

Сравнительный экономический анализ клопидогрела и тикагрелора при остром коронарном синдроме

Колбин А.С., Курылев А.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А.

Санкт-Петербургский государственный университет

Сердечно-сосудистые заболевания в течение нескольких десятилетий занимают ведущее место в структуре заболеваемости населения. Год от года число больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), стенокардией, острым инфарктом миокарда (ОИМ) и другими формами острой ИБС в нашей стране растет [1]. Вопреки устоявшемуся мнению, согласно которому ИБС — болезнь урбанизации, анализ заболеваемости по федеральным округам показывает явное превалирование соответствующих показателей в менее индустриальных районах над средними параметрами по стране (табл. 1). Соответственно, эти заболевания являются одной из ведущих причин смерти в Российской Федерации, где от сердечно-сосудистых заболеваний ежегодно умирают почти 1,2 млн человек, что составляет 55% общей смертности, причем этот показатель у нас в 2–4 раза выше, чем в западноевропейских странах, США, Канаде, Австралии [2]. Официальной статистики острого коронарного синдрома (ОКС) нет, тем не менее, понятен интерес к совершенствованию методов его выявления и лечения, поскольку он объединяет ОИМ и нестабильную стенокардию — заболевания с высокой распространенностью и риском неблагоприятного исхода [3].

При ОКС может наблюдаться подъем сегмента ST на ЭКГ (состояние, наблюдающееся при значительной окклюзии коронарной артерии и приводящее к развитию ОИМ с подъемом сегмента ST) [4]. Элевация сегмента ST на ЭКГ может отсутствовать или носить транзиторный характер, что по результатам биохимических тестов может быть определено как ОИМ без подъема сегмента ST или нестабильная стенокардия. Пациентам с ОКС в зависимости от тяжести ишемии миокарда с целью восстановления кровотока в бассейне пораженных артерий может быть показано оперативное лечение (коронарное

шунтирование, транслюминальная баллонная ангиопластика, стентирование), а также консервативное лечение (тромболитическая, дезагрегантная и другая фармакотерапия) [5].

В рекомендации Европейского кардиологического общества по лечению ОИМ с подъемом сегмента ST и ОКС без подъема сегмента ST применение дезагрегантов рекомендуется как направление дальнейшей профилактики ИБС и её осложнений. Показано также, что применение дезагрегантов снижает риск повторного ОИМ и приступов нестабильной стенокардии, а также число тромботических осложнений ИБС (инсульт, артериальные тромбозы и др.). Особое внимание должно быть уделено больным сахарным диабетом 2 типа, поскольку у них риск ОКС значительно выше, чем у пациентов без диабета [6]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, средствами дезагрегантной терапии, применяемыми у больных с ОКС, являются ацетилсалициловая кислота, антагонисты P2Y₁₂ (клопидогрел, тикагрелор, прасугрел, не зарегистрированный в нашей стране) и GpIIb/IIIa-рецепторов [4, 7]. Рекомендации по дезагрегантной терапии содержат прямое указание на назначение ацетилсалициловой кислоты в комбинации с ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов (табл. 2).

Применение ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов не только эффективно, но и экономически приемлемо. Так, клопидогрел экономически оправдан для вторичной профилактики окклюзий коронарных артерий [8], для уменьшения вероятности ОКС после оперативного вмешательства на сосудах сердца [9, 10], для профилактики инсульта у больных с нарушениями ритма сердца, которым противопоказан варфарин из-за опасности кровотечений [11], для комплексной точки — профилактика ОИМ, ишемического инсульта и транзиторных ишемических атак [12].

Тикагрелор также был проанализирован с точки

Таблица 1

Ишемия миокарда. Показатели заболеваемости в Российской Федерации в 2009–2010 гг.

Федеральные округа	Зарегистрировано больных: взрослые (с диагнозом, установленным впервые в жизни)							
	Ишемическая болезнь сердца		Стенокардия		Острый инфаркт миокарда		Другие формы острой ишемической болезни сердца	
	на 100 000 взр. населения		на 100 000 взр. населения		на 100 000 взр. населения		на 100 000 взр. населения	
	2009	2010	2009	2010	2009	2010	2009	2010
Российская Федерация в целом	569,9	610,0	192,5	212,7	140,2	134,0	12,3	14,5
Центральный	507,6	568,0	148,1	165,2	143,6	136,8	7,2	7,3
Северо-Западный	581,8	585,6	151,0	160,5	149,4	144,6	11,9	12,2
Южный	501,7	562,4	152,2	162,6	135,3	130,2	17,9	18,5
Северо-Кавказский	757,8	855,5	308,0	376,5	85,0	77,9	24,4	14,6
Приволжский	592,8	627,0	203,0	236,9	158,6	149,2	15,0	22,4
Уральский	461,3	501,3	157,3	170,8	137,3	132,3	15,6	13,2
Сибирский	678,3	707,1	293,5	312,0	131,4	128,6	8,9	18,1
Дальневосточный	539,2	494,9	189,4	161,6	124,5	119,3	5,7	7,4

Таблица 2

Рекомендации по дезагрегантной терапии у больных с ИБС и ОКС [4]

Рекомендации	Уровень доказательности
Ацетилсалициловая кислота показана всем пациентам, у которых нет противопоказаний, в начальной дозе 150–300 мг/сут, с последующим приемом в поддерживающей дозе 75–100 мг/сут.	IA
Ингибиторы P2Y12-рецепторов (клопидогрел, тикагрелор, прасугрел) назначают в комбинации с ацетилсалициловой кислотой как можно раньше, если нет противопоказаний, таких как высокий риск кровотечения. Ингибиторы P2Y12-рецепторов принимают как минимум в течение 12 месяцев.	IA
Клопидогрел (300 мг/сут — нагрузочная доза, 75 мг/сут — поддерживающая доза) рекомендован пациентам, которым не назначаются тикагрелор или прасугрел.	IA
Тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг/сут, поддерживающая доза 90 мг 2 раза в сутки) рекомендован всем пациентам группы риска ишемических осложнений (повышенный уровень тропонина), несмотря на предшествующую стратегию фармакотерапии, в том числе предшествующую терапию клопидогрелом.	IB
Не рекомендованы продолжительные или частые перерывы в приеме ингибиторов P2Y12-рецепторов в течение первых 12 месяцев.	IC

зрения экономии ресурсов здравоохранения в различных странах при оказании помощи при ОКС в сравнении с клопидогрелом (моделировании и экстраполяции результатов исследования PLATO) [13]. Общие затраты на использование ресурсов здравоохранения в группах клопидогрела и тикагрелора были представлены раздельно по ключевым госпитализациям, а также по периодам в 1, 6, 9 и 12 месяцев. Анализ ключевых параметров использования ресурсов здравоохранения показал, что применение

тикагрелора в течение 12 месяцев привело к снижению количества койко-дней (среднее различие на пациента — 0,21, по отделению интенсивной терапии — на 0,037 на пациента, а уже после госпитализаций по поводу ключевых событий — к снижению аортокоронарного шунтирования (на 0,01 на пациента) по сравнению с получавшими клопидогрел [14]. В экономических моделях, выполненных по результатам PLATO в ряде стран Европы и Латинской Америки, при сравнении экономической эффектив-

ности предпочтение отдавалось тикагрелору [15–17]. Дополнительные затраты, связанные с терапией тикагрелором, не превысили в этих исследованиях порог готовности платить, установленные для медицинской технологии в каждой стране.

Однако результаты этих хорошо спланированных и выполненных анализов нельзя полностью перенести на нашу систему здравоохранения. В PLATO инвазивное вмешательство при ОКС было проведено 13 408 больным, а консервативное — 5 216 (т.е. 28% от всей группы в этом исследовании) [18]. Основная проблема экстраполяции результатов заключается в том, что в нашей стране пропорция инвазивных — неинвазивных вмешательств при ОКС иная. Преобладающей же пока российской тактикой ведения больных ОКС без подъема ST является консервативная. По результатам фармакоэпидемиологического исследования, более 78% больных, поступающих с этим диагнозом в лечебные учреждения, лечатся консервативно [19]. Кроме того, все дезагреганты имеют нежелательные побочные реакции (НПР), наиболее частыми и опасными из которых считаются кровотечения [20]. Обращает на себя внимание, что частота кровотечений в исследовании PLATO была различной в зависимости от рассматриваемой группы — с оперативным вмешательством или без такового. В первом случае величина тяжелых кровотечений между группами не различалась, во втором она была достоверно выше в группе тикагрелора [21]. Собственно, поэтому клинико-экономический анализ, основанный на моделировании процессов по сценарию PLATO применительно к нашей действительности, учитывающий НПР (частоту, тяжесть, диагностику, медикаментозное лечение, длительность пребывания в стационаре и пр.), представляется важным для принятия решения о целесообразности использования той или иной медицинской технологии.

Целью исследования был клинико-экономический сравнительный анализ консервативной тактики ведения больных с ОКС с использованием клопидогрела или тикагрелора на основании данных об эффективности и переносимости этих препаратов в исследовании PLATO [22]. Это исследование в части, относящейся к консервативной тактике ведения больных, практически полностью соответствует тактике ведения больных с ОКС в отечественных условиях.

При расчётах использован анализ эффективности затрат (cost effectiveness analysis — CEA) с расчётом коэффициента «затраты-эффективность» (cost-effectiveness ratio — CER) [23]. Формула: $CER =$

DC/Ef , где DC — прямые затраты, делённые на эффективность (Ef). Данные по затратам и эффективности были получены в результате применения метода моделирования по Маркову. Под эффективностью понимали количество летальных исходов в течение 12 месяцев после эпизода ОКС [24].

В исследование PLATO были включены 18 624 пациента, у 13 408 (72%) из них при поступлении в стационар планировали оперативное лечение на сосудах. У остальных 5 216 пациентов осуществлена консервативная тактика лечения (2 615 получали клопидогрел, остальные 2 601 — тикагрелор).

В расчёт прямых затрат были включены:

- стоимость дезагрегантной терапии;
- стоимость лекарственной терапии основного заболевания (ИБС);
- стоимость терапии осложнений ИБС: повторный ОИМ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК);
- стоимость терапии НПР при применении дезагрегантов (кровотечения);
- стоимость госпитализаций, амбулаторных визитов, оказания скорой помощи.

Затраты на лекарственные препараты оценены на основании средневзвешенных цен [25], затраты на госпитализацию, амбулаторные визиты и оказание скорой помощи — на основании Программы Государственных гарантий [26].

Группы больных, выбранные для анализа из исследования PLATO, не различались по основным характеристикам, что позволило провести адекватный анализ (табл. 3).

Фармакоэкономическая модель анализа решений была построена таким образом, что в каждой из ветвей модели проанализированы затраты и эффективность в группе из 100 пациентов. Модель начинали с выбора дезагреганта. Средствами терапии были: клопидогрел — 300 мг нагрузочная доза однократно внутрь, затем по 75 мг/сут + ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут внутрь в течение 12 месяцев, либо тикагрелор — нагрузочная доза 180 мг/сут однократно внутрь, затем по 90 мг 2 раза в сутки + ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут внутрь максимально в течение 12 месяцев. Фармакотерапию в цикле Маркова продолжали либо до 12 месяцев, либо до момента наступления НПР (кровотечения) или летального исхода. В случае кровотечения считалось, что дезагреганты отменяются, в случае смерти — цикл обрывается (рис. 1). Конечным состоянием цикла Маркова считали летальный исход. Длительность одного цикла — 60 дней, горизонт моделирования — 360 дней в соответствии с име-

Таблица 3

Базовые характеристики пациентов, включенных в анализ

Характеристика	Клопидогрел (n = 2615)	Тикагрелор (n = 2601)	Достоверность различий
Возраст, лет (min-max)	65 (57–73)	66 (57–73)	Не достоверны
Женщины, n (%)	945 (36,1)	961 (36,9)	Не достоверны
Мужчины, n (%)	1672 (63,9)	1640 (63,1)	
Масса тела, кг (min-max)	78 (69–88)	78 (69–88)	Не достоверны
Курение, %	25,8	25,5	Не достоверны
Гипертензия, %	72,4	71,8	Не достоверны
Дислипидемия, %	45,5	47	Не достоверны
Сахарный диабет 2 типа, %	28,9	30,6	Не достоверны

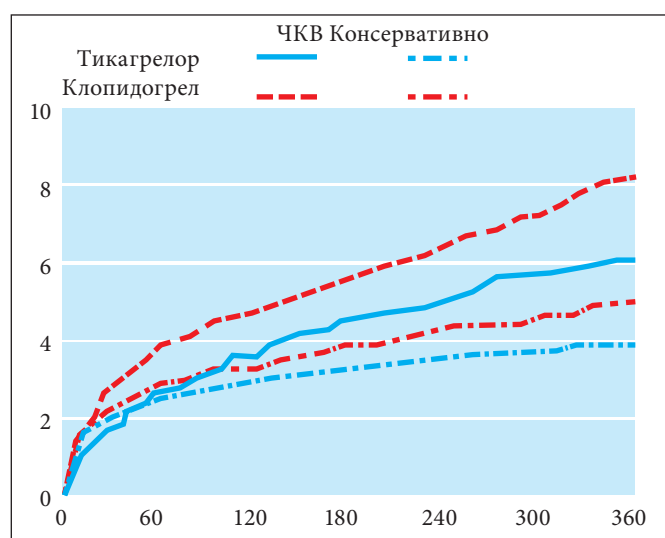


Рис. 1. Показатели общей смертности (по оси ординат в %) в исследовании PLATO в зависимости от времени (в днях наблюдения по оси абсцисс)

ющимися клиническими результатами (рис. 2–3).

Динамика количества пациентов по состояниям в цикле Маркова приведена в табл. 4, основанной на данных исследования PLATO.

В результате моделирования установлено, что по окончании всех Марковских циклов не было достоверной разницы в числе летальных исходов (OR 1,37 [0,46–4,03]), ОИМ (OR 1,07 [0,08–14,39]), ОНМК (OR 0,84 [0,01–143,0]) и гастроинтестинальных кровотечений (OR 0,85 [0,39–1,88]) между группами клопидогрела и тикагрелора. В качестве стоимости клопидогрела рассмотрена средневзвешенная цена Плавикса (Санофи Винтроп Индустрия, Франция), для тикагрелора — Брилинты (АстраЗенека, Великобритания),

для ацетилсалициловой кислоты — генерических препаратов (табл. 5) [25].

Стоимость месяца амбулаторного лечения, рассчитанная нами, включавшая в себя стоимость лекарственных препаратов и одно посещение врача в поликлинике, составила 1 221,0 руб./больной [27] (табл. 6). Стоимость 1 дня лекарственной терапии ИБС в амбулаторных условиях в соответствии с действующим стандартом оказания медицинской помощи, за исключением дезагрегантной терапии, составляет 33,43 руб. Стоимость одного амбулаторного посещения в соответствии с программой государственных гарантий составляет 218,10 руб. [26].

Частота и стоимость осложнений ИБС и дезагрегантной терапии приведены в табл. 7 и рис. 4. Исходя из частоты событий, стоимость ОИМ на применении клопидогрела на 100 больных ОКС будет меньше, чем

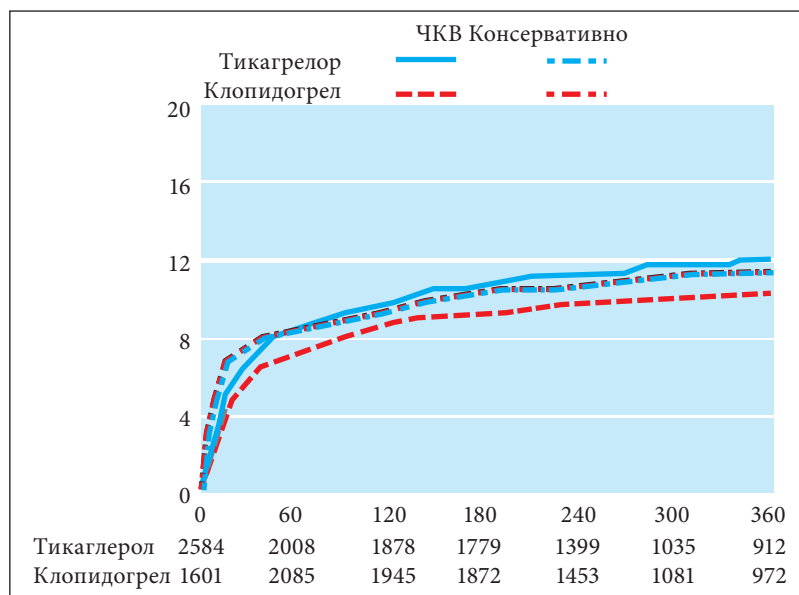


Рис. 2. Показатели частоты больших кровотечений (по оси ординат в %) в исследовании PLATO в зависимости от времени (в днях наблюдения по оси абсцисс)

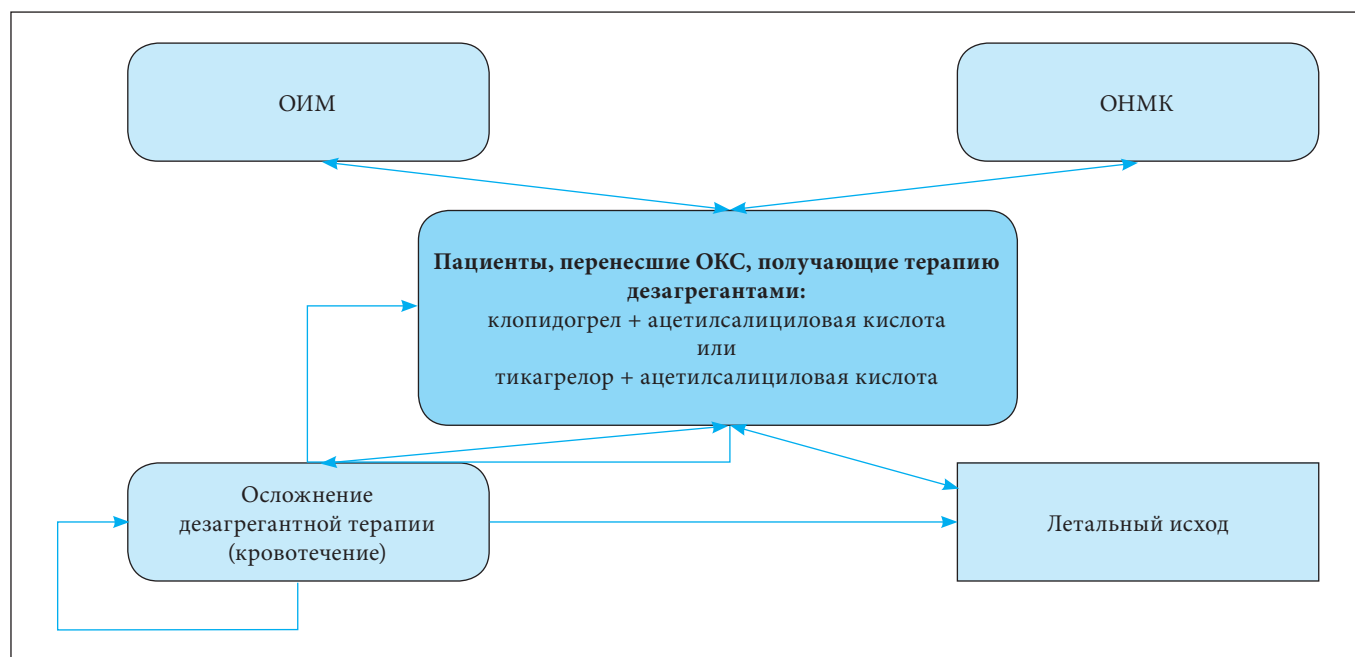


Рис. 3. Схематическое представление последовательностей переходов в цикле Маркова

Таблица 4

Динамика количества пациентов в цикле Маркова

Дни Марков-ского цикла	Клопидогрел					Тикагрелор				
	Больные	Смерть	НПР	ОИМ	ОНМК	Больные	Смерть	НПР	ОИМ	ОНМК
0	100,0	0,00	0,00	0,00	0,00	100,0	0,00	0,00	0,00	0,00
60	82,66	5,50	9,95	1,55	0,34	84,36	3,00	10,76	1,46	0,42
120	82,67	5,69	10,08	1,28	0,28	81,96	3,49	12,97	1,23	0,35
180	80,94	5,96	11,54	1,28	0,28	80,43	4,04	14,06	1,13	0,34
240	79,25	6,78	12,46	1,23	0,28	78,10	5,30	15,14	1,12	0,34
300	78,17	7,49	12,85	1,22	0,27	77,11	5,75	15,67	1,14	0,33
360	75,84	8,29	14,40	1,20	0,27	75,97	6,19	16,40	1,12	0,32

Таблица 5

Стоимость дезагрегантной терапии

Препарат, упаковка	Стоимость упаковки (руб.)	Стоимость нагрузочной дозы (руб.)	Стоимость поддерживающей дозы (руб./сут)	Общая стоимость на 12 мес. (руб./больной)
Клопидогрел (Плавикс), тб 75 мг № 28	2851,0	367,71*	93,57*	34 427,19*
Тикагрелор (Брилинта), тб 90 мг № 56	2574,0	103,46*	103,46*	37 762,90*
Ацетилсалициловая кислота 50 мг № 30	32,83	–	–	–

Примечание. * — вместе с ацетилсалициловой кислотой 75 мг/сут.

тикагрелора, а ОНМК — наоборот [28]. Частота осложнений ИБС была признана равновероятной, независимо от времени, прошедшего после ОКС.

При анализе частоты кровотечений в исследовании PLATO мы не учитывали кровотечения, привед-

шие к летальному исходу, и внутричерепные кровотечения, т.к. эти состояния соответствуют развитию геморрагического инсульта, и затраты на их терапию относятся к затратам на лечение ОНМК. При расчете стоимости лечения кровотечений было сделано сле-

Таблица 6

Исходные параметры для амбулаторного лечения ИБС

Средства терапии	Частота назначения	Курсовая доза из расчета длительности лечения — 180 дней	Производитель	Форма выпуска	Стоимость, руб.
Нитроглицерин	1	0,18 г	ООО «Озон»	0,5 мг, 40 шт.	29,16
Изосорбид мононитрат	0,5	11,25 г	ПРУП «Минскинтеркапс»	50 мг, 30 шт.	128,00
Верапамил	0,2	72,0 г	ЗАО «Фармацевтическое предприятие «Оболенское»	40 мг, 30 шт.	41,04
Дилтиазем	0,2	18,0 г	Ланнахер	90мг, 20 шт.	73,25
Амлодипин	0,3	0,9 г	Хемофарм А.Д.	10 мг, 20 шт.	115,89
Нифедипин	0,3	72,0 г	КРКА	40 мг, 20 шт.	117,42

Таблица 7

Частота и стоимость терапии осложнений в группах сравнения

Осложнение ИБС	Клопидогрел, % [22]	Тикагрелор, % [22]	Стоимость, руб. [28]
ОИМ	1,7	2,1	230 613,18
ОНМК	7,8	7,2	275 218,65
Осложнение дезагрегантной терапии: гастроинтестинальное кровотечение	14,4	16,4	54 855,56–55 291,13

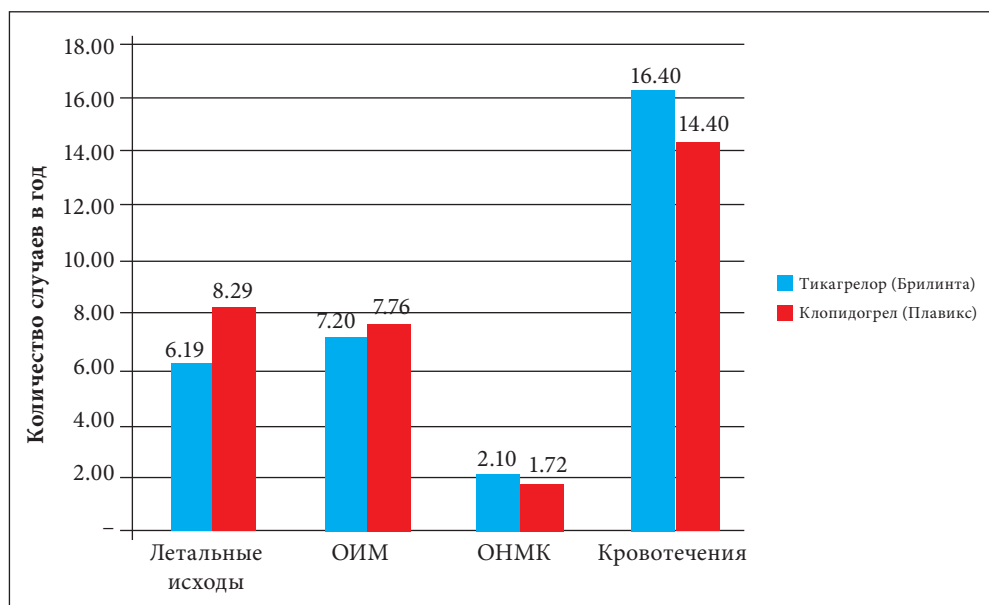


Рис. 4. Частота осложнений в исследовании PLATO (в год на 100 больных)

дующее допущение: все кровотечения, ставшие осложнениями дезагрегантной терапии, были отнесены к гастроинтестинальным, поскольку именно они являются наиболее частым осложнением при приеме дезагрегантов [29].

Стоимость терапии гастроинтестинальных кровотечений складывалась из:

- стоимости оказания скорой медицинской помощи в соответствии со стандартом медицинской помощи больным желудочно-кишечным кровотечением неуточнённым [30] (табл. 8);
- стоимости госпитализации из расчёта средней длительности — 12 дней [31];
- стоимости лекарственных препаратов (табл. 9) и компонентов крови (эритроцитарная масса, свежемороженая плазма, тромбоцитарная масса) с учётом частоты назначения в исследовании PLATO для разных групп больных [13];
- стоимости наблюдения за гемотрансфузией [32];
- расходов на эзомепразол — единственный ингибитор протонной помпы, имеющий в России показания в виде желудочно-кишечных кровотечений, назначаемый согласно Международным рекомендациям по профилактике и лечению гастроинтестинальных кровотечений [33].

Таблица 8

Стоимость лекарственных препаратов при оказании скорой медицинской помощи при гастроинтестинальном кровотечении [30]

Лекарственные препараты	Частота назначения	Доза	Форма выпуска	Цена, руб.	Стоимость с учётом частоты назначения, руб.
Натрия хлорид	1,0	400 мл	Р-р 0,9%, 400 мл, № 15	457,93	30,53
Декстроза	0,3	800 мл	Р-р 10%, 400 мл, № 1	22,81	13,69
Гидроксиэтилкрахмал	0,7	400 мл	Р-р 10%, 500 мл, № 1	538,70	377,09
Эпсилонаминокапроновая кислота	1,0	5000 мг	Р-р 50 мг/мл, 100 мл	47,74	47,74
Допамин	0,25	10 мг	Р-р 5 мг/мл, 5 мл, № 10	155,93	7,80
Норэпинефрин	0,25	4 мг	Концентрат 2 мг/мл, 4 мл, № 10	1157,86	28,95
Эпинефрин	0,25	0,25 мг	Р-р 1 мг/мл, 1 мл, № 5	47,01	2,35
Добутамин	0,25	250 мг	Р-р 250 мг/50 мл, 50 мл, № 1	146,64	36,66
ИТОГО:					544,80

Таблица 9

Стоимость купирования гастроинтестинального кровотечения

Компоненты экономического анализа	Упаковка	Стоимость (руб.)	Дозировка на 1 случай кровотечения	Частота назначения в группе клопидогрела, %	Частота назначения в группе тикагрелора, %
Эритроцитарная масса	450 мл	6345,0 [34]	3 x 450 мл	45,5	46,0
Свежезамороженная плазма	500 мл	5000,0 [35]	5 x 500 мл	7,1	7,9
Тромбоцитарная масса	1	10 800,0 [35]	1	13,2	14,5
Вызов скорой помощи, руб./пациент				1710,1	
Оказание скорой помощи, руб./пациент				2254,9	
Стационарное лечение 1 случая, руб.				23 692,0	
Препараты при кровотечении, руб.				544,8	
Расходы на процедуру, руб./больной				4496,45	
Эзомерпазол (Нексиум) внутривенно 80 мг однократно, затем по 8 мг/ч в течение 72 часов (656 мг — 9350 руб.), затем по 40 мг/сут внутрь в течение 4 недель (1120 мг — 3200 руб.) — всего 1776 мг				12 550	
Стоимость купирования кровотечения, руб.				54 855,56	55 291,13

При расчётах стоимости терапии кровотечения учитывали стоимость процедуры переливания компонентов крови. Стоимость организации гемотрансфузии (врачебный осмотр, определение группы крови, резус-фактора и проведения пробы на совместимость, наблюдение после гемотрансфузии и др.) без учёта стоимости кровезаменителя (-ей) составляет 4496,45 руб. на 1 процедуру [32]. Стоимость купирования кровотечения в группе клопидогрела была несколько меньше, чем в группе тикагрелора (табл. 9), к тому же частота этих кровотечений при применении клопидогре-

ла меньше, что в совокупности характеризуется меньшими затратами на лечение НПР в группе Плавикса.

Суммарные прямые затраты при использовании рассматриваемых дезагрегантов для лечения ОКС в расчёте на одного пациента (горизонт моделирования — 360 дней) включали в себя:

- стоимость дезагрегантной терапии;
- стоимость лекарственной терапии основного заболевания (ИБС);
- стоимость терапии осложнений ИБС (повторный ОИМ, ОНМК);

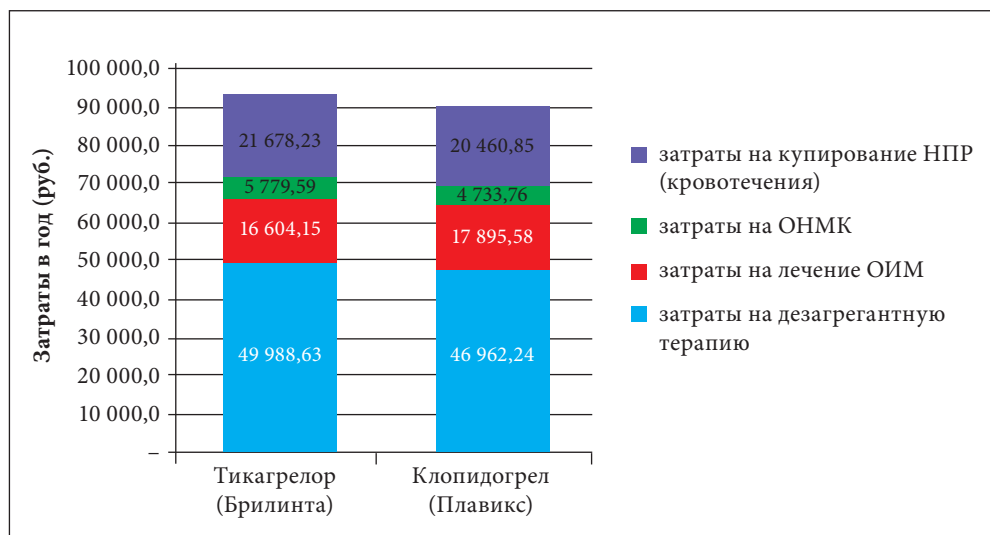


Рис. 5. Структура затрат при лечении ОКС (консервативная тактика) в расчёте на одного пациента

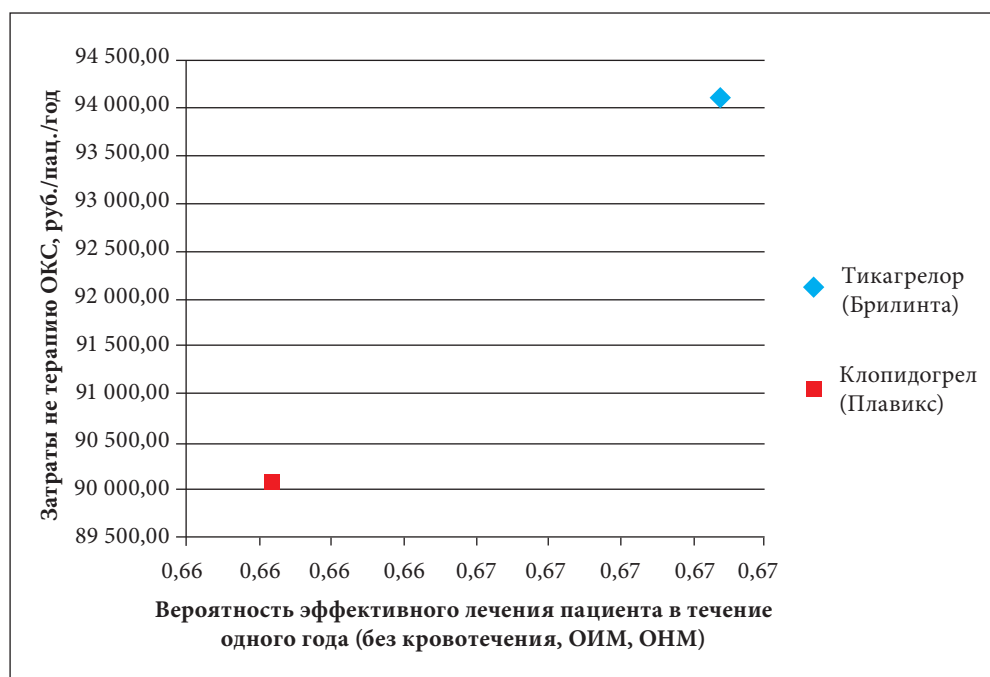


Рис. 6. Соотношение затрат и показателя эффективности при применении клопидогрела и тикагрелора у больных с ОКС, которым показана консервативная тактика ведения

- стоимость терапии НПП при применении дезагрегантов (кровотечения) с учётом их частоты (рис. 5).

Суммарные прямые затраты на одного пациента после 12 месяцев лечения при использовании клопидогрела составили 90 052,43 руб., что сопоставимо с общей стоимостью применения тикагрелора — 94 050,61 руб. При одинаковой эффективности (лечение в течение года без смертельного исхода, ОИМ, инсульта или НПП в виде гастроинтестинального кровотечения) клопидогрел имеет несколько лучший

параметр стоимость — эффективность у больных с ОКС, которым не показано оперативное вмешательство (табл. 10, рис. 6).

Для определения наиболее предпочтительной стратегии терапии был проведен анализ эффективности затрат. В качестве показателя эффективности использовали количество пациентов (из 100), которым был проведен курс дезагрегантной терапии в течение года (6 циклов) и у которых за это время не наблюдалось кровотечений, ОНМК и ОИМ.

Как видно из табл. 10, стоимость лечения одного пациента в течение года без осложнений (кровотечения, ОИМ, ОНМК) при использовании тикагрелора выше по сравнению с клопидогрелом (141 068,86 руб./пациент/год и 135 702,87 руб./пациент/год), что может свидетельствовать о несколько большей экономической целесообразности применения клопидогрела у больных, подлежащих консервативной тактике ведения в российских условиях.

Вместе с тем, учитывая нижеприведённые ограничения нашего анализа, более

корректным будет следующее заключение.

Результаты зарубежных фармакоэкономических исследований, выполненных на основании исследования PLATO и показавших экономию ресурсов здравоохранения в случае применения тикагрелора по сравнению с клопидогрелом, не могут использоваться в российских условиях для принятия решения о выборе дезагреганта при консервативной технологии ведения ОКС. Основанием для такого вывода является разница в клинических результатах, в том числе НПП дезагрегантной терапии,

Таблица 10

Результаты анализа эффективности затрат

Группа	Прямые затраты на 100 пациентов в год, руб.	Пациенты без кровотечений, ОНМК, ОИМ (в год)	Показатель «затраты-эффективность», руб.	Различия в показателе «затраты-эффективность», руб.
Клопидогрел	9 005 243	66	135 702,87	–
Тикагрелор	9 405 061	67	141 068,86	+ 5 366

между группами больных, подвергшихся оперативному вмешательству или консервативной фармако-терапии. В связи с преобладанием консервативной медицинской технологии лечения ОКС в России, адаптация клинических и пересчёт экономических последствий по исследованию PLATO исключительно важен для принятия решения о выборе дезагрегантной терапии.

Моделирование результатов PLATO в отечественных условиях показало тенденцию к меньшему количеству смертельных исходов и инсультов при консервативном лечении больных ОКС тикагрелором по сравнению с клопидогрелом. Вместе с тем она недостоверна и не приводит к лучшим фармакоэкономическим результатам, прежде всего потому что возрастает частота гастроинтестинальных кровотечений, требующих фармакологической и иной коррекции, что увеличивает затраты.

В наших условиях при отсутствии противопоказаний при консервативной тактике ведения ОКС стратегия с применением клопидогрела является целесообразной с клинико-экономической точки зрения:

- при использовании клопидогрела снижение абсолютного риска гастроинтестинальных кровотечений по сравнению с тикагрелором составляет 12%;
- прямые затраты при использовании клопидогрела у одного пациента с ОКС в течение года сопоставимы с таковыми при использовании тикагрелора;

- анализ эффективности затрат показал некоторые преимущества применения клопидогрела перед тикагрелором при лечении в течение 12 месяцев после ОКС при отсутствии ОИМ, ОНМК и гастроинтестинального кровотечения.

Ограничения исследования

Клинико-экономический анализ выполнен на основании одного рандомизированного мультицентрового контролируемого исследования, в той его части, которая характеризует консервативную тактику ведения больных ОКС.

Расчёт стоимости терапии кровотечений сделан на основании:

- а) допущения, что все кровотечения, за исключением летальных и геморрагического инсульта, являются гастроинтестинальными;
- б) в качестве ингибитора протонной помпы был выбран эзомепразол, поскольку только он из зарегистрированных в нашей стране препаратов этого класса имеет соответствующие показания.

Устойчивость модели с помощью анализа чувствительности не проверялась.

Поскольку фактически проводился анализ совместного применения клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты, возможна экстраполяция результатов, полученных в данной экспертизе, на комбинированный препарат Коплавикс (клопидогрел + ацетилсалициловая кислота), имеющий одинаковые ценовые характеристики с Плавиксом.

Литература

1. Заболеваемость населения России в 2010 году. Статистические материалы // Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Департамент развития медицинской помощи и курортного дела. ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Росздрав. Часть 3.— 152с. <http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/stat/118> по состоянию на 16 июля 2012.
2. Бочкарев И. Н., Аксенова М. Б., Хлевчук Т. В. Острый коронарный синдром и его лечение. 2-е изд., испр. и доп. М.: Практическая медицина, 2009. 172 с.
3. Лечение острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Рекомендации ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006. Т. 8, № 5. С. 32.
4. Hamm C. W., Bassand J. P., Agewall S. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur Heart J. 2011. Vol. 32, № 23. P. 2999–3054.
5. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. ESC guidelines on management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation // Rev. Esp. Cardiol. 2009. Vol. 62, № 3. P. 293, e1–47.
6. Roffi M., Eberli F. R. Diabetes and acute coronary syndromes // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009. Vol. 23, № 3. P. 305–316.
7. Armstrong P. C., Peter K. GPIIb/IIIa inhibitors: from bench to bedside and back to bench again // Thromb. Haemost. 2012. Vol. 107, № 5. P. 808–814.
8. Jones L., Griffin S., Palmer S. et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of clopidogrel and modified-release dipyridamole in the secondary prevention of occlusive vascular events: a systematic review and economic evaluation // Health Technol. Assess. 2004. Vol. 8, № 38. P. 1–196.
9. Дронова Е. П., Лопатин Ю. М. Клинико-экономический анализ оригинальной и генерической форм клопидогрела при ишемической болезни сердца после различных эндоваскулярных вмешательств // Качественная клиническая практика. 2010. № 1. С. 61–67.
10. Johnston S. S., Bell K., Gdovin J. et al. Coronary artery bypass graft surgery in acute coronary syndrome: incidence, cost impact, and acute clopidogrel interruption // Hosp. Pract. (Minneapolis). 2012. Vol. 40, № 1. P. 15–23.
11. Coleman C. I., Straznitskas A. D., Sobieraj D. M. et al. Cost-effectiveness of clopidogrel plus aspirin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation in whom warfarin is unsuitable // Am. J. Cardiol. 2012. Vol. 109, № 7. P. 1020–1025.
12. Greenhalgh J., Bagust A., Boland A. et al. Clopidogrel and modified-release dipyridamole for the prevention of occlusive vascular events (review of Technology Appraisal No. 90): a systematic review and economic analysis // Health Technol. Assess. 2011. Vol. 15, № 31. P. 1–178.
13. James S., Akerblom A., Cannon C. P. et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: rationale, design, and baseline characteristics of the PLATO inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial // Am. Heart J. 2009. № 157. P. 599–605.
14. Nikolic E., Janzon M., Hauch O. et al. Cost-effectiveness of treating acute coronary syndrome patients with ticagrelor for 12 months: results from the PLATO study // Eur. Heart J. 2012 Jun 19. [Epub ahead of print] <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2012/06/19/eurheartj.ehs149.full.pdf+html>.
15. Thurston S., Heeg B., Hofste C. Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndrome (ACS): a dutch analysis based on PLATO trial // Value in Health. 2011. Vol. 14, № 7. A380, PCV87.
16. Maciosh T., Niewada M., Perkowski P. et al. Long-term cost-effectiveness analysis of ticagrelor in patients with acute coronary syndrome from a polish healthcare perspective // Value in Health. 2011. Vol. 14, № 7. A377, PCV72.
17. Garsia-Castillo A., De-los-Rios M., Polanco A. C. et al. Long-term cost-effectiveness analysis of ticagrelor in patients with acute coronary syndrome (ACS) from a mexican public and private healthcare perspective based on data from PLATO trial // Value in Health. 2011. Vol. 14, № 7. A379, PCV86.
18. Held C. Lessons from platelet inhibition and patient outcomes // Curr. Opin. Cardiol. 2012. Vol. 27, № 4. P. 355–360.
19. Эрлих А. Д., Грацианский Н. А. Регистр РЕКОРД. Лечение больных с острыми коронарными синдромами в стационарах, имеющих и не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур // Кардиология. 2010. № 7. С. 8–14.
20. Eikelboom J. W., Hirsh J., Spencer F. A. et al. Antiplatelet drugs: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. 2012. № 141 (2 Suppl.). 89S–119S.
21. Richard C., Becker R. C., Bassand J.-P., Andrzej Budaj A. et al. Bleeding complications with the P2Y₁₂ receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATO inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial // European Heart Journal. 2011. № 32. P. 2933–2944.
22. James S. K., Roe M. T., Cannon C. P. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATO inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial // BMJ. 2011. № 342. d3527.
23. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений. Ред. В. Б. Герасимов, А. Л. Хохлов, О. И. Карпов. М.: Медицина, 2005. 352с.
24. Wallentin L., Becker R. C., Budaj A. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 36, № 11. P. 1045–1057.
25. www.medlux.ru по состоянию на 29 июня 2012 г.
26. О программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2012 г. Постановление Правительства РФ от 21 октября 2011 г., № 856.
27. Стандарт медицинской помощи больным стенокардией: приказ № 229 Министерства Здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 02.11.2004.

28. Колбин А. С., Татарский Б. А., Бисерова И. Н., Белоусов Д. Ю. и др. Социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в Российской Федерации // Клиническая фармакология и терапия. 2010. Т. 19, № 4. С. 17–22.
29. Varenhorst C., James S. Which antiplatelet agent for whom? Which patient populations benefit most from novel antiplatelet agents (ticagrelor, prasugrel)? // Curr. Cardiol. Rep. 2012. Т. 14, № 4. Р. 486–492.
30. Стандарт медицинской помощи больным с желудочно-кишечным кровотечением неуточненным. Приказ № 647 Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 05.09.2006.
31. Генеральное тарифное соглашение ОМС на 2012 г. Приложение 4. http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338.
32. Жибурт Е. Б., Белоусов Д. Ю., Шестаков Е. А., Белоусов Ю. Б. Фармакоэкономический анализ применения Гемопюра в условиях плановых ортопедических операций // Качественная клиническая практика. 2012. № 1. С. 44–55.
33. Barkun A. N., Bardou M., Kuipers E. J. et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding // Ann. Intern. Med. 2010. Vol. 152, № 2. Р. 101–113.
34. Белоусов Ю. Б., Омеляновский В. В., Белоусов Д. Ю. Четыре стратегии лечения анемий у онкологических больных в России // Качественная клиническая практика. 2008. № 2. С. 71–78.
35. <http://www.medorginfo.ru/clinic/opk/haemtrans?page=2> (дата обращения 12.02.2012)