

Анализ «влияния на бюджет» применения антитромбоцитарной терапии тикагрелором и клопидогрелом у пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших операцию коронарного шунтирования

С.К. ЗЫРЯНОВ^{1,2}, Д.Ю. БЕЛОУСОВ³, Е.В. АФАНАСЬЕВА³, Е.В. ДУМЧЕНКО¹

¹ФГБУ РУДН, Москва, Россия; ²ГБУЗ ГКБ №24 Москвы, Москва, Россия; ³ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования — клинико-экономическая экспертиза целесообразности применения антитромбоцитарной терапии (АТТ) тикагрелором в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК) по сравнению с комбинацией клопидогрела и АСК у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), перенесших коронарное шунтирование (КШ).

Материалы и методы. Использовали анализ «влияния на бюджет». Данные по эффективности и безопасности применения АТТ брали из соответствующего анализа в подгруппах рандомизированного контролируемого исследования PLATO. Учитывали прямые медицинские затраты, обусловленные применением АТТ, затраты на терапию острого инфаркта миокарда (ОИМ), инсульта и массивных кровотечений, затраты на оказание медицинской помощи пациентам, умирающим от сердечно-сосудистых осложнений и иных причин, а также косвенные затраты — потери валового внутреннего продукта (ВВП) по причине преждевременной смерти. Полученные результаты оценивали с перспективы общества.

Результаты. Анализ показал, что прямые медицинские затраты на одного пациента, перенесшего КШ, как в случае расчета, основанного на зарегистрированной цене на тикагрелор и медианы зарегистрированных цен на воспроизведенные препараты клопидогрела, так и исходя из аукционных цен на препараты сравнения, оказались ниже при применении клопидогрела за счет более высокой стоимости АТТ, основанной на тикагрелоре. В то же время потери ВВП по причине преждевременной смерти в расчете на одного пациента с ОКС, перенесшего КШ, при применении терапии клопидогрелом + АСК, оказались более чем в 2 раза выше средних потерь на одного пациента, принимающего тикагрелор в комбинации с АСК (107 122 и 221 645 руб. соответственно). Общие затраты на одного пациента с ОКС, перенесшего КШ, исходя из зарегистрированной цены на тикагрелор и медианы зарегистрированных цен на воспроизведенные препараты клопидогрела, оказались более низкими в случае применения препарата брилинта в комбинации с АСК, по сравнению с терапией клопидогрелом в комбинации с АСК (210 092 и 273 257 руб. в год, соответственно, экономия 63 165 руб/пациент в год при применении тикагрелора. Общие затраты на одного пациента с ОКС, перенесшего КШ, исходя из аукционных цен на препараты сравнения оказались более низкими в случае применения препарата брилинта в комбинации с АСК по сравнению с терапией оригинальным клопидогрелом в комбинации с АСК (201 018 и 293 982 руб/пациент в год соответственно, экономия 92 963 руб/пациент в год при применении тикагрелора.

Заключение. Применение тикагрелора в комбинации с АСК обеспечивает экономию ресурсов при лечении пациентов с ОКС, перенесших КШ, по сравнению со схемой, включающей комбинацию клопидогрела и АСК.

Ключевые слова: фармакоэкономика, анализ влияния на бюджет, тикагрелор, клопидогрел, коронарное шунтирование, острый коронарный синдром.

Budget impact analysis of antiplatelet therapy with ticagrelor and clopidogrel in patients with acute coronary syndrome after coronary artery bypass surgery

S.K. ZYRYANOV^{1,2}, D.Yu. BELOUSOV³, E.V. AFANASYEVA³, E.V. DUMCHENKO¹

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia; ²City Clinical Hospital Twenty-Four, Moscow, Russia; ³ООО "Center for Pharmacoeconomic Studies", Moscow, Russia

Aim. Clinical and economic examinations were made to study whether it is appropriate to use antiplatelet therapy (APT) with ticagrelor in combination with acetylsalicylic acid (ASA) versus a combination of clopidogrel and ASA in patients with acute coronary syndrome (ACS) following coronary artery bypass surgery (CABS).

Materials and methods. A budget impact analysis was used. Data on the efficiency and safety of APT were taken from a relevant analysis in the subgroups of the randomized controlled trial PLATO. Direct medical cost due to APT and expenses on therapy for acute myocardial infarction, stroke, and massive bleeding, and those on medical care for patients dying from cardiovascular events and other causes, as well as indirect cost - gross domestic product (GDP) losses due to untimely death, were taken into account. The findings were assessed from the perspectives of society.

Results. The analysis indicated that direct medical costs per patient following CABS, both in case of calculation based on the recorded price for ticagrelor and on the median registered prices for clopidogrel generics, and based on the auction prices for comparison agents proved to be lower when clopidogrel was administered because of the higher cost of ticagrelor-based APT. At the same time GDP losses due to untimely death, as calculated per patient with ACS during post-CABS therapy with clopidogrel + ASA, were more than twice above average losses per patient taking ticagrelor in combination with ASA (107,122 and 221,645 rubles, respectively). From the registered price for ticagrelor and the median registered prices for clopidogrel generics, the total costs per patient with ACS following CABS were lower if Brilinta was used in combination with ASA versus therapy with clopidogrel in combination with ASA (210,092 and 273,257 rubles per year, respectively); the cost savings were 63,165 rubles per patient

per year when ticagrelor was administered). On the basis of the auction prices for comparison drugs, the total costs per patient with ACS after CABS proved to be lower if Brilinta was used in combination with ASA versus therapy with brand name clopidogrel in combination with ASA (201,018 and 293,982 rubles per patients year, respectively; the cost savings were 92,963 rubles per patient per year when ticagrelor was used).

Conclusion. The use of ticagrelor in combination with ASA ensures resource savings to treat ACS patients undergoing CABS as compared with a regimen including a combination of clopidogrel and ASA.

Key words: *pharmacoeconomics, budget impact analysis, ticagrelor, clopidogrel, coronary artery bypass surgery, acute coronary syndrome.*

АСК — ацетилсалициловая кислота

АТТ — антитромбоцитарная терапия

ДИ — доверительный интервал

ЖКК — желудочно-кишечных кровотечений

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИМ — инфаркт миокарда

КШ — коронарное шунтирование

ОИМ — острый ИМ

ОКС — острый коронарный синдром

ОР — относительный риск

ПЖНВЛП — перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов

СМП — скорая медицинская помощь

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ССО — сердечно-сосудистые осложнения

ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место среди причин смертности в индустриально развитых странах и к 2020 г. как ожидается станут основной причиной смерти также в большинстве развивающихся стран [1].

Клиническая манифестация ишемической болезни сердца (ИБС) наиболее ярко и тяжело проявляющаяся в виде острого коронарного синдрома (ОКС), продолжает ассоциироваться с высокими инвалидностью и смертностью, несмотря на современные методы диагностики и лечения.

В патогенезе ОКС ведущую роль играет активация тромбоцитов. Двухкомпонентная антитромбоцитарная терапия (АТТ), включающая ацетилсалициловую кислоту (АСК) и ингибитор рецепторов P2Y₁₂ (как правило, клопидогрел), признана обязательной у больных ОКС как в случаях проведения чрескожного вмешательства на коронарных артериях (чрескожного коронарного вмешательства — ЧКВ), так и при консервативной тактике лечения. Вместе с тем, несмотря на регулярное применение данной комбинации антитромбоцитарных препаратов, у значительного числа больных отсутствует ожидаемый эффект по предотвращению риска развития тромботических осложнений. Изучение новых антитромбоцитарных препаратов, способных усилить традиционную терапию больных ОКС и при этом являющихся достаточно безопасными в плане риска возможных кровотечений, остается приоритетным направлением современной кардиологии.

Как известно, активация тромбоцитов и их последующая агрегация осуществляются под действием различных медиаторов, наиболее важными из которых являются тромбоксан A₂ и АДФ. АСК блокирует активацию тром-

боцитов за счет ингибирования циклооксигеназы и образования тромбоксана A₂. Реализация эффектов АДФ происходит через рецепторы P2Y₁₂, антагонисты которых являются в настоящее время второй по частоте применения группой антитромбоцитарных препаратов. К необратимым ингибиторам рецепторов P2Y₁₂ относятся тиенопириды (тиклопидин, клопидогрел и прасугрел), а к обратимым — тикагрелор и кангрелор.

Клопидогрел — наиболее известный представитель группы тиенопиридинов [2]. Он относится к пролекарствам. Препарат имеет сложный метаболизм. Антиромботический эффект клопидогрела отличается значительной вариабельностью, что может быть обусловлено рядом фармакокинетических факторов, в том числе недостаточной ударной и поддерживающей дозой препарата, нарушением его всасывания, образования активного метаболита из пролекарства (вследствие полиморфизма генов, кодирующих изоферменты системы цитохрома 450), лекарственным взаимодействием.

Доказательства эффективности и безопасности применения клопидогрела у больных ОКС получены в крупных исследованиях CURE, COMMIT, CLARITY-TIMI 28 и др. [3–5].

При ОКС клопидогрел назначается в нагрузочной дозе 300 и 600 мг в случае процедуры ЧКВ [1, 6–8]. Прием клопидогрела вместе с АСК рекомендовано осуществлять как можно раньше, желательнее на догоспитальном этапе, причем в нагрузочной дозе (300–600 мг). Поддерживающая доза клопидогрела (которая принимается на протяжении 1 года) составляет 75 мг/сут независимо от того, какая тактика лечения (инвазивная или консервативная) применена в остром периоде заболевания.

При коронарном шунтировании (КШ) или других крупных хирургических вмешательствах клопидогрел следует отменять за 5–7 дней до операции, кроме случаев, когда опасность отказа от срочного вмешательства пре-

Сведения об авторах:

Зырянов Сергей Кенсариевич — д.м.н., зав. каф. общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов, зам. гл. врача по терапии ГБУЗ ГКБ №24

Афанасьева Елена Владимировна — зам. ген. дир. ООО «Центр фармакоэкономических исследований»

Думченко Екатерина Владимировна — аспирант каф. общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов

Контактная информация:

Белосуев Дмитрий Юрьевич — ген. дир. ООО «Центр фармакоэкономических исследований»; тел.: +7(910)449-2273; e-mail: clinvest@mail.ru, www.HealthEconomics.ru

восходит риск повышенной кровопотери. Клопидогрел может применяться и в качестве монотерапии при невозможности назначения АСК.

Тикагрелор является нетиенопиридиновым пероральным обратимым антагонистом рецепторов P2Y₁₂ прямого действия [2]. Препарат представляет собой активное вещество, которое метаболизируется посредством изофермента CYP3A4 с образованием фармакологически активного метаболита с такой же активностью. Степень ингибирования рецепторов P2Y₁₂ определяется прежде всего содержанием тикагрелора в плазме и, в меньшей степени, — его активного метаболита. Период полувыведения составляет около 7,5 ч для «исходной молекулы» и 8 ч для метаболита, в связи с чем препарат назначается 2 раза в сутки. Тикагрелор характеризуется более быстрым началом терапевтического действия и обеспечивает более выраженное и стойкое ингибирование активации тромбоцитов по сравнению с клопидогрелом. В то же время восстановление функции тромбоцитов после отмены тикагрелора происходит быстрее, чем при применении клопидогрела. Наличие более привлекательных фармакологических свойств, а также существующие проблемы, связанные с приемом клопидогрела, послужили основными причинами организации крупного исследования PLATO (Platelet inhibition and patient outcomes), в котором оценивались эффективность и безопасность применения тикагрелора по сравнению с клопидогрелом у больных ОКС.

В исследовании PLATO включены 18 624 больных ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ и появлением симптомов заболевания давностью не более 24 ч [9]. Исследование было двойным слепым рандомизированным проспективным, проводилось на базе 862 центров в 43 странах. Пациенты рандомизированы к приему тикагрелора в нагрузочной дозе 180 мг с последующим переходом на поддерживающую (по 90 мг 2 раза в сутки) терапию или прием клопидогрела (300—600 мг нагрузочная доза и 75 мг/сут поддерживающая). Все больные получали АСК в дозе 75—100 мг/сут, за исключением лиц с известной непереносимостью препарата. Пациентам, ранее не получавшим АСК, рекомендован прием нагрузочной дозы 325 мг (допускался прием доз от 160 до 500 мг). Доза АСК 325 мг также разрешена для ежедневного приема в течение 6 мес после имплантации стента. В случаях необходимости проведения КШ исследуемый препарат отменяли: клопидогрел за 5 дней, а тикагрелор за 24—72 ч до операции. Продолжительность наблюдения составила 6—12 мес.

На фоне терапии тикагрелором по сравнению с клопидогрелом наблюдалось достоверное уменьшение общего числа основных оцениваемых клинических исходов («первичных конечных точек»: смерть от сердечно-сосудистых осложнений — ССО, инфаркт миокарда — ИМ или инсульт) (относительный риск — ОР 0,84 при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,77 до 0,92; $p < 0,001$). У получавших тикагрелор по сравнению с лечившимися клопидогрелом отмечалось достоверное снижение частоты развития ИМ с 6,9 до 5,8% (ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,75 до 0,95; $p = 0,005$), смерти от ССЗ с 5,1 до 4% (ОР 0,79 при 95% ДИ от 0,69 до 0,91; $p = 0,001$). В то же время общее число перенесенных инсультов было практически одинаковым в обеих подгруппах: 1,5 и 1,3% (ОР 1,17 при 95% ДИ от 0,91 до 1,52; $p = 0,22$). Геморрагический инсульт встре-

чался несколько чаще на фоне приема тикагрелора, чем клопидогрела — 0,2 и 0,1% соответственно ($p = 0,1$). Однако общее их количество было незначительным, и различия недостоверными. Частота развития дополнительно оцениваемых комбинированных исходов («комбинированная вторичная конечная точка»: смерть от сосудистых заболеваний, ИМ, инсульт, рецидивирующая ишемия миокарда, транзиторная ишемическая атака или другие варианты артериального тромбоза), а также смерти от всех причин в группе тикагрелора оказалась достоверно ниже, чем в группе клопидогрела (10,2% против 12,3%; ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,77 до 0,92; $p < 0,001$). Не выявлено статистически значимых различий между группами по частоте тяжелых, а также фатальных и угрожающих жизни кровотечений.

При анализе в подгруппах исследования PLATO, включавшего 1261 пациента, подвергнутого процедуре КШ в течение 7 дней после последнего приема препарата [10], не выявлено достоверных различий по снижению частоты развития первичных конечных точек оцениваемых клинических исходов (10,6% в группе тикагрелора и 13,1% в группе клопидогрела; ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,6 до 1,16; $p = 0,2862$). При этом среди принимавших тикагрелор наблюдалось достоверное уменьшение общей смертности на 51% (ОР 0,49 при 95% ДИ от 0,32 до 0,77; $p = 0,0018$), а смертность от ССЗ на 48% (ОР 0,52 при 95% ДИ от 0,32 до 0,85; $p = 0,0092$) [10]. Частота развития инсультов в группах тикагрелора и клопидогрела достоверно не различалась (2,1% в обеих группах; ОР 1,17 при 95% ДИ от 0,53 до 2,62; $p = 0,6967$). Таким образом, PLATO явилось первым крупным исследованием, в котором показана клиническая эффективность тикагрелора в отношении снижения частоты развития основных сосудистых осложнений у больных с ОКС без существенного повышения риска кровотечений.

Европейское общество кардиологов рекомендовало прием тикагрелора (в нагрузочной дозе 180 мг и в поддерживающей 90 мг 2 раза в сутки) всем больным с ОКС независимо от планируемой тактики лечения (инвазивной или консервативной). Если пациенты в самом начале заболевания получали клопидогрел, его следует заменить тикагрелором. Прием клопидогрела у больных ОКС возможен в отсутствие тикагрелора. Продолжительность терапии ингибиторами рецепторов P2Y₁₂ у больных, перенесших ОКС, составляет не менее 12 мес. У пациентов, находящихся на терапии ингибиторами рецепторов P2Y₁₂, в случаях планового хирургического вмешательства (включая КШ) тикагрелор и клопидогрел отменяются за 5 сут. Это не касается лиц с высоким риском развития ишемических сосудистых осложнений. В отдельных случаях у получающих терапию клопидогрелом возможны проведение генотипирования и изучение функции тромбоцитов [1].

Однако, несмотря на доказанную клиническую эффективность и безопасность применения тикагрелора, требуется подтверждение фармакоэкономической целесообразности его применения в условиях Российской Федерации (РФ), чему и посвящен данный анализ.

В настоящем исследовании оценивалось «влияние на бюджет» применения на протяжении 12 мес тикагрелора в комбинации с АСК по сравнению с клопидогрелом в комбинации с АСК у пациентов с ОКС, перенесших операцию КШ.

Материалы и методы

Целевая популяция. Пациенты старше 55 лет с установленным диагнозом ОКС, перенесшие КШ.

Перспектива анализа. Данный фармакоэкономический анализ проводится с позиции общества в целом и рассматривает прямые медицинские затраты и косвенные немедицинские затраты, которые несут российская система здравоохранения и общество в целом.

Основная аудитория. Терапевты, неврологи, сердечно-сосудистые хирурги, организаторы здравоохранения, специалисты по экономике здравоохранения, страховые компании.

Временной горизонт. Модель анализа охватывает период 12 мес.

Сравниваемые препараты. В настоящем исследовании сравнивались следующие препараты:

— тикагрелор (брилинта, компании ООО «АстраЗенека») + АСК;

— клопидогрел + АСК.

Данный выбор препаратов обоснован тем, что комбинированное применение клопидогрела с АСК или тикагрелора с АСК считается стандартом лечения пациентов с ОКС.

Критерии клинической эффективности. Вероятности развития неблагоприятных исходов у пациентов с ОКС, перенесших операцию КШ и получающих комбинированную терапию клопидогрелом + АСК или тикагрелором + АСК:

- острый ИМ (ОИМ), %;
- инсульт головного мозга, %;
- массивные кровотечения, %;
- смерть от ССО, %;
- смерть от других причин, %.

Параметры использования ресурсов. Расчет затрат в модели проводился для всех указанных неблагоприятных исходов. В модели учтены следующие прямые медицинские и косвенные немедицинские затраты:

Прямые медицинские затраты:

- затраты на АТТ;
- затраты на купирование неблагоприятных исходов, таких как ОИМ, инсульт, массивные кровотечения;
- затраты на медицинскую помощь умершим больным от ССО;
- затраты на медицинскую помощь пациентам, умершим от других причин;

Косвенные немедицинские затраты:

— потери ВВП по причине преждевременной смерти. Данный вид косвенных затрат рассчитывался методом человеческого капитала («human capital approach») [11].

Обзор клинко-экономической модели. Проводился анализ «влияния на бюджет» (BIA — budget impact analysis). При проведении фармакоэкономического анализа использован отраслевой стандарт «Клинко-экономического исследования» [12], который включал анализ прямых медицинских затрат, анализ косвенных немедицинских затрат, анализ чувствительности. Все экономические анализы выполнены в программе MS Excel, 2010.

Для проведения клинко-экономического анализа, на основании результатов прямого сравнительного исследования эффективности и безопасности тикагрелора в комбинации с АСК и клопидогрела в комбинации с АСК [10] (анализ в подгруппах РКИ PLATO [9]) разработана модель принятия решений. Структура модели приведена на рисунке. Модель рассчитывает прямые медицинские затраты при применении препаратов тикагрелор и клопидогрел в течение 12 мес у пациентов с ОКС, перенесших КШ, с учетом эффективности терапии. Модель также рассчитывает косвенные немедицинские затраты, связанные с потерей ВВП по причине преждевременной смерти пациентов, вовлеченных в экономическую деятельность.

Дисконтирование. Дисконтирование исходов и прямых затрат не проводилось, так как временной горизонт соответствующего анализа не превысил 1 год.

Анализ чувствительности. Для проведения анализа чувствительности мы пошагово ($\pm 5\%$) увеличивали и уменьшали стои-

мость сравниваемых препаратов до $\pm 25\%$, что приводило к соответствующим изменениям показателей экономии затрат.

Результаты

Стоимость сравниваемых препаратов. Стоимость сравниваемых препаратов рассчитывали по двум вариантам, причем в обоих среднюю нагрузочную дозу клопидогрела рассчитывали исходя из данных исследования PLATO, согласно которым в группе клопидогрела нагрузочная доза препарата не менее 300 мг назначена 79,1% больным, не менее 600 мг — 19,6% [9].

Вариант 1. Стоимость терапии тикагрелором соответствовала предельной отпускной цене Государственного реестра цен на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты (ПЖНВЛП) по состоянию на 05.05.16 [13]. Стоимость АТТ клопидогрелом рассчитывали на основании медианы зарегистрированных предельных отпускных цен на воспроизведенные препараты клопидогрела, включенные в ПЖНВЛП на 05.05.16 [13]. Учитывали предельную оптовую надбавку на препараты из перечня ЖНВЛП для Москвы (10%) [14] и НДС (10%). Средняя стоимость суточной дозы препаратов рассчитана с учетом распределения по формам выпуска согласно результатам монокомпонентных тендеров в льготном и госпитальном сегментах, проведенных в IV квартале 2015 г. и I квартале 2016 г. согласно данным сайта Единой информационной системы в сфере закупок [15]. Затраты на АТТ при расчете по варианту 1 представлены в табл. 1.

Вариант 2. Затраты на применение тикагрелора + АСК или схемы лечения клопидогрел + АСК у пациентов с ОКС, получающих лечение с применением процедуры КШ, рассчитаны исходя из средневзвешенных цен на оригинальный клопидогрел (плавикс) и препарат брилинта по результатам монокомпонентных тендеров, проведенных в IV квартале 2015 г. и I квартале 2016 г., с учетом распределения по формам выпуска, на основании сведений об объемах продаж соответствующих препаратов в льготном и госпитальном сегментах согласно данным сайта Единой информационной системы в сфере закупок [15] (табл. 2).

Исходя из цены суточных доз препаратов сравнения получены следующие величины годичного курса терапии (табл. 3, 4).

Клиническая эффективность и безопасность. В результате поиска литературы обнаружено прямое сравнительное исследование по оценке эффективности и безопасности тикагрелора в комбинации с АСК и клопидогрела в комбинации с АСК при профилактике ССО и смерти у больных ОКС — РКИ PLATO [9]. Кроме того, найден анализ в подгруппе пациентов, участвовавших в PLATO и перенесших КШ [10]. Данные по эффективности и безопасности сравниваемых схем терапии, полученные из работ [9] и [10], легли в основу настоящего фармакоэкономического анализа (табл. 5).

Значения представлены в процентах, которые установлены посредством регрессионного анализа Каплана—Майера частоты изучаемых исходов к 12 мес после КШ.

Анализ «влияния на бюджет». В связи с отсутствием данных о причинах смерти пациентов в исследовании PLATO в настоящем анализе сделано допущение, что затраты на смерть от ССО равны затратам на смерть от

Таблица 1. Расчет стоимости средней суточной и нагрузочной дозы по варианту 1

МНН (торговое название)	Форма выпуска, таблетки	Число в потребительской упаковке	Зарегистрированная предельная отпускная цена производителя*, руб.	Оптовая цена упаковки (с НДС), руб.	Средняя оптовая стоимость суточной дозы, руб.	Средневзвешенная оптовая стоимость суточной/нагрузочной дозы, руб.
Клопидогрел (воспроизводимые формы)	75 мг	14	444,20	537,48	38,39	30,96
	75 мг	28	696,28	842,49	30,09	
	300 мг	10	1460,00	1766,60	176,66	208,99
Тикагрелор (брилинта)	90 мг	56	3969,80	4803,46	171,55	171,55
	90 мг	168	11 909,40	14410,37	171,55	

Примечание. * — медиана для воспроизведенных форм клопидогрела.

Таблица 2. Расчет стоимости средневзвешенной суточной и нагрузочной дозы по варианту 2

МНН (торговое название)	Форма выпуска, таблетки	Количество в потребительской упаковке	Средневзвешенная конечная цена за упаковку, руб.	Общее число упаковок	Средняя оптовая стоимость суточной дозы, руб.	Средневзвешенная оптовая стоимость суточной/нагрузочной дозы, руб.
Клопидогрел (плавикс)	75 мг	14	1 634,31	1 129	116,74	87,80
	75 мг	28	2 363,68	9 666	84,42	
	300 мг	10	2 061,49	7 039	206,15	243,87
Тикагрелор (брилинта)	90 мг	56	4 554,59	15 049	162,66	146,69
	90 мг	168	7 329,56	4 044	87,26	

Таблица 3. Средние затраты на одного пациента с ОКС в год при лечении клопидогрелом, руб.

Затраты на АТТ пациента с ОКС	Нагрузочная доза, дни	Нагрузочная доза, цена в руб.	Поддерживающая доза, дни	Поддерживающая доза, цена в руб.	Общая стоимость, руб.
Исходя из медианы зарегистрированных цен на воспроизведенные препараты клопидогрела	1	208,99	364	30,96	11 477,46
Исходя из цен аукционов на оригинальный клопидогрел	1	243,87	364	87,80	32 202,12

Таблица 4. Средние затраты на одного пациента с ОКС в год при лечении тикагрелором, руб.

Затраты на АТТ пациента с ОКС	Нагрузочная доза, дни	Нагрузочная доза, цена в руб.	Поддерживающая доза, дни	Поддерживающая доза, цена в руб.	Общая стоимость, руб.
Исходя из зарегистрированной цены на тикагрелор	1	171,55	364	171,55	62 616,51
Исходя из цен аукционов на тикагрелор	1	146,69	364	146,69	53 542,71

осложненного ИМ. Затраты на смерть от других причин (не ССО) приняты равными стоимости вызова бригады скорой медицинской помощи (СМП). Расчет затрат на медицинскую помощь пациентам, умершим от ССО, проведен на основании данных, полученных путем опроса 6 экспертов кардиологов и кардиореаниматологов по определению частоты летальных исходов на дому, в машине скорой помощи и в стационаре, а также по распределению умерших больных по длительности пребывания в стационаре [16]. Результаты опроса приведены в **табл. 6**.

Прямые медицинские затраты на оказание медицинских услуг, таких как стоимость вызова бригады СМП, стоимость реанимационного пособия и других рассчитывали на основании нормативов финансовых затрат, заложенных в Территориальной программе государственных гарантий (ПГГ) бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Москве на 2015 г. и на плановый период 2016 и 2017 г. [17]. Поскольку в работе С. Held и соавт. [10] не указано, были ли массивными внутричерепные кровотечения и, принимая во внимание, что в обоих случаях отмечалось намного больше случаев желудочно-кишечных кровотечений — ЖКК (1 к 362 на фоне приема клопидогрел и 1 к 375 — тикагрелора), то допускали, что все кровотечения являлись ЖКК и для расчетов брали тариф по ПГГ для ЖКК. Кроме того, внутричерепные кровотечения учитывали в данной работе при расчете затрат на инсульт.

Затраты на оказание медицинской помощи пациентам, умирающим от ССО на фоне приема тикагрелора и клопидогрела, составили 938,58 и 1808,49 руб. соответственно. Затраты на оказание медицинской помощи пациентам, умирающим от других причин (не ССО), составили 58,18 и 166,22 руб. в расчете на 1 пациента на фоне приема тикагрелора и клопидогрела соответственно. Общие прямые медицинские затраты на одного пациента с ОКС, перенесшего КШ, в расчете на год терапии, представлены в **табл. 7**.

Анализ прямых затрат показывает, что средние прямые медицинские затраты на одного пациента, перенесшего КШ, ниже при приеме клопидогрела за счет более высокой стоимости АТТ с применением тикагрелора.

Расчет косвенных немедицинских затрат — потерь ВВП по причине преждевременной смерти пациентов с ОКС, перенесших КШ, проводили на основе метода человеческого капитала («human capital approach») [11].

Величину потерь ВВП по причине преждевременной смерти рассчитывали как разницу между средней величиной ВВП, производимой каждым экономически активным человеком в течение жизни, за вычетом ВВП, произведенного на момент преждевременной смерти. За исходную точку в настоящих расчетах принимали средний возраст проведения операций КШ, который согласно исследованию В.И. Петрова и соавт. [18] составил 55,1 года, что практически исключало из рассмотрения женщин трудоспособного возраста. Таким образом, потери в экономике, ассоциированные с пациентами ОКС, которые перенесли КШ, включают потери ВВП, вызванные преждевременной смертью мужчин трудоспособного возраста и работающих пенсионеров обоих полов. Расчет косвенных затрат проводили отдельно для всех перечисленных групп пациентов. Популяционное распределение пациентов в моделировании соответствовало таковому в группе пациентов, перенесших КШ в исследовании В.И. Петрова и соавт. [18]: доля мужчин составляла 71,64%. Длительность временной утраты трудоспособности бралась равной 101 дню согласно данным О.Ю. Атькова и соавт. [19]. Доля пациентов, возвращающихся к работе, в анализе составила 60% [20] и была принята одинаковой для пациентов трудоспособного возраста и работающих пенсионеров. Доля работающих пенсионеров (в год достижения установленного пенсионного возраста), а также среднее число лет продолжительности трудовой деятельности (трудового стажа) после назначения пенсии взяты из дан-

Таблица 5. Исходы у пациентов с ОКС, перенесших КШ и получавших комбинированную терапию тикагрелором + АСК или клопидогрелом + АСК к 12 мес, %

Исход, %	Клопидогрел + АСК	Тикагрелор + АСК	Разница
ОИМ	5,7	6,0	-0,3
Инсульт головного мозга	2,1	2,1	0,0
Массивные кровотечения	57,6	59,3	-1,7
Смерть от ССО	7,9	4,1	3,8
Смерть от других причин	2,0	0,7	1,3

Таблица 6. Распределение пациентов, умирающих от ИМ, по месту смерти и средней длительности пребывания в стационаре до момента смерти (средние значения по итогам экспертного опроса)

Показатель	Значения
Доля пациентов, умирающих дома, %	30
Доля пациентов, умирающих на этапе оказания скорой помощи, %	20
Доля пациентов, умирающих в реанимации стационара, %	40
Доля пациентов, умирающих в отделении стационара, %	10
Длительность пребывания фактическая в случае смерти, дни	
в реанимации	5
в отделении	15

ных государственной статистики РФ — 18% и 4,3 года соответственно [21].

Размер ВВП на душу экономически активного населения рассчитывали как размер ВВП, деленный на количество экономически активного населения, и согласно данным Росстата [22] составил в 2014 г. 922 279 руб. на одного работника.

Параметры для расчета потерь ВВП представлены в **табл. 8**.

Потери ВВП от одного летального исхода для каждой категории пациентов представлены в **табл. 9**.

Косвенные затраты на 1 пациента с ОКС, перенесшего КШ, исходя из частоты летальных исходов в группах клопидогрела и тикагрелора представлены в **табл. 10**.

Из полученных результатов следует, что усредненные потери ВВП по причине преждевременной смерти в расчете на одного пациента с ОКС, перенесшего КШ, на терапии клопидогрелом + АСК оказались более чем вдвое выше средних потерь на одного пациента, принимающего препарат тикагрелор в комбинации с АСК.

Результаты анализа общих затрат, включающих прямые медицинские затраты, а также потери ВВП по причине преждевременной смерти при применении препарата тикагрелор (брилинта) в комбинации с АСК или клопидогрела в комбинации с АСК, в расчете на одного пациента, перенесшего ОКС, представлены в **табл. 11, 12**.

Анализ чувствительности. При пошаговом $\pm 5\%$ изменения стоимости терапии тикагрелором и клопидогрелом

Таблица 7. Прямые медицинские затраты на одного пациента с ОКС, принимающего клопидогрел + АСК или брилинту + АСК и перенесшего КШ

Средние прямые медицинские затраты, руб.	Клопидогрел	Тикагрелор	Разница
АТТ на пациента с ОКС, исходя из медианы зарегистрированных цен на воспроизведенные препараты клопидогрела и зарегистрированной цены на тикагрелор	11 477,46	62 616,51	-51 139,04
АТТ на пациента с ОКС, исходя из аукционных цен на оригинальный клопидогрел и тикагрелор	32 202,12	53 542,71	-21 340,59
Терапия ОИМ	5 001,04	5 264,25	-263,21
Терапия инсульта	1 512,84	1 512,84	—
Терапия массивных кровотечений	31 645,73	32 579,72	-933,99
Медицинская помощь пациентам, умершим от ССО	1 808,49	938,58	869,91
Медицинская помощь пациентам, умершим от других причин	166,22	58,18	108,04
Суммарные затраты исходя из медианы зарегистрированных цен на воспроизведенные препараты клопидогрела и зарегистрированной цены на тикагрелор	51 611,78	102 970,08	-51 358,29
Суммарные затраты исходя из аукционных цен на оригинальный клопидогрел и тикагрелор	72 336,44	93 896,28	-21 559,85

Таблица 8. Параметры для расчета потерь ВВП

Показатель	Значения	Источник/примечания
Численность населения РФ в 2013 г.	146 267 000	[22]
Численность экономически активного населения	75 428 000	[22]
из них занятых в экономике	71 539 000	[22]
стоящих на бирже труда	883 000	[22]
Размер ВВП в 2013 г., тыс. руб. (в текущих рыночных ценах)	70 975 800 000	[22]
Размер ВВП на душу экономически активного населения, руб.	980 031	Рассчитывается как размер ВВП, деленный на число занятых в экономике + зарегистрированных на бирже труда
Средний возраст проведения операции АКШ, годы	55,1	[21]
Возраст выхода на пенсию у мужчин, годы	60	
Возраст выхода на пенсию у женщин, годы	55	
Мужчины, %	71,64	[21]
Длительность временной нетрудоспособности, обусловленная проведением АКШ, дни	101	[19]
Работающих пенсионеров (в год достижения общеустановленного пенсионного возраста), %	18	[21]
Возвращаются к работе после АКШ, %	60	[20]
Средняя продолжительность трудовой деятельности (трудового стажа) после назначения пенсии (пенсионеры, получающие пенсию, назначенную в год достижения общеустановленного пенсионного возраста), годы	4,3	[21]

Таблица 9. Потери ВВП на один летальный исход для разных категорий пациентов

Категория пациентов	Потери на один летальный исход, руб.
Мужчины трудоспособного возраста	1 867 173,40
Женщины трудоспособного возраста	—
Мужчины пенсионного возраста	266 277,97
Женщины пенсионного возраста	105 391,09

Таблица 10. Косвенные затраты по причине преждевременной смерти пациентов с ОКС, перенесших КШ и получающих терапию препаратом тикагрелор + АСК или клопидогрел + АСК

Параметр	Клопидогрел	Тикагрелор
Общая смертность, %	9,9	4,8
мужчины трудоспособного возраста, руб.	184 850,17	89 624,32
мужчины пенсионного возраста, руб.	26 361,52	12 781,34
женщины трудоспособного возраста, руб.	—	—
женщины пенсионного возраста, руб.	10 433,72	4 716,45
Всего, руб.	221 645,40	107 122,11

Таблица 11. Средние общие затраты (в руб.) на одного пациента с ОКС, перенесшего КШ, исходя из медианы зарегистрированных цен на воспроизведенные препараты клопидогрела и зарегистрированной цены на тикагрелор

Параметр	Клопидогрел	Тикагрелор	Разница
АТТ	11 477,46	62 616,51	–51 139,04
Терапия ОИМ	5 001,04	5 264,25	–263,21
Терапия инсульта	1 512,84	1 512,84	0
Терапия массивных кровотечений	31 645,73	32 579,72	–933,99
Медицинская помощь пациентам, умершим от ССО	1 808,49	938,58	869,91
Медицинская помощь пациентам, умершим от других причин	166,22	58,18	108,04
Прямые медицинские затраты	51 611,78	102 970,08	–51 358,29
Косвенные затраты	221 645,40	107 122,11	114 523,29
Суммарные затраты	273 257,19	210 092,19	63 165,00

Таблица 12. Средние общие затраты (в руб.) на одного пациента с ОКС, перенесшего КШ, исходя из аукционных цен на тикагрелор и оригинальный клопидогрел

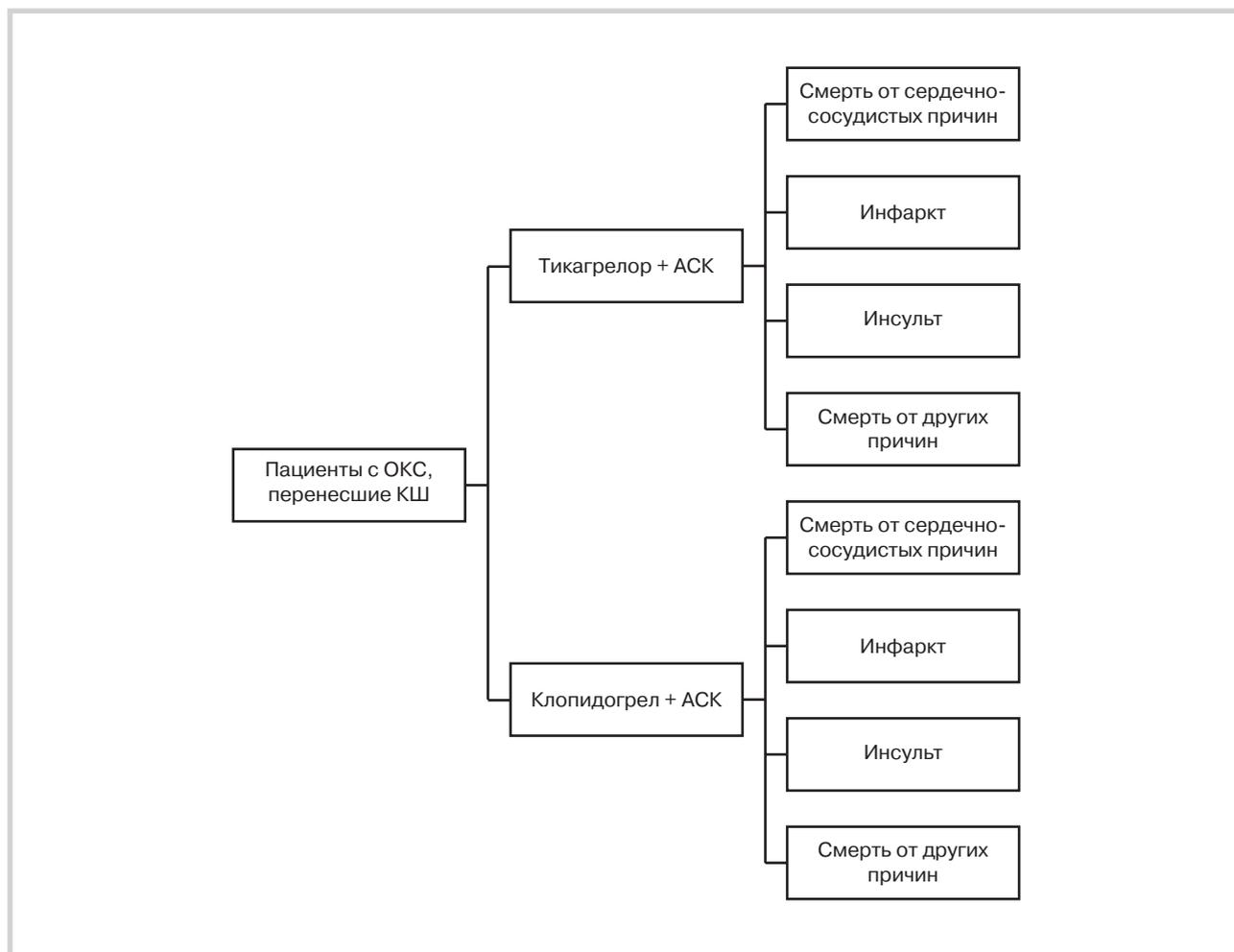
Параметр	Клопидогрел	Тикагрелор	Разница
АТТ	32 202,12	53 542,71	–21 340,59
Терапия ОИМ	5 001,04	5 264,25	–263,21
Терапия инсульта	1 512,84	1 512,84	0
Терапия массивных кровотечений	31 645,73	32 579,72	–933,99
Медицинская помощь пациентам, умершим от ССО	1 808,49	938,58	869,91
Медицинская помощь пациентам, умершим от других причин	166,22	58,18	108,04
Прямые медицинские затраты	72 336,44	93 896,28	–21 559,85
Косвенные затраты	221 645,40	107 122,11	114 523,29
Суммарные затраты	293 981,84	201 018,39	92 963,44

до $\pm 25\%$ показатель экономии затрат изменялся линейно. При уменьшении стоимости терапии клопидогрелом на 25% экономия затрат составила 60 296 и 84 913 руб/пациент для вариантов 1 и 2 соответственно; при увеличении стоимости терапии тикагрелором на 25% экономия затрат составила 47 511 и 79 578 руб/пациент для вариантов 1 и 2 соответственно. При этом при любых рассмотренных изменениях стоимости комбинированная терапия тикагрелором + АСК оставалась наиболее эко-

номически выгодной схемой лечения пациентов с ОКС, перенесших КШ.

Обсуждение

Результаты анализа (см. табл. 11, 12) показывают, что использование тикагрелора является более экономически выгодным с клинико-экономической точки зрения: более высокая стоимость терапии тикагрелором компенсирова-



Структура модели для оценки альтернативных схем АТТ у пациентов с ОКС, перенесших КШ.

лась меньшими затратами на помощь пациентам, умершим от ССО и других причин, и значительно меньшими экономическими потерями государства при применении схемы терапии тикагрелор + АСК. Общие затраты на одного пациента с ОКС, перенесшего КШ и принимающего тикагрелор в комбинации с АСК, оказались ниже общих затрат на пациента, принимающего клопидогрел в комбинации с АСК. Значительная часть экономии затрат образуется за счет разницы в потерях ВВП по причине преждевременной смерти мужчин работоспособного возраста:

— вариант 1 (исходя из медианы зарегистрированных цен на воспроизведенные препараты клопидогрела и зарегистрированной цены на тикагрелор) — 63 165 руб./ пациент (210 092 и 273 257 руб. соответственно);

— вариант 2 (исходя из аукционных цен на тикагрелор и оригинальный клопидогрел) — 92 963 руб./ пациент (201 018 и 293 982 руб. соответственно).

Результаты настоящего клинико-экономического анализа демонстрируют, что тикагрелор по сравнению с клопидогрелом приводит к экономии финансовых ресурсов.

Представленный сравнительный фармакоэкономический анализ имеет ряд ограничений. Наиболее важным

является то, что регистрационные рандомизированные контролируемые клинические исследования далеки от идеальных: 1) непродолжительны; 2) включают пациентов, не соответствующих тем, которые встречаются в кардиологической практике; 3) в них часто используются субоптимальные режимы повышения доз и сами дозы.

Мы не ставили себе задачу включать в анализ все возможные методы лечения больных ОКС. Решение о том, каким способом лечить пациента, остается прерогативой врача и самого пациента с учетом особенностей каждой конкретной ситуации.

Заключение

В данной работе показана целесообразность применения тикагрелора (брилинта) в комбинации с АСК при лечении пациентов с ОКС, перенесших КШ.

Клинико-экономический анализ показал следующее: — общие затраты на одного пациента с ОКС, перенесшего КШ, оказались более низкими в случае применения препарата брилинта в комбинации с АСК по сравнению с терапией клопидогрелом в комбинации с АСК. Экономия на одного пациента с учетом затрат на АТТ, на терапию

ОИМ, инсульта и массивных кровотечений, медицинских затрат на помощь пациентам, умершим от ССО и других причин, а также потерь ВВП по причине преждевременной смерти составила на одного пациента:

— вариант 1 (исходя из медианы зарегистрированных цен на воспроизведенные препараты клопидогрела и зарегистрированной цены на тикагрелор) 63 165 руб/пациент;

— вариант 2 (исходя из аукционных цен на тикагрелор и оригинальный клопидогрел) 92 963 руб/пациент.

— более высокая стоимость терапии тикагрелором компенсировалась меньшими затратами на смерть от всех причин и значительно меньшими экономическими потерями государства при применении схемы терапии тикагрелор + АСК по сравнению со схемой клопидогрел + АСК;

— анализ чувствительности подтвердил полученные результаты.

Таким образом, применение тикагрелора в комбинации с АСК в условиях РФ обеспечивает экономию ресурсов при лечении пациентов с ОКС, перенесших КШ, по сравнению со схемой, включающей комбинацию клопидогрела и АСК.

Конфликт интересов отсутствует.

Настоящий экономический анализ профинансирован фармацевтической компанией ООО «АстраЗенека», однако это не оказало влияние на результаты данного исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2015;37(3):267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320
2. Kei AA, Florentin M et al. Antiplatelet Drugs: What comes next? *Clinical and Applied Thrombosis. Hemostasis*. 2011;7(1):9-26. doi:10.1177/1076029610385222
3. COMMIT collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366 (9467):1607-1621. doi:10.1016/S0140-6736(05)67660-X
4. Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST elevation. The CURE trial investigators. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502. doi:10.1056/NEJMoa010746
5. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352:1179-1189. doi:10.1056/NEJMoa050522
6. Levine GN et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for percutaneous coronary intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(24):e44-122. doi:10.1161/CIR.0b013e31823ba622
7. O'Connor RE, Bossaert L, Arntz HR et al. Acute coronary syndromes: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2010;122(suppl 2):S422-S465. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.985549
8. Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации. М.; 2007.
9. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-1057. doi:10.1056/NEJMoa0904327
10. Held C, Asenblad N, Bassand JP et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery, results from the PLATO. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6):672-684. doi:10.1016/j.jacc.2010.10.029
11. Polinder S, Toett H, Panemann M, Beek E. Methodological approaches for CEA and CUA of injury prevention measures. World Health Organization; 2011.
12. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» 91500.14.0001-2002.
13. Государственный реестр предельных отпускных цен. Ссылка активна на 22.06.2016. Доступно по: <http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx>
14. Постановление правительства Москвы №163-ПП от 24.02.2010 г. «Об установлении торговых надбавок к ценам на лекарственные средства». Ссылка активна на 22.06.2016. Доступно по: <http://www.garant.ru/hotlaw/moscow/232771/>
15. Сайт Единой информационной системы в сфере закупок. Ссылка активна на 22.06.2016. Доступно по: <http://zakupki.gov.ru>
16. Пядушкина Е.А., Герасимова К.В., Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Крысанов И.С. Фармакоэкономический анализ применения антитромбоцитарной терапии тикагрелором и клопидогрелом с целью профилактики сосудистых явлений и смерти у пациентов с острым коронарным синдромом. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2012;10(4):35-45.
17. Постановление Правительства Москвы от 23 декабря 2014 г. №811-ПП «О Территориальной программе государственных

- гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в городе Москве на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов». Ссылка активна на 22.06.2016. Доступно по: <http://www.emcmos.ru/upload/zakon01.pdf>
18. Петров В.И., Дронова Е.П., Лопатин Ю.М. Реваскуляризация миокарда в лечении больных ишемической болезнью сердца с точки зрения клинико-экономических аспектов эффективности. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2010;4 (36):18-22.
 19. Атьков О.Ю., Полубенцева Е.И. *Планы ведения больных. Терапия*. М.: ГЭОТАР-медиа; 2011.
 20. Антошина И.Н. *Клинико-психологические и социально-трудовые особенности больных, перенесших аортокоронарное шунтирование, в амбулаторном периоде реабилитации*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2002. Ссылка активна на 22.06.2016. Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/kliniko-psihologicheskie-i-sotsialno-trudovye-osobennosti-bolnyh-perenessih-aortokoronarnoe-shuntirovanie-v-ambulatornom>
 21. Продолжительность трудового стажа после назначения пенсии по возрасту назначения и виду назначенной пенсии в Российской Федерации в 2011 году, Данные сайта Федеральной службы государственной статистики. Ссылка активна на 22.06.2016. Доступно по: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/generation
 22. Россия 2015: Статистический справочник. М.: Росстат; 2015

Поступила 10.06.2016