

Сравнительный клинико-экономический анализ применения тромболитиков Фортелизин® и Актилизе® у пациентов с острым инфарктом миокарда

Зырянов С. К.¹, Белоусов Ю. Б.¹, Белоусов Д. Ю.²

1 — Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, г. Москва

2 — Центр фармакоэкономических исследований, г. Москва

Актуальность проблемы

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является лидирующей причиной смертности. ОИМ вызывается разрывом и изъязвлением атеросклеротической бляшки, которые приводят к окклюзирующему коронарному тромбозу. Восстановление антероградного кровотока в инфаркт-связанной артерии (ИСА) сохраняет миокард и уменьшает летальность [24].

При инфаркте миокарда (ИМ) с подъёмом сегмента ST (ИМпST) необходимо как можно быстрее, полноценно и стойко восстановить проходимость коронарной артерии — реперфузии. В клинической практике реперфузия может быть достигнута посредством первичной ангиопластики или назначением

тромболитической терапии (ТЛТ). Первичная ангиопластика не только восстанавливает антероградный кровоток, но и устраняет стеноз в ИСА. Успешная ангиопластика гемодинамически значимого стеноза также уменьшает риск появления возвратной ишемии и повторного инфаркта миокарда. ТЛТ является относительно доступным и недорогим медикаментозным способом устранения стойкой окклюзии ИСА.

Однако, несмотря на существующие методы лечения, заболеваемость и смертность от ОИМ за последние годы увеличилась (табл. 1 и 2) [8].

Несмотря на организационно-лечебные мероприятия, проводимые в ряде регионов России, направленные на улучшение оказания неотложной помощи

Таблица 1

Общая заболеваемость взрослых, выписанных из стационаров, проведённых койко-дней (в возрасте 18 лет и старше) с ОИМ и повторным ИМ [8]

Показатели	Года						
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010*
Острый инфаркт миокарда абс. числа	166 803	163 301	162 581	161 789	161 257	162 535*	155 334*
Острый инфаркт миокарда на 100 тыс. населения	147,2	143,4	141,6	140,2	139,5	140,2*	134,0*
Повторный инфаркт миокарда абс. числа	НД	НД	НД	НД	НД	24 591*	29 707*
Повторный инфаркт миокарда на 100 тыс. населения	НД	НД	НД	НД	НД	21,2*	25,6*
Число выписанных из стационаров	НД	212 081	211 132	214 111	212 038	214 778	НД
Число койко-дней в стационаре	НД	4 236 324	4 140 198	4 078 516	3 978 186	3 908 054	НД

Примечание. НД — нет данных; * — по данным статистических материалов «Заболеваемость населения России в 2010 году». Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации Департамент развития медицинской помощи и курортного дела ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Росздрава. Москва, 2011 г.

Таблица 2

Число умерших в стационарах взрослых больных от инфаркта миокарда [8]

Года	2005	2006	2007	2008	2009
Количество смертей	38 481	38 629	40 330	40 355	41 459

больным с ИМ, которые привели к снижению смертности, в частности, в г. Москве [4] и по России в целом, эта проблема всё ещё далека от своего практического решения. Если сравнивать показатели смертности в связи с ОИМ по месту проживания больных, то колебания очень велики, как среди городского населения (умирает до 36 % больных), так и среди сельского населения — умирает до 52 % (табл. 3) [1].

Таблица 3

Доля умерших среди больных с ОИМ в зависимости от типа поселений [1]

Территория	Больные инфарктом миокарда, %	
	Город	Село
Республика Татарстан	24,8	52,2
Челябинская область	35,7	25,6

Согласно данным статистики скорую медицинскую помощь (СМП) кардиологическим больным осуществляют специализированные кардиологические бригады, имеющие в своём составе, как врачей-кардиологов, так и фельдшеров, подготовленных по оказанию экстренной кардиологической помощи, в единичных случаях только фельдшерские бригады. Основным показателем доступности и эффективности деятельности бригад СМП являются сроки доставки больных ОИМ в специализированные кардиологические или другие стационары после начала болевого приступа. Однако в первые 3 часа от начала болевого приступа больные доставляются редко; в течение 4–6 часов — основной части пациентов ещё не начата необходимая терапия; более того, большинство больных не поступают в стационар и в течение суток (табл. 4). Сельские больные доставляются СМП в стационарные отделения больниц, так же как и горожане — в течение нескольких часов, больше по-

ловины в течение суток. Однако даже та небольшая часть доставленных в стационар больных в течение первых 3-х часов свидетельствует о запаздывании специализированной кардиологической помощи при остром коронарном синдроме (ОКС) [1].

Как показывают опросы кардиологов, сроки доставки больных в российских условиях (особенно на селе) достаточно велики — около трети больных доставляются в стационар позже 8 часов от начала болевого приступа, до 40 % (на селе 21,4 %) — в течение 1 часа, таким образом, экстренная помощь больным с ОИМ в значительной степени запаздывает. При этом лишь 31 % врачей (на селе 20 %) указали, что больным с острым коронарным синдромом (ОКС) бригада СМП всегда осуществляет ТЛТ. При этом 22 % врачей-кардиологов (15,6 % врачей в областных центрах, 25,2 % в городах, 46,7 % на селе, 35,1 % — среди кардиологов, работающих в поликлиниках, 19,4 % в кардиологических и 42,9 % в терапевтических стационарах) не обучены проведению этих методов. Это является большой проблемой, т. к. врач в экстренных случаях должен не только владеть своевременными методами ТЛТ, но и иметь возможность применить эти знания. До 40 % врачей СМП отмечают, что бригады нерегулярно обеспечиваются необходимыми препаратами. В областных центрах на это указывают 34,4 % врачей, в городах 38,6 %, на селе 33,3 %, но там и больше доля врачей, не владеющих этим методом [1].

Так же одной из причин высокой смертности от ОИМ в РФ является минимальное количество операций первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), проводимых в первые 2 часа от обращения больного за медицинской помощью, и незначительное количество случаев ТЛТ на догоспитальном и раннем госпитальном этапе. Как показывают результаты опроса организаторов

Таблица 4

Распределение больных по срокам доставки в стационар от начала болевого приступа (%) [1]

Сроки доставки	Саратовская обл.	Челябинская обл.	Омская обл.	Клинский р-н МО
в первые 3 часа	—	—	—	34,9
4–6 часов	30,1	60,2	57,9	23,3
в течение суток	59,5	83,4	62,9	97,2

здравоохранения и медицинских статистиков областных и муниципальных уровней здравоохранения, ТЛТ не стала массовым явлением, она применяется в 6—17 % случаев, в основном у городского населения. Среди сельского населения этот вид терапии используется в единичных случаях. Также чрезвычайно редким было проведение эндоваскулярных вмешательств, фактически в исследуемых территориях зарегистрированы единичные случаи (табл. 5) [1].

За последние годы произошло значительное увеличение как числа операций коронарного шунтирования (табл. 6), так и ангиопластики коронарных артерий (табл. 7) [8].

При проведении опроса около 60 % врачей кардиологов указали, что они самостоятельно могут установить необходимость ТЛТ (лидируют кардиологи стационаров и СМП — до 80 % и более), менее трети — необходимость проведения реваскуляризации сосудов (около 30 % — в кардиодиспансере, 32,4 % врачей кардиологических отделений и 22,4 %, работающих в поликлинике), только 22,5 % врачей, работающих в разных учреждениях, могут самостоятельно установить необходимость проведения аорто-коронарного шунтирования (табл. 8). Коронарографией и другими методами эндоваскулярных вмешательств владеют единицы опрошенных врачей [1].

Таким образом, вопросы организации экстренной помощи населению при ОИМ требуют оценки ряда аспектов — сроков (и, соответственно, своев-

ременности) доставки больных, оценки оснащения бригад необходимым оборудованием и медикаментами, в том числе тромболитиками.

Проведённый ФГУ ГНИЦ Профилактической медицины Минздравсоцразвития России расчёт потенциального экономического ущерба от ОИМ как с учётом затрат системы здравоохранения, так и не прямых потерь в экономике (потери ВВП в связи со смертью лиц трудоспособного возраста, потери ВВП в связи с временной нетрудоспособностью и выплаты пособий по инвалидности) показал, что прямые затраты системы здравоохранения составили 10,8 млрд руб. (18,6 %), в то время как не прямые потери в экономике — более 47 млрд руб. (81,4 %). Таким образом, суммарный экономический ущерб, обусловленный ИМ, составил 57,8 млрд руб., что составляет 0,2 % всего ВВП, произведённого в России в 2009 году, или финансовый результат труда 130 тыс. человек в течение года. Затраты системы здравоохранения на лечение 1 пациента с ОИМ составили 57 тыс. руб.

Курс, взятый в нашей стране на модернизацию системы здравоохранения, предполагает активное внедрение новых медицинских технологий. Такие технологии должны привести к повышению качества оказываемых лечебных услуг, а также их доступности.

Учитывая чрезвычайно высокие показатели смертности населения РФ от ОИМ и большого экономического бремени, необходимо незамедлительно обеспечивать своевременное выявление и курирова-

Таблица 5

Доля больных с ОИМ, получающих ТЛТ или эндоваскулярные вмешательства (%) [1]

Вмешательство	Саратовская обл. (все население)	Челябинская обл.		Омская обл.		Клинский район МО (все население)
		город	село	город	село	
Тромболитическая терапия	17,1	7,4	1,2	9,6	2,1	5,5
Эндоваскулярные вмешательства	—	0,3	—	—	1,1	—

Таблица 6

Число операций коронарного шунтирования [8]

Год	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Коронарное шунтирование	8 314	9 999	12 029	13 913	17 734	20 836
Умершие после коронарного шунтирования	285	309	375	426	526	631

Таблица 7

Число операций ангиопластики коронарных артерий [8]

Год	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Ангиопластика	9 804	12 218	19 436	26 296	33 813	43 129
Умершие после ангиопластики	55	69	81	165	249	337

Таблица 8

Оценка возможности самостоятельно установить необходимость проведения некоторых медицинских вмешательств (%) [1]

Возможности врачей	Врачи кардиологического стационара	Врачи поликлиники
Тромболитической терапии:		
да, могу	81,8	38,8
могу предположить	18,2	46,9
не могу	—	14,3
Реваскуляции сосудов:		
да, могу	32,4	22,4
могу предположить	61,8	49,0
не могу	5,9	28,6
Аорто-коронарное шунтирование:		
да, могу	28,4	20,4
могу предположить	55,2	44,9
не могу	16,4	34,7

ние этих больных на современном уровне, осуществлять все необходимые объёмы догоспитальной и стационарной помощи, а также вводить в массовую практику применение новых современных средств лечения, таких как тромболитики. Соответственно, это требует фармакоэкономической оценки современных тромболитических препаратов.

Цель настоящего исследования

Целью исследования являлось проведение сравнительного клиничко-экономического анализа применения тромболитиков Фортелизин® и Актилизе® у пациентов с ОИМ в условиях стационара.

Задачи исследования

1. Оценить прямые медицинские затраты (CoI), связанные с оказанием медицинской помощи у пациентов с ОИМ при госпитализации.
2. Сравнить фармакоэкономическую эффективность использования тромболитиков Фортелизин® и Актилизе® при оказании экстренной (до 6 часов) тромболитической терапии ОИМ в условиях стационара с использованием метода «минимизации затрат» (СМА).
3. Изучить эффективность затрат (СЕА) экстренной тромболитической терапии при развитии ОИМ в условиях стационара при использовании тромболитиков Фортелизин® и Актилизе®.
4. Рассчитать количество больных с ОИМ, которых необходимо пролечить сравниваемыми тром-

болитиками, для достижения равноэффективной терапии.

5. Провести анализ чувствительности полученных результатов.

Методология исследования

Фармакоэкономические анализы были проведены в соответствии с применяемым в РФ Отраслевым стандартом «Клиничко-экономические исследования» [3].

1. Анализ «стоимость болезни»: расчёт прямых затрат на терапию острого инфаркта миокарда.

Была рассчитана стоимость терапии больных с ОИМ (CoI — cost-of-illness), которая равна сумме прямых медицинских затрат на лабораторную и инструментальную диагностику, консультацию специалистов, лекарственные препараты и лечение:

$$CoI = \sum_{DC}, \text{ где}$$

DC — *прямые медицинские затраты/Direct Costs.*

Было проведено два анализа.

Первый. Для расчёта CoI мы воспользовались государственными Стандартами оказания медицинской помощи больным с ОИМ [6, 7], на которые экстраполировали цены московских государственных клиник [5] и цены на лекарства из списка ЖНВЛП по региону Москва [2]. Вначале была рассчитана минимальная стоимость 1 мг препарата по МНН из спи-

ска ЖНВЛП, затем частота их назначения умножена на эквивалентную курсовую дозу по Стандартам. При расчёте стоимости Стандартов при госпитальном лечении и скорой медицинской помощи мы использовали минимальные предельные оптовые цены [2]. Препараты, не включённые в список ЖНВЛП на дату анализа (ноября 2011 г.), но присутствующие в Стандартах, пропущались.

Второй. Для расчёта затрат при оказании помощи в рамках программы обязательного медицинского страхования (ОМС — тарифы медико-экономических стандартов/МЭС) мы воспользовались данными генерального тарифного соглашения одного из субъектов Российской Федерации за 2011 г. (Санкт-Петербурга) [22]. При расчёте стоимости лечения инфарктов миокарда учитывались затраты на вызов бригады скорой медицинской помощи (СМП), наблюдение в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и стационар.

2. Анализ «минимизации затрат» рассматриваемых альтернативных стратегий.

Фармакоэкономический анализ «минимизации затрат» (CMA — cost minimization analysis/СМА-анализ) тромболитических препаратов рассчитывали по следующей формуле:

$$CMA = DC_1 - DC_2, \text{ где:}$$

CMA — показатель разницы затрат;

DC_1 — прямые затраты при применении 1-й стратегии;

DC_2 — прямые затраты при применении 2-й стратегии.

Были рассмотрены прямые медицинские затраты (DC — Direct Costs) на тромболитические препараты при оказании скорой и стационарной медицинской помощи больным с ОИМ.

Затраты на курсовую дозу для сравниваемых тромболитических препаратов были взяты из анализа закупок ЛПУ России тромболитиков в 2010 г. [22].

Поскольку на момент проведения фармакоэкономического анализа стоимость препарата Фортелизин® ещё не была ни в перечне ЖНВЛП, ни в оптовых предложениях, не закупались ЛПУ, мы воспользовались референтными ценами производителя без учёта НДС и дистрибьюторских наценок (ноябрь 2011 г.).

3. Анализ «эффективности затрат» рассматриваемых альтернативных стратегий.

Так как у сравниваемых стратегий разные показатели эффективности и затрат был проведён

анализ показателя «эффективности затрат» (cost-effectiveness ratio — CER). Наиболее фармакоэкономически приемлемым считался наименьший показатель CER, который рассчитывался по следующей формуле:

$$CER = DC \div Ef, \text{ где}$$

DC — *прямые медицинские затраты* = CoI (стоимости болезни) + стоимость курсовой дозы тромболитиков;

Ef — *эффективность, выраженная в % достижения восстановления коронарного кровотока.*

4. Анализ NNT рассматриваемых альтернативных стратегий.

Анализ (NNT — Number Needed to Treat) показывает расчётное число больных с ОИМ, которых необходимо пролечить сравниваемыми тромболитиками, для достижения равноэффективной терапии.

5. Экономические показатели.

Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2011 года (условный кросс-курс руб./\$США = ³⁰/₁).

6. Дисконтирование.

Стоимости медицинских услуг, препаратов и результаты были дисконтированы по ставке дисконта 3,5 % в год.

7. Статистическая погрешность.

Статистический анализ включал в себя расчёт неопределённости входных параметров (стандартные ошибки) и диапазоны значений. Значения включали в себя 95 % доверительные интервалы (ДИ) для показателей эффективности тромболитиков, затрат на лечение.

8. Анализ чувствительности.

Был выполнен анализ чувствительности полученных результатов, который рассчитывался как пошаговое изменение цены на тромболитики в сторону увеличения минимальной цены и уменьшения эффективности.

9. Популяция больных.

Мужчины и женщины с ОИМ с подъёмом сегмента ST (ОИМпST) в соответствии с Рекомендациями ВНОК «Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST электрокардиограммы» (2007 г.) и возможностью назначить тромболитическую терапию в сроки не более 6 часов после появления симптомов ОИМ.

10. Рассматриваемые альтернативные стратегии.

Применение препарата Фортелизин® (стафилокиназа), производства ООО «СупраГен» (Россия) в остром периоде инфаркта миокарда в сравнении с Актилизе® (алтеплаза), производства Берингер Ингельхайм (Германия).

11. Побочные эффекты.

В модельном исследовании влияние неблагоприятных лекарственных реакций не учитывалось.

12. Эффективность лечения

Эффективность проведённого лечения оценивалось по критериям ТИМІ — оценка степени восстановления коронарного кровотока по результатам ангиографического исследования: полное восстановление кровотока (ТИМІ 3) и неполное восстановление кровотока (ТИМІ 2).

13. Программное обеспечение.

Все расчёты были произведены в программе MS Excel и являются «прозрачными» для пользователя.

Результаты проведённых анализов

1. Анализ «стоимость болезни»: расчёт прямых затрат на терапию ОИМ.

Как уж было описано в Методологии данного исследования, анализ стоимости догоспитальной и стационарной помощи больным с ОИМ основан на двух анализах:

1) моделировании затрат по Стандартам оказания медицинской помощи [6, 7];

2) расчёт по тарифам ОМС [22].

Как видно из обобщённых результатов расчётов (табл. 9) дисконтированная стоимость инфаркта миокарда составляет от 44 707 рублей (тарифы ОМС) до 97 004 руб. (Стандарты оказания медицинской помощи).

2. Анализ «минимизации затрат» рассматриваемых альтернативных стратегий.

Согласно доступным нам данным за 3 квартала 2010 г. средняя стоимость Актилизе® за 50 мг составила 22 683 руб. [23], референтная стоимость по данным производителя Фортелизина® за 5 мг — 9 900 руб. (табл. 10).

Фармакоэкономический СМА-анализ показал, что наименьшей курсовой стоимостью обладает препарат Фортелизин®, производства ООО «СупраГен», Россия.

3. Анализ «эффективности затрат» рассматриваемых альтернативных стратегий.

3.1. Эффективность сравниваемых стратегий.

Основная сфера применения тромболитической терапии (ТЛТ) — это острый тромбоз коронарных артерий. С момента первых клинических применений тромболитических препаратов при инфаркте миокарда (ИМ) прошло более 40 лет [9]. В 1976 г. Чазов Е. И. и соавт. впервые в мире осуществили успешное введение фибринолизина в коронарную артерию при ОИМ [10]. Решающую роль в развитии

Таблица 9

Стоимость догоспитальной и стационарной помощи больным с ОИМ

Затраты на:	Стоимость, руб.	Учитываемые затраты
<i>По тарифам обязательного медицинского страхования (ОМС) [22]</i>		
СМП	1 768	СМП
ОРИТ	28 292	ОРИТ
Стационар	16 269	Стационар
Итого	46 329	СМП, ОРИТ, стационар
<i>Дисконтирование 3,5 %</i>	44 707,49	
<i>Расчётное (моделирование по Стандартам) [6, 7]</i>		
СМП за первые 30 мин пребывания у пациента	8 978,69	Оказание неотложной медицинской помощи бригадой. Лекарственная терапия
Стационарную медицинскую помощь из расчёта 12 дней	91 544,17	Диагностика. Лечение. Лекарственная терапия
Итого	100 522,86	СМП, стационар, препараты
<i>Дисконтирование 3,5 %</i>	97 004,56	

Примечание. СМП — скорая медицинская помощь; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

Стоимостная характеристика сравниваемых тромболитиков

Характеристика	Актилизе® (алтеплаза) (50 мг)	Фортелизин® (стафилокиназа) (5 мг)
Производитель (страна)	Берингер Ингельхайм (Германия)	ООО «СупраГен» (Россия)
Поколение	Второе	Третье
Цена 1 дозы, руб.	22 683 *	9 900 **
Курсовая доза	100 мг	15 мг
Стоимость курса лечения, руб.	42 366	29 700
Дисконтированная стоимость курса лечения, руб.	43 778	28 660
СМА-анализ, руб.	—	- 15 118
Результат	—	Экономия средств

Примечание. * — по данным аналитической компании DSM Group за 3 квартала 2010 г.;

** — референтная цена производителя без НДС и дистрибьюторских надбавок.

ТЛТ сыграли широкое использование коронарографии, а также морфологические исследования, убедительно продемонстрировавшие, что причиной ОИМ является внутрикоронарный тромбоз, возникающий, как правило, на месте атеросклеротической бляшки с повреждённой поверхностью [11]. Эти работы способствовали проведению двух крупных, ставших классическими, многоцентровых исследований — GISSI-1 и ISIS-2, в которых впервые была доказана эффективность ТЛТ для снижения смертности при ОИМ [12, 13].

В двух исследованиях (TIMI — III и OASIS registry) сравнивалась эффективность консервативной терапии и инвазивного метода лечения, которые показали себя в равной степени эффективными. Исследование TIMI — III стало первым контролируемым исследованием, в котором 1473 больных с ИМпСТ были рандомизированы к ранней инвазивной и ранней консервативной тактике лечения. Доля больных с неблагоприятными исходами (смерть и/или ИМ) за 6 недель составила 7,2% в группе инвазивного и 7,8% в группе консервативного лечения (p=0,69). Отсутствие преимуществ у какого-либо из подходов сохранялось и через год наблюдения (10,8 и 12,2% неблагоприятных исходов соответственно). Таким образом, ранняя инвазивная стратегия не имела явного преимущества перед консервативной при оценке влияния на конечный результат. Однако был зарегистрирован явный симптоматический эффект: больные, рандомизированные к раннему инвазивному лечению, выписывались достоверно раньше [25].

На сегодняшний день критерии начала ТЛТ в клинических рекомендациях предлагается учитывать подъёмы сегмента ST ≥ 1 мм или ≥ 2 мм в от-

ведениях V1-V3 и ≥ 1 мм в других отведениях. При том, что они должны выявляться не менее, чем в 2-х смежных отведениях ЭКГ, а также остро возникшую блокаду левой ножки пучка Гиса [25].

С начала 90-х годов XX века ТЛТ вошла в перечень обязательных мероприятий при лечении больных ИМ, а из многочисленных тромболитиков Европейское общество кардиологов считает целесообразным в лечении ОИМ использовать стрептокиназу, алтеплазу, ретеплазу и тенектеплазу [14].

Алтеплаза (Актилизе®) представляет собой сериновую протеазу, которая синтезируется преимущественно эндотелиальными клетками сосудов. Уникальным свойством препарата является его очень высокая избирательность в отношении связанного с фибрином плазминогена, что обеспечивает его преимущественную активацию на поверхности фибринового тромба. Алтеплаза не обладает антигенными свойствами и не оказывает существенного влияния на гемодинамику; пирогенные и аллергические реакции в ответ на её введение встречаются редко. При внутривенном введении алтеплаза относительно неактивна, быстро распределяется и через 20 мин в плазме сохраняется менее 10% от её первоначального количества [15]. Исследование TIMI продемонстрировало более высокую тромболитическую активность алтеплазы по сравнению со стрептокиназой [16]. Аналогичные результаты представлены и в работе Калининой С. Г. [17]. В остром периоде ОИМ алтеплаза быстрее и чаще вызывает лизис окклюдированного тромба в инфарктсвязанной коронарной артерии [15]. Алтеплаза более эффективна в снижении ранней смертности у больных ИМ, чем стрептокиназа, однако чаще вы-

зывает внутрисердечные кровоизлияния. Тем не менее, в крупном исследовании GUSTO-1 было выявлено незначительное увеличение риска развития этого осложнения в группе пациентов, получавших алтеплазу (0,7 % против 0,6 % при введении стрептокиназы) [18]. Для лечения острого ОИМ алтеплазу обычно назначают в общей дозе 100—150 мг в течение 3 ч, причём первые 6—10 мг препарата вводят в виде болюса в течение 2 мин. *Neuhauss K.* и соавт. (1989 г.) разработали схему «ускоренного» введения алтеплазы: 100 мг в течение 90 мин, причём первые 15 мг препарата вводят в виде болюса, затем начинают инфузию со скоростью 50 мг за 30 мин и 35 мг за оставшиеся 60 мин. Одновременно вводят гепарин 5000 ЕД, болюсом до начала ТЛТ с последующей внутривенной инфузией со скоростью 1000 ЕД./ч в течение 48 ч [19]. Эта методика была успешно апробирована в исследовании GUSTO-I [18]. Было показано, что при таком методе введения препарата 30-дневная смертность на 15 % ниже, чем при лечении стрептокиназой. На 90-й минуте после начала ТЛТ инфарктсвязанная коронарная артерия была проходимой у 81 % больных, леченных алтеплазой, и лишь у 57 % больных, получавших стрептокиназу, причём полная реканализация наблюдалась в 54 и 31 % случаев соответственно. Учитывая, что при обычной схеме введения алтеплазы частота восстановления кровотока в инфарктсвязанной коронарной артерии составляет в среднем 70 %, результаты исследования GUSTO-I можно рассматривать как доказательства большей эффективности ускоренной схемы введения препарата.

Другая схема введения алтеплазы (два болюса по 50 мг с интервалом 30 мин) в остром периоде ОИМ предложена *Purvis J.* и соавт. (1994 г.) [20]. При этом 90-минутная проходимость инфарктсвязанной коронарной артерии отмечалась у 93 % больных, причём полная проходимость регистрировалась в 88 % случаев.

Результаты многоцентрового исследования алтеплазы в ТЛТ острого ОИМ показали, что её применение приводило к более благоприятному течению заболевания по сравнению с лечением стрептокиназой и без ТЛТ [21]. Выявлено достоверно меньшее количество значимых осложнений острого периода ОИМ у больных, леченых алтеплазой, по сравнению с группой больных без применения ТЛТ. Тромболитическая алтеплазой сопровождалась достоверно более быстрой динамикой восстановления коронарного кровотока и ограничения зоны некроза по сравнению как с больными без ТЛТ, так и с лечеными стрептокиназой.

Фортелизин® относится к так называемой группе фибринселективных тромболитиков (фибринолитиков). Фортелизин® — это оригинальный рекомбинантный белок, полученный по генно-инженерной технологии *E. coli* и содержащий аминокислотную последовательность модифицированной (неиммунной) стафилокиназы. В отличие от нативной стафилокиназы в молекуле Фортелизина® были заменены 3 аминокислоты в иммунодоминантном эпитопе, что привело к практически полному снижению образования нейтрализующих антистафилокиназных антител. Фортелизин® не является ферментом и активирует плазминоген с образованием стехиометрического комплекса в соотношении 1:1.

Фортелизин® — это инновационный отечественный фибринселективный тромболитик, разработанный фармацевтической компанией ООО «СупраГен» для лечения больных с острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМпСТ). По результатам доклинического изучения препарата Фортелизин®, проведённого в РКНПК МЗ РФ, он был рекомендован для проведения клинических исследований в качестве фибринолитического средства — тканевого активатора плазминогена (ТАП).

Результаты клинического изучения препарата Фортелизин® по протоколу: «Открытое проспективное исследование безопасности, переносимости и эффективности препарата Фортелизин® (рекомбинантного белка, содержащего аминокислотную последовательность стафилокиназы) в сравнении с Активлизе® у пациентов с ИМпСТ (I—II фаза)» показали следующее:

- применение препарата Фортелизин® в дозе 10 мг, вводимых болюсно и болюсно + инфузионно, в сравнении с применением Активлизе® у больных с ИМпСТ показали сопоставимую переносимость и безопасность исследуемого препарата;
- применение препарата Фортелизин® в дозе 10 мг, вводимых болюсно и болюсно + инфузионно, в сравнении с применением Активлизе® у больных с ИМпСТ показали эффективность исследуемого препарата, сравнимую с эффективностью Активлизе®;
- рекомендовано увеличение дозы Фортелизина® до 15 мг, вводимых по двум схемам: по первой схеме: 10 мг болюсно + 5 мг болюсно с интервалом в 30 минут; по второй схеме: 10 мг болюсно + 5 мг инфузионно в течение 30 минут.

В открытом проспективном исследовании переносимости и эффективности препарата Фортелизин® в сравнении с Активлизе® у больных с ИМпСТ

(III фаза) было показано, что применение препарата Фортелизин® в дозе 15 мг, вводимых болюсно и болюсно + инфузионно, в сравнении с применением Актилизе® у больных с ИМпСТ показали сопоставимую переносимость исследуемого препарата: не было отмечено серьезных неблагоприятных реакций, геморрагического инсульта и кровотечений, обусловленных тромболитиком.

Применение препарата Фортелизин® в дозе 15 мг, вводимых болюсно и болюсно + инфузионно, в сравнении с применением Актилизе® у больных с ИМпСТ показали эффективность исследуемого препарата, сравнимую с эффективностью Актилизе®:

- восстановление кровотока определялось у 34-х больных (83 %) из 41 в группе Фортелизина® (из них ТИМІ 3 — у 22-х больных — 54 %) и у 10-и (77 %) из 13 больных в группе Актилизе® (из них ТИМІ 3 — у 4-х больных — 31 %);
- кровоток не восстановился у 7-и больных (17 %) из 41 в группе Фортелизина® и у 3-х больных (23 %) из 13 в группе Актилизе®.

Статистически значимого различия по показателю подсчёта ТФС в группах Фортелизина® и Актилизе® даже с учётом деления больных по критерию ТИМІ, не обнаружено.

При сопоставимости эффективности действия Фортелизина® и Актилизе® следует отметить более удобный способ введения Фортелизина® — двойной

болюс, что значительно упрощает процедуру ТЛТ на догоспитальном этапе, позволяет рассчитывать на меньшее время реперфузии, что особенно важно в условиях работы Скорой медицинской помощи в России.

Воспользовавшись данными клинических исследований [15—21] нами была создана сравнительная таблица 11 по эффективности тромболитиков.

3.2. Расчёт показателей «затраты-эффективность».

Расчёт показателей «затраты-эффективность» (CER) производился с использованием рассчитанной нами стоимости ОИМ по тарифам ОМС, так и по Стандартам (табл. 9), с использованием курсовых доз тромболитиков (табл. 10) и эффективности тромболитической терапии (табл. 11). Были получены следующие результаты (табл. 12 и 13).

Таким образом, при расчёте показателей «эффективности затрат» тромболитик Фортелизин® доминировал как при использовании тарифов ОМС, так и при расчёте по Стандартам, т. е. был наиболее фармакоэкономически приемлемым, с точки зрения эффективности и стоимости.

3.3. Анализ NNT.

Расчётное число больных, которое необходимо пролечить (NNT) тромболитиком Актилизе®

Таблица 11

Сравнительная характеристика и эффективность тромболитиков

Характеристика	Актилизе® (алтеплаза) (50 мг)	Фортелизин® (стафилокиназа) (5 мг)
Способ в/в введения	Болюс + инфузия	Двойной болюс. Болюс + инфузия
Возможность применения на догоспитальном этапе	Возможно	Возможно
Оценка сложности процедуры введения	Сложная процедура, требующая точной дозировки препарата на массу тела и включающая в себя использование двух инфузионных этапов с различной концентрацией препарата	Простая процедура, состоящая только из двойного болюса
Возможность повторного введения	Средняя фибрин-специфичность	+
Эффективность через 90 мин (по ЭКГ и клиническим признакам реперфузии), %	85	85
Восстановление коронарного кровотока ТИМІ 2 + 3 через 90 мин, %	77 (74,31 — дисконтирование)	83 (80,10 — дисконтирование)
Максимальное падение фибриногена в течение первых суток, %	38	7
Осложнения	Риск внутренних кровотечений, развития геморрагического инсульта	Незначительный риск внутренних кровотечений, развития геморрагического инсульта, развития гипотонии

Таблица 12

СЕА-анализ сравниваемых тромболитиков по тарифам ОМС

Показатели (дисконтированные)	Аклизе®	Фортелизин®
Стоимость курса лечения, руб.	43 778	28 660
Стоимость острого инфаркт миокарда (СМП + госпитализация), руб.	44 707	
CoI, руб.	88 485	73 367
Восстановление коронарного кровотока ТИМІ 2 + 3 через 90 мин	0,7431	0,801
CER _{ТИМІ} руб.	119 075	91 594
Результат	—	Доминирует

Примечание. Все цифры округлены.

Таблица 13

СЕА-анализ сравниваемых тромболитиков по Стандартам

Показатели (дисконтированные)	Аклизе®	Фортелизин®
Стоимость курса лечения, руб.	43 778	28 660
Стоимость острого инфаркт миокарда (СМП + госпитализация), руб.	97 004	
CoI, руб.	140 782	125 664
Восстановление коронарного кровотока ТИМІ 2 + 3 через 90 мин	0,7431	0,801
CER _{ТИМІ} руб.	189 452	156 884
Результат	—	Доминирует

Примечание. Все цифры округлены.

так, как это обеспечивает Фортелизин®, составляет 186 452 руб. ÷ 156 884 руб. = 1,19 пациента, т.е. на 1000 пролеченных Аклизе® можно обеспечить равноэффективной терапией Фортелизином® 1190 человек.

3.4. Анализ чувствительности полученных результатов.

Был выполнен анализ чувствительности полученных результатов СЕА-анализ по тарифам ОМС

и Стандартам оказания медицинской помощи, который рассчитывался как пошаговое изменение цены на тромболитик Фортелизин® в сторону увеличения, и уменьшения его эффективности (табл. 14 и 15).

Анализ чувствительности показал:

- в системе ОМС — изменение эффективности Фортелизина® в сторону снижения на 15 % и увеличения стоимости на 15 % не влияют на доминирующее положение показателя «эффективности затрат» Фортелизина®;

Таблица 14

Анализ чувствительности, рассчитанный по тарифам ОМС

Фортелизин®				Аклизе® (эталон)	
↓ эффективности на %		↑ стоимости на %, руб.		CER _{ТИМІ} руб.	CER _{ТИМІ} руб.
0,801	начальная	28 660	начальная	91 594 доминирует	119 075
0,770	-5 %	30 093	+5 %	97 143 доминирует	—
0,720	-10 %	31 526	+10 %	105 879 доминирует	—
0,680	-15 %	32 959	+15 %	114 215 доминирует	—
0,640	-20 %	34 392	+20 %	-	доминирует

Примечание. Все цифры округлены.

Анализ чувствительности, рассчитанный по Стандартам оказания медицинской помощи

Фортелизин®				Актилизе® (эталон)	
↓ эффективности на %		↑ стоимости на %, руб.		CER _{ТІМІ} руб.	CER _{ТІМІ} руб.
0,801	начальная	28 660	начальная	156 884 доминирует	189 452
0,770	-5 %	30 093	+5 %	165 061 доминирует	—
0,720	-10 %	31 526	+10 %	178 514 доминирует	—
0,680	-15 %	32 959	+15 %	191 122	доминирует

Примечание. Все цифры округлены.

- при расчёте Стандартов оказания медицинской помощи — изменение эффективности Фортелизина® в сторону снижения на 10 % и увеличения стоимости на 10 % не влияют на доминирующее положение показателя «эффективности затрат» Фортелизина®.

Основные выводы

1. Клиническое исследование III фазы стационарного применения тромболитика Фортелизин® в дозе 15 мг (вводимого болюсно и болюсно + инфузионно) в сравнении с применением Актилизе® у больных с ИМпСТ показало сопоставимую переносимость исследуемого препарата: не было отмечено серьёзных неблагоприятных реакций, геморрагического инсульта и кровотечений, обусловленных тромболитисом.

2. Применение препарата Фортелизин® в сравнении с применением Актилизе® у больных с ИМпСТ показало сравнимую эффективность с Актилизе®: восстановление кровотока определялось у 83 % больных в группе Фортелизина® (из них ТІМІ 3—54 %) и у 77 % в группе Актилизе® (из них ТІМІ 3 — у 31 %).

3. Клинические исследователи рекомендуют препарат Фортелизин® для медицинского применения в стационаре, включая его болюсное введение на догоспитальном этапе бригадами СМП.

4. Анализ «минимизации затрат» показал, что наименьшей курсовой стоимостью обладает препарат Фортелизин®. Он существенно снижает стоимость проводимой терапии у больных с ОИМ — экономия в сравнении с Актилизе® достигает 15 118 рублей на 1 пациента (или около 65 % от курсовой стоимости дозы Актилизе®).

5. Анализ «эффективности затрат» подтвердил СМА-анализ в том, что тромболитик Фортелизин® доминирует как по эффективности, так и по снижению затрат.

6. С помощью Фортелизина® можно равноэффективно пролечить на 19 % больных больше по сравнению с применением Актилизе®.

7. Анализ чувствительности подтвердил полученные результаты фармакоэкономических исследований: даже при уменьшении эффективности Фортелизина® на 10 % и увеличении цены за упаковку на 10 % как в системе ОМС, так и по Стандартам оказания медицинской помощи населению, его фармакоэкономическая эффективность сохраняется.

8. Фортелизин® является фармакоэкономически приемлемым тромболитиком для системы здравоохранения РФ.

9. Препарат Фортелизин® рекомендуется для включения в Стандарты оказания медицинской помощи больным с ОИМ (скорая и стационарная помощь), а также в «скоропомощные» и больничные формуляры лекарственных средств региональных медицинских учреждений России.

Заключение

Доступность всем больным с острым инфарктом миокарда необходимой и своевременной тромболитической терапии будет содействовать выздоровлению, предотвращению осложнений, приводить к уменьшению количества преждевременных смертей, а внедрение современного отечественного тромболитика III-го поколения — Фортелизина® на догоспитальном и раннем госпитальном этапе,