja veresoonte silelihastes kaltsiumi hulka ja põhjustab seega silelihaste lõõgastumist ja veresoonte laienemist. [20]

Pikatoimelised nitraadid ei ole püsivalt efektiivsed, kui neid võetakse pidevalt suures kontsentratsioonis ilma nitraativabade või väikse plasmasisaldusega periooditeta (kestvusega vähemalt 8–10 tundi), kuna pikatoimeliste nitraatide vastu tekib kiiresti tolerantsus. Võimalik on ka nitraatidest põhjustatud endoteeli düsfunktsioon. [2]

Isosorbiitmononitraadi annuseks on 20 mg kaks korda ööpäevas või 40 mg üks kord ööpäevas. Toimeainet prolungeeritult vabastavaid tablette võetakse 60 mg 1 kord päevas hommikul. Annust võib vajadusel suurendada 120 mg-ni päevas. Peavalu vältimiseks on soovitatav annust tiitrida, alustades 30 mg annusega esimese 2–4 päeva jooksul. Tablette manustatakse koos toiduga või ilma. [18]

Isosorbiitdinitraadi tavaline annus on 40 mg päevas. Nitraatide suurema vajaduse puhul võib annust suurendada, manustades 20 mg 3 korda ööpäevas või 40 mg kaks korda ööpäevas. [19]

Pikatoimeliste nitraatide vastunäidustuseks on ülitundlikkus ravimi toimeaine, teiste nitraatide või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes, äge tsirkulatoorne puudulikkus, hüpotensioon, hüpertroofiline obstruktiivne kardiomüopaatia, konstriktiivne perikardiit, perikardi tamponaad ja kinnise nurga glaukoom. Ettevaatusega tuleb ravimit kasutada patsientidel, kellel on madal südame täitumisrõhk, aordi ja/või mitraalstenooos või raske aneemia. Patsiendid, keda ravitakse pikatoimeliste nitraatidega, ei tohi samal ajal kasutada fosfodiesteras-5 inhibiitoreid. Koosmanustamine teiste vasodilataatorite, hüpertensioonivastaste ravimite, AKE inhibiitorite, BBde, KKBde, diureetikumide, neuroleptikumide või tritsükliliste antidepressantide, samuti alkoholiga, võib võimendada isosorbiitmononitraadi vererõhku langetavat toimet. [18]

Sagedastest ja väga sagedastest ning aeg-ajalt esinevatest kõrvaltoimetest on pikatoimeliste nitraatide puhul olulisemad peavalu, pearinglus, minestus, vererõhu langus, tahhükardia, ortostaatiline hüpotensioon, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, nahalööve ja sügelus [18].

Pikatoimelised nitraadid isosorbiitmononitrat ja isosorbiitdinitraat kuuluvad Eestis soodusravimite nimekirja soodustusega 75/90% täiendavate väljakirjutamise piiranguteta.

5. Stenokardia teise valiku ravimite efektiivsus ja ohutus

5.1. Ranolasiin

Uuringu metoodikaülevaates esitatud otsingukriteeriumitele vastas 3 süstemaatiliselt ülevaadet ja 10 randomiseeritud kliinilist platseebokontrollitud topeltpimedat uuringut, kus analüüsiti ranolasiini kliinilist efektiivsust ja ohutust stabiilse stenokardia ravis.

Salazar *et al.* [1] kaasasid süstemaatilisse ülevaatesse ja meta-analüüsi 17 randomiseeritud kontrollitud uuringut, kus võrreldi ranolasiini efektiivsust platseeboga. Uuringud hõlmasid 9975 stabiilse stenokardiaga patsienti. Ranolasiini efektiivsust ei saanud võrrelda teiste stenokardiavastaste ravimitega, kuna leiti vaid üksikuid väga väikese valimiga võrdlusuuringuid. Valitud 17 uuringut olid väga heterogeensed. Uuringute kestvus jäi vahemikku 1 kuni 92 nädalat. Patsiendid olid 18-aastased või vanemad, patsientide keskmine vanus oli 63,3 aastat. Kogutud andmed ei võimaldanud teha enamikke planeeritud võrdlusanalüüse. Nihke risk hinnati ebaselgeks. Ranolasiini kasutamisel täiendava ravimina võrreldes platseeboga ei leitud ranolasiini mõju üldsuresumusele (1000 mg kaks korda päevas, RR = 0,83; 95% CI 0,26–2,71; 3 uuringut 2053 osalejaga, tõenduse kvaliteedi tase madal), elukvaliteedile (kõik doosid, WMD = 0,25; 95% CI –0,01...0,52; 4 uuringut 1563 osalejaga, tõenduse kvaliteedi tase mõõdukas) ja mittefataalsele MI-le (1000 mg kaks korda päevas, RR = 0,40; 95% CI 0,08–2,07; 2 uuringut 1509 osalejaga, tõenduse kvaliteedi tase madal). Ranolasiin täiendava ravimina doosis 1000 mg kaks korda päevas vähendas stenokardiahoogude sagedust (MD = –0,66; 95% CI –0,97...–0,35; 3 uuringut 2004 osalejaga, tõenduse kvaliteedi tase mõõdukas), kuid suurendas mitteoluliste kõrvaltoimete esinemist (RR = 1,22; 95% CI 1,06–1,40; 3 uuringut 2053 osalejaga, tõenduse kvaliteedi tase mõõdukas). Ranolasiin monoterapias ei avaldanud võrreldes platseeboga efekti kardiovaskulaarsele suuremusele (1000 mg kaks korda päevas, RR = 1,03; 95% CI 0,56–1,88; 1 uuring 2604 osalejaga, tõenduse kvaliteedi tase madal), üldsuresumusele (1000 mg kaks korda päevas, RR = 1,00; 95% CI 0,81–1,25; 3 uuringut 6249 patsiendiga, tõenduse kvaliteedi tase madal), elukvaliteedile (1000 mg kaks korda päevas, MD = 0,28; 95% CI –1,57...2,13; 3 uuringut 2254 patsiendiga, tõenduse kvaliteedi tase mõõdukas), mittefataalse MI esinemisele (kõik doosid, RR = 0,88; 95% CI 0,69–1,12; 3 uuringut 2983 patsiendiga, tõenduse kvaliteedi tase madal) ja stenokardiahoogude sagedusele (kõik doosid, MD = 0,08; 95% CI –0,85...1,01; 2 uuringut 402 patsiendiga, tõenduse

kvaliteedi tase madal). Andmed puudusid suuremuse muude põhjuste hindamiseks. Ranolasiin suurendas mitteoluliste kõrvaltoimete riski (kõik doosid, RR = 1,50; 95% CI 1,12–2,00; 3 uuringut 947 osalejaga, tõenduse kvaliteedi tase väga madal).

Savarese *et al.* [21] kaasasid ülevaatesse ja meta-analüüsi 6 aastatel 2004–2013 avaldatud randomiseeritud uuringut kokku 9223 standardravi saava kroonilise koronaarhaiguse patsiendiga. Ühes uuringus võrreldi ranolasiini atenooliga, ülejäänutes platseeboga. Jälgimisaja mediaan oli uuringutes 9 nädalat. Patsientide keskmine vanus oli $63,1 \pm 1,7$ aastat, 31% patsientidest olid naised. Ranolasiini doosid ulatusid uuringutes 375 mg-st kaks korda päevas 1000 mg-ni kahel korral päevas. Võrreldes kontrollrühmaga parandas ranolasiin koormustesti aega 32 s (95% CI 21–43; $p < 0,0001$), aega stenokardiani 38 s (95% CI 26–50; $p < 0,0001$) ja 1 mm ST-depressioonini 36 s (95% CI 24–48; $p < 0,0001$). II tüüpi diabeediga patsientidel vähendas ranolasiin võrreldes platseeboga glükohemoglobiini (HbA1c) taset 0,4% võrra (95% CI 0,1–0,7; $p = 0,009$). Lisaks vähendas ranolasiin võrreldes kontrollrühmaga stenokardiahoogude arvu nädalas 0,7 hoo võrra (*ca* 12–21%; 95% CI 0,4–1,0; $p < 0,0001$) ja nädalast nitroglütseriini kasutamist 0,5 korra võrra (*ca* 16–37%; 95% CI 0,3–0,8; $p < 0,0001$). Seejuures ei langetanud ranolasiin lamavas asendis mõõdetud süstoolset ja diastoolset vererõhku ega südame löögisagedust, ega ka püstiasendis mõõdetud südame löögisagedust ja diastoolset vererõhku, kuid langetas püstiasendis mõõdetud süstoolset vererõhku mõõdukalt ehk 1,6 mm Hg võrra (95% CI 0,7–2,4; $p < 0,0001$). Tundlikkuse analüüsid ei selgunud kaasuvate ravimite mõju.

Banon *et al.* [22] kaasasid süstemaatilisse ülevaatesse 7 randomiseeritud stabiilse stenokardia ravi uuringut 3317 patsiendiga. Uuringutes võrreldi ranolasiini efektiivsust platseeboga või tavaraviga (amlodipiini või atenooliga). Enamik uuritavatest patsientidest olid mehed, kelle stabiilne stenokardia oli kestnud üle 3 kuu, koronaartõbi oli dokumenteeritud ja baaskoormustesti kestvus oli 3–13 minutit. Keskmine raviaeg oli 7–84 päeva ja maksimaalne jälgimisaeg 730 päeva. Ranolasiini doosid ulatusid uuringutes 30 mg-st kolm korda päevas 1500 mg-ni kaks korda päevas. Viies uuringus jälgiti stenokardia näitajate muutusi koormustestil, neist kolmes uuringus leiti ranolasiini kasutamisel statistiliselt olulist kolme koormustesti näitaja paranemist (testi aeg, aeg stenokardiani ja aeg 1 mm ST-depressioonini) võrreldes platseeboga. Neljas uuringus jälgiti stenokardiahoogude ja nitroglütseriini vajaduse muutusi, neist kolmes vähendas ranolasiin stenokardia sagedust ja nitroglütseriini vajadust võrreldes platseeboga. Tulemused olid omavahel kooskõlas sõltumata sellest, kas patsiendid kasutasid stenokardia standardravi või ei. Ravitulemused olid doosist sõltuvad. Tulemused ei näidanud olulisi ranolasiini kõrvaltoimeid ega mõju elulemusele. Sagedasemad kõrvaltoimed olid peapööritus, iiveldus, asteenia ja

kõhukinnisus. Uuringutesse ei olnud kaasatud raske maksa- ja neerupuudulikkusega ning QTd pikendavaid ravimeid ja tsütokroomi P450 3A4 inhibiitoreid võtvaid patsiente.

Ülevaade ranolasiini randomiseeritud uuringute tulemustest on esitatud tabelis 1, uuringute meetodikatest lisas 2 ja sisukokkuvõtetest lisas 3.

Kõigis ranolasiini kliinilistes uuringutes jälgiti patsiente suhteliselt lühikest aega (kuni 2 a), mistõttu ei saa nende tulemuste alusel prognoosida pikaajalisi efekte. Kolm neljandikku uuritavatest olid mehed, uuritavaid kaasati peamiselt Põhja-Ameerikast, nii Ida- kui ka Lääne-Euroopast, mõnes uuringus ka Aasiast ja Uus-Meremaalt, enamik uuritavaid olid valgest rassist. Osad uuringutesse kaasatud patsientidest (enamik Ida-Euroopast) ei olnud eelnevalt saanud südame isheemiatõve optimaalset ravi. Tavaliselt olid uuringutes välistatud NYHA III ja IV klassi KSPga, tehiserütmuriga ja EKG interpreteerimist takistavate seisunditega, samuti häirunud neeru- ja maksafunktsiooniga patsiendid. Ranolasiini kasutati uuringutes enamasti üledoosis (1000 mg kaks korda päevas), kuid registreeritud suurim doos on 750 mg kaks korda päevas. Sageli ei olnud kasutatud SAQAFi skaalad valideeritud. Enamikku uuringuid rahastas ravimitootja.

Kokkuvõttes on leitud, et standardravile lisatud ranolasiin parandab stabiilse stenokardia puhul platseeboga võrreldes koormustaluvust 32–38 s võrra. Samuti paraneb elukvaliteet. Stenokardiahoogude arv väheneb nädalas 0,7 hoo võrra (ca 12–21%) ja nitroglütseriini vajadus nädalas 0,5 korra võrra (ca 16–37%) ilma olulise mõjuta vererõhule ja südame löögisagedusele. Kardiovaskulaarsele prognoosile ja üldsuremusele ranolasiinil tõestatud parandavat toimet ei ole. II tüüpi diabeeti põdevatel patsientidel parandab ranolasiin veresuhkru kontrolli, alandades HbA1c taset 0,4% võrra. Ranolasiini sagedasemad kõrvaltoimed on peapööritus, iiveldus, asteenia ja kõhukinnisus.

Tabel 1. Ranolasiini randomiseeritud uuringute tulemused

Uuring	Uuritavate kirjeldus	Ravi	Esmane tulem	Teisesed tulemid	Tulemused	Kõrvaltoimed ja suuremus
Thadani <i>et al.</i> 1994 [23]	Keskm vanus 64–66, mehi 75–82%, MI 30–46%-l, KSP 0–7%-l, AKŠ 23–32%-l	RAN (30, 60 või 120 mg × 3) vs. PL	Muutus testi kestvuses treadmillil võrreldes baastasemega	Keskm stenokardia sagedus nädalas, nitroglüts kasutamine nädalas	Testi kestvuse muutus baastasemest (min ²) RANil 0,3 ± 0,2; 0,6 ± 0,2; 0,5 ± 0,2; PLil 0,45 ± 0,2 (p = 0,58). Keskm stenok saged muutus näd-s: RANil -2,3 (p < 0,001), -2,67 (p < 0,001), -2,11 (p < 0,001); PLil -2,2 (p < 0,001); baastase 3,5–4,2.	Peavalu, pearinglus, asteenia
Pepine & Wolff, 1999 [24]	Keskm vanus 64,2, mehi 72%, valgeid 86%, MI 43%-l, AKŠ 32%-l	RAN (267 mg × 3, 400 mg × 2, 400 mg × 3) vs. PL. 34%-l BB, 24%-l KKB	Aeg stenokardiani treadmillil	Testi kestvus stenokardiani, aeg 1 mm ST-depr-ni	Aeg stenok-ni (min ³): RANil 9,3; 9,4; 9,3; PLil 9,0 (p < 0,02). Testi kestvus: RANil 10,8; 10,9; 10,8; PLil 10,7 (p = 0,13). Aeg ST-depr-ni: RANil 9,9; 10,0; 9,9; PLil 9,6	Kõrvaltoim 25%-l (RAN, PL). Gastriint kaebusi rohkem RANil
MARISA, 2004 [25]	Keskm vanus 64,3, mehi 73,3%, valgeid 91,1%, MI 52,3%-l, KSP I–II 16,8%-l, hüpertens 64,4%-l, diab 24,1%-l, PTKA 32,5%-l, AKŠ 27,7%-l	RAN (500, 1000, 1500 mg × 2) vs. PL. Tavaravi katkestatud, v.a lühit. nitroglüts-ga	Testi kestvus treadmillil	Aeg stenokardiani, aeg 1 mm ST-depr-ni	Keskm erin PList (s ⁴). Testi kestvus: RANil 24 (p = 0,003), 34 (p < 0,001), 46 (p < 0,001); PLil 506. Aeg stenok-ni: RANil 27 (p = 0,005), 46 (p < 0,001), 60 (p < 0,001); PLil 407. Aeg ST-depr-ni: RANil 28 (p < 0,001), 45 (p < 0,001), 65 (p < 0,001); PLil 443	Kõrvaltoim 16%-l, 22%-l ja 34%-l (RAN); 16%-l (PL). Pearinglus, iiveldus, asteenia, kõhukinnisus. Katkestamine peam rühmas 1500 mg × 2

² Vastavalt 30, 60 ja 120 mg × 3 kohta

³ Vastavalt 400 mg × 2, 267 × 3 ja 400 × 3 kohta

⁴ Vastavalt 500, 1000 ja 1500 mg × 2 kohta

Tabel 1. jätk

Uuring	Uuritavate kirjeldus	Ravi	Esmane tulem	Teisesed tulemid	Tulemused	Kõrvaltoimed ja suuremus
CARISA, 2004 [26]	Keskm vanus 64,3, mehi 73,3%, valgeid 91,1%, MI 52,3%-l, KSP I–II 16,8%-l, hüpertens 64,4%-l, diab 24,1%-l, PTKA 32,5%-l, AKŠ 27,7%-l	RAN (750 või 1000 mg × 2) vs. PL kombinatsioon ühega: diltiaseem 180 mg, AT 50 mg, amlodipiin 5 mg p; vajadusel lühit. nitroglüts	Testi kestvus treddmillil	Aeg stenokardiani, aeg 1 mm ST-depr-ni, stenokardia sagedus, nitroglüts kasutamise sagedus	Keskm erin PList (s ⁵). Testi kestvus: RANil 24 (p = 0,03), 24 (p = 0,03); PLil 510. Aeg stenok-ni: RANil 30 (p = 0,01), 26 (p = 0,03); PLil 441. Aeg ST-depr-ni: RANil 20 (p = 0,10), 21 (p = 0,09); PLil 424. Stenok keskm sagedus näd-s: RANil 2,5 ± 0,2 (p = 0,006); 2,1 ± 0,2 (p < 0,001); PLil 3,3 ± 0,3; baastase 4,5	Kõrvaltoim 31%-l ja 33%-l (RAN); 26%-l (PL). Kõhukinnisus, pearinglus, iiveldus, asteenia. Suremus 12 n uuringu ja 14 p jälgimisaja jooksul 0,7% (RAN, 750 mg) ja 0,4% (RAN, 1000 mg); 1,1% (PL)
RAN080, 2005 [27]	Keskm vanus 59, mehi 89%, MI 56%-l	RAN (400 mg × 3) vs. AT (100 mg p) vs. PL. Lubatud jätkata pikat. nitraatidega (11%-l) ja KKBga (v.a verapamiil jm kardiodepr) (54%-l), mõlemat võttis 4%	Aeg stenokardiani koormustetil	Aeg 1 mm ST-depr-ni, testi kestvus	Muutunud aeg stenok-ni (s): RAN vs. PL: 51 (p < 0,001); AT vs. PL: 40 (p < 0,001); RAN vs. AT: 11 (p = 0,18). Testi kestvuse muutus: RAN vs. PL: 37 (p < 0,001); AT vs. PL: 16 (p < 0,04); RAN vs. AT: 21 (p = 0,006). Aeg ST-depr-ni: RAN vs. PL: 53 (p < 0,001); AT vs. PL: 51 (p < 0,001); RAN vs. AT: 2 (p = 0,86)	Kõrvaltoim 29%-l (RAN), 25%-l (AT), 17%-l (PL). Asteenial, düspepsia, peavalu, iiveldus

⁵ Vastavalt 750 ja 1000 mg × 2 kohta

Tabel 1. jätk

Uuring	Uuritavate kirjeldus	Ravi	Esmane tulem	Teisesed tulemid	Tulemused	Kõrvaltoimed ja suuremus
ERICA, 2006 [28]	Keskm vanus 61,6, mehi 72,5%, valgeid 98,5%, MI 79,8%-l, KSP I–III 51,5%-l, hüpertens 89,0%-l, diab 19,0%-l, PTKA 10,4%-l, AKŠ 11,0%-l	RAN (500 mg × 2) vs. PL (1 näd); RAN (1000 mg × 2) vs. PL (6 näd) koos amlodipiini-ga 10 mg p, vaj. pikat. nitraadid ja nitroglüts	Keskm stenokardia sagedus nädalas	Keskm nädalane nitroglüts kasut, SAQAFi skoor, füüsil piirangud, stenok stabiilsus, haigus-tunnetus, rahulolu raviga	Keskm stenok sagedus näd-s: RANil 2,9 ± 0,2; PLil 3,3 ± 0,2 (p = 0,028); baastase 5,63 ± 0,18. Keskm nitroglüts tabl kasut näd-s: RANil 2,0 ± 0,2; PLil 2,7 ± 0,2 (p = 0,014); baastase 4,72 ± 0,21	Kõrvaltoim 40%-l (RAN), 35%-l (PL). Kõhukinnisus, perif tursed, pearinglus, iiveldus, peavalu. 1 pt kummastki rühmast suri
MERLIN-TIMI, 2007 [29]	Keskm vanus 64, mehi 64–44%, valgeid 95%, diab 34%-l, hüpertens 74%-l, hüperlip 67–68%-l, MI 34–35%-l, PTKA/AKŠ 26–27%-l, KSP 16–17%-l. Indekssündmus: ebastab. stenok 47%-l, NSTEMI 51%-l, muu 2%-l	RAN (200 mg; i/v 1 h, siis 80 mg/h 12–96 h; edasi 375, 500, 750 või 1000 mg × 2 sõlt neeru-puud.-st ja kõrvaltoim-st infus ajal) vs. PL. Muu ravi: aspiriin 96%, hepariin 90–91%, glükopr IIb/IIIa rets inhib 14–15%, thieno-püridiin 64–65%, BB 89–90%, AKE inhib 78–79%, statiinid 82–83%	Esimene järgnevast: kardiovask. surm, MI või korduv isheemia	Esimene: kardiovask. surm, MI või korduv isheemia	Esimene KV juhtum: 22%-l (RAN), 23%-l (PL) (HR = 0,92; 95% CI 0,83–1,02; p = 0,11). Teisene KV juhtum: 19%-l (RAN), 19%-l PL (HR = 0,96; 95% CI 0,86–1,08; p = 0,51). Korduv isheemia: 14%-l (RAN), 16%-l (PL) (HR = 0,87; 95% CI 0,76–0,99; p = 0,03).	Ravi katkestas kõrvaltoim tõttu 28% (RAN) ja 22% (PL); p < 0,001. Pearinglus, iiveldus, kõhukinnisus. Suremus 4,4% (RAN) ja 4,5% (PL); ei erine

Tabel 1. jätk

Uuring	Uuritavate kirjeldus	Ravi	Esmane tulem	Teisesed tulemid	Tulemused	Kõrvaltoimed ja suuremus
TERISA, 2013 [30]	Keskm vanus 63–64, mehi 61–62%, valgeid 99%, hüpertens 95–96%-l, düslipid 79–80%-l, MI 73–75%-l, PTKA 39–43%-l, AKŠ 18–19%-l, diab 93%-l, insuliin 18–21%-l	RAN (500 mg × 2) vs. PL (1 näd), edasi RAN (1000 mg × 2 (verapamiili ja diltiaseemi pt 500 mg × 2)) vs. PL. Muu ravi: BB 90–91%-l, KKB 27–31%-l, pikat. nitr 33–35%-l	Keskmine stenokardia sagedus nädalas	Kesk nädalane nitroglüts kasut sagedus, stenok-vabade päevade arv, isikute osakaal, kel vähenes ≥ 50% keskm nädalane stenok sagedus, elukval SF-36	Keskm stenok sagedus näd-s: RANil 3,8 (95% CI 3,6–4,1) vs. PLil 4,3 (95% CI 4,0–4,5); p = 0,008. Nädalane nitroglüts kasut: 1,7 doosi (95% CI 1,6–1,9) vs. 2,1 doosi (95% CI 1,9–2,3); p = 0,003. Nädalasi stenok-hooge ≥ 50% vähem: 47% vs. 42%; p = 0,034. Elukval paran (SF-36): 2,9 p (95% CI 2,3–3,5) vs. 1,9 p (95% CI 1,3–2,5); p = 0,005 (NS ⁶).	Ei olnud erinevust kõrvaltoim-s. Tõsised kõrvaltoim 3,4%-l (RAN) ja 4,2%-l (PL). Iiveldus, pearinglus, kõhukinnisus. Suri 0,6% (RAN) ja 0,4% (PL)
RIVER-PSI, 2013 [31]	Keskm vanus 63, mehi 79–80%, valgeid 91–92%, diab 33–34%-l, hüpertens 85–88%-l, hüperlip 85–87%-l, MI 47%-l, PTKA 41–45%-l, AKŠ 15–16%-l, KSP 17–18%-l	RAN (500 mg × 2) vs. PL (7 p); edasi RAN (1000 mg (talumatuse korral 500 mg) × 2) vs. PL. Lisaks SR	Aeg isheemiast tingitud revaskularisatsioonini või hosp-ni revaskularisatsioonita	Aeg südame äkksurmani, kardiovask surmani või MI. Üldsuresus, insult, transit isheemiline atakk, hosp KSP tõttu	26%-l (RAN) ja 28%-l (PL) tekkis esmane tulem (HR = 0,95; 95% CI 0,82–1,10; p = 0,48).	Ravi katkestas kõrvaltoim tõttu 14% (RAN) ja 11% (PL); p = 0,004. Peapööritus, kõhukinnisus, iiveldus, hüpotensioon, oksendamise, pearinglus

⁶ NS *not significant*, statistiliselt ebaoluline arvestades mitmese testimise olukorda

5.2. Ivabradiin

Ivabradiini efektiivsust ja ohutust stabiilse stenokardia ravis on analüüsitud 5 süstemaatilises uuringus ja meta-analüüsis.

Mengesha ja Weldearegawi [32] kaasasid süstemaatilisse ülevaatesse ja meta-analüüsi 3 aastatel 1980–2016 läbiviidud juhtkontrolluuringut, mille jälgimisaeg oli vähemalt 1 aasta. Uuringutesse oli kaasatud kokku 36 577 stabiilse stenokardiaga patsienti. Ivabradiin ei vähendanud platseeboga võrreldes kardiovaskulaarset suremust (OR = 1,02; 95% CI 0,91–1,15; $p = 0,74$), üldsuremust (OR = 1,00; 95% CI 0,91–1,10; $p = 0,98$), koronaarseid revaskulariseerimisi (OR = 0,93; 95% CI 0,77–1,11; $p = 0,41$) ega haiglaravi südamepuudulikkuse tõttu (OR = 0,94; 95% CI 0,71–1,25; $p = 0,69$). Ravim põhjustas oluliselt rohkem kõrvaltoimeid, sh fosfeene (OR = 7,77; 95% CI 4,4–14,6; $p < 0,00001$), nägemishäireid (OR = 3,07; 95% CI 2,18–4,32; $p < 0,00001$), sümptomaatilist bradükardiat (OR = 6,23; 95% CI 4,2–9,26; $p < 0,00001$) ja kodade virvendust (OR = 1,35; 95% CI 1,19–1,53; $p < 0,0001$). Jälgimisperioodi pikkus ei mõjutanud kardiovaskulaarsete sündmuste esinemist.

Cammarano *et al.* [33] kaasasid süstemaatilisse ülevaatesse ja meta-analüüsi kardiovaskulaarsete tulemite ja ohutuse hindamiseks 3 randomiseeritud topeltpimedat kontrollrühmaga uuringut, mis hõlmasid kokku 36 524 stabiilse stenokardiaga patsienti, kelle standardravile lisati ivabradiini (kas kuni 7,5 mg või kuni 10 mg kaks korda päevas) või platseebot. Uuritavate keskmine vanus oli 60–65 aastat, 72–83% neist olid mehed. Uuritavaid jälgiti 19–28 kuud. Ivabradiin ei vähendanud võrreldes kontrollrühmaga üldsuremust, kardiovaskulaarsuremust ega patsientide hospitaliseerimissagedust stenokardia halvenemise või südamepuudulikkuse tõttu. Samuti ei mõjutanud ivabradiin oluliste kõrvaltoimete esinemist ega põhjustanud kardiaalseid häireid. Seejuures esines ivabradiinipatsientidel kontrollrühmast rohkem ravimispetsiifilisi toimeid, nagu kodade virvendust (OR = 1,4; 95% CI 1,2–1,5; $p < 0,001$), bradükardiat (OR = 6,5; 95% CI 3,0–12,9; $p < 0,001$), fosfeene (OR = 7,8; 95% CI 4,1–14,6; $p < 0,001$) ja nägemishäireid (OR = 3,1; 95% CI 2,2–4,3; $p < 0,001$).

Ye *et al.* [34] analüüsisid 7 randomiseeritud kontrollitud uuringut kokku 3747 patsiendiga. Uuringutes võrreldi ivabradiini (2100 patsienti) efektiivsust platseebo või BBdega (mõlemas kokku 1647 patsienti). 1 uuring oli pimendatud, 6 kahekordselt pimendatud meetodil. Erinevates uuringutes jälgiti patsiente neljast nädalast nelja kuuni. Kõik uuringud kasutasid erinevaid ivabradiinidoose ja ravistrateegiaid. Alla 3 kuu ravi saanud patsientidel ei esinenud muutusi koormustaluvuses. 4 uuringus jälgiti ivabradiini mõju koormustaluvusele 3 kuud või kauem. Ivabradiin pikendas võrreldes kontrollrühmaga koorumustesti aega vähemalt 3-kuise ravi korral 15,3 s

(95% CI 9,8–20,9; $p < 0,01$) võrra. Ivabradiin vähendas võrreldes kontrollrühmaga stenokardia vallandamise aega koormustestil sõltumata ravi kestvusest – alla 3-kuise ravi korral 19,4 s (95% CI 5,4–32,9; $p < 0,01$) ning vähemalt 3 kuud ravi saanutel 23,0 s (95% CI 16,0–29,9; $p < 0,01$) võrra. Patsientide südame löögisagedus rahuolekus ei muutunud ei ivabradiini ega kontrollrühmas.

Martin *et al.* [35] kaasasid süstemaatilisse ülevaatesse ja meta-analüüsi 11 uuringut kokku 21 571 patsiendiga. Patsiente jälgiti vähemalt 4 nädala jooksul. Ivabradiini-uuringud kaasati sõltumata ravimi näidustusest. Uuringutes kasutati ivabradiini doosides 2,5 mg kaks korda päevas kuni 10 mg kaks korda päevas. Ivabradiini ravi tõstis kodade virvenduse riski 1,15 korda (95% CI 1,07–1,24; $p = 0,0027$).

Peng *et al.* [36] kaasasid süstemaatilisse ülevaatesse ja meta-analüüsi 7 randomiseeritud kontrollitud uuringut kokku 1542 patsiendiga, kes põdesid isheemiatõbe. Ivabradiini kasutati 10–15 mg päevas, ravi kestis 2–12 kuud. Pärast ravi oli ivabradiinikasutajatel VVVF kõrgem kui võrdlusrühmas (WMD = 2,7%; 95% CI 1,7–3,7; $p < 0,01$), vasaku vatsakese lõppdiastoolne maht väiksem (WMD = –5,3 ml; 95% CI –9,4...–1,2; $p < 0,01$) ja vasaku vatsakese lõppsüstoolne maht väiksem (WMD = –6,9 ml; 95% CI –9,1...–4,8; $p < 0,01$). VVVF jäi võrdlusrühmast kõrgemaks alarühmade kõigis analüüsides.

Ülevaade ivabradiini kliiniliste uuringute sisukokkuvõtetest on esitatud lisa 3.

Kõigis ivabradiini kliinilistes uuringutes jälgiti patsiente suhteliselt lühikest aega (kuni 28 kuud). Enamik uuritavatest olid mehed. Ivabradiini kasutati uuringutes tihti üledoosis (10 mg kaks korda päevas), kuid registreeritud suurim doos on 7,5 mg kaks korda päevas. Kokkuvõttes on leitud, et standardravile lisatud ivabradiin parandab stabiilse stenokardia puhul platseeboga võrreldes koormustaluvust – stenokardia vallandumise aeg koormustestil pikeneb 19,4–23 s võrra, koormustesti aeg pikeneb ≥ 3 -kuise ravi korral 15,3 s võrra. Stenokardiahoogude esinemine väheneb nädalas 1,2–2,0 hoo võrra ja lühitoimelise nitraadi kasutus väheneb 1,9–2,9 korra võrra nädalas. Kardiovaskulaarsele prognoosile stabiilse stenokardiaga patsientidel ivabradiinil tõestatud parandavat toimet ei ole.

Ravimi sagedasemad kõrvaltoimed on fosfeenid, nägemishäired, bradükardia ja kodade virvendus.

5.3. Trimetasidiin

Trimetasidiini efektiivsust stabiilse stenokardia ravis on analüüsitud 3 süstemaatilises uuringus ja meta-analüüsis.

Peng *et al.* [37] kaasasid süstemaatilisse ülevaatesse ja meta-analüüsi 13 randomiseeritud kontrollitud uuringut 1628 patsiendiga, kellel oli stabiilne stenokardia. Trimetasidiini doos oli ühes uuringus 70 mg päevas, ülejäänutes 60 mg päevas. Ravi kestvus varieerus 4-st 24 nädalani. Trimetasidiini ravi koos teiste stenokardiavastaste ravimitega vähendas stenokardiahoogude arvu nädalas (WMD = -1,0; 95% CI -1,3...-0,6; $p < 0,001$) ning nitroglütseriini tarbimist nädalas (WMD = -1,0; 95% CI -1,4...-0,5; $p < 0,001$), pikendas koormustestil aega 1 mm ST-depressioonini (WMD = 0,3; 95% CI 0,2-0,4; $p < 0,001$), suurendas töövõimet (WMD = 0,8; 95% CI 0,4-1,2; $p < 0,001$) ja pikendas testi kogukestvist (WMD = 49,8; 95% CI 15,0-84,6; $p < 0,001$) võrreldes raviga teiste stenokardiaravimitega. Alarühmade analüüsides ei mõjutanud erinev ravikestvus ravi tulemusi.

Ciapponi *et al.* [38] kaasasid süstemaatilisse ülevaatesse 23 randomiseeritud uuringut 1378 patsiendiga. Uuringud võrdlesid trimetasidiini efektiivsust ja ohutust kas platseebo või mõne teise stenokardiaravimi efektiivsuse ja ohutusega. Trimetasidiini doos uuringutes oli 60 mg päevas. Trimetasidiin vähendas võrreldes platseeboga stenokardiahoogude arvu nädalas (MD = -1,4; 95% CI -2,1...-0,8; $p < 0,0001$) ja nitroglütseriini kasutamist nädalas (-1,5; 95% CI -2,2...-0,7; $p < 0,0001$) ning parandas koormustestil aega 1 mm ST-depressioonini ($p = 0,0002$). Neljas väikses uuringus (263 patsienti) võrreldi trimetasidiini teiste stenokardiaravimitega. Ühes neist oli trimetasidiin nitraatidest efektiivsem, kolmes aga oli tulemus pigem vastupidine.

Marzilli *et al.* [39] kaasasid süstemaatilisse uuringusse ja meta-analüüsi 12 kliinilist randomiseeritud topeltpimedat uuringut. 8 uuringus võrreldi trimetasidiini efektiivsust platseeboga ja 4 uuringus võrreldi trimetasidiini teiste stenokardiavastaste ravimitega, mõlemal juhul võis tegu olla kas trimetasidiini monoterapiaga või kasutati teda koos teiste ravimitega (propranolooli, diltiaseemi või metoprolooliga). Uuritavate arvud uuringutes jäid enamasti alla 100, ühte uuringusse oli kaasatud 347 patsienti. Enamik patsientidest olid mehed vanuses 55-60 aastat, trimetasidiini doos oli kõigis uuringutes 20 mg kolm korda päevas, ravi kestvus ulatus 2 nädalast 6 kuuni, keskmiselt kestis ravi 12 nädalat. Meta-analüüs näitas, et trimetasidiin vähendas võrreldes platseebo või kontrollrühmaga oluliselt nädalast stenokardiahoogude arvu (OR = 0,39; 95% CI 0,08-0,7; $p < 0,05$), kuid alarühmade analüüsi tulemused kinnitasid statistiliselt olulist stenokardiahoogude vähenemist vaid tri-

metasidiini võrdlemisel platseeboga ($p < 0,001$) ja mitte teise ravimiga ($p > 0,05$). Trimetasidiin parandas koormustestil aega 1 mm ST-depressioonini (OR = 0,23; 95% CI 0,09–0,38; $p < 0,01$), kuid tulemused ei jäänud püsima, kui suurima patsientide arvuga uuring eemaldati analüüsist ($p > 0,05$). Alarühmade analüüsil selgus, et trimetasidiin parandas koormustesti tulemusi vaid platseeboga võrreldes ($p < 0,05$), kuid mitte teise stenokardiaravimiga võrreldes ($p > 0,05$). 8 uuringus raporteeriti kõrvaltoimeid, kuid vaid ühes esines 2 tõsist kõrvaltoimet. Ükski patsient ei katkestanud ravi kõrvaltoimete tõttu. Sagedamini mainitud kõrvaltoimed olid iiveldus, valu epigastreaalpiirkonnas, kõhukinnisus, anoreksia, peavalu ja lihaskrambid.

Ülevaade trimetasidiini kliiniliste uuringute sisukokkuvõtetest on esitatud lisas 3.

Trimetasidiini analüüsi kliinilistes uuringutes enamasti aladoosis (20 mg kolm korda päevas), aga ka soovituslikus (35 mg kaks korda päevas) ja üledoosis (70 mg kaks korda päevas). Patsiente jälgiti kuni 2 aastat. Kokkuvõttes on leitud, trimetasidiin vähendab stabiilse stenokardia puhul platseeboga võrreldes stenokardiahooge 1,0–1,4 hoo võrra nädalas ja nitroglütseriini kasutamist 1,0–1,5 korra võrra nädalas ning parandab koormustaluvust. Kardiovaskulaarsele prognoosile trimetasidiinil tõestatud parandavat toimet ei ole.

5.4. Pikatoimelised nitraadid

Otsingukriteeriumite põhjal leiti 1 süstemaatiline ülevaade. Kättesaadavate täistekstidega pikatoimeliste nitraatide kliinilised uuringud keskendusid tavaliselt võrdlusravimi kliinilise efektiivsuse testimisele.

Süstemaatilisse ülevaatesse ja meta-analüüsi [40] kaasati 51 randomiseeritud platseebokontrollitud uuringut 3595 stabiilse stenokardia patsiendiga. Uuring hõlmas isosorbiitmononitraati, isosorbiidnitraati ja trinitroglütseriini kasutavaid patsiente. Patsientide arv uuringutes varieerus 8-st 562-ni, kõigil oli stabiilne stenokardia kestnud vähemalt 3 kuud. Viimase 3 kuu jooksul MIId või ebastabiilset stenokardiat põdenud patsiendid välistati. Ravi kestvused ulatusid 1-st 28 nädalani. Nii vahelduv kui ka pidev nitraatide kasutamine pikendas koormustesti kestvust võrreldes platseeboga vastavalt 31 s ($p = 0,002$) ja 53 s ($p = 0,005$) võrra. Nädalane stenokardiahoogude arv vähenes 2,9 ($p = 0,01$) hoo võrra nitraatide pideval kasutamisel ja 1,5 ($p < 0,00001$) hoo võrra vahelduval kasutamisel. Nädalane lühitoimelise nitroglütseriini vajadus vähenes 3,4 doosi ($p = 0,03$) võrra nitraatide pideval kasutamisel ja 1,5 doosi ($p = 0,0004$) võrra vahelduval kasutamisel. Vahelduval kasutamisel kaasnes doosi suurendamisega 21 s koormustesti aja pikenemine. Pideval kasu-

tamisel kasvas koormustesti pikkus enam väikse doosiga rühmas. Elukvaliteedi paranemist ei täheldatud, 51% nitraate tarvitanud patsientidest kaebasid peavalu.

Ülevaade pikatoimeliste nitraatide kliiniliste uuringute sisukokkuvõtetest on esitatud lisas 3.

Kokkuvõttes on pikatoimelised nitraadid kliinilises kasutuses olnud pikka aega ning seetõttu on nende kohta vähe kaasaegsetele kvaliteedikriteeriumitele vastavaid kliinilisi uuringuid. Sellegipoolest kasutatakse pikatoimelisi nitraate sageli stenokardia profülaktikaks. Probleemiks on nitraatide suhtes tolerantsuse teke. Selle vähendamiseks tuleks ravimeid annustada, muutes manustamisaegu- ja koguseid või manustades aeglaselt toimeainet vabastavaid ravimeid [2]. Pideval kasutamisel on efektiivsem väiksem doos, vahelduval kasutamisel seevastu suurem doos [40].

Nii vahelduv kui ka pidev nitraatide kasutamine pikendab koormustesti kestvust võrreldes platseeboga vastavalt 31 s ja 53 s võrra. Nädalane stenokardiahoogude arv väheneb 2,9 hoo võrra nitraatide pideva kasutamise ja 1,5 hoo võrra vahelduva kasutamise korral. Nädalane lühitoimelise nitroglütseriini vajadus väheneb 3,4 doosi võrra nitraatide pideval kasutamisel ja 1,5 doosi võrra vahelduval kasutamisel. Vahelduval kasutamisel kaasneb doosi suurendamisega 21 s koormustesti aja pikenemine. Elukvaliteedi paranemist ei ole täheldatud.

5.5. Ranolasiini, ivabradiini, trimetasidiini ja pikatoimeliste nitraatide efektiivsuse ja ohutuse võrdlus

Ranolasiini, ivabradiini, trimetasidiini ja pikatoimeliste nitraatide efektiivsust ja ohutust ei ole omavahel suurtes kvaliteetsetes randomiseeritud pimeuuringutes võrreldud. Raporti kirjandusotsing andis 1 süstemaatilise ülevaate, kus analüüsiiti kõiki stenokardia standardravile lisatud teise valiku ravimeid. Lisaks leidis 3 võrdlusuuringut ranolasiini teise valiku ravimite kohta, mis olid läbi viidud väga väikeste patsiendihulkadega. Ühes võrreldi ranolasiini efektiivsust trimetasidiiniga, kahes ivabradiiniga.

Belsey *et al.* [41] kaasasid süstemaatilisse ülevaatesse ja meta-analüüsi 46 uuringut, et hinnata stabiilse stenokardiaga patsientidel BB, KKB, pikatoimeliste nitraatide, ranolasiini, trimetasidiini, ivabradiini ja nikorandiili kliinilist efektiivsust, kui need on lisatud esmavaliku ravimi monoterapiale. Meta-analüüsi kaasati koormustaluvuse ja kliiniliste tulemuste andmed. 28 uuringus lisati KKB BBle, 12 uuringus BB KKBle, 7 uuringus pikatoimeline nitraat BBle või KKBle, 3 uuringus ranolasiin

BBle või KKBLE, 8 uuringus trimetasidiin BBle või KKBLE ja 1 uuringus ivabradiin BBle. Kaasati 71 võrdlust. 12 uuringut oli läbi viidud patsientidel, kel oli stenokardia sagedus baastasemel ≥ 7 hoogu nädalas, 21 uuringus oli patsientidel < 7 hoogu nädalas ja 13 uuringus ei olnud baastaseme stenokardia sagedust mainitud. Kõik ranolasiini ja ivabradiini uuringud olid läbi viidud madala baastasemega stenokardiapatsientidel. Selgus, et kõige efektiivsem on kasutada BB ja KKB kaksikravi. Ranolasiini lisamine KKBLE või BBle andis positiivseid tulemusi kõigi hinnatud ravitulemuste lõikes. BB, KKB, pikatoimeliste nitraatide ja trimetasidiini kombinatsioonid parandasid ravitulemusi, kuid mitte kõigi hinnatud tulemuste lõikes. Ivabradiin parandas tulemusi koormustestil, kuid stenokardia sagedus ei vähenenud. Kokkuvõttes võib KKB lisamisel BBle saavutada 18% stenokardia sageduse vähenemise, pikatoimelise nitraadi lisamisel BBle või KKBLE 19% vähenemise, ranolasiini lisamisel KKBLE või BBle 25% vähenemise ja trimetasidiini lisamisel BBle või KKBLE 21% vähenemise.

Sandhiya *et al.* [42] uurisid ühes India kardioloogiakliinikus randomiseeritud avatud jälgimisuuringus mugavusvalimiga 47-l koronaartõvega diabeedihaigel ranolasiini ja trimetasidiini efektiivsust. Patsiendid randomiseeriti kahte rühma, ühed said 500 mg ranolasiini kaks korda päevas, teised trimetasidiini 35 mg kaks korda päevas 12 nädala jooksul. Uuringus ei leitud muutusi HbA1c tasemes kummaski rühmas, samuti ei muutunud oluliselt QT ja QTc ega hemodünaamilised parameetrid. Olulist muutust ei leitud kummaski rühmas ka stenokardiahoogude arvus nädalas – ranolasiinirühmas vähenes stenokardia sagedus nädalas $1,7 \pm 6,1$ -lt $1,2 \pm 1,7$ -ni ($p = 0,5$) ja trimetasidiinirühmas $2 \pm 4,7$ -lt $1,4 \pm 2,2$ -ni ($p = 0,9$). Kõrvaltoimetest esines ranolasiinipatsientidel stenokardiat, kõhukinnisust, hüpotensiooni, peavalu, pearinglust, iiveldust ja nõrkust; trimetasidiinipatsientidel kõhukinnisust, nõrkust, palpitatsioone, stenokardiat, pearinglust, iiveldust, düspepsiat, peavalu, ebamugavust maos ja liigesevalu.

Villano *et al.* [43] randomiseerisid 46 stabiilse mikrovaskulaarse stenokardiaga patsienti 3 rühma, kes said 4 nädala jooksul lisaks standardravile kas ivabradiini 5 mg kaks korda päevas, ranolasiini 375 mg kaks korda päevas või platseebot kaks korda päevas. Mõlemad ravimid parandasid SAQ näitajaid ja elukvaliteeti EuroQoLi visuaalskaalal võrreldes platseeboga ($p < 0,01$ kõigis alamkategoriates), kusjuures ranolasiin põhjustas enamikes kategoriates (stenokardia stabiilsus ja sagedus, raviga rahulolu, haigustunnetus EuroQoLi visuaalskaalal) suuremat efekti kui ivabradiin ($p < 0,05$). Südame löögisagedus vähenes koormustestil oluliselt ivabradiinirühmas. Enamikus koormustesti tulemustes ei leitud erinevusi rühmade vahel, kuid ST-depressioon tekkis koormusel kõigil platseebopatsientidel, ivabradiini- ja ranolasiinipatsientidest aga vaid 73%-l ja 60%-l ($p = 0,03$). Ranolasiinirühmas

paranes võrreldes platseboga aeg 1 mm ST-depressioonini ja koormustesti kestvus (vastavalt $p < 0,01$ ja $p < 0,05$).

Chaturvedi *et al.* [44] võrdlesid ivabradiini ja ranolasiini efektiivsust ja talutavust 18–60-aastastel stabiilse stenokardiaga patsientidel ühe India kolmanda taseme haigla ambulatoorses osakonnas toimunud avatud jälgimisuuringus. 8 nädala jooksul tarvitas 30 patsienti ivabradiini 5 mg kaks korda päevas ja 30 patsienti ranolasiini 500 mg kaks korda päevas, jätkates samal ajal tavapärast standardravi. Mõlemad ravimid vähendasid oluliselt stenokardiahoogude arvu nädalas võrreldes baastasemega, kuid ravimitevahelist efektiivsuserinevust ei leitud. Kõrvaltoimetest olid ivabradiinirühmas sagedasemad peapööritus (30%), peavalu (16,6%), seljavalu (16,6%), nägemishäired (13,3%), lihaskrambid (10%) ja liigesvalud (10%), ranolasiinirühmas iiveldus (26,6%), peapööritus (23,3%), oksendamine (3,3%) ja kõhukinnisus (3,3%).

5.6. Kokkuvõte stenokardia teise valiku ravimite efektiivsusest ja ohutusest

Standardravile lisatud ranolasiini, ivabradiini ja trimetasidiini mõju stabiilsele stenokardiale on sarnane. Võrreldes platseboga parandavad kõik kolm koormustaluvust ja leevendavad subjektiivseid kaebusi. Kardiovaskulaarsele prognoosile nendel ravimitel tõestatud parandavat toimet ei ole.

Ravimitel on veidi erinev koostoimete ja ohutuse profiil. Ivabradiini olulised koostoimed esinevad QTc-d pikendavate ravimite, makroliidide, HIV ja seenevastaste ravimitega, ranolasiinil esinevad koostoimed CYP450 substraatidega (digoksiin, simvastatiin, tsüklosporiin) ning QTc-d pikendavate ravimitega. Trimetasidiinil ei ole olulisi koostoimeid teiste ravimitega leitud. Pikatoimelisi nitraate ei tohi samal ajal kasutada fosfodiesteras-5 inhibiitoritega.

Kaasuvaid haigusi arvesse võttes on leitud, et trimetasidiin ei sobi, kui esineb Parkinsoni tõbi, mõni parkinsonismi sümptom, treemor, rahutute jalgade sündroom või muu liikumishäire. Ivabradiin ei sobi bradükardiaga patsientidele, samuti ägeda südamepuudulikkuse ja maksapuudulikkuse puhul. Ivabradiini kasutamiseks on oluline, et patsiendi süda oleks siinusrütmis. Ranolasiiniga samal ajal ei või kasutada seenevastaseid ravimeid, HIV proteaasi inhibiitoreid, klaritromütsiini ja sotalooli. Ranolasiin ei sobi mõõduka ja raske maksapuudulikkusega ega raske neerukahjustusega patsientidele. Trimetasidiin ei sobi raske neerupuudulikkusega patsientidele.

Ivabradiini kasutades peab ettevaatlik olema patsientidega, kellel kreatiniini kliirens on alla 15 ml/min. Raske maksapuudulikkusega patsientidele on ivabradiini kasutamine vastunäidustatud. Pikatoimelisi nitraate ei saa kasutada patsiendid, kes pulmonaalhüpertensiooni tõttu tarvitavad püsivalt fosfodiesteras-5 inhibiitoreid. Ettevaatlik tuleb pikatoimeliste nitraatidega olla nende patsientide ravis, kellel on suurenenud intrakraniaalne rõhk või esineb ortostaatiline hüpotensioon, *cor pulmonale* ja isheemia, mitraalklapi prolaps või aordi ja/või mitraalklapi stenoos.

Ranolasiini, ivabradiini, trimetasidiini ja pikatoimeliste nitraatide mõju kaasuvatele haigustele on vähe uuritud. Diabeedi puhul on uuringutes leitud erinevaid toimeid. Ambrosio *et al.* [45] leidsid ülevaateartiklis, et ranolasiini kohta on võrreldes ivabradiiniga rohkem andmeid ning ranolasiin avaldab diabeedi puhul tugevamat stenokardiavastast toimet; lisaks vähendab ranolasiin erinevalt trimetasidiinist HbA1c väärtust. Sama tulemuseni jõudsid ka Greiner *et al.* [46] meta-analüüsis. Ranolasiinil on kirjeldatud antiarütmilist toimet, näiteks uuringu MERLIN-TIMI 36 [47] järelanalüüsides on leitud, et ägeda koronaarsündroomi järel esineb ranolasiini kasutades vähem kodade virvendusarütmiaid. II faasi randomiseeritud uuringus RAFAELLO [48] leiti aga, et ranolasiini efekt on kardioversiooni järel siinusrütmi hoidmises piiripealne. Teised selleteemalised uuringud alles käivad. Ivabradiin on peale stabiilse stenokardia näidustatud ka süstoolse düsfunktsiooniga NYHA II–IV klassi KSP raviks siinusrütmiga patsientidele, kelle pulsisagedus on üle 75 löögi minutis. See soovitus põhineb mitmekeskuselisel randomiseeritud topelpimedal platseebokontrollitud uuringul SHIFT [49], kus 6505 täiskasvanud patsiendi kardiovaskulaarse suremuse ja KSP halvenemisest tuleneva hospitaliseerimise absoluutne risk vähenes 4,2% võrra. Efekt ilmnes 3 kuud pärast ravi alustamist.

Kokkuvõttes on ranolasiin, ivabradiin ja trimetasidiin kõik sarnase efektiivsusega ravimid stabiilse stenokardia sümptomite leevendamiseks ja koormustaluvuse parandamiseks, seda nii standardravile lisatuna kui ka selle talumatuse korral standardravi asemel. Pikatoimeliste nitraatide efektiivsuse kohta on publitseeritud vähe tänapäevastele kliiniliste uuringute kriteeriumitele vastavaid uuringuid, ravimirühma tarvitamist toetab pikk kliiniline kogemus. Selgeid tõendeid erinevustest ravimite efektiivsuse või ohutuse vahel ei ole publitseeritud.

6. Stenokardiaravimite kulutõhusus

Stenokardia teise valiku ravimitest on teaduskirjanduses avaldatud kulutõhususe uuringuid vaid ranolasiini ja trimetasidiini kohta.

6.1. Ranolasiini kulutõhusus

Vellopoulou *et al.* [50] kaasasid süstemaatilisse ülevaatesse stabiilse stenokardia 6 kulutõhususe uuringut, kus võrreldi ranolasiini ja standardravi. Uuringutulemusi analüüsiti kvalitatiivselt meta-analüüsi läbi viimata. 5 uuringus hinnati standardravile lisatud ranolasiini kulukasulikkust võrdluses standardraviga kas otsustuspuuga või Markovi mudeliga, 1 hinnati kulusid retrospektiivselt USA ravikindlustuse arvete andmebaasi alusel. 5 uuringus hinnati kulusid maksja perspektiivist, 1 ühiskonna perspektiivist. 4 uuringut oli läbi viidud Euroopas (Suurbritannias, Kreekas, Hispaanias ja Itaalias) ja 2 USAs. Uuringute ajaperioodid ulatusid 6 kuust 1 aastani, kuna modelleerimise aluseks olnud uuringud olid lühikese kestvusega. Seetõttu ei kasutatud modelleerimisel ka diskonteerimist. Kõigis kulukasulikkuse analüüsides kasutati uuringute ERICA (n = 565) ja MERLIN TIMI-36 (n = 6560) patsientide kohortide andmeid, samuti kasutati sama mudelit. Majanduslikku mudelit on valideeritud vaid ühes USA uuringus, Euroopa uuringutes puuduvad viited valideerimisele. Uuringutes esines vaid vähene elukvaliteedi paranemine. Kuna kliinilistes uuringutes ei leidunud tõsiseid elukvaliteeti, haigestumust ja suremust mõjutavaid kõrvaltoimeid, ei lisatud neid mudelitesse. Uuringuid oli rahastanud kas Gilead Sciences või Menarini Group. Ka süstemaatilist ülevaadet rahastas Menarini Group. ICER varieerus 4620 eurost 32 682 USA dollarini lisandunud QALY kohta. USA uuringus oli ranolasiin kuluefektiivne juhul, kui esimese ravikuu lõpus katkestasid ravi need, kel ravivastust ei saanud. Kulutõhususe uuringutes leiti, et ravi ranolasiiniga on standardravist odavam ja efektiivsem või jääb ICER alla kindlaksmääratud piirmäära. Ranolasiini kulutõhusust mõjutas enim stenokardiaga seotud hospitaliseerimiste vähenemine. Ranolasiini ravimikulu oli olulisim tunnus, mis mõjutas ICERit.

Koondülevaade ranolasiini kulutõhususe uuringute kirjeldusest on esitatud lisas 4 ja uuringute tulemustest tabelis 2.

Coleman *et al.* [51] hindasid standardravile lisatud ranolasiini kuluefektiivust stabiilse stenokardiaga patsientidel, kel esines ≥ 3 stenokardiahoogu nädalas. 1-kuise tsüklipikkusega 1-aastane mudel koostati Suurbritannia tervisesüsteemi

perspektiivist lähtuvalt. Patsiendid jagati ühte neljast stenokardia sageduse klassist vastavalt SAQAFi skoorile (100 = pole stenokardiat; 61–99 = igakuine esinemine; 31–60 = iganädalane esinemine; 0–30 = igapäevane esinemine). Patsiendid liikusid mudelis SAQAFi klasside vahel või surma seisundisse vastavalt üleminekutõenäosustele, mis olid leitud randomiseeritud teadusuuringutest. Patsiendid, kelle ravivastus esimesel kuul puudus (st ei liikunud ≥ 1 . SAQAFi klassi), loeti ravi katkestanuks ja edaspidi käsitleti neid analoogselt standardravi saavate patsientidega. Ranolasiini saavad patsiendid saavutasid keskmiselt 0,701 QALYt 5208 inglise naelaga. Standardravi saavad patsiendid saavutasid 0,662 QALYt 5318 inglise naelaga. Ranolasiin osutus standandravist odavamaks ja efektiivsemaks strateegiaks. ICERit mõjutab ranolasiini hind. Juhul kui ranolasiini hind oli kuus > 203 inglise naela, ületas ICER 20 000 naela QALY kohta. Ranolasiin jäi standandravist odavamaks ka siis, kui lisati kaudsed kulud ja eeldati suuremuse kasvu halveneva SAQAFi skoori korral.

Kourlaba *et al.* [52] hindasid 6 kuu jooksul otsustuspuu mudeliga standardravile lisatud ranolasiini kulukasulikkust. Kasutati Kreeka andmeid ning hinnang anti maksja perspektiivist. Kliinilised sisendid koguti teaduskirjandusest, kulude andmed (ravimi, haiglaravi, koronaarinterventsioonide ning patsientide jälgimise kohta) saadi kolmelt kohalikult ekspertidelt. Ranolasiinipatsientide ravikulud olid suuremad kui vaid standardravi saavate patsientide ravikulud (vastavalt 1170 eurot ja 984 eurot). Ranolasiini kasutavad patsiendid saavutasid 0,3155 QALYt ja vaid standardravi saavad patsiendid 0,2752 QALYt. Ranolasiini ICER oli 4620 eurot lisandunud QALY kohta.

Tabel 2. Ranolasiini kulutõhususe uuringute tulemused

Uurimus	QALY		Revaskulariseerimismäär		Kulud		ICER (kulu/QALY)	Maksimaalne ICER tundlikkuse analüüsid
	RAN + SR	SR	RAN + SR	SR	RAN	SR		
Coleman <i>et al.</i> [51]	0,701	0,662	NA	NA	5208 £	5318 £	RAN odavam	> 20 000 £, kui RANi kulu > 203 £ kuus. Jääb kuluefektiivseks ka siis, kui kõik esimesel kuul ravivastusega jäänud patsiendid jätkavad ravi
Kourlaba <i>et al.</i> [53]	0,316	0,275	NA	NA	1170 €	984 €	4620 €	2675–7539 € (RANi ravi jätkamine), 5572 €/QALY (hospitaliseerimine), 5725 €/QALY (RANi kulu)
Hidalgo-Vega <i>et al.</i> [54]	0,63	0,55	NA	NA	5598 €	4916 €	8449 €	WTP 30 000 € 100% kuluefektiivne, WTP 15 000 € 95% kuluefektiivne
Kohn <i>et al.</i> , [55]	0,700	0,659	NA	NA	15 661 \$	14 321 \$	32 682 \$	> 50 000 \$, kui RANi kulu kuus > 523 \$ (32% kallim), 77 185 \$; stenokardia sageduse üleminekutõenäosused väiksematel väärtustel
Phelps <i>et al.</i> [56]	NA	NA	9,9%	20,4%; 15,4%	13 961 \$	18 166 \$; 17 612 \$	RAN odavam	NA
Lucioni <i>et al.</i> [57]	0,628	0,548	NA	NA	3327 €	2635 €	8564 €	6600–10 600 € (RANi kulu, hospitaliseerimismäär kerge/mõõduka stenokardia korral); 17 900 € (halvim stsenaarium)

NA *not applicable*, mittekohaldatav

Allikas: [50], kohandatud autorite poolt.

Kohn *et al.* [55] hindasid standardravile lisatud ranolasiini kuluefektiivsust stabiilse stenokardiaga USA patsientidel, kel esines vähemalt 3 stenokardiahoogu nädalas. Hindamisel kasutati 1-aastase perspektiiviga Markovi mudelit (tsükli pikkus 1 kuu), hinnang anti ühiskonna perspektiivist. Patsiendid sisenesid mudelisse vastavalt stenokardiahoogude sagedusele SAQAFi skaalal (ei esine, esineb kuus, esineb nädalas, esineb iga päev), neelduvaks seisundiks oli surm. Üleminekutöenäosused võeti teaduskirjandusest. Mudelis kasutati ERICA uuringu andmeid. Patsiendid, kelle ravivastus esimesel kuul puudus (st ei liikunud ≥ 1 . SAQAFi klassi), loeti ravi katkestanuks ja edaspidi käsitleti neid analoogselt standardravi saavate patsientidega. Ranolasiini saavad patsiendid saavutasid keskmiselt 0,700 QALYt 15 661 USA dollariga. Ranolasiini mittesaavad patsiendid saavutasid 0,659 QALYt 14 321 USA dollariga. ICER oli ranolasiini lisamisel standardravile 32 682 USA dollarit QALY kohta. ICERit mõjutas ranolasiini hind, ületades 50 000 USA dollarit QALY kohta juhul, kui ravimi hind tõusis $> 32\%$ üle baashinna. ICER jäi alla 50 000 USA dollari QALY kohta, kui kaudsed kulud eemaldati ja suremuskordajad ühtlustati kõigil SAQAFi klassidel. Kokkuvõttes leiti, et standardravile lisatud ranolasiin on kuluefektiivne, kui patsiendil esineb stenokardiahooge vähemalt kord päevas või kord nädalas.

Hidalgo-Vega *et al.* [54] hindasid standardravile lisatud ranolasiini kulukasulikkust stabiilse stenokardia patsientidel. Kasutati Hispaania andmeid ning 1-aastast otsustuspuu mudelit. Üleminekutöenäosused ja kasulikkuse väärtused võeti teaduskirjandusest. Kuludeks võeti Hispaania ametlikud stabiilse stenokardiaga patsientide diagnoosipõhised kompleksteenused (DRG). ICERiks kujunes 8455 eurot QALY kohta. ICERit mõjutasid mittehospitaliseeritud kerge ja mõõduka stenokardiaga patsientide kasulikkuse väärtused.

Phelps *et al.* [56] hindasid retrospektiivses raviarvete analüüsis ravikulusid ja revaskulariseerimismäärasid stabiilse stenokardiaga patsientidel, kelle raviskeemi lisati kas pikatoimeline nitraat, BB/KKB või ranolasiin. Ravimi lisamine või vahetus loeti indekssündmuseks. Raviarvete andmebaasist saadi 4545 patsiendi andmed, kel oli toimunud indekssündmus. Iga patsienti jälgiti 6 kuud enne ja 6 kuud pärast indekssündmust. Enne indekssündmust olid patsientidel sarnased tervisenäitajad, ravimikasutus ja kogu ravikulu. Pärast indekssündmust oli ranolasiinikasutajatel madalam revaskulariseerimismäär (9,9%) kui võrdlusrühmadel (15,4–20,4%, mõlemal $p < 0,001$). Ranolasiinirühmas olid väiksemad ravikulud kokku (13 961 USA dollarit) kui pikatoimeliste nitraatide rühmas (18 166 USA dollarit, $p < 0,001$) ning BB ja KKB rühmas (17 612 USA dollarit, $p = 0,002$).

Page'i *et al.* [58] uuringus hinnati võrdlevalt stabiilse stenokardiaga patsientide ravi uuemate ja vanemate ravimitega ravikindlustuse andmete alusel. Andmestiku põhjal jagati BBd, KKBd, pikatoimelisi nitraate ja ranolasiini saavad patsiendid nelja rühma ja jälgiti neid 12 kuu jooksul peale indekssündmust (st peale seda, kui stenokardiaravim lisati või vahetati mõne teise stenokardiaravimi vastu; indekssündmus peegeldab varasema ravi ebapiisavust). Kokku identifitseeriti 8008 patsienti, st 2002 patsienti igas rühmas. Enamik patsiente olid mehed, keskmine vanus oli 66 aastat. Moodustati ka alarühm, kuhu kuulus 3724 diabeediga patsienti. Kogu kohordis oli traditsioonilist ravi saavatel patsientidel suurem šanss revaskulariseerimiseks, ambulatoorseks raviks, EMO kasutuseks (nii üldiseks kasutuseks kui ka südameveresoonkonna haiguste tõttu) ja pikemaks haiglaraviks kui ranolasiinikasutajatel. Diabeetikute alarühmas ilmnesid samasugused seosed.

6.2. Trimetasidiini kulutõhusus

Kourlaba *et al.* [59] hindasid standardravile lisatud trimetasidiini kuluefektiivsust stabiilse stenokardiaga patsientidel, kelle haigus ei allunud esmavaliku ravimitele BB, KKB ja pikatoimeliste nitraatidega. Analüüs viidi läbi Kreekas ning võrdluses standardravi saanutega. Kulutõhususe modelleerimisel kasutati 3-kuiste tsüklitega Markovi mudelit, modelleerimisperiood oli 1 aasta. Mudelis sai patsient liikuda nelja terviseseisundi vahel vastavalt stenokardiahoogude raskusele (minimaalne, kerge, mõõdukas, raske), neelduvaks seisundiks oli surm. Terviseseisundi ülemineku tõenäosused võeti VASCO uuringust. Analüüs viidi läbi rahastaja perspektiivist. Ressursikasutust hindasid eksperdid spetsiaalse küsimustiku abil, kulude andmed 2016. a kohta (haiglaravi, revaskularisatsioonid, ambulatoorne ravi, ravimikulu, laboratoorsed ja diagnostilised uuringud) võeti ametlikest andmetest. Standardravi korral saavutati 0,6562 QALYt, trimetasidiinil koos standardraviga 0,6650 QALYt. Standardravi kulu oli 1751,76 eurot, trimetasidiinil koos standardraviga 1755,57 eurot. ICER oli 430,67 eurot QALY kohta. Tundlikkuse analüüs näitas, et trimetasidiini kuluefektiivsuse tõenäosus, kui trimetasidiin on lisatud standardravile, on 89% maksevalmiduse juures 34 000 eurot QALY kohta.

6.3. Kokkuvõte stenokardiaravimite kulutõhususe uuringutest

Ranolasiini kulutõhusust on analüüsitud ühes kvalitatiivses süstemaatilises ülevaates. Ülevaatesse kaasatud uuringute ajaperioodid ulatusid 6 kuust 1 aastani, kuna modelleerimise aluseks olnud uuringud olid lühikese kestvusega. Kõigis kulukasulikkuse

analüüsid kasutati uuringute ERICA ja MERLIN TIMI-36 patsientide kohortide andmeid, samuti kasutati sama mudelit. Süstemaatilist ülevaadet ja kõiki uuringuid rahastas ravimitootja. ICER varieerus 4620 eurost 32 682 USA dollarini lisandunud QALY kohta. Ranolasiin oli standardravist odavam ja efektiivsem või jäi ICER alla kindlaksmääratud piirmäära. Ranolasiini kulutõhusust mõjutas enim stenokardiaga seotud hospitaliseerimiste vähenemine. Ranolasiini ravimikulu oli olulisim tunnus, mis mõjutas ICERit.

Trimetasidiini kulutõhusust on uuritud ühes uuringus. ICER oli 430,67 eurot QALY kohta.

7. Stenokardiaravi Eestis

Siinses peatükis esitatakse ülevaade stenokardiapatsientidest ja nende ravist Eestis, tuginedes Eesti Haigekassa andmetele (vt ptk 2).

7.1. Stenokardiapatsientide kirjeldus

Peatükis 2 kirjeldatud päringule vastas 45 017 inimest, neist mehi oli 18 805 (41,8%). Noorim patsient oli 1-aastane ja vanim 104-aastane; 5 inimest olid nooremad kui 18-aastased. Info vanuse kohta puudus 131 inimesel (enamasti mittekindlustatud isikud, kellest osadel puudusid ka isikukoodid). Seisuga oktoober 2016 oli surnud 6305 inimest. Edasisest analüüsist jäeti välja inimesed, kelle vanuse kohta puudus info, ja inimesed, kes olid nooremad kui 18-aastased, kokku 136 inimest.

Päringule vastav stenokardiapatsientide rühm on mitmekesine, sisaldades nii põhi- kui ka kaasuva stenokardia diagnoosiga, nii uusi kui ka varasemalt stenokardiaravimeid kasutavaid inimesi 3,5-aastasest perioodist. Kuna stenokardia on südame isheemiatõve üks peamisi avaldumisvorme, siis esinevad need diagnoosid patsiendil tihti samaaegselt. Lisaks on osad stenokardiaravis kasutatavad ravimid kasutusel ka teiste haiguste korral. Näiteks kasutatakse BBd ja KKBd kõrgvererõhutõve korral, mida tihti diagnoositakse enne või koos stenokardiaga, samuti KSP korral. Seega hinnatakse stenokardiapatsientide ravimikasutust ja ravijärgimust ning raviga seotud kulusid kolmes kitsamalt defineeritud patsientide alarühmas:

- patsiendid, kellel oli aastal 2014 (arve alguse kuupäeva järgi) vähemalt 2 ambulatoorset või 1 statsionaarne raviarve stenokardia diagnoosiga (põhidiagnoos I20);
- patsiendid, kes alustasid aastal 2014 teise valiku ravimiga, mida nad ei olnud aasta jooksul varem kasutanud. See hõlmas nii teise valiku raviga alustamist kui ka ühelt teise valiku ravimilt teisele üleminekut;
- patsiendid, kes olid perioodil 01.01.2013–30.09.2016 välja ostnud vähemalt ühe ranolasiiniresepti.

7.2. Stenokardiapatsientide ravi

Stenokardia farmakoloogilises ravis kasutatakse esmavaliku ravimina BBsid metoprolool, bisoprolool, atenolool, nevibolool, karvedilool (ATC kood C07*) ja KKBsid verapamiil, diltiaseem, nifedipiin, amlodipiin, felodipiin (C08*). Kui esmavaliku ravimid ei ole tõhusad, soovitab Euroopa Kardioloogide Seltsi ravijuhend [2]

stenokardia sümptomite leevendamiseks lisada raviskeemi pikatoimelisi nitraate (C01DA05, C01DA08 või C01DA14), ivabradiini (C01EB17), ranolasiini (C01EB18) või trimetasidiini (C01EB15). Seega kui alustatakse teise valiku ravimitega, tuleks edasi kasutada ka esmavaliku ravimeid. Lisaks kuuluvad stenokardiapatsientide raviskeemi lühitoimelised nitraadid, mis on suures osas käsimüügiravimid ja nende ostmist ja kasutamist ei ole võimalik Eesti Haigekassa andmete põhjal hinnata. Stenokardiaravimeid kasutatakse ühekaupa või erinevates kombinatsioonides.

Järgnevalt on kirjeldatud stenokardiaravimite (BBd, KKBd, pikatoimelised nitraadid, ivabradiin, ranolasiin, trimetasidiin) kasutust ja ravijärgimust stenokardiapatsientide kolmes alarühmas. Ravimi kasutajaks loeti inimesed, kellel oli vähemalt üks vastav retsept. Analüüsis eeldatakse, et kõiki nimetatud ravimeid kasutatakse stenokardia raviks sõltumata retseptil olevast diagnoosist. Ravimikasutust ja ravijärgimust hinnatakse aasta jooksul (indeksaastal) alates indekskuupäevast, mille täpsem definitsioon sõltub alarühma määratlusest.

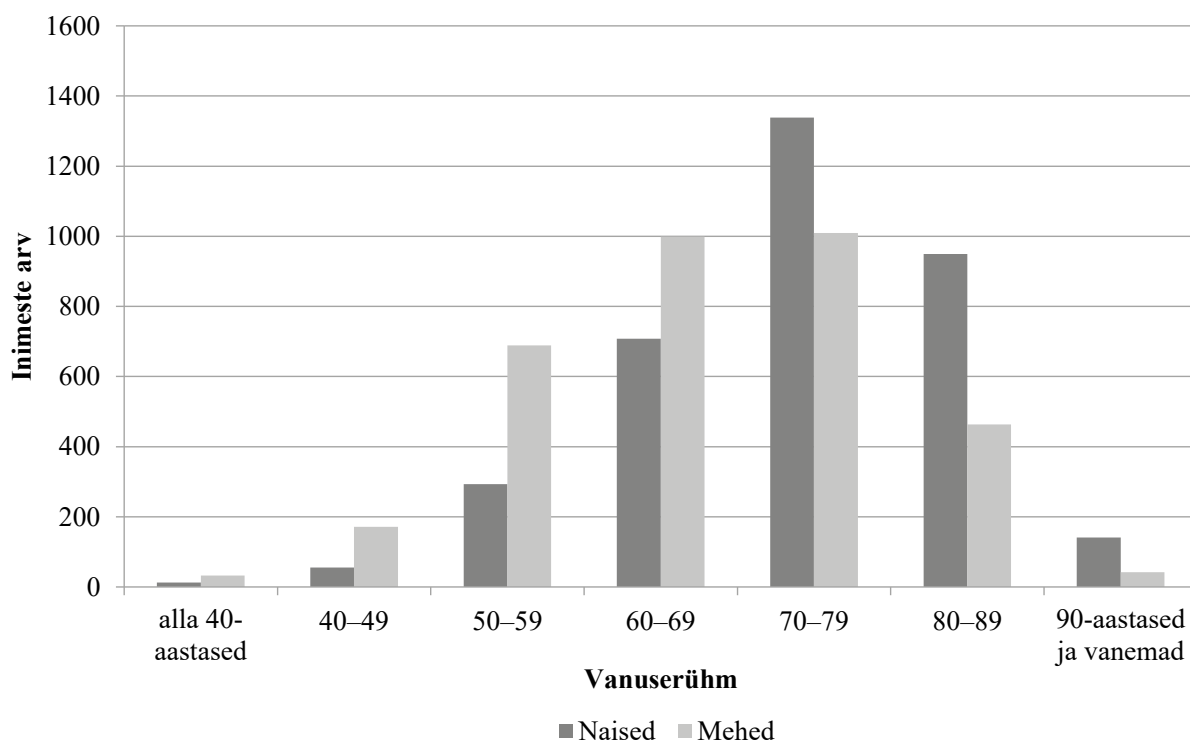
Andmepäring sisaldas infot ravimite väljakirjutamise ja ostu kuupäeva kohta. Lisaks leiti iga retsepti kohta ravimi kasutuse alguse ja lõpu kuupäev, kasutades selleks sama ravimi eelmise retsepti võimalikku lõppemise kuupäeva, ostetud pakendite arvu ja hinnangulist ühe karbi kasutuse aega päevades (vt detailsemat kirjeldust lisas 5).

Analüüsis kirjeldatakse esmalt stenokardiaravimite kasutamist ja raviskeemide valikut indekssaastal, sealhulgas eristatakse esma- ja/või teise valiku ravimite kasutajad. Teise valiku ravimid peaks lisanduma raviskeemile juhul, kui ravi esmavaliku ravimitega ei ole tõhus. Paralleelselt peaks jätkuma ravi ka esmavaliku ravimitega ning seega ainult teise valiku ravimite kasutajate hulk peaks olema minimaalne. Kuna patsiendid võivad kasutada stenokardiaravimeid ühekaupa või erinevates kombinatsioonides ja vahetada ravimeid, hinnatakse ravijärgimust eraldi nii esma- kui ka teise valiku ravimite jaoks. Ravijärgimuse hindamise aluseks on indekssaasta. Samas võib iga ravimi või ravimirühma võimalik maksimaalne kasutusperiood olla lühem kui indekssaasta ise. Sel juhul arvestatakse mitte indekssaasta pikkuse, vaid ravimi maksimaalse kasutusperioodiga. Ravijärgimus loeti heaks, kui ravimitega oli kaetud vähemalt 60% vaatlusalustest päevadest, ja ebapiisavaks, kui kaetud oli alla 60% päevadest.

Patsiendid, kellel oli 2014. aastal stenokardia diagnoosiga raviarve

Kokku identifitseeriti 6903 inimest, kellel oli aastal 2014 (arve alguse kuupäeva järgi) vähemalt 2 ambulatoorset raviarvet või 1 statsionaarne raviarve stenokardia

diagnoosiga (põhidiagnoos I20). Patsiendi esimene I20 põhidiagnoosiga arve 2014. aastal loeti indeksarveks ja arve algus indekskuupäevaks. Patsiendid, kel oli 2014. aastal stenokardia diagnoosiga arve, kirjeldavad aastast läbilõiget stenokardia-patsientidest. Sellesse rühma kuuluvad nii stenokardiaravi alustavad kui ka juba varasemast ravil olevad inimesed, kaasa arvatud need, kes ei kasutanud indeksaastal ühtegi stenokardiaravimit. Patsientide keskmine vanus indekskuupäeval oli 70,5 aastat, 49,3% patsientidest olid mehed (vt joonis 4).



Joonis 4. Aastal 2014 stenokardia raviarvega inimeste soo- ja vanusjaotus

Et hinnata, milliseid stenokardiaravimeid need 6903 inimest indeksaastal kasutasid, kaasati analüüsi ka retseptid, mis olid välja ostetud aasta jooksul enne indekskuupäeva, ehk need, mida inimene võis kasutada indekskuupäeval ja sellele järgneval perioodil kuni esimese ravimi ostuni indeksaastal. Kuna indekskuupäev on defineeritud raviarve alguse järgi, on väga tõenäoline, et inimene kasutas sellel ajal varem välja ostetud stenokardiaravimeid, mistõttu ei piisa ainult indeksaasta ravimiostude vaatamisest. 6903-st inimesest kasutas indeksaastal stenokardiaravimeid 6577 (95,3%). Indeksastal suri 205 inimest (3,0%). Ravimikasutuse ja ravijärgimuse analüüsi kaasati 6378 inimest, kes olid indeksaasta lõpuks elus ja kellel oli vähemalt üks väljaostetud stenokardiaravimi retsept.

Indeksaastal kasutas esmavaliku ravimeid 5717 (89,6%) ning teise valiku ravimeid 4544 inimest (71,2%) (vt tabel 3).

Tabel 3. Aastal 2014 stenokardia raviarvega inimeste stenokardiaravimite kasutus indeksaastal

	Kasutajate arv	Osakaal
Esmavaliku ravimid	5717	89,6%
BB	5163	81,0%
KKB	2619	41,1%
Teise valiku ravimid	4544	71,2%
Ranolasiin	78	1,2%
Trimetasidiin	1939	30,4%
Pikatoimelised nitraadid	3528	55,3%
Ivabradiin	148	2,3%

Eraldi vaadati, milliseid raviskeeme indeksaasta jooksul kasutati. Indeksaastal kasutas ainult esmavaliku ravimeid 1834 (28,8%), ainult teise valiku ravimeid 661 (10,4%) ning nii esma- kui ka teise valiku ravimeid 3883 inimest (60,9%) (vt tabel 4).

Tabel 4. Aastal 2014 stenokardia raviarvega inimeste stenokardiaravimite raviskeemide jaotus indeksaastal

	Patsientide arv	Osakaal
Ainult esmavaliku ravimid	1834	28,8%
BB	1114	17,5%
BB ja KKB	574	9,0%
KKB	146	2,3%
Ainult teise valiku ravimid	661	10,4%
Pikatoimelised nitraadid	325	5,1%
Trimetasidiin	202	3,2%
Pikatoimelised nitraadid ja trimetasidiin	120	1,9%
Muud kombinatsioonid	14	0,2%
Nii esma- kui ka teise valiku ravimid	3883	60,9%
BB ja pikatoimelised nitraadid	1056	16,6%
BB, KKB ja pikatoimelised nitraadid	845	13,2%
BB, pikatoimelised nitraadid ja trimetasidiin	416	6,5%
BB ja trimetasidiin	404	6,3%
BB, KKB ja pikatoimelised nitraadid ja trimetasidiin	344	5,4%

	Patsientide arv	Osakaal
KKB ja pikatoimelised nitraadid	222	3,5%
BB, KKB ja trimetasidiin	220	3,4%
Muud kombinatsioonid	376	5,9%

Ravijärgimuse hindamise aluseks on indekstaasta. Sealjuures arvestatakse ka retseptidega, mis võivad olla välja ostetud enne indekskuupäeva, kuid mida kasutatakse osaliselt indekstaastal. Kui patsient alustas mõne stenokardiaravimi kasutamisega alles indekstaasta keskel, on vastava ravimi maksimaalne kasutusaeg lühem. Ravijärgimust hinnati ravimitega kaetud päevade alusel alates indekskuupäevast. Ravijärgimus loeti heaks, kui ravimitega oli kaetud vähemalt 60% vaatlusalustest päevadest, ja ebapiisavaks, kui kaetud oli alla 60% päevadest. Tabelis 5 on toodud kasutajate koguarv nii esma- kui ka teise valiku ravimite lõikes ning eristatud need, kelle ravijärgimust saab lugeda heaks.

Tabel 5. Aastal 2014 stenokardia raviarvega inimeste ravijärgimus indekstaastal

	Kasutajate arv	Kaetus vähemalt 60%	
		Inimesi	%*
Esmavaliku ravimid	5717	4061	71,0%
BB	5163	3486	67,5%
KKB	2619	1284	49,0%
Teise valiku ravimid	4544	2075	45,7%
Ranolasiin	78	17	21,8%
Trimetasidiin	1939	550	28,4%
Pikatoimelised nitraadid	3528	1643	46,4%
Ivabradiin	148	35	23,6%

*osakaal ravimi kasutajatest

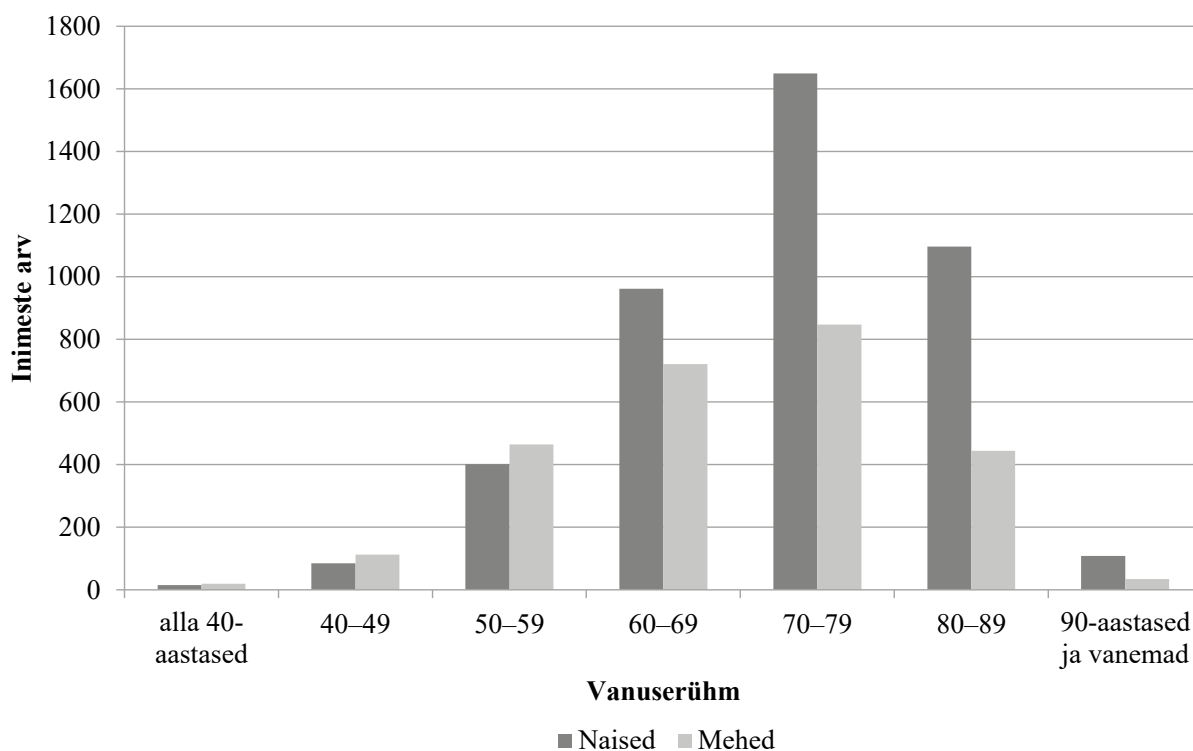
Vaatlusaluses rühmas oli 71,0% patsientide ravijärgimus esmavaliku ravimitega hea. Ravijärgimus teise valiku ravimitega oli hea 45,7%-l patsientidest, kusjuures nendest 65,3%-l oli samal ajal hea ka ravijärgimus esmavaliku ravimitega.

Stenokardiapatsiendid, kes alustasid aastal 2014 uue teise valiku ravimiga

Andmestiku põhjal defineeriti inimesed, kes alustasid aastal 2014 teise valiku ravimiga, mida nad ei olnud aasta jooksul enne kasutanud. Siia kuulusid nii teise

valiku raviga alustajad kui ka ühelt teise valiku ravimilt teisele üleminejad. Uueks teise valiku ravimiks loeti teise valiku ravimid, mida inimene ei olnud aasta jooksul varem ostnud. Selline 2014. aasta teise valiku ravimi retsept loeti indeksretseptiks ja selle ostu kuupäev indekskuupäevaks. Ravimit mitu korda vahetanud inimeste puhul määrati indekskuupäev lähtuvalt esimesest ravimivahetusest aastal 2014. Kokku alustas teise valiku ravimitega ravi 6958 inimest. Patsientide keskmine vanus indekskuupäevale vastava retsepti väljakirjutamise kuupäeval oli 71,2 aastat (info vanuse kohta ostukuupäeval puudub, aga enamasti on inimene ostu hetkel sama vana), 40,0% patsientidest olid mehed (vt joonis 5).

See stenokardiapatsientide alarühm on samas suurusjärgus stenokardiapatsientide alarühmaga, kellel oli aastal 2014 vähemalt 2 ambulatoorset või 1 statsionaarne raviarve stenokardia põhidiagnoosiga. Inimesi, kes kuuluvad mõlemasse rühma, on ainult 1840, mis on ligikaudu veerand mõlema alarühma suurusest.



Joonis 5. Aastal 2014 uue teise valiku ravimiga alustanud inimeste soo- ja vanusjaotus

Et hinnata stenokardiaravimite kasutust indeksaastal, kaasati analüüsi ka retseptid, mis olid välja ostetud aasta jooksul enne indekskuupäeva, ehk need, mida inimene võis kasutada indekskuupäeval. Indeksaastal suri 316 inimest (4,5%). Ravimikasutuse ja ravijärgimuse analüüsi kaasati 6642 inimest.

Indeksaastal kasutas esmavaliku ravimeid 5613 inimest (84,5%). Lähtuvalt rühma definitsioonist kasutasid teise valiku ravimeid kõik (vt tabel 6).

Tabel 6. Aastal 2014 uue teise valiku ravimiga alustanud inimeste stenokardia-ravimite kasutus indekstaastal

	Kasutajate arv	Osakaal
Esmavaliku ravimid	5613	84,5%
BB	5006	75,4%
KKB	2797	42,1%
Teise valiku ravimid	6642	100%
Ranolasiin	90	1,4%
Trimetasidiin	3803	57,3%
Pikatoimelised nitraadid	4403	66,3%
Ivabradiin	271	4,1%

Lisaks vaadati, milliseid raviskeeme indekstaastal kasutati. Ainult teise valiku ravimeid oli kasutanud 1029 (15,5%) ning nii esma- kui ka teise valiku ravimeid 5613 inimest (84,5%) (vt tabel 7).

Tabel 7. Aastal 2014 uue teise valiku ravimiga alustanud inimeste stenokardia-ravimite raviskeemide jaotus indekstaastal

	Patsientide arv	Osakaal
Ainult teise valiku ravimid	1029	15,5%
Trimetasidiin	470	7,3%
Pikatoimelised nitraadid	312	4,8%
Pikatoimelised nitraadid ja trimetasidiin	215	3,3%
Muud kombinatsioonid	32	0,5%
Nii esma- kui ka teise valiku ravimid	5613	84,5%
BB ja pikatoimelised nitraadid	1087	16,9%
BB, KKB ja pikatoimelised nitraadid	977	15,2%
BB ja trimetasidiin	889	13,8%
BB ja pikatoimelised nitraadid ja trimetasidiin	676	10,5%
BB, KKB ja pikatoimelised nitraadid ja trimetasidiin	578	9,0%
BB, KKB ja trimetasidiin	494	7,7%
KKB ja pikatoimelised nitraadid	237	3,7%
KKB ja trimetasidiin	207	3,2%
KKB, pikatoimelised nitraadid ja trimetasidiin	145	2,3%
Muud kombinatsioonid	323	5,0%

2014. aastal uue teise valiku ravimiga alustanud patsientide alarühm jagati järgnevalt 5 rühma selle järgi, millise teise valiku ravimiga nad 2014. aastal alustasid. Eraldi rühma moodustasid need, kes alustasid kahe uue teise valiku ravimiga samal kuupäeval (vt tabel 8).

Tabel 8. Aastal 2014 uue teise valiku ravimiga alustanud inimeste kirjeldus

Uus teise valiku ravim	Patsientide arv	Keskmine vanus	Mehed	I20 arve*
Ranolasiin	51	71,2 aastat	30 (58,8%)	23 (45,1%)
Trimetasidiin	2889	69,2 aastat	938 (32,5%)	562 (19,5%)
Pikatoimelised nitraadid	3370	72,6 aastat	1525 (45,3%)	1094 (32,5%)
Ivabradiin	194	66,8 aastat	89 (45,9%)	70 (36,1%)
Mitu koos	138	69,9 aastat	60 (43,5%)	36 (26,1%)
Kokku	6642	70,9 aastat	2642 (39,8%)	1785 (26,9%)

*Aastal 2014 oli vähemalt 1 statsionaarne või 2 ambulatoorset arvet põhidiagnoosiga I20

Enim oli inimesi, kes alustas 2014. aastal pikatoimeliste nitraatide kasutamist, ja vähim neid, kes alustasid ranolasiini kasutamist. Keskmine vanus oli rühmade lõikes 66,8–72,6 aastat, meeste osakaal oli 32,5–58,8%. Lisaks hinnati, kui suurel osal inimestest oli aastal 2014 ka mõni I20 põhidiagnoosiga statsionaarne või ambulatoorne raviarve. Vähim oli selliseid inimesi trimetasidiini (19,5%) ja enim ranolasiini rühmas (45,1%).

Ravijärgimuse hindamise aluseks on indekstaasta. Sealjuures arvestatakse ka retseptidega, mis võivad olla välja ostetud enne indeksskuupäeva, kuid mida kasutatakse osaliselt indekstaastal. Kui patsient alustas mõne stenokardia ravimi kasutamisega alles indekstaasta keskel, on vastava ravimi maksimaalne kasutusaeg lühem. Ravijärgimust hinnati ravimitega kaetud päevade alusel alates indeksskuupäevast. Ravijärgimus loeti heaks, kui ravimitega oli kaetud vähemalt 60% vaatlusalustest päevadest. Tabelites 9 ja 10 on toodud stenokardia teise valiku ravimitega alustanute ravijärgimuse näitajad.

Tabel 9. Aastal 2014 uue teise valiku ravimiga alustanud inimeste ravijärgimus esmavaliku ravimitega indeksaastal

Uus teise valiku ravim	Rühma suurus	Esmavaliku ravimite kasutajad		Esmavaliku ravimite kaetus vähemalt 60%	
		Inimesi	% ¹	Inimesi	% ²
Ranolasiin	51	46	90,2%	29	63,0%
Trimetasidiin	2889	2319	80,3%	1439	62,1%
Pikatoimelised nitraadid	3370	2968	88,1%	2055	69,2%
Ivabradiin	194	174	89,7%	112	64,3%
Mitu koos	138	106	76,8%	69	65,1%
Kokku	6642	5613	84,5%	3704	66,0%

¹kasutajate osakaal kogu rühmas

²hea ravijärgimusega inimeste osakaal ravimi kasutajatest

Esmavaliku ravimeid kasutas kokku 5613 inimest (84,5%). Esmavaliku ravimite kasutajate osakaal erinevates rühmades oli 76,8–90,2%. Hea ravijärgimusega oli 66,0% esmavaliku ravimi kasutajatest, sealjuures kõikides erinevate rühmade lõikes hea ravijärgimusega inimeste osakaal vahemikus 62,1–69,2%.

Tabel 10. Aastal 2014 uue teise valiku ravimiga alustanud inimeste ravijärgimus teise valiku ravimitega indeksaastal

Uus teise valiku ravim	Rühma suurus	Teise valiku ravimite kasutajad		Teise valiku ravimite kaetus vähemalt 60%	
		Inimesi	% ¹	Inimesi	% ²
Ranolasiin	51	51	100%	23	45,1%
Trimetasidiin	2889	2889	100%	613	21,2%
Pikatoimelised nitraadid	3370	3370	100%	868	25,8%
Ivabradiin	194	194	100%	67	34,5%
Mitu koos	138	138	100%	38	27,5%
Kokku	6642	6642	100%	1609	24,2%

¹kasutajate osakaal kogu rühmas

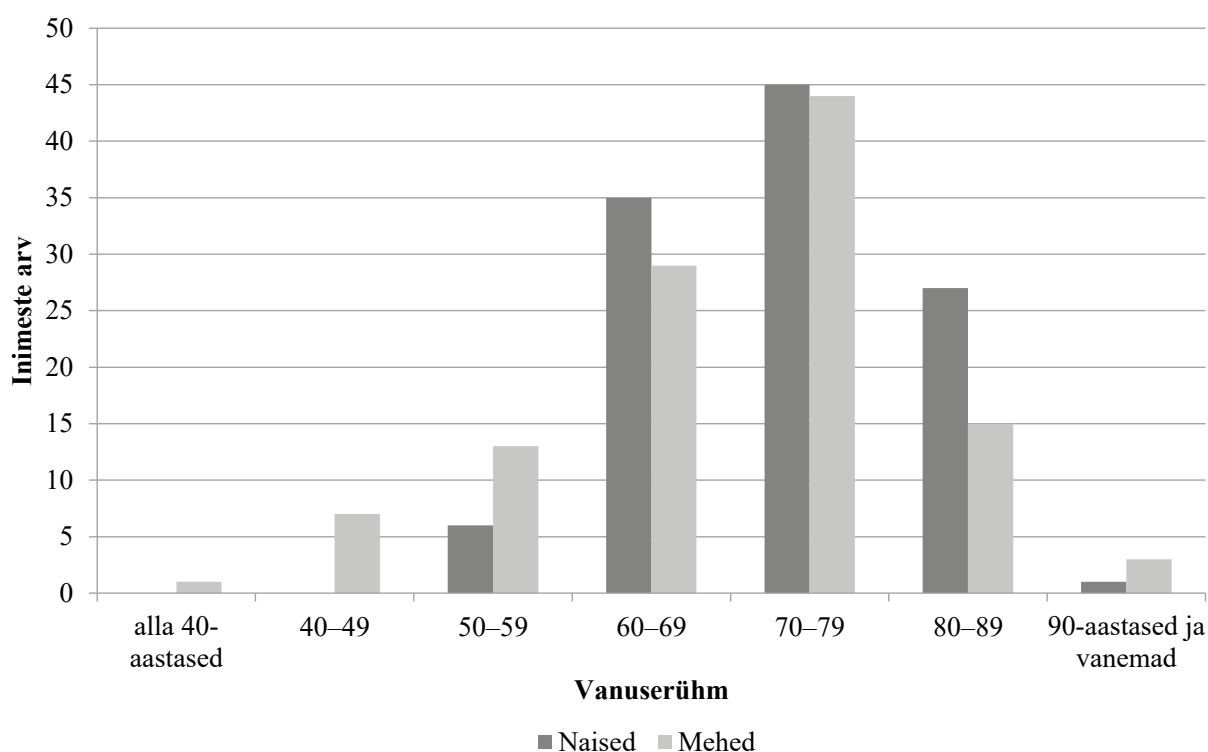
²hea ravijärgimusega inimeste osakaal ravimi kasutajatest

Teise valiku ravimeid kasutasid lähtuvalt stenokardiapatsientide alarühma defitsioonist kõik 6642 inimest. Hea ravijärgimusega oli 24,2% teise valiku ravimi

kasutajatest, sealjuures erinevate rühmade lõikes kõikus hea ravijärgimusega inimeste osakaal vahemikus 21,2–45,1%.

Ranolasiinikasutajad

Andmepäringule vastavatest inimestest 276 olid perioodil 01.01.2013–30.09.2016 välja ostnud vähemalt ühe ranolasiiniretsepti. Indekskuupäevaks loeti inimese esimene ranolasiini ostu kuupäev vaatlusalusel perioodil. Patsientide keskmine vanus indekskuupäevale vastava retsepti väljakirjutamise kuupäeval oli 70,9 aastat, 50,0% patsientidest olid mehed (vt joonis 6).



Joonis 6. Ranolasiinikasutajate soo- ja vanusjaotus

Indeksaastal hinnati ravimikasutust ja ravijärgimust. Kuna kõikide patsientide ravimikasutust enne indekskuupäeva ei olnud võimalik järgida, kaasati analüüsi ainult stenokardiaravimite retseptid, mis olid välja ostetud alates indekskuupäevast. Ravimikasutuse ja ravijärgimuse analüüsist jäeti välja need, kes indeksaastal surid ($n = 10$) või kelle jälgimisperiood oli lühem kui aasta ($n = 30$). Analüüsi kaasati kokku 226 inimest.

Indeksaastal kasutas esmavaliku ravimeid 202 inimest (89,4%) ning lähtuvalt rühma definitsioonist kasutasid teise valiku ravimeid kõik (vt tabel 11).

Tabel 11. Ranolasiinikasutajate stenokardiaravimite kasutus indeksaastal

	Kasutajate arv	Osakaal
Esmavaliku ravimid	202	89,4%
BB	191	84,5%
KKB	80	35,4%
Teise valiku ravimid	226	100%
Ranolasiin	226	100%
Trimetasidiin	45	19,9%
Pikatoimelised nitraadid	126	55,8%
Ivabradiin	5	2,2%

Indeksaastal kasutas ainult teise valiku ravimeid 24 inimest (10,6%), ning nii esmakuu ka teise valiku ravimeid 202 inimest (89,4%) (vt tabel 12).

Tabel 12. Ranolasiinikasutajate stenokardiaravimite raviskeemide jaotus indeksaastal

	Patsientide arv	Osakaal
Ainult teise valiku ravimid	24	10,6%
Ranolasiin	12	5,3%
Pikatoimelised nitraadid ja ranolasiin	6	2,7%
Muud kombinatsioonid	6	2,7%
Nii esma- kui ka teise valiku ravimid	202	89,4%
BB, pikatoimelised nitraadid ja ranolasiin	55	24,3%
BB ja ranolasiin	39	17,3%
BB, KKB, pikatoimelised nitraadid ja ranolasiin	37	16,4%
BB, KKB ja ranolasiin	19	8,4%
BB, KKB, pikatoimelised nitraadid, trimetasidiin ja ranolasiin	17	7,5%
Muud kombinatsioonid	35	15,5%

Ravijärgimuse hindamise aluseks on sarnaselt eelnevalt kirjeldatud stenokardia-patsientide alarühmadega indeksaasta. Kui patsient alustas mõne stenokardiaravimi kasutamisega alles indeksaasta keskel, on vastava ravimi maksimaalne kasutusaeg lühem. Ravijärgimust hinnati ravimitega kaetud päevade alusel alates indekskuupäevast. Ravijärgimus loeti heaks, kui ravimitega oli kaetud vähemalt 60%

vaatlusalustest päevadest. Tabelis 13 on toodud ravimite kasutajate koguarv ning need, kelle ravijärgimust saab lugeda heaks.

Tabel 13. Ranolasiinikasutajate ravijärgimus indeksaastal

	Kasutajate arv	Kaetus $\geq 60\%$	Osakaal
Esmavaliku ravimid	202	170	84,2%
BB	191	151	79,1%
KKB	80	57	71,3%
Teise valiku ravimid	226	113	50,0%
Ranolasiin	226	47	20,8%
Trimetasidiin	45	22	48,9%
Pikatoimelised nitraadid	126	82	65,1%
Ivabradiin	5	3	60%

Ranolasiinikasutajatest 47 kasutasid ranolasiini järjepidevalt, st vähemalt 60% päevadest oli indeksaastal kaetud. Järjepidevalt ranolasiini kasutanud patsiendid olid keskmise vanuse ja soolise jaotuse poolest sarnased nendega, kes ei kasutanud ranolasiini järjepidevalt (vt tabel14).

Tabel 14. Ranolasiini järjepidevalt ja ebajärjepidevalt kasutanud patsiendid

	Patsientide arv	Keskmine vanus	Mehed
Kõik ranolasiinikasutajad	226	70,9 aastat	112 (49,6%)
Järjepidevalt ranolasiini kasutanud	47	72,1 aastat	24 (51,1%)
Ei ole järjepidevalt ranolasiini kasutanud	179	70,6 aastat	88 (49,2%)

Tabelis 15 on toodud ranolasiinikasutajate hulgast esmavaliku ravimite kasutajad ning need, kelle ravijärgimust saab lugeda heaks. Järjepidevalt ranolasiini kasutanute hulgas oli rohkem esmavaliku ravimeid kasutavaid inimesi, samuti oli nende ravijärgimus esmavaliku ravimitega parem kui ranolasiini ebajärjepidevalt kasutanud patsientidel.

Tabel 15. Ranolasiinikasutajate ravijärgimus esmavaliku ravimitega indeksaastal

	Patsientide arv	Esmavaliku ravimite kasutajad		Esmavaliku kaetus vähemalt 60%	
		Inimesi	% ¹	Inimesi	% ²
Kõik ranolasiinikasutajad	226	202	89,4%	170	84,2%
Järjepidevalt ranolasiini kasutanud	47	45	95,7%	42	93,3%
Ei ole järjepidevalt ranolasiini kasutanud	179	157	87,7%	128	81,5%

¹kasutajate osakaal kogu rühmas

²hea ravijärgimusega inimest osakaal ravimi kasutajatest

Ranolasiini ebajärjepidevalt kasutanud inimeste seas oli 66 inimest (36,9%), kes kasutas indeksaastal teisi teise valiku ravimeid ja kelle ravijärgimust teise valiku ravimitega saab seatud kriteeriumite (kasutasid ravimit vähemalt 60%-l päevadest) alusel lugeda heaks.

7.3. Stenokardiapatsientide ravikulud

Ravikulude arvutamine

Ravikulude arvutamisel arvestatakse kõikide osapooltega, kellele tekivad olulised väljaminekud. Valitud perspektiivist lähtudes kaasati analüüsi nii Eesti Haigekassa kui ka patsiendi kulud. Eesti oludele vastavate ravikulude leidmisel kasutati väljavõtet Eesti Haigekassa raviarvete ja retseptide andmebaasist ning andmeid Eesti Haigekassa kodulehelt. Eesti Haigekassa peamisteks kuludeks olid üld- ja eriarstiabi ning ravimikulud, mis sõltusid ravimite soodusmääradest. Patsiendi peamisteks kuludeks olid eriarsti visiititasu, voodipäeva tasu haiglas ja ravimikulud, mis sõltusid ravimite soodusmääradest.

Eesti Haigekassa päring sisaldab andmeid kõikide osutatud tervishoiuteenuste kohta, kuid seal puuduvad kulud perearstiabi visiitide kohta. Üldarstiabi rahastus toimub pearahapõhiselt. Andmepäringus on visiidi hinnaks 0 eurot. Samas kajastab Eesti Haigekassa retseptide andmebaas nii retseptide kogumaksumust kui ka maksumust Eesti Haigekassale. Soodusravimite korral tasub patsient omaosaluse ja juhul, kui ravimi piirhind on jaehinnast madalam, tuleb patsiendil lisaks omaosalusele tasuda

ka piirhinda ületav osa. Soodusravimite loetellu mittekuuluvate ravimite korral tasub patsient ravimi kogu maksumuse.

Perearsti visiidid on rahastatud üldarstiabi kuludest. 2015. aastal rahastati perearstiabi 92,5 miljoni euro eest. Kokku tehti samal aastal 6 083 759 perearsti ja pereõe vastuvõttu. [60] Seega on perearsti või pereõe juurde tehtud ühe visiidi (teenused 9001, 9002, 9003, 9016, 9061) hinnanguline maksumus 15 eurot. Lisaks arvestatakse, et patsientidel tuleb tasuda 5 eurot eriarsti esmase visiidi eest (teenus 3002) ning maksimaalselt 25 eurot ühe haiglasoleku eest (st ühe voodipäeva eest kuni 2,5 eurot ning seda kuni 10 päeva jooksul) [61].

Kuna Eesti Haigekassa andmete järgi defineeritud kohort koosneb definitsiooni järgi stenokardiapatsientidest, eeldatakse, et kõik andmepäringus sisaldunud diagnoosikoodid (vt tabel 16) on seotud stenokardiaraviga. Ravimikuludest arvestatakse kõigi B01A (tromboosivastased ained) ja C (kardiovaskulaarsüsteemi ravimid) alarühma ravimite kuluga sõltumata diagnoosist retseptil.

Tabel 16. Stenokardiaravina defineeritud diagnoosid

RHK-10 koodid	Selgitus
I00–I99	Vereringeelundite haigused
E78	Lipoproteiiniainevahetuse häired ja muud lipideemiad
Z03.4–Z03.5	Jälgimine kahtlustatud MI või muu kahtlustatud kardiovaskulaarse haiguse suhtes
Z45	Implantaatseadme kohanduskäitlus
Z95	Südame- või veresooneimplantaadi või -siiriku olemasolu
R07	Kurgu- ja rindkerevalu
N28	Neeruarteri emboolia ja tromboos

Stenokardiapatsientide ravikulud hinnatakse samuti eelnevalt defineeritud kolmes patsientide alarühmas. Ravikulude hindamise aluseks on indekstaasta.

Patsiendid, kellel oli 2014. aastal stenokardia diagnoosiga raviarve

Aastal 2014 oli stenokardia diagnoosiga raviarve 6903 inimesel. Keskmise ravikulu inimese kohta oli indekstaastal 2933 eurot. Sellest 2651 eurot (90,4%) moodustas raviarvete kulu ja 282 eurot ravimikulu (vt tabel 17).

Tabel 17. Aastal 2014 stenokardia raviarvega inimeste raviarvete ja ravimikulud indeksaastal eurodes

	Summa	Keskmine inimese kohta
Raviarvete kulu	18 297 176	2651
Statsionaarsed raviarved	16 358 008	2370
Ambulatoorsed raviarved	1 470 031	213
Ülejäänud raviarved ¹	469 137	68
Ravimikulud	1 946 441	282
B01A* (tromboosivastased ained)	513 875	74
C* (kardiovaskulaarsüsteemi ravimid)	1 432 566	208
Kulud kokku	20 243 617	2933

¹ ambulatoorne taastusravi, iseseisev statsionaarne õendusabi, statsionaarne taastusravi, päevaravi, koduõendus

Stenokardiapatsiendid, kes alustasid aastal 2014 uue teise valiku ravimiga

Aastal 2014 uue teise valiku ravimi kasutamisega alustanud inimeste (n = 6958) keskmine ravikulu inimese kohta indeksaastal oli 1746 eurot. Keskmine kulu oli üle 2000 euro inimese kohta kõikides rühmades peale trimetasidiinirühma, kus keskmine kulu oli ainult 1277 eurot (vt tabel 18). Keskmine kulu sõltus ka sellest, kas inimesel oli aastal 2014 olnud 1 statsionaarne arve või 2 ambulatoorset arvet põhidiagnoosiga I20.

Tabel 18. Aastal 2014 uue teise valiku ravimiga alustanud inimeste keskmine ravikulu indeksaastal eurodes

Uus teise valiku ravim	Kõik kokku	I20 arve*	Ei olnud I20 arvet*
Ranolasiin	2278	3338	1491
Trimetasidiin	1277	2722	933
Pikatoimelised nitraadid	2085	3531	1412
Ivabradiin	2206	3187	1698
Mitu koos	2243	4740	1240
Kokku	1746	3287	1192

*aastal 2014 oli vähemalt 1 statsionaarne arve või 2 ambulatoorset arvet põhidiagnoosiga I20

Ranolasiinikasutajad

Ravikulude hindamise aluseks on indekstaasta. Ranolasiinikasutajatest (n = 276) oli 40 inimese jälgimisperiood lühem kui aasta ja seega jäeti nad analüüsist välja. Analüüsi jäänud ranolasiinikasutajate (n = 236) keskmine ravikulu inimese kohta indekstaastal oli 2693 eurot. Sellest 2018 eurot (74,9%) moodustas raviarvete kulu ja 675 eurot ravimikulu (vt tabel 19).

Tabel 19. Ranolasiinikasutajate keskmine ravikulu indekstaastal eurodes

	Kõik ranolasiini-kasutajad	Järjepidevad ranolasiini-kasutajad	Ebajärjepidevad ranolasiini-kasutajad
Raviarvete kulu	2018	1639	2112
Statsionaarsed raviarved	1705	1417	1776
Ambulatoorsed raviarved	237	207	245
Ülejäänud raviarved ¹	76	16	91
Ravimikulud	675	1247	532
B01A* (tromboosivastased ained)	86	63	91
C* (kardiovaskulaarsüsteem)	598	1184	441
Kulud kokku	2693	2887	2644

¹ ambulatoorne taastusravi, iseseisev statsionaarne õendusabi, statsionaarne taastusravi, päevaravi, koduõendus

Järjepidevalt ranolasiini kasutanud patsientide raviarvete keskmine maksumus on väiksem kui ranolasiini järjepidevalt mitte kasutanud patsientidel, samas on nende ravimikulud suuremad.

7.4. Kokkuvõtte stenokardiapatsientide ravist Eestis

Eesti Haigekassa andmete alusel defineeritud stenokardiapatsientide kohordi moodustavad 45 017 inimest, neist mehi oli 18 805 (41,8%). Noorim patsient oli 1-aastane ja vanim 104-aastane; enim oli stenokardiapatsientidest inimesi vanuses 70–79 aastat. Stenokardiapatsientide ravimikasutust ja ravijärgimust ning raviga seotud kulusid hinnati kolmes kitsamalt defineeritud alarühmas:

a) patsiendid, kellel oli 2014. aastal stenokardia diagnoosiga raviarve (n = 6903);

- b) stenokardiapatsiendid, kes alustasid aastal 2014 uue teise valiku ravimiga (n = 6958);
- c) ranolasiinikasutajad (n = 276).

Stenokardiapatsientidest oli enim esmavalikuravimite kasutajaid, sealjuures BBsid kasutati rohkem kui KKBSid ja seda kõikides stenokardiapatsientide alarühmades. Enamasti kasutati kas ainult esmavaliku ravimeid või esmavalikuravimeid koos teise valiku ravimitega, harvem ka ainult teise valiku ravimeid. Esmavaliku ravimite ravijärgimus oli parem kui teise valiku ravimite ravijärgimus.

Stenokardiapatsientide keskmine aastane ravikulu erines patsienditi oluliselt. Kuna suurima osa kuludest moodustab statsionaarsete raviarvete kulu, on ootuspäraselt suuremad kulud nendel, kellel on mõni statsionaarne raviarve. Ka ambulatoorsete raviarvete olemasolu võib viidata sagedasemale arstil käimisele ja seega tõsisemale haigusele. Ranolasiinikasutajate jaoks selgus, et raviarvetega seotud kulu on väiksem nendel, kes kasutavad ranolasiini järjepidevalt, ning suurem nendel, kes ei kasuta ranolasiini järjepidevalt. Samas on ranolasiini järjepidevalt kasutanud inimeste keskmine ravimikulu suurem.

8. Ranolasiini kulutõhususe arvutamise meetodika

8.1. Kulutõhususe hindamise eesmärgid

Kulutõhususe analüüsi aluseks on vaatlusaluse perspektiivi ja kliiniliselt olulise ajaperspektiivi, võimalike kliiniliselt oluliste terviseseisundite ja nende vaheliste üleminekutõenäosuste ning seisunditega kaasnevate kulude ja kasulikkuse kindlaks määramine ning vajalike eelduste püstitamine. Siinses analüüsis lähtutakse Eesti Haigekassa ja patsiendi perspektiivist, käsitledes vaid stenokardiapatsientide otseseid tervisekulusid ja tervisega seotud elukvaliteeti.

Standardravile lisatud ranolasiini kasutamist võrreldakse Eestis rakendatava standardraviga, hinnates järgmisi aspekte:

- haiglaravi juhtude arv;
- kvaliteetsed eluaastad (QALYd);
- stenokardia ravikulud.

Ranolasiini kulutõhusust hinnatakse täiendkulu tõhususe määrana (ICER) kvaliteetse eluaasta (QALY) kohta. Mudeli sisendid ja eeldused on täpsemalt kirjeldatud järgnevates alapeatükkides.

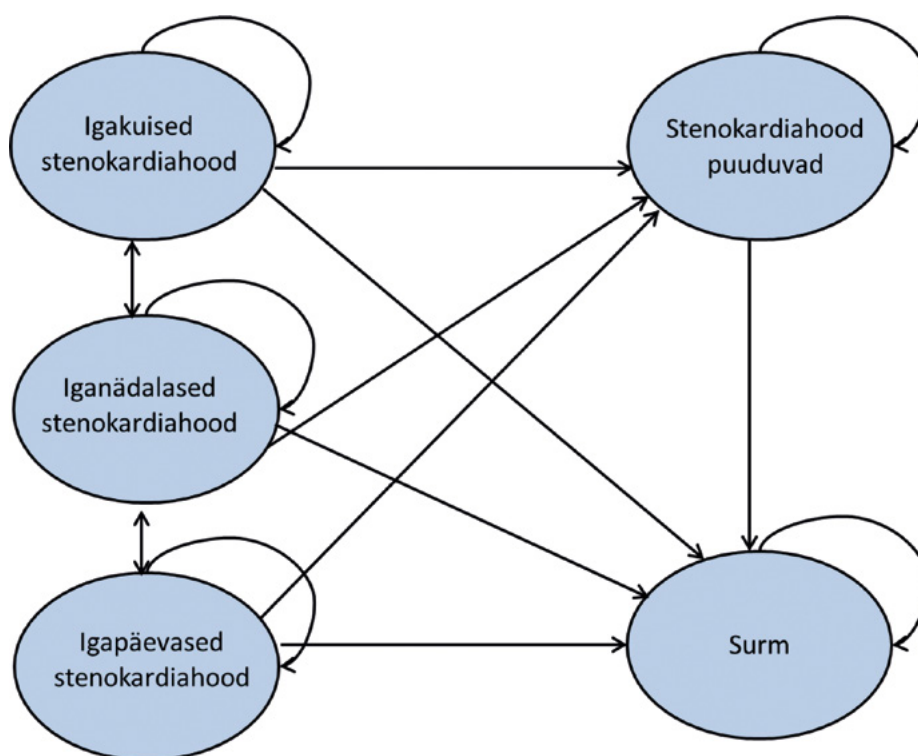
8.2. Mudeli kirjeldus

Ranolasiini sisaldava raviskeemi kulutõhususe hindamiseks kasutatakse analüüsis Markovi kohordimudelit, mida iseloomustab uuritavate jaotumine terviseseisundite vahel stenokardiahoogude sageduse järgi. Alternatiivsete ravistrateegiatega kaasnevate kulude ja tervisetulemite modelleerimine Markovi mudeli abil võimaldab seostada tehtavad kulutused saavutatava tervisetulemiga.

Mudelis võrreldakse ravistrateegiat, milles standardravile on lisatud ranolasiin, ravistrateegiaga, mis sisaldab ainult standardravi. Standardravina käsitletakse mudelis stenokardiapatsientide ravi, mis sisaldab südamehaiguste ravimite (ATC kood C* (v.a. ranolasiin, trimetasidiin ja ivabradiin)) ja tromboosivastaste ravimite (ATC kood B01A*) kasutamist ning ambulatoorset ravi. Standardravis sisalduvad pikatoimelised nitraadid, kuna mitmetes ranolasiini kliinilistes [27, 28, 30] ja kulutõhususe uuringutes [51, 53–55] lubati pikatoimeliste nitraatide kasutamise jätkamist ranolasiiniravi ajal. Ka Eesti Haigekassa andmete põhjal ravimite kasutamist

analüüsidest selgus, et pikatoimelisi nitraate kasutatakse Eestis sageli samaaegselt trimetasidiini ja ranolasiiniga (vt ptk 7). Mudelis eeldatakse, et ranolasiiniravi lisandub olemasolevale standardravile ning täiendava ravimi lisamisest hoolimata eelnev ravimite kasutus ning visiitide sagedus ei muutu. Ranolasiiniravi efektiivsust ja ohutust ning standardravi efektiivsust hinnatakse mudelis vaid esimeses ravitsükli ehk esimesel ravikuul. Ranolasiini raviskeemi patsientidel, kellel esimese tsükli järel stenokardiahoogude sagedus ei vähene või kellel tekivad ravimi kasutamisel olulised kõrvaltoimed, eeldatakse ravi katkestamist. Pärast ranolasiiniravi katkestamist jätkavad ranolasiini sisaldava raviskeemi patsiendid mudelis standardraviga.

Kulutõhususe mudel konstrueeriti programmis TreeAge Pro 2017 (TreeAge Software Inc). Mudeli struktuuri ning seisundite valikul on lähtutud teaduskirjanduse ülevaates esitatud kulutõhususe analüüsist. Markovi kohordimudeli lihtsustatud struktuur on esitatud joonisel 7. Mudeli ülesehituse väljavõtte programmist TreeAge on esitatud lisas 6 ja mudelis kasutatud sisendite väärtused lisas 7.



Joonis 7. Ranolasiini kulutõhususe mudeli lihtsustatud struktuur

Markovi simulatsiooni alguses on hüpoteetiline rühm stabiilse stenokardiaga isikuid (kohort), kes jagunevad järgmiste terviseseisundite vahel: igaküsed, iganädalased ja igapäevased stenokardiahood. Mudeli stenokardiahoogudeta ja surma seisunditesse liiguvad patsiendid simulatsiooni käigus etteantud üleminekutõenäosuste järgi. Võrreldavate raviskeemide ravieffektist tulenevad terviseseisundite vahelised

üleminekud toimuvad mudelis vaid esimeses tsüklis ehk esimesel ravikuul. Esimese ravitsükli järel on võimalik ranolasiiniravi katkestamine raviefekti puudumise või ravimi kõrvaltoimete tekkimise tõttu. Alates teisest ravitsüklist jääb patsientide stenokardiahoogude sagedus mudelis muutumatuks ning nad saavad liikuda vaid neelduvasse surma seisundisse. Hospitaliseerimise näol on mudelis tegemist sündmusega, mis võib esineda igas tsüklis. Hospitaliseerimise korral seisundimuutust ei toimu (ei kajastu mudeli struktuuri joonisel). Mudeli iga seisundi ja sündmusega kaasnevad terviseväljundid ning kulud, mis kumuleeruvad kohordi liikumisel läbi Markovi ahela. Markovi analüüs lõpeb kindlaks määratud ajaperioodi (st 1 aasta) möödumisel.

8.3. Mudeli sisendid ja eeldused

8.3.1. Ajaperspektiiv ja populatsioon

Hüpoteetilist 60-aastaste stenokardiahaigete kohorti jälgitakse baasstsenaariumis 1 aasta jooksul. Lühikese ajaperspektiivi valik on tingitud piiratud tõendusest ranolasiini pikaajalise efektiivsuse kohta. Siinse analüüsi peamiseks sisendallikaks oleva kliinilise uuringu ERICA [28] jälgimisajaks oli 6 nädalat, mistõttu suurendaks raviefekti kestvuse ekstrapoleerimine aastast pikemaks ajaks mudeli tulemuste määramatust. Analüüsitav ajaperiood jaotatakse mudelis võrdseteks kliiniliselt olulise kestusega tsükliteks, mille pikkus on 1 kuu. Tsükli pikkuse valikul lähtuti asjaolust, et enamasti saavutavad patsiendid, kelle puhul on ranolasiiniravi efektiivne, ravitulemuse esimesel ravikuul ning kuine tsükkel on piisavalt lühike ka edasise suremuse hindamiseks. Tundlikkuse analüüsi käigus hinnatakse ranolasiini kulutõhusust samal kohordil 2-aastases perspektiivis.

8.3.2. Mudeli seisundid

Mudeli seisundid määratakse stenokardiahoogude sageduse alusel. Seisundite klassifitseerimisel lähtutakse mitmetes kliinilistes [26, 28, 30, 62] ja kulutõhususe uuringutes [51, 54, 55, 57] kasutatud SAQ küsimustiku stenokardiahoogude sageduse skooridest (SAQAF). SAQAFi küsimustikuga hinnatakse patsientide stenokardiahoogude sagedust 100-punktilisel skaalal. Tuginedes varem avaldatud kulutõhususe analüüsidele, eristatakse stenokardia esinemissageduse alusel mudelis nelja seisundit: stenokardiahood puuduvad (SAQAFi skoor 100), on igakuised (SAQAFi skoor 61–99), iganädalased (SAQAFi skoor 31–60) või igapäevased (SAQAF skoor 0–30). Kliinilisse uuringusse ERICA [28] randomiseeritud patsientide SAQAFi skooride

järgi jagunevad patsiendid mudelisse sisenedes kolme stenokardiahoogude sagedust iseloomustava seisundi vahel: 6,1% stenokardiahaigetest on igakuiste, 71,0% iganädalaste ja 22,9% igapäevaste stenokardiahoogudega seisundis. Stenokardiahaigete ravi loetakse mudelis efektiivseks juhul, kui see võimaldab patsiendil liikuda vähemalt ühe seisundi võrra väiksema sagedusega seisundi suunas.

8.3.3. Üleminekutõenäosused

Mudelis kasutatakse haiguse kulu kirjeldamiseks kliinilise uuringu ERICA [28] ravi efektiivsuse andmete põhjal arvutatud üleminekutõenäosusi, mis näitavad, kui suur on mudelis terviseseisundite vahelise liikumise tõenäosus [51, 55]. Eelkirjeldatud mudeli eeldus on, et raviefekt ilmneb esimese kuu jooksul pärast ravi alustamist. Seetõttu leiavad stenokardiahoogude sagedust iseloomustavate terviseseisundite vahelised üleminekud aset vaid mudeli esimeses tsüklis. Tabelis 20 on esitatud esimese tsükli üleminekutõenäosused patsientidel, kellel saavutatakse ranolasiini koos standardraviga kasutades positiivne ravitulemus (patsientide stenokardiahoogude sagedus väheneb mudelis vähemalt ühe seisundi võrra) ning kellel ei esine kõrvaltoimetest tingitud ravi katkestamist.

Tabel 20. Patsientide üleminekutõenäosuste maatriks esimeses tsüklis, kui ranolasiini raviskeemi ravitulemus on positiivne [51, 55]

	Stenokardia- hoogudeta	Igakuised stenok- hood	Iganädala- sed stenok- hood	Igapäeva- sed stenok- hood
Stenokardiahoogudeta	–	–	–	–
Igakuised stenok-hood	1,000	–	–	–
Iganädalased stenok-hood	0,137	0,863	–	–
Igapäevased stenok-hood	0,043	0,213	0,745	–

Mudelis on ranolasiiniravi katkestamise tõenäosus positiivse raviefekti puudumise tõttu 48% ning ranolasiini edasist kasutamist takistavate kõrvaltoimete tõttu 1,1% [28, 55]. Kuna mudelis eeldatakse võimaliku raviefekti ja kõrvaltoimete ilmnemist esimesel ravikuul, siis on ranolasiiniravi katkestamine võimalik vaid esimeses tsüklis. Patsiendid, kelle ravi ranolasiiniga katkestatakse, liiguvad mudeli esimeses tsüklis terviseseisundite vahel vastavalt standardravi saavate patsientide terviseseisundite vahelistele üleminekutõenäosustele (vt tabel 21).

Tabel 21. Patsientide üleminekutõenäosuste maatriks esimeses tsükli, kui kasutatakse standardravi või katkestatakse ranolasiini raviskeem [51, 55]

	Stenokardiahoogudeta	Igakuised stenokhood	Iganädalased stenokhood	Igapäevased stenokhood
Stenokardiahoogudeta	–	–	–	–
Igakuised stenokhood	0,050	0,850	0,100	0,000
Iganädalased stenokhood	0,041	0,337	0,580	0,041
Igapäevased stenokhood	0,029	0,132	0,485	0,353

Positiivse ravitulemusega patsiendid jätkavad ranolasiiniravi kuni analüüsitava perioodi lõpuni. Nii ranolasiini koos standardraviga kui ka ainult standardravi saavad patsiendid jäävad alates teisest mudeli tsüklist püsima sellesse stenokardia sagedust iseloomustavasse seisundisse, millesse nad esimese tsükli lõpus jõudsid.

Hospitaliseerimise näol on mudelis tegemist sündmusega, mis võib leida aset igas tsükli. Mudeli hospitaliseerimismäärad põhinevad kliinilise uuringu MERLIN-TIMI 36 [29, 63] tulemustel. Nimetatud uuringus leiti, et hospitaliseerimise tõenäosus ei erine raviskeemiti (ranolasiin ja standardravi vs. ainult standardravi), vaid oleneb stenokardia raskusastmest. Stenokardia raskusaste on siinses mudelis seotud stenokardiahoogude sagedusega. MERLIN-TIMI 36 uuringu andmete põhjal hinnatakse mudelis 6 kuu hospitaliseerimismääradeks stenokardiahoogudeta ning igakuiste, iganädalaste ja igapäevaste stenokardiahoogude seisundites vastavalt 20%, 20%, 27% ja 30% [53]. Kuna mudelis on tsükkel 1 kuu pikkune, arvutatakse poolaasta hospitaliseerimismäärad ümber kuisteks hospitaliseerimismääradeks, vastavalt 3,65%; 3,65%; 5,11% ja 5,77%. Tundlikkuse analüüsis hinnatakse ka kõrgemate hospitaliseerimismäärade mõju analüüsi tulemustele.

Mudeli baasstsenaariumis eeldatakse, et stenokardiahaigete suuremuse ei erine stenokardia sagedusega seotud seisundite ega raviskeemide lõikes, kuna kliinilistes uuringutes ei ole leitud ranolasiinil standardravist suuremat efektiivsust surmajuhtude ärahoidmisel [1]. Stenokardiaga seotud suuremuse sisendina kasutatakse mudelis peatükis 7.2 kirjeldatud ning 2014. aastal uue teise valiku ravimiga alustanud stenokardiapatsientide suuremuse andmeid. Neist 2014. aastal teise valiku ravimiga alustanud patsientidest suri indeksaastal 4,5%. Tundlikkuse analüüsis hinnati varem avaldatud kulutõhususe analüüsidest kasutatud stenokardiahaigete suuremuse andmete kasutamise mõju analüüsi tulemustele.

8.3.4. Elukvaliteedi hinnangud

Mudelis kaasneb stenokardiaga pöördumatult halvenenud elukvaliteet, mis sõltub stenokardia esinemise sagedusest. Ranolasiini kliinilistes uuringutes ei ole patsientide elukvaliteedi hindamiseks kasutatud geneerilist EuroQoLi (EQ-5D) elukvaliteedi mõõdikut. Uuringutes kasutatud haigusespetsiifilise SAQ küsimustiku indeksväärtuseid ei ole aga võimalik kulutõhususe analüüsis vahetult terviseseisundi kasulikkusena kasutada. Seetõttu on vaja kliinilistes uuringutes leitud tunnuste põhjal arvutada EQ-5D väärtus, kasutades kahe mõõdiku vahelist statistilist seost (ingl *mapping*). Goldsmith *et al.* [64] on välja töötanud ja valideerinud statistilise mudeli, millega on võimalik patsientide vanuse, soo, haiguse eelneva kulu ning SAQ küsimustiku stenokardia sageduse, koormustaluvuse ja haigustunnetuse domeenide põhjal arvutada välja EQ-5D väärtused. Kliinilise uuringu ERICA andmetel arvatud EQ-5D väärtused on saadud varasematest kulutõhususe uuringutest [51, 55]. Aastaseks elukvaliteedi hinnanguks (QALYdes) on mudeli stenokardiahoogudeta seisundis 0,87, igakuiste, igapäevaste stenokardiahoogude sagedusega seisundites vastavalt 0,76, 0,65 ja 0,54. Kuise elukvaliteedi hinnangu leidmiseks jagati mudelis aastane elukvaliteedi hinnang 12ga. Tundlikkuse analüüsis on arvestatud Longworth'i *et al.* [65] 2005. aasta stenokardiahaigete elukvaliteedi uuringus leitud hinnangutega.

Lisaks püsivale elukvaliteedi halvenemisele on mudelis arvestatud ka hospitaliseerimisega seotud elukvaliteedi halvenemisega. Sel puhul eeldatakse mudelis sarnaselt varasemate kulutõhususe uuringutega, et 50% hospitaliseerimistega kaasneb revaskulariseerimine. Elukvaliteedi halvenemine haiglaravi juhtu sisaldava tsükli kohta on mudelis 0,003. [53, 54, 57]

8.3.5. Kulud

Kulusisendid on mudelis jagatud kolmeks: ranolasiini kulud, standardravi kulud ja stenokardiaga seotud hospitaliseerimise kulud. Ranolasiini tüsistuste kuludega mudelis arvestatud ei ole, kuna tüsistuste ilmnemisel eeldatakse ranolasiiniravi katkestamist.

Eesti Haigekassa 2015. ja 2016. aasta statistika [66] järgi kasutab ~55% ranolasiinipatsientidest ravimit annuses 375 mg kaks korda päevas. Ülejäänud 45% patsientidest alustab raviskeemiga 375 mg-st kaks korda päevas ning nende kasutatavad kogused tiitritakse 500 mg-ni kaks korda päevas (~15%) või 750 mg-ni kaks korda päevas (~30%). Mudeli üleminekutõenäosuste arvutamise aluseks olevas uuringus ERICA [28] kasutati ranolasiini üledoosis (1000 mg kaks korda päevas), mis ei vasta

Euroopas registreeritud toimeaine annusele [67]. Kuna ranolasiini puhul on kõigi müügil olevate toimeainekoguste (375, 500 ja 750 mg) juures hind sama, eeldatakse mudeli baasstsenaariumis, et ka 1000 mg toimeainekoguse puhul pakendi hind ei muutu. Ranolasiini hinna arvutamisel võetakse aluseks kehtivad jaemüügihinnad (www.raviminfo.ee) ja arvestatakse nii Eesti Haigekassa kui ka patsiendi kulu-
tustega. 2017. aasta 2. aprilli seisuga oli ranolasiini (Ranexa Prolong 375mg N60) pakendi hind 71,26 eurot. Manustamisskeemi ja pakendi suuruste põhjal eeldatakse, et ühest ravimi pakendist jätkub stenokardiapatsiendil üheks tsükliks. Tundlikkuse analüüsis hinnatakse ranolasiini hinna alandamise ning ranolasiini kahekordse annuse kasutamise mõju analüüsi tulemustele.

Eesti ravikuludid hinnatakse nende ranolasiinikasutajate andmetele tuginedes, kes indeksaasta lõpuni elus olid (vt ptk 7.2). Eesti standardravi kulu arvutamise protsessi on kirjeldatud peatükis 7.3. Kulude arvutamisel arvestati kõiki kulusid peale stenokardiaga seotud hospitaliseerimise ning ranolasiini, trimetasidiini ja ivabradiini kulude. Eesti Haigekassa andmete põhjal arvutatud aasta keskmine standardravi kulu aasta lõpuks elus olnud patsiendi kohta oli 650,71 eurot, millest mittestatsionaarsete raviarvete kulu oli 288,19 eurot (44,3%) ning ravimite kulu 362,52 eurot (55,7%). Pikatoimeliste nitraatide kulu moodustas ravimikulust 44,09 eurot. Mudeli tsükli pikkusega arvestamiseks jagatakse aastane standardravi kulu 12-ga. Haiglaravijuhu kulu on samuti kirjeldatud peatükis 7.3. Haiglaravi kulu sisaldab kõiki stenokardiaga seotud statsionaarseid raviarveid. Statsionaarse ravi arve keskmine maksumus oli analüüsitaval perioodil 3185,16 eurot. Tundlikkuse analüüsis hinnatakse hospitaliseerimise kulude tõenäolise kasvu mõju analüüsi tulemustele. Standardravi kulude muutmise mõju tundlikkuse analüüsis ei hinnata, sest mudelis eeldatakse võrdset standardravi kulu mõlema ravistrateegia korral ja kõigis mudeli seisundites.

Kuna mudeli ajaperspektiiv on 1 aasta, siis diskonteerimist mudeli baasstsenaariumis ei rakendata. Tundlikkuse analüüsis diskonteeritakse mudeli tervisetulemeid ja kulusid määraga 5% aastas, kasutades 2-aastast ajaperspektiivi.

9. Kulutõhususe modelleerimise tulemused

Siinses peatükis esitatakse esmalt baasstsenaariumi tulemused ning seejärel tundlikkuse analüüs, milles hinnatakse sisendite muutmise mõju saadud tulemustele.

9.1. Baasstsenaarium

Baasstsenaariumis hinnati tervisetulemeid ja kulusid, kui kasutatud oli kas ranolasiini koos standardraviga või ainult standardravi. Arvestades teaduskirjanduse seisukohti ja Eesti andmeid, koostati baasstsenaarium peatükis 7 kirjeldatud sisenditega, millest peamised on:

- ranolasiini ja standardravi kombinatsiooni efektiivsus ning standardravi efektiivsus stenokardiahoogude sageduse vähendamisel (teaduskirjandusest);
- stenokardia sageduse ja patsientide hospitaliseerimisega seotud elukvaliteedi hinnangud (teaduskirjandusest);
- stenokardiaravi kulud (Eesti Haigekassa andmed ja raviminfo).

Kulutõhususe analüüsis esitatakse hospitaliseerimiste kumulatiivne arv 1000 stenokardiapatsiendi kohta aastas. Kulusid ja elukvaliteedi hinnanguid arvestatakse ühe patsiendiaasta kohta.

Kulutõhususe mudeli analüüsi tulemusena leiti, et 1000 stenokardiapatsiendi kohta välditakse ranolasiini lisamisega standardravile ~45 haiglaravi juhtu aastas (vt tabel 22). Surmajuhtude arv oli mudeli mõlema ravistsenaariumi korral võrdne, 45 surma 1000 stenokardiapatsiendi kohta aastas.

Tabel 22. Haiglaravi juhtude arv seisundite lõikes 1000 stenokardiapatsiendi kohta aastas

Terviseseisund	Ranolasiin koos standardraviga	Standardravi
Stenokardiahood puuduvad	46	18
Igakuised stenokardiahood	212	136
Iganädalased stenokardiahood	211	320
Igapäevased stenokardiahood	36	76
Hospitaliseerimisi kokku	505	550

Baasstsenaariumis leiti, et ranolasiini lisamisega standardravile kaasnevad suuremad kulud, kuid paraneb ka patsientide elukvaliteet. Ainult standardravi kasutades on kulu stenokardiapatsiendi kohta 2380 eurot aastas. Ranolasiini lisamine standardravile suurendab kulu inimese kohta 317 euro võrra aastas. Ranolasiiniravi puudumisel on stenokardiapatsiendi aastaseks elukvaliteediks 0,662 QALYt. Ranolasiini lisamisega standardravile suureneb patsiendi elukvaliteet 0,037 QALY võrra. Võrreldes standardraviga kujuneb standardravi ja ranolasiini kooskasutamisel lisanduva QALY maksumuseks 8543 eurot (vt tabel 23).

Tabel 23. Ravistrateegiatega kaasnevad kulud ja kvaliteetsed eluaastad inimese kohta ning täiendkulu tõhususe määr

	Kulud	Elukvaliteet	Täiendkulu	Võidetud QALYd	ICER QALY kohta
Ranolasiin standardraviga	2697,03	0,699	316,93	0,037	8543
Standardravi	2380,10	0,662			

9.2. Tundlikkuse analüüs

Kõik mudeli eeldused ja sisendid on suures osas hinnangulised ja võivad aja jooksul muutuda, mistõttu viidi erinevate parameetrite muudatustega arvestamiseks läbi tundlikkuse analüüs. Järgnevalt esitatud tundlikkuse analüüsi stsenaariumites muudetakse ükshaaval sisendparameetreid vastavalt tõenäolistele muutumise suundadele ja ulatustele ning võrreldakse olukordi baasstsenaariumiga. Tegelikuses võivad sisendid muutuda ka üheskoos ning erinevates kombinatsioonides.

Analüüsis hinnatakse olukordi, kus:

- ajaperspektiiv on baasstsenaariumis eeldatust pikem;
- hospitaliseerimismäärad on madalamad;
- stenokardiaga seotud suremus on suurem ning erineb seisundite lõikes;
- tervise seisunditega seotud elukvaliteet on halvem;
- ranolasiini hind alaneb või on kaks korda kõrgem.

9.2.1. Ajaperspektiiv

Baasstsenaariumis võrreldi ravistrateegiaid 1 aasta perspektiivis. Tundlikkuse analüüsis eeldati, et ranolasiini raviefekt püsib 2 aastat, ning hinnati vaadeldava

ajaperioodi pikendamise mõju analüüsi tulemustele (vt tabel 24). Kasutades 2-aastast ajaperspektiivi, diskonteeritakse mudeli tervisetulemeid ja kulusid määraga 5% aastas.

Tabel 24. Täiendkulu tõhususe määr, kui analüüsitav ajaperiood on pikem

	ICER QALY kohta
Baasstsenaarium	8543
Variant 1 – analüüsi perspektiiv 2 aastat	8477

Ajaperspektiivi muutumisel ei ole mõju täiendkulu tõhususe määrale.

9.2.2. Hospitaliseerimine

Baasstsenaariumis kasutati stenokardia sagedusest sõltuvaid hospitaliseerimise tõenäosusi, mis pärinevad Kourlaba *et al.* 2015 [53] kulutõhususe uuringust. Tundlikkuse analüüsis hinnati, kuidas mõjutavad tulemusi väiksemad hospitaliseerimise tõenäosused, kasutades selleks Hidalgo-Vega *et al.* 2014 [54] kulutõhususe uuringu andmeid. Nimetatud uuringus on hinnatud aastaseks hospitaliseerimismääraks stenokardiahoogudeta seisundis 27%, igakuiste, iganädalaste ja igapäevaste stenokardiahoogudega seisundites vastavalt 27%, 34% ja 41%. Kuisteks hospitaliseerimismääradeks ümber arvatult teeb see vastavalt 2,59%, 2,59%, 3,40% ja 4,30%.

Tabel 25. Täiendkulu tõhususe määr, kui hospitaliseerimismäärad on madalamad

	ICER QALY kohta
Baasstsenaarium	8543
Variant 2 – madalamad hospitaliseerimismäärad	10 380

Kuna haiglaravi maksumus on oluliseks mudeli kulu sisendiks ning hospitaliseerimise kulud moodustavad üle 60% mõlema ravistrateegia kuludest, mõjutab ka hospitaliseerimismäärade muutus olulisel määral analüüsi tulemust (vt tabel 25).

9.2.3. Suremus

Mudeli baasstsenaariumis kasutati sisendina Eesti Haigekassa andmete põhjal hinnatud stenokardiapatsientide aastast suremust ning eeldati, et suremise tõenäosus ei sõltu stenokardiahoogude sagedusest. Tundlikkuse analüüsis hinnati varem avaldatud kulutõhususe uuringutes kasutatud kõrgema üldsoremuse määra (5,8% aastas)

mõju tulemustele [51, 55]. Samade uuringute andmete põhjal hinnati ka olukorda, kus üldsuresus sõltub stenokardiahoogude sagedusest, olles stenokardiahoogudeta seisundis ning igakuiste, iganädalaste ja igapäevaste stenokardiahoogudega seisundites vastavalt 4,6%, 4,8%, 8,1% ja 10,9% [51, 55, 68].

Tabel 26. Täiendkulu tõhususe määr, kui suuresus on suurem kui baasstsenaariumis või erineb mudeli terviseseisundite lõikes

	ICER QALY kohta
Baasstsenaarium	8543
Variant 3 – suuresus suurem kui Eesti andmete järgi hinnatud	8903
Variant 4 – suuresus seotud stenokardiahoogude sagedusega	8494

Üldsuresuse kõrgema määra kasutamisel ning stenokardiahoogude sageduse järgi suuresuse määrade eristamisel on vähene mõju analüüsi tulemustele (vt tabel 26).

9.2.4. Elukvaliteet

Kuna elukvaliteedi hinnangud on oma loomult subjektiivsed ja sõltuvad nii hindajast kui ka haigusesisundile eelnevast ja järgnevast olukorrast, on oluline hinnata elukvaliteedi hinnangute mõju ulatust mudeli tulemustele. Tundlikkuse analüüsis kasutati stenokardiahoogude sagedusega seotud elukvaliteedi hinnanguid, mis põhinevad Suurbritannia patsientide andmetel. Neid hinnanguid on kasutatud ka eelnevates kulutõhususe uuringutes. [53, 54, 65] Tundlikkuse analüüsis oli aastaseks elukvaliteedi hinnanguks mudeli stenokardiahoogudeta seisundis 0,81 QALYt, igakuiste, iganädalaste ja igapäevaste stenokardiahoogude seisundites vastavalt 0,75, 0,60 ja 0,39 QALYt.

Tabel 27. Täiendkulu tõhususe määr, kui elukvaliteedi hinnangud (QALYdes) on kõrgis mudeli seisundites halvemad

	ICER QALY kohta
Baasstsenaarium	8543
Variant 5 – halvemad aastased elukvaliteedi hinnangud	6847

Stenokardiahoogude sagedusega seotud halvemad elukvaliteedi hinnangud alandavad oluliselt täiendkulu tõhususe määra (vt tabel 27).

9.2.5. Kulud

Baasstsenaariumis on ranolasiini kulu leitud kehtiva jaemüügihinna järgi (2017. aasta aprilli seisuga). Pikemas perspektiivis võib eeldada, et võrreldava efektiivsusega toimeainete olemasolu ning geneeriliste ravimite turule sisenemise tingimustes ranolasiini hind langeb, mistõttu on tundlikkuse analüüsis hinnatud ranolasiini hinna 25% ja 50% alanemise mõju analüüsi tulemustele. Baasstsenaariumi mudeli seisundite vahelised üleminekutõenäosused on arvutatud kliinilise uuringu andmete põhjal, milles ranolasiini kasutati üledoosis (1000 mg kaks korda päevas). [28] Seetõttu hinnati tundlikkuse analüüsis ka stsenaariumit, milles eeldatakse, et patsiendid kasutavad kahekordset 500 mg ravimiannust, nii et ranolasiiniravi maksumus on kaks korda kallim.

Baasstsenaariumis leiti hospitaliseerimise kulu 2013.–2016. aasta kohta Eesti Haigekassa andmete põhjal. Kuna võib eeldada, et ravikulud aastate lõikes kasvavad, hinnati tundlikkuse analüüsis ka haiglaravi kulude 20% kasvu mõju.

Tabel 28. Täiendkulu tõhususe määr, kui ranolasiini hind on madalam või kõrgem kui baasstsenaariumis, või haiglaravi kulu on suurem

	ICER QALY kohta
Baasstsenaarium	8543
Variant 6 – ranolasiini hind 25% madalam	5658
Variant 7 – ranolasiini hind 50% madalam	2422
Variant 8 – ranolasiinikasutus topeltannuses	21 833
Variant 9 – haiglaravi kulu 20% suurem	8083

Ranolasiini hinnal on mudeli tulemusele kõigist tundlikkuse analüüsis hinnatud sisenditest kõige suurem mõju. Ranolasiini topeltannuses kasutamine suurendab ICERit 2,5 korda. Haiglaravi kulude 20% kasv mudeli tulemusele olulist mõju ei avalda (vt tabel 28).

9.3. Ranolasiini, ivabradiini, trimetasidiini ja pikatoimeliste nitraatide kulude võrdlus

Lisaks standardravile, millega kulutõhususe analüüsis ranolasiiniravi võrreldi, on oluline ranolasiini võrdlemine ka teiste teise valiku stenokardiaravimitega: ivabradiini, trimetasidiini ja pikatoimeliste nitraatidega. Seni avaldatud uuringutes ei

ole leitud selgeid tõendeid erinevuste kohta teise valiku ravimite efektiivsuses ja ohutuses (vt ptk 5.5), mistõttu tuleb nimetatud toimeainete võrdlemisel piirduda kulude minimeerimise analüüsiga.

Kulude minimeerimise analüüsis eeldatakse, et kõigi toimeainete puhul on vaid võrreldavate toimeainete endi kulud erinevad ning kõik muud kulud on identsed. Analüüsis lähtutakse Eesti Haigekassa ja patsiendi perspektiivist ning eeldatakse sarnaselt kulutõhususe analüüsiga, et ühe kuu pikkuseks on 30 päeva. Eesti Haigekassa hüvitatava osa arvutamisel eeldatakse, et kõiki toimeaineid kirjutatakse välja korraga kaks pakendit ning ranolasiini, trimetasidiini ja pikatoimeliste nitraatide pakendist jätkub 30 päevaks, ivabradiini pakendist aga 28 päevaks. Toimeainete aastaste kulude arvutamisel on lähtutud Eestis 2016. aastal enim kasutatud ravimimimetuste jaemüügi- ja piirhindadest 20. aprilli 2017 seisuga. Eesti Haigekassa soodusravimite statistika andmetel saab 2,3% patsiente stenokardia näidustusel pikatoimelisi nitraate 75% soodusmääraga. Ülejäänud patsientidele rakendatakse 90% soodusmäära. [66] Analüüsis eeldatakse, et ranolasiinipatsientide vanusstruktuur on sarnane pikatoimeliste nitraatide kasutajatega ning soodusmäärade osakaalud on samad. Lähtuvalt manustamisskeemist, pakendite suurusest ning kehtivatest ja eeldatavatest soodusmääradest arvutati iga ravimi aastane kulu (vt tabel 29).

Tabel 29. Võrreldavate toimeainetega ravimite aastased kulud

Toimeaine	Ravim	Soodusmäär	Hind	Piirhind	Aastane ravimi kulu	
					Eesti Haigekassale	Patsiendile
Trimetasidiin	Trimetazidine Teva 35mg N60	50%	6,50	6,50	29,43	48,57
Pikatoimelised nitraadid	Imdur Prolong 60mg N30	75/90%	9,75	4,50	41,58	75,42
Ivabradiin	Procoralan 5 mg N56	50%	36,73	23,80	142,75	329,50
Ranolasiin	Ranexa Prolong	50%	71,26	71,26*	417,99	437,13
	375/500/750 mg N60	75/90%			759,83	95,29

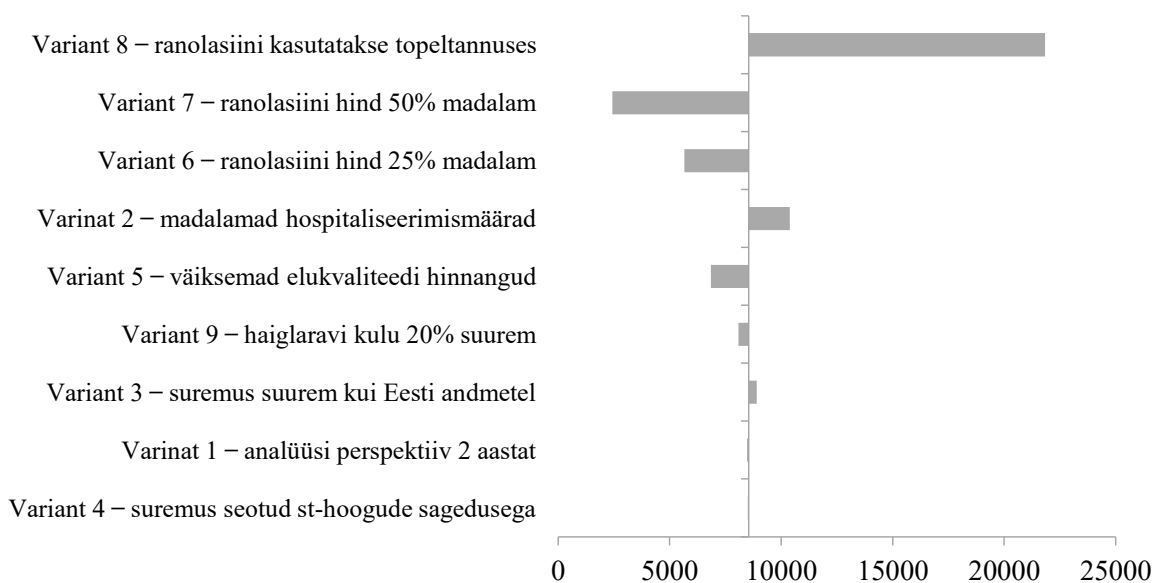
* Eeldatakse, et piirhind on võrde kehtiva jaemüügi hinnaga

Tabelist 29 on näha, et aastane ravimikulu Eesti Haigekassale on ranolasiiniravi kasutamisel oluliselt suurem kui teiste võrreldavate toimeainete kasutamisel.

50% soodusmääraga ületab ranolasiini aastane kulu trimetasidiini aastase kulu rohkem kui 14 korda. 75/90% soodusmäärakorral on nende kulude vahe Eesti Haigekassale veelgi suurem. Ka patsiendil kulub 50% soodusmäärajuures ranolasiinile oluliselt rohkem kui kuluks teistele võrreldavatele toimeainetele. Olukorras, kus ranolasiinile rakendatakse 75/90% soodusmäärat, oleks patsiendi aastane kulu ranolasiinile peaaegu kaks korda suurem kui trimetasidiinile.

9.4. Kokkuvõtte kulutõhususe modelleerimise tulemustest

Ranolasiini lisamine standardravile võimaldab hoida ära ~45 haiglaravi juhtu 1000 inimese kohta aastas. Standardravi aastane kulu on 2380 eurot. Ranolasiini lisamisel standardravile suureneb aastane kogukulu 317 euro võrra. Ranolasiini kasutamine on seotud suuremate kuludega, kuid võimaldab võita elukvaliteedis 0,037 QALYt. Baasstsenaariumis on ranolasiini koos standardraviga kasutamise ICER võrreldes vaid standardravi kasutamisega 8543 eurot lisanduva QALY kohta. Tundlikkuse analüüsi tõenäoliste stsenaariumite järgi jääb ICER vahemikku 2422 – 21 833 eurot lisanduva QALY kohta. Enim mõjutab mudelis kulutõhususe hinnangut ranolasiini kasutamine topeltannuses (variant 8). Oluline mõju on ka ranolasiini hinnal (variantid 6 ja 7), elukvaliteedi hinnangutel (variant 5) ja hospitaliseerimismääradel (variant 2). Ülejäänud sisendandmete muutused tulemustele olulist mõju ei avalda. Tundlikkuse analüüsis käsitletud sisendite varieerimise mõju analüüsi tulemustele on esitatud joonisel 8.



Joonis 8. Ranolasiini koos standardraviga kasutamise täiendkulu tõhususe määr (ICER) valitud sisendandmete varieerimise erinevate stsenaariumide korral

Ranolasiini lisamisega standardravile saavutatakse võit elukvaliteedis võrdlemisi väikeste kuludega. Samas on Eestis kasutusel mitmeid ranolasiiniga võrreldava efektiivsusega toimeaineid, millega on ravi maksumus ranolasiiniravi maksumusest märkimisväärselt väiksem.

10. Eelarve mõju analüüs

Siinses peatükis prognoositakse ranolasiinikasutajate arvu kasvu tingituna toimeaine lisamisest Eesti Haigekassa soodusravimite loetellu ning hinnatakse selle mõju Eesti Haigekassa eelarvele aastatel 2018–2022. Ranolasiini eelarve mõju prognoosimiseks kasutati lihtsustatud mudelit, mis tugineb Eesti Haigekassa andmetele (vt ptk 7), soodusravimite statistikale [66], ravimikomisjoni koosoleku protokollile [69], peatükis 9 kirjeldatud Markovi mudeli sisenditele ning eksperdihinnangule.

10.1. Analüüsi eeldused ja ülesehitus

Eelarve mõju analüüsis lähtutakse Eesti Haigekassa perspektiivist ning arvutatakse ranolasiinile 50% ja 75/90% soodusmäära kehtestamise mõju Eesti Haigekassa soodusravimite eelarvele. Mitme soodusmäära valiku aluseks on asjaolu, et teistele võrreldavatele toimeainetele (trimetasidiin ja ivabradiin) rakendatakse 50% soodusmäära, kuid ravimitootja taotleb ranolasiinile 75/90% soodustust. Analüüsis hinnatakse vaid otseseid ranolasiini kasutamisega kaasnevat kulusid ning pikatoimeliste nitraatide ja trimetasidiini kasutamisest loobumise saavutatavat kokkuhoidu. Eksperdihinnangust lähtudes ei arvestata eelarve mõju analüüsis ivabradiinist loobumisega saavutatavat kokkuhoidu, kuna ivabradiin on näidustatud stabiilse stenokardia sümptomaatiliseks raviks koronaarhaigusega normaalse siinusrütmi patsientidele, kelle südame löögisagedus minutis on ≥ 70 , ja lisaks süstoolse düsfunktsiooniga NYHA II–IV klassi KSP raviks patsientidele, kelle südame löögisagedus on ≥ 75 lööki minutis. Ivabradiiniravi ei asendata ranolasiiniraviga patsientidel, kellel on KSP või kellel on vaja vähendada südame löögisagedust. Sarnaselt kulutõhususe analüüsiga eeldatakse mudelis, et ühe ravikuu pikkuseks on 30 päeva ning patsiendid kasutavad ravimeid järjepidevalt ja ettenähtud annustes.

Tuginedes peatükis 7.2 kirjeldatud Eesti Haigekassa 2013.–2016. aasta andmetele, hinnati ranolasiini põhjendatud ja järjepidevaks stenokardia näidustusel kasutajate arvaks 2017. aastal 150 patsienti. Ranolasiini soodusravimite loetellu lisamise tulemusena (2018. aasta alguses) eeldatakse mudelis toimeaine kasutajate arvu kasvu järgnevatel aastatel. Eesti eksperdihinnangu järgi võiks ranolasiinikasutajate arv kasvada järgneva 5 aasta jooksul ligikaudu 150 inimese võrra aastas. Ranolasiini järjepidevate kasutajate arvu sellise kasvuga jõuaks kasutajate arv 5 aasta perspektiivis 750 inimeseni aastas. 75/90% soodusmäära juures lähtuti kasutajate arvu kasvu prognoosimisel ravimikomisjoni 8.12.2014 protokollist, mille järgi hindab ranolasiinile soodustust taotlev ravimifirma ranolasiinikasutajate arvaks 1500

patsiendi aastas. Selle stsenaariumi alusel eeldatakse, et alustades 150 inimesest aastal 2018, jõutakse 5 aastaga kogu sihtrühma kaetuseni.

Kuna raviefekti puudumise või ravimi kõrvaltoimete tõttu ranolasiiniravi katkestavate patsientide osakaal on 49,1% [28], eeldatakse eelarve mõju analüüsis, et lisaks uutele järjepidevatele kasutajatele on igal aastal sama palju neid, kes proovivad ranolasiini ühe kuu jooksul. Ranolasiini järjepidevate kasutajate ja ranolasiini proovijate eeldatavad arvud aastate lõikes on esitatud tabelis 30.

Tabel 30. Ranolasiini järjepidevate kasutajate ja ranolasiini proovijate prognoositud arvud aastatel 2018–2022

Aasta	Stsenaarium 1		Stsenaarium 2	
	Kasutajaid	Proovijaid	Kasutajaid	Proovijaid
2018	150	150	150	150
2019	300	150	488	338
2020	450	150	825	338
2021	600	150	1163	338
2022	750	150	1500	338

Ranolasiini (Ranexa Prolong 375 mg N60) hinna arvutamisel on aluseks võetud kehtiv pakendi jaemüügi hind, mis 2017. aasta 20. aprilli seisuga oli 71,26 eurot. Eesti Haigekassa hüvitatava osa arvutamisel on eeldatud, et toimeaine piirhind on võrdne hetkel kehtiva jaemüügi hinnaga ning järjepidevatele ranolasiinikasutajatele kirjutatakse toimeainet välja korraka kaks pakendit. 50% soodustuse korral on ranolasiini aastaseks kuluks Eesti Haigekassale 417,99 eurot ühe järjepideva ravimikasutaja kohta (vt ptk 9.3). Mudelis eeldatakse, et ranolasiini proovijatele kirjutatakse toimeainet korraka välja ühe pakendi jagu, mis teeb 50% soodustuse korral ühe kuu kuluks Eesti Haigekassale 34,04 eurot. Ranolasiini hinna arvutamisel 75/90% soodustuse korral eeldatakse sarnaselt ptk-s 9.3 läbi viidud teise valiku toimeainete võrdlusega, et ranolasiinipatsientide vanusstruktuur on sarnane pikatoimeliste nitraatide kasutajatega ning soodustuse saajate osakaalud on samad. Eesti Haigekassa soodusravimite statistika andmetel saab stenokardia näidustusel 75% soodusmääraga pikatoimelisi nitraate 2,3% patsientidest. Ülejäänud patsientidele rakendatakse 90% soodusmäärat. [66] Seetõttu on 75/90% soodusmäärat korral ranolasiini aastaseks kuluks Eesti Haigekassale 759,83 eurot ühe järjepideva ravimikasutaja kohta (vt ptk 9.3). 75/90% soodustusega on ranolasiini proovijate ühe kuu kulu Eesti Haigekassale 62,75 eurot patsiendi kohta.

50% soodusmäära korral on ranolasiini järjepidevalt kasutava patsiendi aastane omaosalus ranolasiini kasutamisel 437,13 eurot, mistõttu täidab selline patsient ka täiendava ravimihüvitise tingimuse. Kuna stenokardiahaiged kasutavad lisaks ranolasiinile esimese valiku stenokardiaravimeid ning enamasti ka muude terviseprobleemidega seotud ravimeid, eeldatakse analüüsis, et ranolasiini järjepidevalt kasutava patsiendi aastane ravimikulu on kokku 500 eurot. Aastane täiendav ravimihüvitis on seega 100 eurot patsiendi kohta. 75/90% soodusmäära korral eeldatakse mudelis, et ranolasiini järjepidevalt kasutavad patsiendid ei täida täiendava ravimihüvitise tingimusi, kuna nende aastane omaosalus ranolasiini kasutamisel on 95,29 eurot. Samuti ei ole täiendava ravimihüvitisega arvestatud ranolasiini proovijate puhul.

Eesti ravipraktikas lisatakse stenokardiaravi käigus esimese valiku ravimitele esmalt pikatoimelised nitraadid. Ranolasiini põhjendatud kasutamist võib eeldada juhul, kui pikatoimeliste nitraatidega ei saavutata oodatud ravitoimet. Eksperdi hinnangule tuginedes eeldatakse mudelis, et pooled ranolasiini kasutavatest patsientidest loobuvad pikatoimeliste nitraatide samaaegsest kasutamisest. Pikatoimeliste nitraatide hinna arvutamisel lähtuti Eestis 2016. aastal [66] enim kasutatud raviminimetuse (Imdur Prolong 60mg N30) kehtivast jaemüügi hinnast, mis 2017. aasta 20. aprilli seisuga oli 9,75 eurot (piirhind 4,50). Eelarve mõju analüüsis on pikatoimeliste nitraatide aastaseks kuluks Eesti Haigekassale 41,58 eurot (vt ptk 9.3). Poolte patsientide loobumisel teeb see aasta keskmiseks kokkuhoiuks 20,79 eurot patsiendi kohta. Ranolasiini proovijate puhul on samuti eeldatud, et pooled neist loobuvad pikatoimeliste nitraatide kasutamisest ranolasiiniravi ajal. Arvestades ravimi piirhinna, patsientide omaosaluse ning soodusmäärade osakaaludega, on pikatoimelistest nitraatidest loobumisega saavutatav kokkuhoid Eesti Haigekassale ravimi katsetaja kohta 2,90 eurot aastas.

Ranolasiini, ivabradiini, trimetasidiini ja pikatoimeliste nitraatide kulu minimeerimise analüüsis (vt ptk 9.3) leiti, et 50% soodustuse korral on aastane patsiendi omaosalus ranolasiiniravil 9 korda suurem kui trimetasidiiniravil. Seetõttu eeldatakse eelarve mõju analüüsis, et 50% soodusmäära juures hakkavad ranolasiini kasutama vaid patsiendid, kes mingil põhjusel ei saa või ei soovi kasutada trimetasidiini. 50% soodusmäära korral ei arvestata trimetasidiini kasutamisest ranolasiini kasuks loobujatega ja loobumisest tingitud kulude kokkuhoiuga. Kuigi ka 75/90% soodustuse korral on patsientide omaosalus ranolasiiniravil suurem kui trimetasidiiniravil (~2 korda), eeldatakse eelarve mõju analüüsis, et sellisel juhul lisandub ranolasiinikasutajaid ja proovijaid ka trimetasidiinikasutajate arvelt. Trimetasidiini hinna arvutamisel lähtuti Eestis 2016. aastal [66] enim kasutatud raviminimetuse (Trimetazidine Teva 35mg N60) kehtivast jaemüügi hinnast, mis

2017. aasta 20. aprilli seisuga oli 6,50 eurot (piirhind samuti 6,50 eurot). Eelarve mõju analüüsis on trimetasidiini aastaseks kuluks Eesti Haigekassale 29,43 eurot (vt ptk 9.3). Poolte patsientide loobumisel teeb see aasta keskmiseks kokkuhoiuks 14,72 eurot patsiendi kohta. Arvestades ravimi piirhinna, patsientide omaosaluse ning soodusmäärade osakaaludega, on trimetasidiini kaalutud keskmine kulu Eesti Haigekassale ravimi katsetaja kohta 1,66 eurot kuus.

Kulud ranolasiini ühe järjepideva kasutaja ja proovija kohta aastas on esitatud tabelis 31.

Tabel 31. Eesti Haigekassa kulud ranolasiini ühe kasutaja ja proovija kohta aastas

	50% soodusmäär		75/90% soodusmäär	
	Kasutaja	Proovija	Kasutaja	Proovija
Ranolasiin	417,99	34,04	759,80	62,75
Täiendav ravimihüvitis	100,00	–	–	–
Pikatoimelised nitraadid	–20,79	–1,45	–20,79	–1,45
Trimetasidiin	–	–	–14,72	–0,83
Kulu kokku	497,20	32,59	724,32	60,47

Ranolasiini kasutamise lisanduv kulu Eesti Haigekassale on 50% soodusmäära juures 497,20 eurot kasutaja ning 32,59 eurot proovija kohta aastas. 75/90% soodusmäära juures on Eesti Haigekassa lisakulu kasutaja kohta 724,32 ja proovija kohta 60,47 eurot aastas.

Järgnevas analüüsis on hinnatud ja võrreldud järgmiste stsenaariumitega kaasnevaid kulusid:

- stsenaarium 1: ranolasiini soodusmäär on 50%, pikatoimeliste nitraatide soodusmäär on 75/90%; ranolasiini järjepidevate kasutajate arv kasvab 150 inimese võrra aastas; ranolasiini proovijate arv on võrdne aastase uute ranolasiinikasutajate arvuga; pooled ranolasiinikasutajad loobuvad pikatoimelistest nitraatidest;
- stsenaarium 2: ranolasiini soodusmäär on 75/90%, pikatoimeliste nitraatide soodusmäär on 75/90%, trimetasidiini soodusmäär on 50%; ranolasiini järjepidevate kasutajate arv kasvab 5 aasta jooksul 1500 inimeseni; ranolasiini proovijate arv on võrdne aastase uute kasutajate arvuga; pooled ranolasiinikasutajad loobuvad pikatoimelistest nitraatidest; lisaks neile, kes varem on kasutanud pikatoimelisi nitraate, lisandub ranolasiinikasutajaid ka trimetasidiinikasutajate arvelt.

10.2. Eesti Haigekassa kulude prognoos aastateks 2018–2022

Lähtudes kirjeldatud eelarve mõju analüüsi eeldustest ja stsenaariumitest, hinnati ranolasiiniravi rakendamise seotud kulu Eesti Haigekassale perioodil 2018–2022 (vt tabel 32).

Tabel 32. Stenokardiahaigete ranolasiiniraviga lisanduv kulu Eesti Haigekassale

Aasta	Stsenaarium 1				Stsenaarium 2			
	Ranola-siin	Nitraa-did	Hüvitis	Kokku	Ranola-siin	Nitraa-did	Tri-met.	Kokku
2018	67 805	-3336	15 000	79 469	123 386	-3336	-2332	117 719
2019	130 503	-6455	30 000	154 049	391 593	-10 625	-5829	375 139
2020	193 202	-9573	45 000	228 629	648 035	-17 641	-11 348	619 046
2021	255 900	-12 692	60 000	303 209	904 476	-24 658	-16 866	862 952
2022	318 599	-15 810	75 000	377 789	1 160 917	-31 674	-22 384	1 106 859
Kokku	966 008	-47 865	225 000	1 143 143	3 228 407	-87 934	-58 758	3 081 715

Stsenaarium 1 vastab olukorrale, kus ranolasiinile rakendatakse 50% soodusmäära, millest tulenevalt kasvab kasutajate arv 150 inimese võrra aastas. Ravimi proovijate arv on võrdne aastase uute kasutajate arvuga, pooled ranolasiinikasutajatest loobuvad pikatoimelistest nitraatidest. Nende eelduste korral on Eesti Haigekassa soodusravimite eelarve lisakulu viie aasta perspektiivis 1 143 143 eurot.

Stsenaariumis 2 eeldatakse, et ranolasiinile kehtestatakse 75/90% soodusmäär, millest tulenevalt kasvab kasutajate arv 5 aasta jooksul 1500 inimeseni (sh nii pikatoimeliste nitraatide kui ka trimetasidiinikasutajate arvelt). Nende eelduste kehtimisel on soodusravimite eelarve oodatav lisakulu viie aasta perspektiivis 3 081 715 eurot.

10.3. Kokkuvõtte eelarve mõju analüüsi tulemustest

Analüüsis käsitletud stsenaariumites hinnati viie aasta perspektiivis mõju Eesti Haigekassa soodusravimite eelarvele, kui ranolasiinile kehtestataks 50% või 75/90% soodusmäär. 50% soodusmäära puhul eeldati ranolasiinikasutajate arvu juurdekasvu 150 inimese võrra aastas. 75/90% soodusmäära korral eeldati ranolasiinikasutajate arvu juurdekasvu kuni 1500 kasutajani 5 aasta jooksul. Mõlema stsenaariumi korral eeldati, et võrdselt kasutajate arvu kasvuga on ka patsiente, kes proovivad ranola-

siini ühe kuu jooksul ning pooled ranolasiinikasutajatest ja proovijatest jätkavad ranolasiiniraviga samal ajal pikatoimeliste nitraatide kasutamist. 75/90% soodusmäära korral eeldati, et ranolasiinikasutajaid lisandub nii pikatoimeliste nitraatide kui ka trimetasidiinikasutajate arvelt.

Ranolasiini soodusravimite loetellu lisamisega kasvaks Eesti Haigekassa kogukulu aastaks 2022 sõltuvalt stsenaariumist 377 789 – 1 106 859 euro võrra. Ranolasiini kasutamisega loobutaks pikatoimeliste nitraatide kasutamisest, kusjuures trimetasidiinist loobumisega saavutatakse ravimikuludes mõningane kokkuhoid. Siiski ületaksid ranolasiini ja täiendava ravimihüvitise kulud trimetasidiinist loobumisega saavutatud kokkuhoiu mitmekümnekordselt.

11. Järeldused ja soovitus

Järeldused

Süsteematiliste ülevaadete ja meta-analüüside tulemustena on leitud, et stabiilse stenokardia puhul parandab standardravile lisatud ranolasiin platseeboga võrreldes koormustaluvust 32–38 s võrra. Lisaks parandab ranolasiin elukvaliteeti, vähendab stenokardiahoogude arvu nädalas 0,7 hoo (ca 12–21%) võrra ja kahandab nitroglütseeriini vajadust nädalas 0,5 korra (ca 16–37%) võrra. Kardiovaskulaarsele prognoosile ja üldsuremusele ranolasiinil tõestatud parandavat toimet ei ole. II tüüpi diabeeti põdevatel patsientidel parandab ranolasiin veresuhkru kontrolli, alandades HbA1c taset 0,4% võrra. Sageasemad kõrvaltoimed on ranolasiinil peapööritus, iiveldus, astenia ja kõhukinnisus.

Kõigis ranolasiini kliinilistes uuringutes on patsiente jälgitud suhteliselt lühikest aega (kuni 2 a), mistõttu ei saa nende tulemuste alusel prognoosida pikaajalisi efekte. Kolm neljandikku uuritavatest on olnud mehed. Osad uuringutesse kaasatud patsientidest (enamik Ida-Euroopast) ei olnud saanud eelnevalt südame isheemiatõve optimaalset ravi. Tavaliselt olid uuringutes välistatud NYHA III ja IV klassi KSPga, tehiserütmuriga ja EKG interpreteerimist takistavate seisunditega, samuti häirunud neeru- ja maksafunktsiooniga patsiendid. Ranolasiini oli uuringutes kasutatud enamasti üledoosis (1000 mg kaks korda päevas), kuid registreeritud suurim doos on 750 mg kaks korda päevas. Sageli ei olnud kasutatud SAQAFi skaalad valideeritud. Enamikku uuringuid rahastas ravimitootja.

Teaduskirjanduse andmetel parandavad standardravile lisatud ranolasiin, ivabradiin, trimetasidiin ja pikatoimelised nitraadid stabiilse stenokardia puhul platseeboga võrreldes koormustaluvust ja leevendavad subjektiivseid kaebusi. Selgeid tõendeid erinevustest ravimite efektiivsuse või ohutuse vahel ei ole publitseeritud. Kardiovaskulaarsele prognoosile nendel ravimitel tõestatud parandavat toimet ei ole. Enamik uuritavatest on olnud mehed. Pikatoimeliste nitraatide efektiivsuse kohta on vähe tänapäevastele kliiniliste uuringute kriteeriumitele vastavaid uuringuid. Kõigis ivabradiini kliinilistes uuringutes on patsiente jälgitud suhteliselt lühikest aega (kuni 28 kuud). Ivabradiini on uuringutes kasutatud tihti üledoosis (10 mg kaks korda päevas), kuid registreeritud suurim doos on 7,5 mg kaks korda päevas. Meta-analüüsi tulemusena on leitud, et standardravile lisatud ivabradiin parandab stabiilse stenokardia puhul platseeboga võrreldes koormustaluvust: stenokardia vallandumise aeg koormustestil pikeneb 19,4–23 s võrra ning koorumustesti aeg pikeneb vähemalt 3-kuise ravi korral 15,3 s võrra. Kliiniliste uuringute järgi väheneb

ivabradiinikasutajatel stenokardiahoogude esinemine nädalas 1,2–2,0 hoo võrra ja lühitoimelise nitraadi kasutus 1,9–2,9 korra võrra nädalas. Ivabradiini sagedasemad kõrvaltoimed on fosfeenid, nägemishäired, bradükardia ja kodade virvendus. Trimetasidiini kliinilistes uuringutes on patsiente jälgitud kuni 2 aastat. Trimetasidiin vähendab stabiilse stenokardia puhul platseeboga võrreldes stenokardiahooge 1,0–1,4 hoo võrra nädalas ja nitroglütseriini kasutamist 1,0–1,5 korra võrra nädalas, samuti paraneb koormustaluvus. Pikatoimeliste nitraatide puhul on probleemiks nitraatide suhtes tolerantsuse teke, mille vähendamiseks tuleb ravimeid annustada manustamisaegu ja koguseid muutes või manustades aeglaselt toimeainet vabastavaid ravimeid. Nii vahelduv kui ka pidev pikatoimeliste nitraatide kasutamine pikendab koormustesti kestvust võrreldes platseeboga vastavalt 31 s ja 53 s võrra, vähendab nädalast stenokardiahoogude arvu 1,5 ja 2,9 hoo võrra ning kahandab nädalast lühitoimelise nitroglütseriini vajadust 1,5 ja 3,4 doosi võrra.

Ranolasiini kulutõhususe uuringutes kasutatud majanduslikku mudelit on valideeritud vaid ühes Ameerika uuringus, Euroopa uuringutes puuduvad viited valideerimisele. Uuringutes varieerus ICER 4620 eurost 32 682 USA dollarini lisandunud QALY kohta. Teaduskirjanduse andmete põhjal on ranolasiin võrreldes standardraviga odavam ja efektiivsem või jääb ICER alla kindlaksmääratud piirmäära peamiselt stenokardiaga seotud hospitaliseerimiste arvu vähenemise tõttu, kuid kõik analüüsid on olnud lühikese ajaperspektiiviga, kasutatud on sama mudelit ja eeldustena samu kliinilisi uuringuid. Ranolasiini ravimikulu on uuringutes olnud olulisim tunnus, mis ICERit mõjutab.

Eesti Haigekassa andmete alusel defineeritud stenokardiapatsientide kohordi moodustas 45 017 inimest, neist mehi oli 18 805 (41,8%). Stenokardiapatsientide ravimikasutust ja ravijärgimust ning raviga seotud kulusid hinnati kolmes kitsamalt defineeritud patsientide alarühmas. Patsientide keskmine vanus varieerus rühmiti vahemikus 70,5–71,2, meeste osakaal oli 40,0–50,0%. Stenokardiapatsiendid kasutasid enim esmavaliku ravimeid (84,5%–89,6%), sealjuures kasutati sagedamini BBd (75,4–84,3%) kui KKBd (35,4–42,1%). Rohkem kasutati esmavalikuravimeid koos teise valiku ravimitega (60,9–89,4%), harvemini kas ainult esmavaliku ravimeid (28,8%) või ainult teise valiku ravimeid (10,4–15,5%). Teise valiku ravimitest kasutati sagedamini pikatoimelisi nitraate (55,3–66,3%) ja trimetasidiini (19,9–57,3%). Esmavaliku ravimite ravijärgimus oli parem (66,0–84,2% kasutajatest kasutas vähemalt 60%-l päevadest) kui teise valiku ravimite ravijärgimus (24,2–50,0%). Kõigis ravimikasutajate rühmades oli keskmine aastane ravikulu üle 2000 euro inimese kohta peale trimetasidiinirühma, kus keskmine kulu oli 1277 eurot. Ranolasiinikasutajate keskmine ravikulu inimese kohta oli 2693 eurot. Ranolasiini järjepidevalt kasutavate patsientide raviarvetega seotud kulu oli väiksem kui neil, kes

ei kasutanud ranolasiini järjepidevalt. Samas oli ranolasiini järjepidevalt kasutanud inimeste keskmine ravimikulu suurem.

Ranolasiini lisamine standardravile võimaldab hoida ära ~45 haiglaravi juhtu 1000 inimese kohta aastas. Standardravi ravistrateegia aastane kulu on 2380 eurot. Ranolasiini lisamisel standardravile suureneb aastane kogukulu 317 euro võrra. Ranolasiini kasutamine võimaldab võita elukvaliteedis 0,037 QALYt. Baasstsenaariumi järgi on ranolasiini koos standardraviga kasutamise täiendkulu tõhususe määr võrreldes vaid standardravi kasutamisega 8543 eurot lisanduva QALY kohta. Tundlikkuse analüüsi järgi jääb täiendkulu tõhususe määr vahemikku 2422 – 21 833 eurot lisanduva QALY kohta. Enim mõjutavad mudelis kulutõhususe hinnangut ranolasiini kasutamine topeltannuses ja ranolasiini hind.

Analüüsis käsitletud stsenaariumites hinnati viie aasta perspektiivis ranolasiinile 50% ja 75/90% soodusmäära kehtestamise mõju Eesti Haigekassa soodusravimite eelarvele. Ranolasiini soodusravimite loetellu lisamisega kasvaks Eesti Haigekassa kogukulu aastaks 2022 sõltuvalt stsenaariumist 377 789 – 1 106 859 euro võrra. Eesti Haigekassa soodusravimite eelarve lisakulu viie aasta perspektiivis oleks 1 143 143 – 3 081 715 eurot.

Soovitused

Ranolasiini lisamisel standardravile saavutataks võit elukvaliteedis võrdlemisi väikeste kuludega. Samas on Eestis kasutusel mitmeid ranolasiiniga võrreldava efektiivsusega toimeaineid, mille ravi maksumus on ranolasiiniravist märkimisväärselt väiksem. Soovitame ranolasiini lisamist soodusravimite loetellu stenokardia teise valiku ravimina juhul, kui ranolasiini hind võrdsustub ülejäänud teise valiku ravimite hindadega.

Lähemat analüüsi vajab trimetasidiini kasutus stenokardiaravis, kuna trimetasidiini kasutavad patsiendid erinevad oluliselt tavapärastest stenokardiapatsientidest.

Kasutatud kirjandus

1. Salazar CA, Basilio Flores JE, Veramendi Espinoza LE, et al. Ranolazine for stable angina pectoris. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD011747.
2. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34(38):2949–3003.
3. Crea F, Camici P, De Caterina R, et al. Chronic ischaemic heart disease. In: Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, eds. *ESC textbook of cardiovascular medicine*. Oxford: Oxford University Press; 2010.
4. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics – 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133(4):e38–360.
5. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, tabel ETU30: haiguste esinemine soo ja vanuserühma järgi, seisuga 12.07.2017.
6. Eha J, Ruusalepp A, Palm E, et al. *Revaskulariseerimine südame isheemiatõve ravis Eestis*. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2011.
7. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, tabel EH12: esmashaigestumus 100 000 elaniku kohta soo ja vanuserühma järgi, seisuga 25.10.2017.
8. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas, tabel RV 57: surnud 100 000 elaniku kohta, seisuga 13.06.2017.
9. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(7):1161–70.
10. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356(15):1503–16.
11. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297(11):1197–206.
12. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/ATS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2012;126(25):3097–137.
13. O' Flynn N, Timmis A, Henderson R, et al. Management of stable angina: summary of NICE guidance. *BMJ* 2011;343:d4147.
14. Eesti Ravimiregister. Ranexa. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2013. (http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000805/WC500045937.pdf).
15. Eesti Ravimiregister. Procoralan. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2010. (http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000597/WC500043590.pdf).

16. Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al. Efficacy of ivabradine, a new selective i(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26(23):2529–36.
17. Eesti Ravimiregister. Preductal. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2016. (http://ravimiregister.ravimiamet.ee/Data/SPC/SPC_1728592.pdf).
18. Eesti Ravimiregister. Imdur. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2016. (http://ravimiregister.ravimiamet.ee/Data/SPC/SPC_1046786.pdf).
19. Eesti Ravimiregister. ISDN-ratiopharm ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2015. (http://ravimiregister.ravimiamet.ee/Data/SPC/SPC_1015074.pdf).
20. Torfgard KE, Ahlner J. Mechanisms of action of nitrates. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994;8(5):701–17.
21. Savarese G, Rosano G, D'Amore C, et al. Effects of ranolazine in symptomatic patients with stable coronary artery disease. A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;169(4):262–70.
22. Banon D, Filion KB, Budlovsky T, et al. The usefulness of ranolazine for the treatment of refractory chronic stable angina pectoris as determined from a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Cardiol* 2014;113(6):1075–82.
23. Thadani U, Ezekowitz M, Fenney L, et al. Double-blind efficacy and safety study of a novel anti-ischemic agent, ranolazine, versus placebo in patients with chronic stable angina pectoris. Ranolazine study group. *Circulation* 1994;90(2):726–34.
24. Pepine CJ, Wolff AA. A controlled trial with a novel anti-ischemic agent, ranolazine, in chronic stable angina pectoris that is responsive to conventional antianginal agents. Ranolazine study group. *Am J Cardiol* 1999;84(1):46–50.
25. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(8):1375–82.
26. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(3):309–16.
27. Rousseau MF, Pouleur H, Cocco G, et al. Comparative efficacy of ranolazine versus atenolol for chronic angina pectoris. *Am J Cardiol* 2005;95(3):311–6.
28. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, et al. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of ranolazine in chronic angina) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(3):566–75.
29. Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopczuk E, et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007;297(16):1775–83.
30. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, et al. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 diabetes evaluation of ranolazine in subjects with chronic stable angina). *J Am Coll Cardiol* 2013;61(20):2038–45.

31. Weisz G, Farzaneh-Far R, Ben-Yehuda O, et al. Use of ranolazine in patients with incomplete revascularization after percutaneous coronary intervention: design and rationale of the Ranolazine for Incomplete Vessel Revascularization Post-Percutaneous Coronary Intervention (RIVER-PCI) trial. *Am Heart J* 2013;166(6):953–9.
32. Mengesha HG, Weldearegawi B, Petrucka P, et al. Effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in patients with stable angina: meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17(1):105.
33. Cammarano C, Silva M, Comee M, et al. Meta-analysis of ivabradine in patients with stable coronary artery disease with and without left ventricular dysfunction. *Clin Ther* 2016;38(2):387–95.
34. Ye L, Ke D, Chen Q, et al. Effectiveness of ivabradine in treating stable angina pectoris. *Medicine* 2016;95(14):e3245.
35. Martin RI, Pogoryelova O, Koref MS, et al. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2014;100(19):1506–10.
36. Peng L, Yan B, Song A, et al. Ivabradine significantly improves cardiac function in patients with ischemic heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2013;168(3):3007–10.
37. Peng S, Zhao M, Wan J, et al. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2014;177(3):780–5.
38. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD003614.
39. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: A meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coron Artery Dis* 2003;14(2):171–9.
40. Wei J, Wu T, Yang Q, et al. Nitrates for stable angina: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2011;146(1):4–12.
41. Belsey J, Savelieva I, Mugelli A, et al. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22(7):837–48.
42. Sandhiya S, Dkhar SA, Pillai AA, et al. Comparison of ranolazine and trimetazidine on glycemic status in diabetic patients with coronary artery disease - a randomized controlled trial. *J Clin Diagn Res* 2015;9(1):1–5.
43. Villano A, Di Franco A, Nerla R, et al. Effects of ivabradine and ranolazine in patients with microvascular angina pectoris. *Am J Cardiol* 2013;112(1):8–13.
44. Chaturvedi A, Singh Y, Chaturvedi H, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of ivabradine and ranolazine in patients of chronic stable angina pectoris. *J Pharmacol Pharmacother* 2013;4(1):33–8.
45. Ambrosio G, Tamargo J, Grant PJ. Non-haemodynamic anti-anginal agents in the management of patients with stable coronary artery disease and diabetes: a review of the evidence. *Diab Vasc Dis Res* 2016;13(2):98–112.

46. Greiner L, Hurren K, Brenner M. Ranolazine and its effects on hemoglobin A1C. *Ann Pharmacother* 2016;50(5):410–5.
47. Scirica BM, Morrow DA, Hod H, et al. Effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological properties, on the incidence of arrhythmias in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome: results from the Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. *Circulation* 2007;116(15):1647–52.
48. De Ferrari GM, Maier LS, Mont L, et al. Ranolazine in the treatment of atrial fibrillation: results of the dose-ranging RAFFAELLO (Ranolazine in Atrial Fibrillation Following An ELectrical CardiOversion) study. *Heart rhythm* 2015;12(5):872–8.
49. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376(9744):875–85.
50. Vellopoulou K, Kourlaba G, Maniadakis N, et al. A literature review to evaluate the economic value of ranolazine for the symptomatic treatment of chronic angina pectoris. *Int J Cardiol* 2016;211:105–11.
51. Coleman CI, Freemantle N, Kohn CG. Ranolazine for the treatment of chronic stable angina: cost-effectiveness analysis from the UK perspective. *BMJ open* 2015;5(11):e008861.
52. Kourlaba G, Vlachopoulos C, Parissis J, et al. Cost-utility of ranolazine for the symptomatic treatment of patients with chronic angina pectoris in Greece. *Value Health* 2015;18(7):A395.
53. Kourlaba G, Vlachopoulos C, Parissis J, et al. Ranolazine for the symptomatic treatment of patients with chronic angina pectoris in Greece: a cost-utility study. *BMC Health Serv Res* 2015;15:566.
54. Hidalgo-Vega A, Ramos-Goni JM, Villoro R. Cost-utility of ranolazine for the symptomatic treatment of patients with chronic angina pectoris in Spain. *Eur J Health Econ* 2014;15(9):917–25.
55. Kohn CG, Parker MW, Limone BL, et al. Cost-effectiveness of ranolazine added to standard-of-care treatment in patients with chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2014;113(8):1306–11.
56. Phelps CE, Buysman EK, Gomez Rey G. Costs and clinical outcomes associated with use of ranolazine for treatment of angina. *Clin Ther* 2012;34(6):1395–407.
57. Lucioni C, Mazzi S. Una valutazione economica di ranolazina add-on nel trattamento dell'angina stabile cronica. *Pharmacoeconomics Ital Res Articles* 2009;11(3):141–52.
58. Page RL 2nd, Ghushchyan V, Read RA, et al. Comparative effectiveness of ranolazine versus traditional therapies in chronic stable angina pectoris and concomitant diabetes mellitus and impact on health care resource utilization and cardiac interventions. *Am J Cardiol* 2015;116(9):1321–8.
59. Kourlaba G, Gourzoulidis G, Andrikopoulos G, et al. Economic evaluation of trimetazidine in the management of chronic stable angina in Greece. *BMC Health Serv Res* 2016;16(1):520.

60. Eesti Haigekassa. Eesti Haigekassa majandusaasta aruanne 2015. Tallinn: 2016. (https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/uuringud_aruanded/haigekassa_aastaraamat_2015_web.pdf).
61. Eesti Haigekassa. Tasude määrad ja omaosalus: visiidi- ja voodipäevatasud 2017. (<https://www.haigekassa.ee/inimesele/tasude-maarad-ja-omaosalus#tab-visiidi--ja-voodipaevatasud>).
62. Arnold SV, Morrow DA, Lei Y, et al. Economic impact of angina after an acute coronary syndrome: insights from the MERLIN-TIMI 36 trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2(4):344–53.
63. Arnold SV, Morrow DA, Wang K, et al. Effects of ranolazine on disease-specific health status and quality of life among patients with acute coronary syndromes: results from the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1(2):107–15.
64. Goldsmith KA, Dyer MT, Buxton MJ, et al. Mapping of the EQ-5D index from clinical outcome measures and demographic variables in patients with coronary heart disease. *Health Qual Life Outcomes* 2010;8:54.
65. Longworth L, Buxton MJ, Sculpher M, et al. Estimating utility data from clinical indicators for patients with stable angina. *Eur J Health Econ* 2005;6(4):347–53.
66. Eesti Haigekassa. Ravimite statistika 2015, 2016. (<https://www.haigekassa.ee/haigekassa/aruanded-eelarve-ja-statistika/soodusravimite-statistika>).
67. European Medicines Agency. Ranexa: ranolazine: EPAR summary for the public. 2009. (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000805/WC500045940.pdf).
68. Spertus JA, Jones P, McDonell M, et al. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease. *Circulation* 2002;106(1):43–9.
69. Sotsiaalministeerium. Ravimikomisjoni koosoleku protokoll nr8 08.12.2014. (https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Tervis/Ravimid/ravimikomisjon_8.12.2015_avalik.pdf).
70. Weisz G, Genereux P, Iniguez A, et al. Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016;387(10014):136–45.
71. Alexander KP, Weisz G, Prather K, et al. Effects of ranolazine on angina and quality of life after percutaneous coronary intervention with incomplete revascularization: results from the ranolazine for incomplete vessel revascularization (RIVER-PCI) trial. *Circulation* 2016;133(1):39–47.
72. Arnold SV, McGuire DK, Spertus JA, et al. Effectiveness of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina according to baseline hemoglobin A1C. *Am Heart J* 2014;168(4):457–65.
73. Morrow DA, Scirica BM, Chaitman BR, et al. Evaluation of the glycometabolic effects of ranolazine in patients with and without diabetes mellitus in the MERLIN-TIMI 36 randomized controlled trial. *Circulation* 2009;119(15):2032–9.
74. Koren MJ, Crager MR, Sweeney M. Long-term safety of a novel antianginal agent in patients with severe chronic stable angina: the Ranolazine Open Label Experience (ROLE). *J Am Coll Cardiol* 2007;49(10):1027–34.

75. Timmis AD, Chaitman BR, Crager M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HBA1C in patients with chronic angina and diabetes. *Eur Heart J* 2006;27(1):42–8.
76. Cocco G, Rousseau MF, Bouvy T, et al. Effects of a new metabolic modulator, ranolazine, on exercise tolerance in angina pectoris patients treated with beta-blocker or diltiazem. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20(1):131–8.
77. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014;371(12):1091–9.
78. Li Y, Jing L, Li Y, et al. The efficacy and safety of ivabradine hydrochloride versus atenolol in chinese patients with chronic stable angina pectoris. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23(11):1183–91.
79. Riccioni G, Prencipe G, Benvenuto A, et al. Ivabradine improves all aspects of quality of life assessed with the 36-item short form health survey in subjects with chronic ischemic heart disease compared with beta-blockers. *Pharmacology* 2013;91(1-2):35–8.
80. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. Effects of ivabradine in patients with stable angina receiving beta-blockers according to baseline heart rate: an analysis of the associate study. *Int J Cardiol* 2013;168(2):789–94.
81. Werdan K, Ebelt H, Nuding S, et al. Ivabradine in combination with beta-blocker improves symptoms and quality of life in patients with stable angina pectoris: results from the additions study. *Clin Res Cardiol* 2012;101(5):365–73.
82. Koster R, Kaehler J, Meinertz T. Treatment of stable angina pectoris by ivabradine in every day practice: the reduction study. *Am Heart J* 2009;158(4):e51–7.
83. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (beautiful): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372(9641):807–16.
84. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009;30(5):540–8.
85. Lopez-Bescos L, Filipova S, Martos R. Long-term safety and efficacy of ivabradine in patients with chronic stable angina. *Cardiology* 2007;108(4):387–96.
86. Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, et al. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs* 2007;67(3):393–405.
87. Borer JS, Fox K, Jaillon P, et al. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003;107(6):817–23.
88. Xu X, Zhang W, Zhou Y, et al. Effect of trimetazidine on recurrent angina pectoris and left ventricular structure in elderly multivessel coronary heart disease patients with diabetes mellitus after drug-eluting stent implantation: a single-centre, prospective, randomized, double-blind study at 2-year follow-up. *Clin Drug Investig* 2014;34(4):251–8.

89. Vitale C, Spoletini I, Malorni W, et al. Efficacy of trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina - the VASCO-angina study. *Int J Cardiol* 2013;168(2):1078–81.
90. Bonello L, Sbragia P, Amabile N, et al. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention. *Heart* 2007;93(6):703–7.
91. Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA, et al. Trimetazidine in Angina Combination Therapy - the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Am J Ther* 2005;12(1):35–42.
92. Koylan N, Bilge AK, Adalet K, et al. Comparison of the effects of trimetazidine and diltiazem on exercise performance in patients with coronary heart disease. The Turkish Trimetazidine Study (TTS). *Acta Cardiol* 2004;59(6):644–50.
93. Sellier P, Broustet JP. Assessment of anti-ischemic and antianginal effect at trough plasma concentration and safety of trimetazidine MR 35 mg in patients with stable angina pectoris: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003;3(5):361–9.
94. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (trimpol ii). Trimetazidine in Poland. *Eur Heart J* 2001;22(24):2267–74.
95. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37(3):279–88.
96. Meinertz T, Lehmacher W. Trapidil is as effective as isosorbide-dinitrate for treating stable angina pectoris: a multinational, multicenter, double-blind, randomized study. *Clin Res Cardiol* 2006;95(4):217–23.
97. Hall R, Chong C. A double-blind, parallel-group study of amlodipine versus long-acting nitrate in the management of elderly patients with stable angina. *Cardiology* 2001;96(2):72–7.
98. Raubach KH, Vlahov V, Wolter K, et al. Double-blind randomized multicenter study on the efficacy of trapidil versus isosorbide dinitrate in stable angina pectoris. *Clin Cardiol* 1997;20(5):483–8.
99. Ankier SI, Fay L, Warrington SJ, et al. A multicentre open comparison of isosorbide-5-mononitrate and nifedipine given prophylactically to general practice patients with chronic stable angina pectoris. *J Int Med Res* 1989;17(2):172–8.

Lisa 1. Lähteülesanne

Ranolasiin stabiilse stenokardia ravis

Eesmärk

Analüüsida stabiilse stenokardiaga patsientidel kasutatavate ranolasiini sisaldavate raviskeemide kasutust ja kulutõhusust võrrelduna ranolasiini mittesisaldava standardraviga.

Taust

Stabiilne stenokardia (I20.8) on levinud kardiovaskulaarne haiguseisund, mis tekib makrovaskulaarse koronaarkahjustuse tagajärjel. Tüüpilisemateks sümptomiteks on reeglipäraselt või kindlatel tingimustel avalduvad valud ja ebamugavustunne rindkeres. Stenokardiaravi eesmärgiks on parandada haige elukvaliteeti, vähendades sümptomite raskust ja sagedust, ning parandada prognoosi, vältides müokardi infarkti ja surma. Stenokardia farmakoloogilises ravis kasutatakse esmavaliku ravina kaltsiumikanali blokaatoreid ja beetablokaatoreid. Kui esmavaliku ravimid ei ole efektiivsed, soovitab Euroopa Kardioloogide Seltsi ravijuhis stenokardia sümptomite leevendamiseks lisada raviskeemi pikatoimelisi nitraate, ivabradiini, ranolasiini või trimetasidiini.

Teema olulisus

Eesti Haigekassa soodusravimite loetelus on lisaravimina stenokardia sümptomite leevendamiseks pikatoimelised nitraadid (75/90% soodusmääraga) ning ivabradiin ja trimetasidiin (50% soodusmääraga). Sama näidustusega ranolasiin soodusravimite hulka ei kuulu, kuna on teistest lisaravimitest oluliselt kallim ja puudunud on ka usaldusväärne teave ravimi kulutõhususe kohta. 2014. aastal kasutas nitraate (isosorbiitdinitraati ja -mononitraati) kokku 16 657 isikut, trimetasidiini 22 193 isikut ning ivabradiini 1068 isikut. Tõenduspõhine, Eesti olusid arvestav analüüs ranolasiini kulutõhususest on oluliseks sisendiks seda valdkonda puudutavatele tervishoiupoliitika otsustele.

Tehnoloogiad

Stabiilse stenokardia (I20) nn lisaravimitena on soodusravimite loetellu kantud isosorbiitmononitraati, isosorbiitdinitraati, ivabradiini ja trimetasidiini sisaldavad ravimid. Ranolasiin on müügil ilma soodustusega, sest soodustuse taotlemise ajal puudusid andmed ranolasiini kulutõhususe kohta.

Sihtrühm

Sihtrühmaks on stabiilse stenokardiaga patsiendid (I20), kellele müokardi revaskulariseeriv ravi ei sobi või on see ravi osutunud sümptomite leevendamiseks ebapiisavaks, samuti patsiendid, kellele esmavaliku ravimid (beetablokaatorid ja kaltsiumikanali inhibiitorid) on vastunäidustatud või ebaefektiivsed (kirjeldatud sihtrühma raviks on varasemalt taotletud ravimile soodustust).

Uurimisülesanded ja lahendused

1. Ranolasiini kliiniline efektiivsus

Lahenduskäik: Koostatakse süstemaatiline teaduskirjanduse ülevaade kirjeldamaks ranolasiini sisaldavate raviskeemide efektiivsust stenokardia sümptomite leevendamiseks ja patsientide elukvaliteedi parandamiseks võrreldes standardraviga. Võrreldakse ranolasiini kliinilist efektiivsust pikatoimeliste nitraatide, trimetasidiini ja ivabradiini kliinilise efektiivsusega.

2. Ranolasiini kulutõhusus

Lahenduskäik: Koostatakse teaduskirjanduse süstemaatiline ülevaade kirjeldamaks ranolasiini sisaldavate raviskeemide kulutõhusust.

3. Stenokardia diagnoosiga ja kirjeldatud sihtrühmale vastavate patsientide ravimikasutus Eestis

Lahenduskäik: Eesti Haigekassa andmetele tuginedes analüüsitakse stenokardia diagnoosiga ja kirjeldatud sihtrühmale vastavate patsientide ravimikasutust ja ravijärgimust Eestis, sh pikatoimeliste nitraatide, ivabradiini, ranolasiini ja trimetasidiini kasutust raviskeemides.

4. Ranolasiini kulutõhusus ja eelarvemõju Eestis

Lahenduskäik: Koostatakse Markovi kulutõhususe mudel, mis võrdleb ranolasiini sisaldavate raviskeemide kulutõhusust standardravi kulutõhususega. Antakse

soovitus ranolasiini hinnataseme kohta, mispuhul saaks ravimi kasutamist pidada kulutõhusaks ravisekkumiseks. Koostatakse eelarve mõju analüüs ranolasiini kasutusega lisanduvate kulude kohta 5 a perspektiivis.

Oodatavad tulemused

Raportis esitatakse teaduskirjanduse ja Eesti sisendandmete põhjal ülevaade ranolasiini ja lisaravimite kasutusest, efektiivsusest ja kulutõhususest stabiilse stenokardiaga patsientidel.

Eesti Haigekassa andmetele tuginedes analüüsitakse stenokardia ravipraktikaid ja ranolasiini sisaldavate raviskeemide kulutõhusust kirjeldatud sihtrühma patsientidel Eestis.

Lisa 2. Ranolasiini randomiseeritud uuringute kirjeldus

Uuring	Disain	Kestvus	Uuritavaid	Päritolu	Sisenemiskriteeriumid	Välisamiskriteeriumid	Rahastaja
Thadani <i>et al.</i> 1994 [23]	Randomiseeritud, topeltpime, platseebo paralleelrühmad	3 nädalat	319; RAN: 240 (81+81+78), PL: 79	USA	SIT \geq 3 kuu koormusel, ST-depr \geq 1 mm, koormustest 3–9 min, \geq 1 stenok-hoogu 1 näd-s enne randomis-st	EKG interpr-st raskendav seisund, tehisrüt mur, süstoolne vererõhk $<$ 95 mm Hg, jälgimist raskendavad seisundid	Syntex Research
Pepine & Wolff, 1999 [24]	Randomiseeritud, topeltpime, platseebo ristuur	5 nädalat (RANi iga doosiga ja PLiga 1 näd; ühe ravi kordus 1 näd)	312	USA, Kanada, Mehhiko	SIT \geq 3 kuud (allub ravile), ST-depr \geq 1 mm vähemalt 3 järjestikusel löögil	Vas vatsaksese hüpertr, preeksitats, juhtehäired, tehisrüt mur, ebast stenok või MI $<$ 3 kuud, NYHA III–IV kl, korr-ta klapi või kaasasünd. südamerike, digoksiin, pikat. nitr, lab diabeet	CV Therapeutics
MA-RISA, 2004 [25]	Randomiseeritud, topeltpime, platseebo ristuur	4 nädalat (a 1 nädal)	191	USA, Kanada, Ida-Eur	Vanus \geq 21, SIT \geq 3 kuud (allub ravile)	EKG ja koormustesti interpr-st raskendav seisund: digoksiin, \geq 1 mm ST-depr rahuolekus, vasaku kimbu sääre blokk, tehisrüt mur, NYHA III–IV kl, ebast stenok, MI või revaskular $<$ 2 kuud, QTc-d või QTd pikend ravim, tsütokr P450 3A4 metab-i mõjutav ravim	CV Therapeutics, Inc.
CARISA, 2004 [26]	Randomiseeritud, topeltpime, platseebo paralleelrühmad	12 nädalat	823; RAN: 279 ja 275, PL: 269	USA, Uus-Meremaa, Kanada, Lääne- ja Ida-Eur	Vanus \geq 21, SIT \geq 3 kuud (allub ravile)	NYHA III–IV kl, äge koronaarsündroom või koronaaarrevaskularisatsioon $<$ 2 kuud	CV Therapeutics, Inc.

Lisa 2 jätk

Uuring	Disain	Kestvus	Uuritavaid	Päritolu	Sisenemiskriteeriumid	Välisamiskriteeriumid	Rahastaja
RAN080, 2005 [27]	Randomiseeritud, topeltpime, platseebo ristuur	3 nädalat (a 1 nädal)	158	Kanada, Lääne-Eur	Vanus 18–75, MI või koronaartõbi, SIT sümptomid, koormustestil ST-depr ≥ 1 mm, koormustestil stenokardia ja ST-depr paranemine SRiga	Olul arütmiaid, tehisrütmur, ≥ 1 mm ST-depr rahuolekus, vasaku kimbu sääre blokk, digoksiin, EKG interpret raskendav seisund, KSP; ebast stenok või MI ≤ 1 kuu, kliinil olul kaasuvad seisundid, sh maksa- ja neerupuudul, pulm hüpertens, KOK, anamn hemorr insult või ravi vajanud krampidega seisund, verapamiil, võimetus katkestada BB	CV Therapeutics, Inc.
ERICA, 2006 [28]	Randomiseeritud, topeltpime, platseebo paralleelrühmad	7 nädalat	565; RAN: 281, PL: 284	US, Kanada, 97% Ida-Eur	Vanus ≥ 18 , koronaartõbi, SIT ≥ 3 kuud, ≥ 3 stenok-hoogu näd-s, amlodipiin 10 mg päevas	NYHA IV kl, MI või ebast stenok < 2 kuud, äge müo- või perikardiit, hüpertr kardiomiopaatia, kontr-ta hüpertens. QTc-d pikend ravim või QTc > 500 ms. Tsütokr P450-3A4 inhib ravi või olul maksahaigus, kreat kliirens < 30 ml/min, protok soostumist mõjutav kroon. haigus. Ravim: digitaalis, perhek-silliin, trimetasidiin, BB või KKB (v.a amlodipiin)	CV Therapeutics, Inc.
MERLIN-TIMI, 2007 [29]	Randomiseeritud, topeltpime, platseebo paralleelrühmad	< 24 kuud (mediaan 348 p)	6560; RAN: 3279, PL: 3281	US, Kanada, Lääne- ja Ida-Eur, Lõuna-Aafrika	Vanus ≥ 18 , hosp-tud, rahuoleku isheemia ≥ 10 min < 48 h jooksul ja väh 1 järgn-st: suuren nekr biomarkerid, ST-depr, diabeet, TIMI ebast. stenok / MI risk ≥ 3	Kardiogeenne šokk, püsiv ST-elevats, edukas <i>culprit stenosis revascularis</i> , kliiniliselt oluline maksahaigus, dialüüsi vajav neeruhaigus, QTd pikend ravimid, EKG-l isheemia interpret-st raskendav seisund, eeldatav eluiga < 9 kuud	CV Therapeutics, Inc.

Lisa 2 jätk

Uuring	Disain	Kestvus	Uuritavaid	Päritolu	Sisenemiskriteeriumid	Välisamiskriteeriumid	Rahastaja
TERISA, 2013 [30]	Randomiseeritud, topeltpime, platseebo paralleelrühmad	8 nädalat	949, RAN: 473, PL: 476	US, Kanada, Lääne- ja Ida-Eur, Aasia	Koronaartõbi ja II t diabeet, SIT \geq 3 kuud. Ravi 1–2 stenok SR-ga stabiilses doosis \geq 2 näd, 1–28 stenok-hoogu näd-s	NYHA III–IV kl, äge koron sündr < 2 kuud, plaan. revaskular uuringuperioodil, insult või transit isheemil atakk < 6 kuud, kontr-ta hüpertens, kliinil olul maksa-puudul, varasem RAN-ravi, dialüüs	Gilead Sciences
RIVER-PSI, 2013 [31]	Randomiseeritud, topeltpime, platseebo paralleelrühmad	< 30 kuud (mediaan 643 p)	2651; RAN: 1332, PL: 1319	US, Kanada, Lääne- ja Ida-Eur	Vanus \geq 18, SIT \geq 2 stenok-hoogu \geq 2 päeval 30 p-1 enne PTKAd, < 14 p-1 mittetäielik PTKA: \geq 1 lesiooni \geq 50% diam stenoosiga \geq 2 mm koronaarteris	Plaan. tulevane revask, kaitsmata vasaku koron-arteri lesioon \geq 50% stenoosiga läbim, olul tüsistus indeks-PTKA ajal, NYHA III–IV kl, insult \leq 90 p või anamn insult püsiva suure neurol leiuga, glom filtr < 30 mL/min <i>per</i> 1,73 m ² , tsirroos, eelnev RAN-ravi 7 p < 30 p, teada RANi ülitundl või intolerants; Ia, Ic või III kl antiarütmikumid (v.a amiodaroon), tsütokr P450 (CYP) 3A inhib, CYP3A4 või P-glükopr induts kasut, \geq 20 mg simvastatiini p, \geq 40 mg lovastatiini p või \geq 1000 mg metformiini p.	Gilead Sciences, Menarini

Lisa 3. Stenokardia teise valiku ravimite efektiivsuse ülevaated

Ranolasiin

Randomiseeritud platseebokontrollitud mitmekeskuselises topeltpimedas uuringus RIVER-PCI [70] uuriti 2651-l stenokardia standardravi saaval stabiilse stenokardiaga patsiendil, kellel oli läbi viidud mittetäielik revaskulariseerimine ($\geq 50\%$ stenoosiga koronaararter pärast koronaarangioplastikat), kas ranolasiini lisamine raviskeemi doosis 1000 mg kaks korda päevas vähendab isheemiast tingitud hospitaliseerimisi või revaskulariseerimisi. Uuring kestis ligi kaks aastat. Võrreldes platseeboga olulist erinevust ei leitud. Erinevusi ei leitud ka kardiovaskulaar- ega üldsuresmuses ja MI esinemises. [70] Samuti ei leitud SAQAFi skaalal olulist stenokardia sageduse vähenemist, näitajad paranesid tuntuvalt nii ranolasiini- kui ka platseeborühmas 1 kuu jooksul ja püsisid kuni aasta. Ranolasiin vähendas küll stenokardia sagedust diabeetikutel 6. ravikuul (MD = 3,3 punkti; 95% CI 0,6–6,1; $p = 0,02$) ja raskema stenokardiaga patsientidel (SAQAFi baastase ≤ 60 ; MD = 3,4 punkti; 95% CI 0,6–6,2; $p = 0,02$), kuid tulemused ei püsinud 12 ravikuuni. [71] Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 14% ranolasiini ja 11% platseebot saavatest patsientidest ($p = 0,004$). Oluliste kõrvaltoimete esinemises erinevusi ei leitud, kuid ranolasiini saavatel patsientidel esines sagedamini transitoorse isheemia atakke (HR = 4,36; 95% CI 1,40–19,02; $p = 0,02$). 75-aastaste ja vanemate alarühmas esines ranolasiini saavatel patsientidel platseeboga võrreldes enam olulisi kardiovaskulaarseid tüsistusi (HR = 1,79; 95% CI 1,06–3,10; $p = 0,03$). Peamised kõrvaltoimed olid peapööritus, kõhukinnisus, iiveldus, hüpotensioon, oksendamine ja pearinglus. [70]

Randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus TERISA [30] uuriti 949-l diabeedi ja stabiilse stenokardiaga patsiendil ranolasiini toimet doosis 1000 mg kaks korda päevas (verapamiili ja diltiaseemi patsientidel 500 mg kaks korda päevas). Ranolasiin vähendas võrreldes platseeboga stenokardia sümptomeid (3,8 stenokardia hoogu nädalas, 95% CI 3,6–4,1; vs. 4,3 hoogu, 95% CI 4,0–4,5; $p = 0,008$) ning kiiretoimelise nitroglütseriini tarvidust (1,7 doosi nädalas, 95% CI 1,6–1,9; vs. 2,1 doosi, 95% CI 1,9–2,3; $p = 0,03$) [30]. Sama uuringu patsientidel leiti, et ravimi efekt on tugevam suuremate HbA1c väärtustega patsientidel [72]. Samal ajal ei leitud rühmade vahel erinevusi tõsiste tüsistuste esinemise osas [30].

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud rahvusvahelises uuringus MERLIN-TIMI 36 [29] uuriti ranolasiini efektiivsust ja ohutust 6560 patsiendil, kes

randomiseeriti 48 tunni jooksul pärast ägeda koronaarsündroomi algust (NSTEMI ja ebastabiilne stenokardia). Uuringus ei leitud, et ranolasiini lisamine standardravile doosis 1000 mg kahel korral päevas oleks langetanud üldsuremust või kardiovaskulaarset suremust. Ranolasiinirühmas esines võrreldes platseeboga vähem sümptomaatilist stenokardiat (14% vs. 16%, HR = 0,87; 95% CI 0,76–0,99; p = 0,03). QT pikenes oluliselt 31 patsiendil (0,9%) ranolasiinirühmas ja 10 patsiendil (0,3%) platseeborühmas, mis tõi kaasa intravenoosse ravimi doosi vähendamise. Sümptomaatilisi arütmiaid ei esinenud ei ranolasiini- (3%) ega platseeborühmades (3,1%) (p = 0,84). [29] Ranolasiinirühmas esines vähem ventrikulaarseid (5,3% vs. 8,3%; p < 0,001) ja supraventrikulaarseid (44,7% vs. 55,0%; p < 0,001) tahhükardiaid ning kodade virvendust (1,7% vs. 2,4%; p = 0,08) [47]. Ranolasiin langetas ka HbA1c taset (5,9% vs. 6,2%; muudatus baastasemest –0,30 vs. –0,04; p < 0,001) [73]. Ranolasiin parandas võrreldes platseeboga varasema stenokardiaga patsientidel SAQAFi skaalal stenokardia sagedust (keskmise efekt 3,4 punkti; p < 0,001), elukvaliteeti (keskmise efekt 2,7 punkti; p < 0,001) ja raviga rahulolu (keskmise efekt 1,5 punkti; p = 0,004), kuid elukvaliteet ei muutunud uutel stenokardiapatsientidel [63].

Avatud jälgimisuuringus ROLE [74] uuriti ranolasiini talutavust ja ohutust 746-l stabiilse stenokardiaga patsiendil, kes olid läbinud MARISA ja CARISA uuringud. Leiti, et ranolasiini kasutamine on pikema aja jooksul ohutu. Keskmise vaatlusperiood oli 2,82 aastat. 76,7% patsientidest said ravi ka kahe aasta möödudes. 9,7% katkestasid ravi kõrvaltoimete tõttu, 6% katkestasid ravi plaaniliselt ja 4,6% surid. Sagedasemateks kõrvaltoimeteks oli pearinglus (11,8%) ja kõhukinnisus (10,9%). Vanus \geq 64 a soodustas ravi katkestamist kõrvaltoimete tõttu (RR = 2,3; p < 0,001). KSP oli ainus tegur, mis seostus ravi väiksema katkestamisega kõrvaltoimete tõttu (RR = 0,6; p = 0,03). Suremuse analüüsimiseks kasutati 942 MARISA ja CARISA uuringusse kaasatud ja ranolasiini kasutanud patsiendi jälgimist kokku 2233 patsiendiaasta jooksul. 4 patsienti olid surnud juba MARISA ja CARISA uuringute ajal (kontrollrühmast oli surnud 3 patsienti). ROLE uuringu 2102 patsiendiaasta jooksul esines 64 surma. Keskmise aastane suremusmäär oli 2,8% (ROLE uuringu jooksul 3,0%). Üheaastane elulemusmäär oli 97,2% ja kaheaastane elulemusmäär 94,4%. Sagedasemateks surmapõhjusteks olid kardiovaskulaarsurmad (79%), MI ja ventrikulaarne tahhüarütmia. Peamised mittekardiaalsed surmapõhjused olid pahaloomulised kasvajad ja kopsuarteri trombemboolia.

Topeltpimedas randomiseeritud uuringus ERICA [28] uuriti ranolasiini (annuses 1000 mg kaks korda päevas) toimet stabiilse stenokardia sümptomitele, kui ranolasiin on lisatud amlodipiinile (maksimaalses soovituslikus annuses 10 mg päevas). Uuringus osales 565 patsienti. Ranolasiinirühmas esines oluliselt vähem stenokardiahooge nädalas kui platseeborühmas ($2,9 \pm 0,2$ vs. $3,3 \pm 0,2$; p = 0,028), samuti

vähenes nädalane kiiretoimelise nitroglütseriini vajadus ($2,0 \pm 0,2$ vs. $2,7 \pm 0,2$; $p = 0,014$). Oluline stenokardia sageduse ja nitroglütseriini tarbimise vähenemine esines vaid patsientidel, kel algselt esines üle 4,5 stenokardiahoogu nädalas. Neil, kel algne stenokardia sagedus oli 4,5 hoogu nädalas või vähem, leiti vaid stenokardia esinemissageduse vähenemine. Ranolasiini taluti hästi.

Rousseau *et al.* [27] leidsid randomiseeritud uuringus RAN080, kus kolmes rühmas võrreldi ranolasiini (400 mg kolm korda päevas), atenolooli (100 mg päevas) ja platseebo kasutust 158-l stabiilse stenokardiaga patsiendil, et ranolasiin parandab koormustaluvust ja koormusaegset sümptomaatikat sarnaselt atenolooliga, kuid ei mõjuta vererõhku. Platseeboga võrreldes oli uuringus koormustesti aeg stenokardiani lühem nii ranolasiiniravi (MD = 51,0 s; 95% CI 34,2–67,8; $p < 0,001$) kui ka atenolooliravi korral (MD = 39,5 s; 95% CI 22,7–56,3; $p < 0,001$), kuid ranolasiini ja atenolooli mõjul vahet ei olnud (MD = 11,4 s; 95% CI –5,4..28,2). Koormustesti kestvus oli ranolasiini saavatel patsientidel pikem kui platseeborühmas (MD = 37,1 s; 95% CI 22,2–52,0; $p < 0,001$), samuti oli kestvus pikem atenolooli saavatel patsientidel (MD = 16,0 s; 95% CI 1,1–30,9; $p < 0,04$), kusjuures ranolasiinipatsientidel oli kestvus oluliselt pikem kui atenoloolirühmas (MD = 21,1 s; 95% CI 6,2–36,0; $p = 0,006$). Aeg ST-depressioonini oli ranolasiiniravi korral oluliselt pikem kui platseebol (MD = 52,6 s; 95% CI 34,8–70,5; $p < 0,001$), nagu ka atenolooliravi korral (MD = 51,0 s; 95% CI 33,1–68,9; $p < 0,001$), kusjuures ranolasiini ja atenolooli vahel erinevusi ei leitud (MD = 1,6 s; 95% CI 16,3–19,6).

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus CARISA [26] lisati sümptomaatilise stabiilse stenokardiaga 823 patsiendi standardravile atenolooli (50 mg üks kord päevas), amlodipiini (5 mg üks kord päevas) või diltiaseemiga (180 mg üks kord päevas) ranolasiin (annuses 750 mg kaks korda päevas või 1000 mg kaks korda päevas) või platseebo. Uuring kestis 12 nädalat. Koormustesti pikkus kasvas võrreldes platseeboga ranolasiini mõlemas rühmas 24 s võrra ($p = 0,03$ mõlemas rühmas), aeg stenokardiani pikenes ranolasiini 750 mg rühmas 30 s ja ranolasiini 1000 mg rühmas 26 s võrra ($p = 0,01$ ja $p = 0,03$). Keskmine stenokardiahoogude baastase oli 4,5 hoogu nädalas. Ranolasiin vähendas keskmist stenokardiahoogude arvu nädalas platseeborühmas 3,3 hooni, ranolasiini 750 mg rühmas 2,5 hooni ja ranolasiini 1000 mg rühmas 2,1 hooni ($p < 0,001$). Keskmine nädalane kiiretoimelise nitroglütseriini tarvitamine vähenes sarnaselt ($p < 0,02$) [26]. Sama uuringu avatud järeluuringu langetas ranolasiin HbA1c taset võrreldes platseeboga $0,48 \pm 0,18\%$ ($p = 0,008$) ranolasiini 750 mg rühmas ja $0,70 \pm 0,18\%$ ($p = 0,0002$) ranolasiini 1000 mg rühmas [75].

Topeltpimedas randomiseeritud annuse kindlaksmääramise ristuuringus MARISA [25] (ranolasiin vs. platseebo) vaadeldi 191-t stabiilse stenokardiaga patsienti. Leiti, et ranolasiini monoterapia parandab koormustesti aega. Annuses 500 mg kaks korda päevas, 1000 mg kaks korda päevas ja 1500 mg kaks korda päevas paranes koormustesti aeg vastavalt 94, 103, ja 116 s võrra, kuid platseeborühmas vaid 70 s võrra ($p < 0,005$). Doosist sõltuv efekt oli ka teiste koormustaluvuse näitajate parandamisel. Kliiniliselt olulisi hemodünaamilisi efekte ei leitud. 500 mg annuse korral olid kõrvaltoimed sarnased platseeborühmaga. Doosist sõltuvad kõrvaltoimed olid pearinglus, iiveldus, astenia ja kõhukinnisus, neid esines enam 1500 mg rühmas. 1500 mg rühmas esines enam ka uuringu katkestamist kõrvaltoimete tõttu.

Pepine *et al.* [24] leidsid randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud ristuuringus 312-l stabiilse stenokardiaga patsiendil, et ranolasiin parandab koormustaluvust. Võrrelduna platseeboga parandas ranolasiin annustes 267 mg kolm korda päevas, 400 mg kaks korda päevas ja 400 mg kolm korda päevas koormustaluvust. Aeg stenokardiani pikenes 0,32–0,39 minuti võrra ($p = 0,02$) ja aeg 1 mm ST-depressioonini 0,28–0,41 minuti võrra, samuti kasvas koormustesti pikkus ($p = 0,013$).

Thadani *et al.* [23] leidsid topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus 319-l stabiilse stenokardiaga patsiendil, et väikses annuses ranolasiin (30 mg kolm korda päevas, 60 mg kolm korda päevas ja 120 mg kolm korda päevas) ei paranda koormustaluvust.

Cocco *et al.* [76] leidsid topeltpimedas randomiseeritud ristuuringus 104-l stabiilse stenokardia patsiendil, et väikses annuses ranolasiini (10 mg, 60 mg, 120 mg ja 240 mg üksikannusena) lisamisel standardravile parandab koormustaluvust suurim annus.

Ivabradiin

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus SIGNIFY [77] uuriti standardravile lisatud ivabradiini toimet 19 102 patsiendil, kellel oli stabiilne stenokardia ilma kliinilise KSPta ja kelle südame löögisagedus minutis oli ≥ 70 . Ivabradiini manustati 5–10 mg kaks korda päevas sõltuvalt patsiendi südame löögisagedusest. Patsiente jälgiti keskmiselt 27,8 kuud. Peamiseks efektiivsuse kriteeriumiks oli kardiovaskulaarse suremuse ja mittefataalse MI liitulemusnäitaja. Uuring ei näidanud erinevust esmase liitulemusnäitaja määras ivabradiini ja platseeborühma vahel. Seevastu suurenes stenokardiat CCSi II–IV raskusastmega põdevate patsientide alarühmas ivabradiinikasutajatel võrreldes platseeboga oluliselt esmase tulemusnäitaja esinemissagedus: 7,6% vs. 6,5% (HR = 1,2; 95% CI 1,0–1,4;

$p = 0,02$). Kõrvaltoimeid esines 73,3%-l ivabradiini ja 66,9%-l platseeborühma patsientidel ($p < 0,001$).

Li *et al.* [78] leidsid 168 Hiina patsiendiga randomiseeritud topeltpimedas uuringus, kus võrreldi ivabradiini (5 või 7,5 mg kaks korda päevas) ja atenolooli (12,5 mg kaks korda päevas), et stenokardiaga patsientide pulsisagedus väheneb ja koormustaluvus paraneb mõlemas rühmas võrdselt. Uuringu jälgimisperiood oli 12 nädalat.

Riccioni *et al.* [79] võrdlesid 238 patsiendiga avatud uuringus 10 mg ivabradiini (5 mg kaks korda päevas) toimet BB toimega. Mõõdeti mõju elukvaliteedile ja pulsisagedusele, kasutades SF-36 küsimustikku. Mõlemas ravimirühmas vähenes 1 kuu pärast ravi algust pulsisagedus võrreldes baastasemega: ivabradiinil 11 löögi võrra ($p < 0,001$), BBl 7 löögi võrra ($p < 0,01$). Samal ajal paranes ivabradiini-kasutajatel elukvaliteet kõigis dimensioonides ($p < 0,001$), BB kasutajatel paranesid vaid füüsiline funktsioon ja füüsilisest seisundist tingitud rollipiirangud ($p < 0,01$).

Randomiseeritud platseebokontrollitud ravimiuuringus ASSOCIATE [80] hinnati, kas standardravile lisatud ivabradiin parandab koormustaluvust. Uuringusse kaasati 854 stabiilse stenokardiaga patsienti, kes kasutasid atenolooli 50 mg päevas. Atenolooliravile lisati ivabradiin annuses 5–7,5 mg kaks korda päevas. Uuring kestis 4 kuud. Võrreldes platseeboga parandas ivabradiini lisamine oluliselt koormustaluvuse parameetreid sõltumata sellest, kas uuringus alguses oli rahuoleku pulsisagedus alla või üle 65 korra minutis.

Sekkumiseta mitmekeskuselises prospektiivses uuringus ADDITIONS [81] uuriti 2330-l patsiendil ivabradiini mõju südame löögisagedusele, elukvaliteedile ja stenokardia sümptomitele, kui ivabradiini võetakse lisaks BBle 2,5–7,5 mg kaks korda päevas. Neli kuud pärast ravi algust oli ivabradiini lisamine ravile vähendanud oluliselt patsientide südame löögisagedust ($19,4 \pm 11,4$ löögi võrra; $p < 0,0001$), stenokardia esinemissagedust ($1,4 \pm 1,9$ hoo võrra nädalas; $p < 0,0001$) ja lühitoimelise nitraadi kasutust ($1,9 \pm 2,9$ ühiku võrra nädalas; $p < 0,0001$). Uuringu alul olid pooled patsiendid klassifitseeritud CCSi stenokardia skaalal II klassi, 29% CCSi I klassi. 4 kuu pärast kuulus enamik patsiente (68%) CCSi I klassi.

Mitmekeskuselises kontrollrühmata uuringus REDUCTION [82] uuriti 4959-l patsiendil 4 kuu jooksul ivabradiini (2,5–7,5 mg kaks korda päevas) toimet. Leiti, et ivabradiin mõjutab südame löögisagedust, stenokardiahoogude sagedust ning lühitoimeliste nitraatide kasutusvajadust. Südame löögisagedus vähenes $12,4 \pm 12,2$ löögi võrra minutis ($82,9 \pm 15,3$ -lt $70,4 \pm 9,2$ löögini; $p < 0,0001$), stenokardiahoogude sagedus vähenes $2,4 \pm 3,1$ -lt $0,4 \pm 1,5$ hooni nädalas ($p < 0,0001$) ja lühitoimeliste

nitraatide kasutamine vähenes $3,3 \pm 4,4$ -lt $0,6 \pm 1,6$ ühikuni nädalas ($p < 0,0001$). Kokku esines 78 kõrvaltoime raportit, sagedasemad kõrvaltoimed olid iiveldus (0,22%) ja peapööritus (0,18%).

Mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus BEAUTIFUL [83] uuriti ivabradiini (5–7,5 mg kaks korda päevas) mõju liittulemusnäitajale, mis kajastab kardiovaskulaarset suremust ja ägedast MIst või KSPst tingitud hospitaliseerimist. Uuringusse oli kaasatud 10 917 koronaarhaiguse ja vasaku vatsakese düsfunktsiooniga (VVVF < 40%) optimaalsel medikamentoosel ravil olevat patsienti. Patsientide keskmine jälgimisaeg oli 19 kuud. Uuringu käigus ei täheldatud erinevust esmases kombineeritud tulemusnäitajas ivabradiini ja kontrollrühma vahel. Ivabradiinikasutajatel vähenes 12 kuu pärast südame löögisagedus $6 \pm 0,2$ löögi võrra enam kui platseeborühmas. Eeldefineeritud alarühmas (südame löögisagedus ≥ 70) vähenes ivabradiinikasutajatel hospitaliseerimiste arv MI tõttu (HR = 0,6; 95% CI 0,5–0,8; $p = 0,001$) ja koronaararterite revaskulariseerimiste arv (HR = 0,7; 95% CI 0,5–0,9; $p = 0,016$). Raskete kõrvaltoimete esinemises rühmade vahel olulist erinevust ei olnud.

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus ASSOCIATE [84] leiti 889-l stabiilse stenokardiaga patsiendil, et ivabradiini (5–7,5 mg kaks korda päevas) lisamine atenoolile (50 mg päevas) parandab oluliselt koormustaluvust. 4-kuulise jälgimisperioodi jooksul paranes koormustaluvus järgmiselt: testi aeg kasvas ivabradiinirühmas $24,3 \pm 65,3$ s võrra ja platseeborühmas $7,7 \pm 63,8$ s võrra ($p < 0,001$), aeg stenokardiani kasvas vastavalt $49,1 \pm 83,3$ s ja $22,7 \pm 79,1$ s võrra ($p < 0,001$), aeg ST-depressioonini kasvas $45,7 \pm 93,9$ s ja $15,4 \pm 86,6$ s võrra ($p < 0,001$).

Randomiseeritud topeltpimedas uuringus [85] leiti, et ivabradiini kasutamine annuses 5 ja 7,5 mg kaks korda päevas on ohutu. Uuring viidi läbi 386 stabiilse stenokardia patsiendiga ja kestis 12 kuud. Levinuim kõrvaltoime oli nägemishäire. Ivabradiin vähendas südame löögisagedust mõlema doosi korral (vastavalt 9 ja 12 löögi võrra minutis). Uuritavate QTc ei kasvanud. Stenokardiahoogude arv vähenes nädalas 5 mg doosi korral 1,9 hoo võrra (95% CI 1,3–2,6; $p < 0,001$) ja 7,5 mg doosi korral 1,2 hoo võrra (95% CI 0,5–1,9; $p < 0,001$).

Randomiseeritud topeltpimedas uuringus [86] 1195 patsiendiga, kes olid stabiilset stenokardiat põdenud kolm kuud või kauem, leiti, et ivabradiin parandab koormustaluvust ja mõjutab südame löögisagedust. Ivabradiin (7,5 mg või 10 mg kaks korda päevas) võrrelduna amlodipiiniga (10 mg päevas) parandas kolme kuu pärast sarnasel määral koormustaluvust, kuid vähendas seejuures südame löögisagedust

11–13 löögi võrra minutis (p -väärtus võrrelduna amlodipiiniga $< 0,001$). Sagedasemad kõrvaltoimed olid nägemishäired ja siinusbradükardia ivabradiinirühmas ning perifeersed tursed amlodipiinirühmas.

Randomiseeritud topeltpimedas uuringus INITIATIVE [16] leiti 939-l stabiilse stenokardiaga patsiendil, et ivabradiin parandab koormustaluvust tõhusamalt kui atenolool. Ivabradiin (5 mg, seejärel 7,5 või 10 mg kaks korda päevas) parandas 16-nädalase tarvitamise tulemusel koormustaluvust atenolooliga (50 mg, seejärel 100 mg päevas) võrreldes järgmiselt: koormustesti aeg kasvas vastavalt 10,3 ja 15,7 s võrra rohkem kui atenoloolil ($p < 0,001$), aeg stenokardiani kasvas 12,1 ja 10,1 s võrra rohkem ($p < 0,001$) ning aeg ST-depressioonini kasvas 4,3 s ($p < 0,001$) ja 3,3 s ($p = 0,002$) võrra rohkem.

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud 3 kuud kestnud uuringus [87] leiti 360 patsiendil, kes olid põdenud stabiilset stenokardiat kolm kuud või kauem, et ivabradiin (2,5 mg, 5 mg ja 10 mg kaks korda päevas) parandab doosist sõltuvalt koormustaluvust ja on ohutu: aeg 1 mm ST-depressioonini kasvas platseeboga võrreldes statistiliselt oluliselt 5 ja 10 mg doosi korral, aeg stenokardiani pikenes 10 mg doosi korral.

Trimetasidiin

Xu *et al.* [88] leidsid randomiseeritud prospektiivses ühekeskuselises topeltpimedas uuringus, mis vaatles stabiilse stenokardia ning diabeediga üle 65 a vanuseid Hiina patsiente ($n = 700$; VVVF $< 50\%$), et raviskeemile trimetasidiini lisamine (20 mg kolm korda päevas) pärast koronaarangioplastikat on efektiivne. Trimetasidiin vähendas 2-aastase jälgimisaja lõpuks võrreldes kontrollrühmaga stenokardiahoogude esinemist (28,2%-l vs. 37,6%-l patsientidest, $p = 0,024$) ja vaikse müokardi isheemia esinemist (34,5% vs. 45,9%, $p = 0,009$) ning pikendas stenokardiavaba elulemust ($p = 0,011$). Võrreldes kontrollrühmaga ei leitud erinevust liittulemusnäitajas, mis sisaldas surma, MI või tserebovaskulaarset juhtumit ($p = 0,422$), ega ka korduvas revaskulariseerimise vajaduses ($p = 0,073$).

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus VASCO-angina [89] leiti 645-l stabiilse stenokardia patsiendil, et trimetasidiin (35 mg või 70 mg kaks korda päevas) lisatuna atenoloolile (50 mg päevas) parandab koormustaluvust. Uuring kestis 12 nädalat. Võrreldes platseeboga paranes koormustaluvus järgnevalt: koormustesti aeg pikenes vastavalt $0,053 \pm 0,207$ s ($p = 0,0338$) ja $0,068 \pm 0,251$ s võrra ($p = 0,0044$) vs. $0,007 \pm 0,055$ s platseeborühmas; aeg 1 mm ST-depressioo-

nini vastavalt $0,085 \pm 0,308$ s ($p = 0,0198$) ja $0,107 \pm 0,351$ s võrra ($p = 0,02$) vs. $0,030 \pm 0,168$ s platseeborühmas.

Bonello *et al.* [90] leidsid randomiseeritud ühekeskuselises uuringus 582-l stabiilse stenokardiaga patsiendil, et 60 mg trimetasidiini ühekordne lisamine 30 min enne plaanilist koronaarangioplastikat vähendab periprotseduraalset müokardi kahjustust. Kardiale troponiini Ic (cTnI) tasemed olid trimetasidiinirühmas võrreldes kontrollrühmaga peale protseduuri oluliselt madalamad: 6 h hiljem $4,2$ (SD $0,8$) vs. $1,7$ ($0,2$), $p < 0,001$; 12 h hiljem $5,5$ ($1,5$) vs. $2,3$ ($0,4$), $p < 0,001$; 18 h hiljem 9 ($2,3$) vs. 3 ($0,5$), $p < 0,001$; 24 h hiljem: $3,2$ ($1,2$) vs. 1 ($0,5$), $p < 0,001$.

Randomiseeritud platseebokontrollitud mitmekeskuselises uuringus TACT [91] leiti 177-l stabiilse stenokardiaga patsiendil, et BB või pikatoimelise nitraadi ravile trimetasidiini lisamine (20 mg kolm korda päevas) parandab koormustaluvust. Uuring kestis 12 nädalat. Koormustesti kestvus kasvas $417,7 \pm 14,2$ s-lt $506,8 \pm 17,7$ s-ni trimetasidiinirühmas vs. $435,3 \pm 14,8$ s-lt $458,9 \pm 16,2$ s-ni platseeborühmas ($p < 0,05$); aeg 1-mm ST-depressioonini kasvas vastavalt $389,0 \pm 15,3$ s-lt $479,6 \pm 18,6$ s-ni vs. $411,8 \pm 15,2$ s-lt $428,5 \pm 17,3$ s-ni ($p < 0,05$); aeg stenokardiani pikenes $417,0 \pm 16,9$ s-lt $517,3 \pm 21,0$ s-ni vs. $415,1 \pm 16,5$ s-lt $436,4 \pm 18,5$ s-ni ($p < 0,005$). Stenokardiahoogude arv nädalas vähenes $5,6 \pm 0,6$ -lt $2,7 \pm 0,5$ -ni trimetasidiinirühmas vs. $6,8 \pm 0,7$ -lt $5,1 \pm 0,7$ -ni platseeborühmas ($p < 0,05$), kuid keskmise nitroglütseriini kasutamise vähenemine nädalas ei olnud oluline (vastavalt $5,2 \pm 0,9$ -lt $2,8 \pm 0,8$ -ni vs. $5,5 \pm 0,8$ -lt $4,1 \pm 0,9$ -ni).

Randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas ning 4 nädalat kestvas uuringus TTS [92] leiti 116-l stabiilse stenokardiaga meessoost Türgi patsiendil, et trimetasidiin (20 mg kolm korda päevas) avaldab võrreldes diltiaseemiga (60 mg kolm korda päevas) samasugust toimet. Vähenes stenokardiahoogude arv ($p < 0,0001$ mõlemal ravimil) ja lühitoimeliste nitraatide kasutamine (vastavalt $p = 0,0008$ ja $p < 0,0001$). Paranes koormustaluvus, stenokardiast taastumine ($p = 0,0188$ ja $p = 0,0079$) ja vähenes maksimaalne ST-depressioon ($p = 0,0134$ ja $p = 0,0214$). Kumbki ravim ei parandanud aega 1 mm ST-depressioonini ja ST taastumisaega. Diltiaseem pikendas veidi PRi ja QRSi kestvust ($p = 0,039$) Holteri monitooringul.

Sellier *et al.* [93] leidsid randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus 223-l CCS II ja III klassi kuuluval stabiilse stenokardiaga patsiendil, et trimetasidiin (35 mg kaks korda päevas) lisatuna atenoolile (50 mg päevas) parandab 8 nädala jooksul koormustaluvust. Aeg 1 mm ST-depressioonini pikenes 44 s võrra rohkem kui platseeborühmas ($p = 0,005$), samuti pikenes aeg stenokardiani

($p = 0,049$) ja testi pikkus ($p = 0,02$). Ravimite ohutuses 6 kuu jooksul rühmade vahel erinevusi ei leitud.

Randomiseeritud mitmekeskeselises topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus TRIMPOL II [94] leiti 426-l stabiilse pingutusstenokardiaga patsiendil, et 12 nädala jooksul parandab trimetasidiini (20 mg kolm korda päevas) lisamine metoproloolile (50 mg kaks korda päevas) koormustaluvust. Võrreldes platseeboga pikenes koormustesti kestus ($p < 0,05$), töövõime ($p < 0,05$), aeg stenokardiani ($p < 0,01$), aeg 1 mm ST-depressioonini ($p < 0,01$), aeg maksimaalse ST-depressiooni ($p < 0,01$); vähenes stenokardiahoogude arv nädalas ($p < 0,01$) ning kiiretoimelise nitraadi kasutamissagedus nädalas ($p < 0,05$).

Detry *et al.* [95] leidsid topeltpimedas uuringus 149-l meessoost stabiilse stenokardiaga patsiendil, et trimetasidiin (20 mg kolm korda päevas) ja propranolool (40 mg kolm korda päevas) avaldavad 3 kuu jooksul võrreldavat toimet, vähendades stenokardia sümptomaatikat ja parandades koormustaluvust. Mõlemas rühmas vähenes Holteri monitooringul isheemiliste hoogude arv 46%. 6 patsienti katkestasid trimetasidiiniravi ja 12 propranolooliravi kardiovaskulaarse seisundi halvenemise tõttu.

Pikatoimelised nitraadid

Mitmekeskeselises randomiseeritud uuringus [96] võrreldi 648-l stabiilse stenokardiaga patsiendil (CCS I ja II klass) trapidiili (200 mg kolm korda päevas) monoterapia kasutajaid isosorbiitdinitraadi (20 mg kaks korda päevas) monoterapia kasutajatega. Mõlemas ravimirühmas saavutati 12 nädala jooksul sarnane toime koormustaluvusele (koormustesti aeg pikenes $64,4 \pm 118,9$ s trapidiilirühmas ja $67,5 \pm 120,7$ s isosorbiitdinitraadi rühmas, aeg stenokardiani pikenes vastavalt 30 s ja 66 s, aeg 1 mm ST-depressioonini 59 s ja 60 s), stenokardia esinemisele (nädalane stenokardiahoogude arv vähenes vastavalt 1,2 ja 1,4 hoo võrra) ja lühitoimeliste nitraatide kasutusele nädalas (ükski võrdlus ei olnud statistiliselt oluline).

Randomiseeritud topeltpimedas võrdlusuuringus [97], mis kaasas 97 vanemat stabiilse stenokardiaga patsienti, leiti, et amlodipiin tingib parema koormustaluvuse kui isosorbiitmononitraat. 28-nädalase jälgimisperioodi jooksul oli amlodipiini (5–10 mg üks kord päevas) rühma patsientidel oluliselt parem koormustaluvus (koormustest pikenes 55 s rohkem, $p = 0,016$) kui isosorbiitmononitraadi (25–50 mg üks kord päevas) rühma patsientidel. Kõrvaltoimete esinemissageduses erinevust ei leitud.

Trapidiili (200 mg kolm korda päevas) monoterapiat ja isosorbiitdinitraadi (20 mg kaks korda päevas) monoterapiat võrdlevas randomiseeritud topelpimedas uuringus [98] leiti, et mõlemad raviskeemid on tõhusad. Uuringus osales 95 patsienti, keda jälgiti 12 nädala jooksul. Mõlemas ravirühmas vähenes stenokardia sümptomaatika ja paranes koormustaluvus statistiliselt samaväärselt: koormustaluvus kasvas ravieelselt 583 ± 281 W/min-lt ravijärgse 833 ± 444 W/min-ni trapidiilirühmas ($p < 0,001$) ja 555 ± 276 W/min-lt 827 ± 361 W/min-ni isosorbiitdinitraadi rühmas ($p < 0,001$), nädalane stenokardiahoogude arv vähenes vastavalt $3,5 \pm 3,5$ -lt $1,1 \pm 1,7$ -ni ($p < 0,001$) ja $3,5 \pm 2,8$ -lt $1,4 \pm 2,0$ -ni ($p < 0,001$), sarnaselt vähenes ka nitroglütseriini kasutamine nädalas. Mõlema ravimi talutavus oli hea.

Mitmekeskuselises avatud randomiseeritud ristuuris [99] võrreldi 126-l stabiilse stenokardiaga patsiendil raviskeeme isosorbiit-5-mononitraadiga (20 mg kolm korda päevas) ja nifedipiiniga (20 mg kolm korda päevas) nelja nädala jooksul ja leiti, et mõlemad ravimid on tõhusad. Mõlemad ravimid vähendasid samavõrra stenokardiahoogude arvu (mõlemal ravimil $p < 0,001$), kuid nifedipiinirühmas oli kiiretoimelise nitroglütseriini tarve väiksem (vahe 5,5 tabletti; 95% CI 0,5–8; $p < 0,05$), mida ei loetud siiski kliiniliselt oluliseks erinevuseks (1 tablett nädalas). Kõrvaltoimete esinemises ei leitud erinevust.

Lisa 4. Ranolasiini kulutõhususe uuringute kirjeldus

Uuring	Riik	Analüüsi tüüp	Perspektiiv	Uuritavad patsiendid	Ajaperspektiiv	Mudeli tüüp	Tervise seisundid (Markovi mudelis) / Oksad (otsustuspuul)	Diskonteerimismäär
Coleman <i>et al.</i> [51]	Suurbriitannia	Kulu-efektiivsus	Tervishoiu rahastaja	ERICA (565 stabiilse isheemiaga patsienti, ≥ 3 hoogu nädalas); uuringu kestus 6 nädalat	12 kuud	Markovi mudel (tsükkel 1 kuu)	Stenokardia sümptomid: puuduvad, kuised, nädalased, päevased; surm	Ei (lühikese ajaperioodi tõttu)
Kourlaba <i>et al.</i> [53]	Kreeka	Kulukasulik	Tervishoiu rahastaja	MERLIN TIMI 36 ja ERICA patsientide ülemineku-tõenäosused	6 kuud	Tõenäosuslik otsustuspuu mudel	Stenokardia: min, kerge, mõõdukas, raske; hospitaliseerimine, koronaarinterventsioon, AKŠ või PTKA	Ei (lühikese ajaperioodi tõttu)
Hidalgo-Vega <i>et al.</i> [54]	Hispaania	Kulukasulik	Tervishoiu rahastaja	MERLIN TIMI-36 ja ERICA patsientide ülemineku-tõenäosused	12 kuud	Tõenäosuslik otsustuspuu mudel	Stenokardia: min, kerge, mõõdukas, raske; hospitaliseerimine, koronaarinterventsioon, AKŠ või PTKA	Ei (lühikese ajaperioodi tõttu)
Kohn <i>et al.</i> [55]	USA	Kulu-efektiivsus	Ühiskond	ERICA (565 stabiilse isheemiaga patsienti, ≥ 3 hoogu nädalas); uuringu kestus 6 nädalat	12 kuud	Markovi mudel (tsükkel 1 kuu)	Stenokardia sümptomid: puuduvad, kuised, nädalased, päevased; surm	Ei baasstsens-s, 3% kuludele ja tervisetulemile 24 kuu stsenaariumis
Phelps <i>et al.</i> [56]	USA	Kulude võrdlus	Kogukulud	> 35 a stabiilse stenokardiaga patsienti ravikindlustuse andmebaasist	12 kuud	Kulude võrdlus	NA	NA
Lucioni <i>et al.</i> [57]	Itaalia	Kulukasulik	Tervishoiu rahastaja	MERLIN TIMI-36 ja ERICA patsientide ülemineku-tõenäosused	12 kuud	Tõenäosuslik otsustuspuu mudel	Stenokardia: min, kerge, mõõdukas, raske; hospitaliseerimine, koronaarinterventsioon, AKŠ või PTKA	Ei (lühikese ajaperioodi tõttu)

Lisa 4 jätk

Uuri-mus	Võrdlusrühmad	Efektiivsuse sisendid	Kulude sisendid	Tundlikkuse analüüs	Kulud	Rahastaja
Coleman <i>et al.</i> [51]	RAN + SR vs. SR (SR = amlodipiin 10 mg 1 × päevas, 45% pikat. nitraat, 52% AKE inhibiitor, välistatud BB)	SAQAFi üleminekutõenäosused, ravi katkestamine kõrvaltoimete või ebaefektiivsuse tõttu (1. kuul; ERICA uuringust), surm (Veteranide Kliiniku uuringust)	Otsesed (haiglaravi, ambulatoorne ravi, ravim) MERLIN-TIMI uuringust, tundlikkuse analüüsiks kaudsed (produktiivsuse kadu) COI uuringust	Jah, mudeli sisendparameetrid ja 4 stsenaariumi	Inglise nael, 2014	Menarini International Operations
Kourlaba <i>et al.</i> [53]	RAN + SR vs. SR (antiagregant, statiin, BB, AKE inhibiitor, pika- ja lühit. nitraadid, KKB Euroopa Südameuuringust)	SAQAFi üleminekutõenäosused, ravisoostumus, hospitaliseerimismäär, revaskulariseerimismäär ja -tüüp	Otsesed (tervishoiuteenused: haiglaravi, interventsioonid, ravimid, patsientide jälgimine) Kohalike hinnakirjade, kirjanduse ja 3 eksperdihinnangu põhjal	Jah, mudeli sisendparameetrid	Euro, 2014	Menarini Grupp
Hidalgo-Vega <i>et al.</i> [54]	RAN + SR vs. SR (antiagregant, statiin, BB, AKE inhibiitor, pika- ja lühit. nitraadid, KKB Euroopa Südameuuringust)	SAQAFi üleminekutõenäosused, ravisoostumus, hospitaliseerimismäär, revaskulariseerimismäär ja -tüüp	Otsesed (tervishoiuteenused: haiglaravi, interventsioonid, ravimid) SRi ravijuhise põhjal konsensusega. Revaskulariseerimise kulud DRG andmebaasist	Jah, mudeli sisendparameetrid	Euro, 2010	Menarini Grupp
Kohn <i>et al.</i> [55]	RAN + SR vs. SR (SR = amlodipine 10 mg 1 × päevas, 45% pikat. nitraat, 52% AKE inhibiitor, välistatud BB kasutajad)	SAQAFi üleminekutõenäosused, ravi katkestamine kõrvaltoimete või ebaefektiivsuse tõttu (1. kuul; ERICA uuringust), surm (Veteranide Kliiniku uuringust)	Otsesed (haiglaravi, amb ravi, ravim) MERLIN-TIMI uuringust, kaudsed (produktiivsuse kadu) COI uuringust. Ravimikulul hulgihind	Jah, mudeli sisendparameetrid ja 5 stsenaariumi	USA dollar, 2013	Gilead Sciences
Phelps <i>et al.</i> [56]	RAN + SR vs. BB/ KKB + SR vs. pikat. nitraat + SR	Revaskulariseerimismäär	Otsesed: ravimid, haiglaravi, interventsioonid	Ei	USA dollar, 2012	Glead Sciences
Lucioni <i>et al.</i> [57]	RAN + SR vs. SR	SAQAFi üleminekutõenäosused, ravisoostumus, hospitaliseerimismäär, revaskulariseerimismäär ja -tüüp	Otsesed (tervishoiuteenused: haiglaravi, interventsioonid, ravimid, patsientide jälgimine) kohalike hinnakirjade, kirjanduse ja 3 eksperdihinnangu põhjal	Jah	Euro, 2006	Menarini Ricerche

Allikas: [50], kohandatud autorite poolt.

Lisa 5. Ravimikasutuse ja ravijärgimuse hindamine

Lisaks andmepäringule kasutati ravimikasutuse ja ravijärgimuse hindamiseks infot ravimi omaduste kokkuvõtetest ja veebilehelt www.raviminfo.ee. Stenokardia-ravimite (BB, KKB, ranolasiin, trimetasidiin, pikatoimelised nitraadid, ivabradiin) ravimikasutust ja ravijärgimust hinnati aasta jooksul alates indekskuupäevast ehk indekssaastal.

1) Iga stenokardiaravimi kohta leiti hinnanguline päevade arv, mille jaoks jätkub ühest ravimi pakendist. Sealjuures lähtuti järgmistest punktidest:

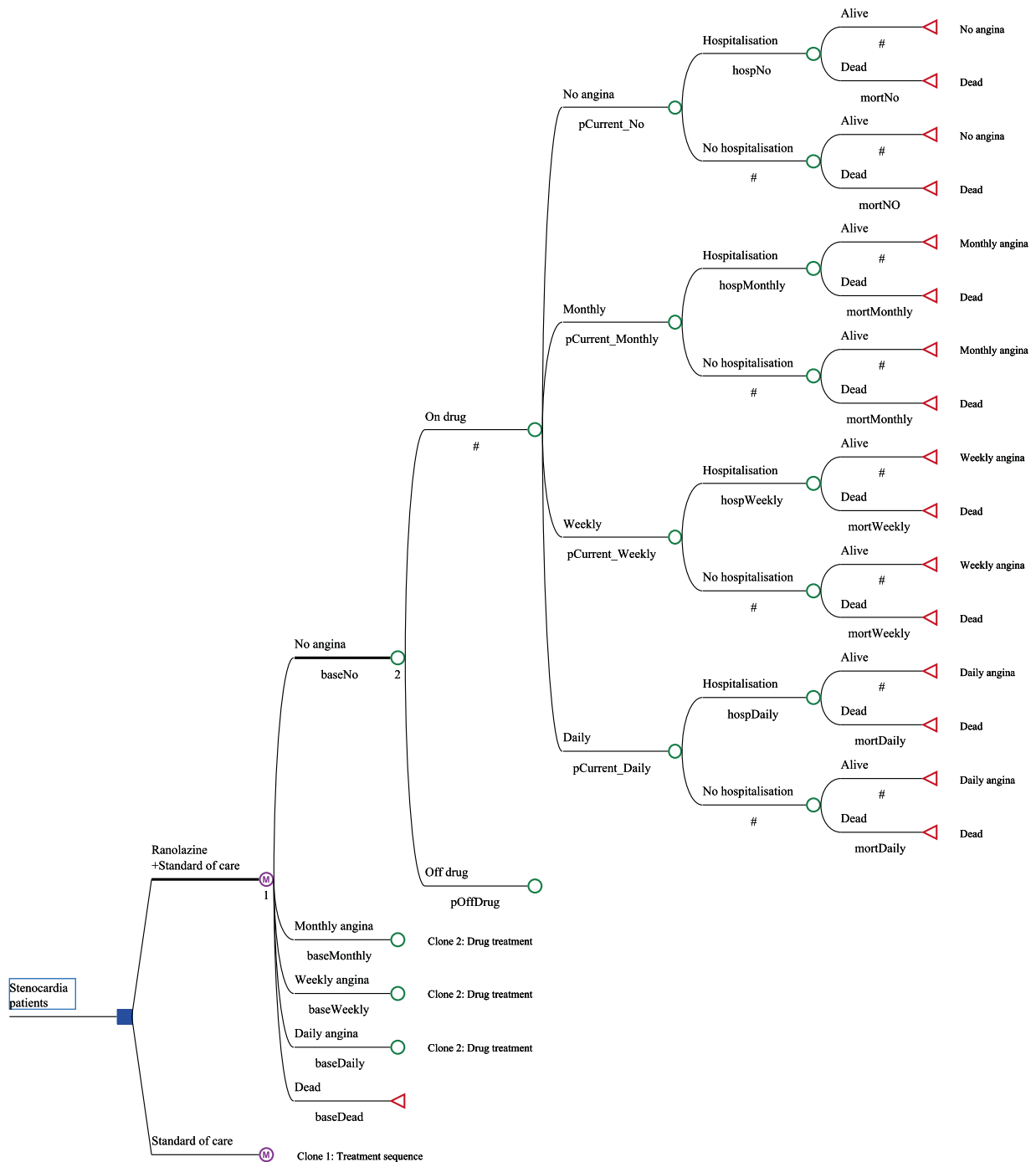
- ravimi soovitusliku annuse kohta südame isheemiatõve või stenokardiaravis eeldati, et kui päevane manustamine näeb ette üks või rohkem tabletti, manustatakse üks tablett päevas;
- kui ühel ravimil on müügil erinevate mg-dega pakendid, eeldati, et inimene ostab seda ravimit, mille mg-d talle on välja kirjutatud ja ei poolita ega võta tablette mitme kaupa;
- kui ravimit on müügil erinevate suurustega pakkides, hinnati pakendi suurust lähtuvalt pakendi hinnast.

2) Iga retsepti kohta leiti kaetud päevade arv. Selleks korrutati pakendite arv retseptil ja päevade arv, milleks ühest pakendist jätkub.

3) Leiti hinnanguline ravimi kasutuse aeg iga retsepti kohta. Eesti Haigekassa andmete põhjal ei ole võimalik hinnata, kas ja kuidas täpselt inimene välja ostetud ravimeid kasutab. Analüüsis eeldatakse, et inimene alustab ravimi kasutamist kohe pärast ostu või vahetult pärast eelmise retsepti kasutuse lõppu. Kui sama inimene ei olnud sama ravimit enne ostnud, loeti retsepti kasutamise alguseks ravimi ostu kuupäev. Seejärel leiti hinnanguline ravimi kasutamise lõpp, liites kasutamise alguse päevale kaetud päevade arvu. Kui inimene oli sama ravimit enne ostnud, kuid oli uue retsepti välja ostnud pärast eelmise kasutuse lõppu, loeti retsepti kasutamise alguseks samuti ravimi ostu kuupäev. Kui aga inimene oli sama ravimit varem ostnud ja oli uue retsepti välja ostnud enne eelmise kasutuse lõppu, siis loeti kasutuse alguse kuupäevaks päev pärast eelmise retsepti hinnangulist kasutuse lõppu.

4) Ravimikasutust ja ravijärgimust hinnati ravimite hinnangulise kasutuse alguse ja kasutuse lõpu järgi. Ravimikasutajaks loeti inimene, kes kasutas vaatlusalusel perioodil ravimit vähemalt ühe päeva. Ravijärgimust hinnati ravimitega kaetud päevade alusel alates indekskuupäevast: ravijärgimus loeti heaks, kui ravimitega oli kaetud vähemalt 60% vaatlusalustest päevadest, ja ebapiisavaks, kui kaetud oli alla 60% päevadest.

Lisa 6. Markovi mudel (joonis programmist TreeAge Pro 2017)



Lisa 7. Markovi mudelis kasutatud sisendid

Muutuja	Selgitus	Väär- tus	Viide
baseDaily	Igapäevaste stenokardiahoogudega seisundis alustavate patsientide osakaal	0,229	[28]
baseDead	Surma seisundis alustavate patsientide osakaal	0,000	[28]
baseMonthly	Igakuiste stenokardiahoogudega seisundis alustavate patsientide osakaal	0,061	[28]
baseNo	Stenokardiahoogudeta seisundis alustavate patsientide osakaal	0,000	[28]
baseWeekly	Iganädalaste stenokardiahoogudega seisundis alustavate patsientide osakaal	0,710	[28]
cDaily	Kuine standardravi kulu igapäevaste stenokardiahoogude seisundis	54,23	EHK andmed
cHosp	Haiglaravi juhu kulu	3185,16	EHK andmed
cMonthly	Kuine standardravi kulu igakuiste stenokardiahoogude seisundis	54,23	EHK andmed
cNo	Kuine standardravi kulu stenokardiahoogudeta seisundis	54,23	EHK andmed
cRAN	Kuine ranolasiini kulu	71,26	raviminfo.ee
cWeekly	Kuine standardravi kulu iganädalaste stenokardiahoogude seisundis	54,23	EHK andmed
disuHosp	Haiglaravi juhuga seotud elukvaliteet	-0,0029	[53, 54, 57]
hospDaily	Kuine hospitaliseerimise tõenäosus igapäevaste stenokardiahoogude seisundis	0,058	[53]
hospMonthly	Kuine hospitaliseerimise tõenäosus igakuiste stenokardiahoogude seisundis	0,037	[53]
hospNo	Kuine hospitaliseerimise tõenäosus stenokardiahoogudeta seisundis	0,037	[53]
hospWeekly	Kuine hospitaliseerimise tõenäosus iganädalaste stenokardiahoogude seisundis	0,051	[53]
mortDaily	Kuine surma tõenäosus igapäevaste stenokardiahoogude seisundis	0,004	EHK andmed
mortMonthly	Kuine surma tõenäosus igakuiste stenokardiahoogude seisundis	0,004	EHK andmed
mortNo	Kuine surma tõenäosus stenokardiahoogudeta seisundis	0,004	EHK andmed
mortWeekly	Kuine surma tõenäosus iganädalaste stenokardiahoogude seisundis	0,004	EHK andmed

Muutuja	Selgitus	Väär- tus	Viide
pCurrent_Daily	Kuine algseisundist igapäevaste stenokardiahoogude seisundisse liikumise tõenäosus	0,000 -1,000*	[51, 55]
pCurrent_Monthly	Kuine algseisundist igakuiste stenokardiahoogude seisundisse liikumise tõenäosus	0,000 -1,000*	[51, 55]
pCurrent_No	Kuine algseisundist stenokardiahoogudeta seisundisse liikumise tõenäosus	0,000 -1,000*	[51, 55]
pCurrent_Weekly	Kuine algseisundist iganädalaste stenokardiahoogude seisundisse liikumise tõenäosus	0,000 -1,000*	[51, 55]
pOffDrug	Ranolasiiniravi katkestamise tõenäosus kõrvaltoimete või ravitoime puudumise tõttu	0,491	[28, 55]
pRANadverse	Ranolasiini kõrvaltoimete tõenäosus	0,011	[28, 55]
pRANnonresp	Ranolasiini ravitoime puudumise tõenäosus	0,480	[28, 55]
totalCycles	Mudeli tsüklite arv	12	[51, 55]
uDaily	Kuine elukvaliteet igapäevaste stenokardiahoogude seisundis	0,0450	[51, 55]
uMonthly	Kuine elukvaliteet igakuiste stenokardiahoogude seisundis	0,0633	[51, 55]
uNo	Kuine elukvaliteet stenokardiahoogudeta seisundis	0,0725	[51, 55]
uWeekly	Kuine elukvaliteet iganädalaste stenokardiahoogude seisundis	0,0542	[51, 55]

Ranolazine for treatment of stable angina.

Summary

Objectives: To describe the efficacy and cost-effectiveness of ranolazine, to analyse the use and cost-effectiveness of ranolazine added to standard treatment for stable angina in Estonia, and to estimate the budgetary impact of ranolazine on the Estonian Health Insurance Fund.

Methods: Literature reviews on the efficacy, safety and cost-effectiveness of ranolazine were conducted. The use of medicines, treatment compliance and treatment costs of angina patients have been analysed using the databases of the Estonian Health Insurance Fund. In the cost-effectiveness analysis we compared use of ranolazine added to standard treatment with the standard treatment alone using the Markov model based on Estonian data. A budget impact analysis for the period 2018–2022 was carried out.

Results: Beta blockers and/or calcium channel blockers are recommended for the first-line control of stable angina. Long-acting nitrates, ivabradine or ranolazine will be added to the treatment as the second-line treatment. The use of trimetazidine is a recommendation of the lower class. Ranolazine, ivabradine, trimetazidine and long-acting nitrates added to the standard treatment for stable angina improve exercise tolerance and mitigate subjective complaints. There is no clear evidence found about differences in efficacy or safety between the second-line medicines. No effect is presented on improvement of cardiovascular prognosis. ICER varied from EUR 4,202 to USD 32,682 per QALY in cost-effectiveness studies of ranolazine. The cost of ranolazine has been the most important characteristic that affects ICER.

Estonian patients with angina have used mostly first-line medicines; thereby beta blockers were more commonly used than calcium channel blockers. The most common was the use of first-line medicines together with second-line medicines, and less common was the use of first-line medicines or second-line medicines only. Long-acting nitrates and trimetazidine were the most often used second-line medicines. The compliance to first-line medicines was better than the compliance to second-line medicines.

The average annual cost of standard treatment for stable angina patients is €2,380. Adding ranolazine to standard treatment, the total annual cost will increase by 317 euros. Ranolazine allows a gain in quality of life of 0.037 QALY. The ICER of use of ranolazine added to standard therapy is €8,543 per additional QALY as compared with standard therapy alone. According to sensitivity analysis scenarios, ICER ranges from 2,422 to 21,833 euros per gained QALY. The cost of ranolazine was the most important factor affecting the ICER. Adding ranolazine to the list of reimbursed medicines will increase the total expenditures of the Health Insurance Fund by 377,789 – 1,106,859 euros by 2022.

Conclusions: There are several other active substances available in Estonia that have comparable effectiveness to ranolazine, and the cost of treatment is significantly lower with those than with ranolazine.

Citation: Rooväli L, Elmet M, Lotman E-M, Lutsar K, Võrno T. *Ranolasiin stabiilse stenokardia ravis*. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2017.

