

Клопидогрель и предотвращение тромботических осложнений атеросклероза: стоимость таблеток или эффективность затрат?

О.В. Аверков

НИИ физико-химической медицины, Лаборатория клинической кардиологии, г. Москва

Окончание XX века прошло в активных поисках вмешательств для снижения риска осложнений атеросклероза. Простейшие мероприятия, направленные на изменение образа жизни (отказ от курения, соблюдение диеты, увеличение физической активности, снижение массы тела и умеренное употребление алкоголя), получили доказательства их полезности при минимальных затратах со стороны общества и государства. В отличие от подобных низкочастотных вмешательств, медикаментозное и хирургическое лечение, способное снизить риск смерти и серьезных ишемических событий у больных с атеросклерозом различных локализаций, стоит денег и зачастую немалых. К настоящему времени накоплены многочисленные и достаточно убедительные данные эффективности и безопасности гиполипидемических средств, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антитромбоцитарных и гипотензивных препаратов. Практическому врачу предлагается использовать одновременно несколько медикаментов разных классов для снижения сердечно-сосудистой смертности, а также риска инфаркта миокарда (ИМ) и ишемического инсульта у больных с различными проявлениями и/или факторами риска атеросклероза. Представитель каждой из этих групп препаратов способен существенно изменить прогноз, но почти не имеет симптоматических эффектов, т.е. не улучшает сиюминутное самочувствие больного и, как правило, не облегчает имеющиеся проявления атеросклероза. В последние годы при обсуждении проблемы назначения больному дорогостоящих медикаментов из уст некоторых отечественных ученых звучит призыв «перестать заглядывать в карман больного» и прописывать средства, имеющие доказательства высокой эффективности и приемлемой безопасности без оглядки на их цену. При подобном подходе в России, а возможно и в более благополучных странах, велика вероятность того, что в случае оплаты всех этих прогностически важных средств из своего кармана больной атеросклерозом, чаще всего пенсионного возраста, сочтет необходимым «сэкономить» деньги именно за счет «профилактических» средств (не несущих ему улучшения самочувствия в ближайшие часы и дни). Он потра-

тит их на первичные нужды (еду, одежду), а не на медикаменты, позволяющие ему в ближайшие дни и недели жить и двигаться без боли, одышки и других симптомов болезни. Последствия такой «экономии» в виде смертельного исхода трагичны в основном для самого больного и его окружения, но не для государства (если человек работал, то освободится рабочее место, если был пенсионером, то не будет еще одного субъекта, которому надо платить пенсию, субсидировать другие составляющие его существования). Для государства, в котором считают деньги, более важны несмертельные осложнения атеросклероза, которых можно было бы избежать, используя вышеупомянутые медикаменты. Количество бюджетных средств, которые в случае развития инфаркта миокарда, инсульта, гангрены конечностей и других состояний, требующих госпитализации, будут привлечены для обеспечения лечения этих осложнений атеросклероза, зачастую превышают затраты на мероприятия, с помощью которых риск развития данных событий можно существенно снизить.

В цивилизованных странах, где медицинскому сообществу уже удалось убедить администраторов (читай чиновников) в тяжести социальных и экономических последствий осложнений атеросклероза, значительная и, как правило, большая часть затрат на предотвращение этих осложнений финансируется из бюджета государства.

Средняя продолжительность жизни уже давно считается своеобразной характеристикой экономического и социального благополучия страны. В абсолютном большинстве развитых стран декларируется и в определенной степени реализуется идея оправданности весьма значимых финансовых затрат на увеличение продолжительности жизни больных с различными заболеваниями, в том числе с основными проявлениями атеросклероза. Централизованный подход к финансированию помощи больным атеросклерозом породил интерес к расчетам экономической целесообразности применения многих из предлагаемых вмешательств для лечения атеросклероза и его последствий.

До недавнего времени целесообразность нового метода или подхода в лечении определялась в основном

его эффективностью и безопасностью. Лавинообразный рост числа лекарств и немедикаментозных вмешательств, получивших доказанную эффективность и имеющих приемлемую безопасность, привел к тому, что в последние годы не только клиническая эффективность, но и эффективность затрат и другие экономические аспекты обретают все большее практическое значение. Присоединение к лечению каждого нового средства увеличивает затраты. Из-за высокой стоимости большинства новых медикаментов вполне обоснованно встает вопрос об оправданности этих затрат с точки зрения приносимой пользы. Для получения ответа на этот вопрос требуется скрупулезный анализ клинических данных и затрат с последующим вычислением коэффициента «затраты/эффективность» (СЕА).

В последние годы для определения экономической приемлемости оценки вмешательств, имеющих доказанную клиническую эффективность и приемлемую безопасность, в большинстве фармакоэкономических исследований используется расчет так называемого **коэффициента эффективности дополнительных затрат** (затратная эффективность) **на лечение, обеспечивающее больному дополнительный год жизни**. Подобный коэффициент позволяет решить две достаточно важные задачи. В первую очередь появляется возможность сопоставить экономическую целесообразность применения различных медикаментов и вмешательств. Одновременно с этим оказывается возможным создание универсального, выраженного в денежных единицах стандарта для данного коэффициента. Превышение стандарта предлагается считать экономически неоправданным. Разумеется, что величина этого стандарта в странах, находящихся на разных уровнях развития, различна. Во многих случаях выбор его субъективен или продиктован уже сложившимися обстоятельствами. Например, в США своеобразным мериллом для здравоохранения в целом служит коэффициент «затраты/эффективность» на лечение диализом больных с почечной недостаточностью - около 50 000 долл. на дополнительный год жизни. В американской кардиологии верхним пределом для такого стандарта считается применение тканевого активатора плазминогена вместо стрептокиназы: 32 867 долл. на дополнительный год жизни [1].

Другими словами, во многих развитых странах уже в конце прошлого века существовал условный пороговый уровень, выраженный в денежном измерении, который можно определить как предел, в рамках которого государство считает оправданным финансировать вмешательство, обеспечивающее дополнительный год жизни члена своего общества. Широкое внедрение расчетов затратной эффективности новых вмешательств для принятия решения о финансировании этих вмешательств страховыми и/или государственными структурами привело к тому, что подходы для определения порогового уровня коэффициента эффективности дополнительных затрат были рекомендованы и комиссией по макроэкономике Всемирной организа-

ции здравоохранения. В соответствии с ее предложением, коэффициент «затраты/эффективность» признается приемлемым, если он не превышает величину внутреннего валового продукта (ВВП), рассчитанную на душу населения более чем в 3 раза [2, 3]. Вмешательство считается имеющим **высокую эффективность затрат**, если эти затраты на дополнительный год жизни ниже величины ВВП на душу населения, например менее 30 000 долл. для США. Если подобные затраты составляют от 30 000 до 90 000 долл. (т.е. в 1-3 раза превышают ВВП на душу населения), то вмешательство признается затратно-эффективным и одобряется для его внедрения и финансирования. В остальных случаях (коэффициент «затраты/эффективность» более 3 значений ВВП) вмешательство считается неоправданным, с экономической точки зрения, даже при наличии убедительных данных о его клинической эффективности и безопасности.

Клопидогрель - антитромбоцитарный препарат, представитель класса тиенопиридинов. Блокируя рецепторы тромбоцитов к аденозиндифосфату, он снижает их активность и способность к агрегации, а в конечном итоге уменьшает риск серьезных тромботических осложнений при различных проявлениях атеросклероза. С позиций доказательной медицины, клопидогрель - один из наиболее изученных антитромбоцитарных препаратов. В отличие от многих средств, предлагаемых для клинического использования на основании теоретических и лабораторных предпосылок, эффективность и безопасность клопидогреля подтверждены в очень крупных, рандомизированных, плацебо контролируемых исследованиях. Одним из серьезных ограничений для широкого внедрения этого средства в клиническую практику является относительно высокая стоимость препарата. Своего рода противостояние между серьезной доказательной базой и ценой клопидогреля стало поводом для оценки экономической целесообразности его использования. Подобная оценка, в основном с расчетом коэффициента «затраты/эффективность», выполнена во многих странах для большинства состояний, при которых клопидогрель был эффективен в крупных клинических исследованиях.

Исследование CAPRIE и его последствия. Расшифровка акронима этого исследования - «Клопидогрель в сравнении с аспирином у больных с риском ишемических событий». В нем сравнивалась эффективность клопидогреля и аспирина в отношении предупреждения ишемического инсульта, ИМ или «сосудистой» смерти у 19 185 больных с высоким риском новых ишемических событий [с недавним ишемическим инсультом, острым ИМ (до 35 сут. от развития) или страдающих периферическим атеросклерозом].

В течение 1-3 лет сравнивалось действие аспирина (325 мг/сут) и клопидогреля (75 мг/сут). Средняя длительность наблюдения составила 1,91 г. Основной результат CAPRIE: частота регистрируемых ишемических событий составила 5,32% в группе рандомизиро-

ванных к приему клопидогреля и 5,83% в группе рандомизированных к приему аспирина. Относительное снижение риска возникновения этих событий при использовании клопидогреля по отношению к приему аспирина составило 8,7% и было статистически значимым ($p = 0,043$). С позиций доказательной медицины клопидогрель, по результатам данного исследования, бесспорно, эффективнее аспирина. Однако многократная разница в стоимости (в пользу аспирина) и небольшое абсолютное преимущество клопидогреля в эффективности (0,61%) привели к тому, что к настоящему времени и в развитых странах клопидогрель назначают реже, чем аспирин, так как многие врачи считают, что «скромные» преимущества последнего перед аспирином перевешиваются высокой стоимостью. Результаты фармакоэкономических изысканий, проведенных в нескольких странах по итогам исследования CAPRIE, позволяют рассматривать цену клинических преимуществ клопидогреля перед аспирином не с позиций стоимости этих лекарственных средств, а с точки зрения затратной эффективности, которая для клопидогреля в каждой из этих стран представляется соответствующей уже упоминавшимся стандартам коэффициента «затраты/эффективность». Так, в Голландии [4] дополнительные затраты в группе клопидогреля составили около 740 евро на одного больного. Клопидогрель лучше, чем аспирин, предотвращал развитие ИМ и инсульта, и, как следствие, приводил к увеличению продолжительности жизни. В итоге дополнительные затраты на дополнительный год жизни, полученный при использовании клопидогреля вместо аспирина составили 19 462 евро, что укладывается в рамки приемлемого для Голландии коэффициента эффективности затрат (20 000 евро). Во Франции затраты на дополнительный год жизни у больных, соответствующих критериям CAPRIE, при лечении клопидогрелем составили 15 907 евро [5]. Коэффициент эффективности затрат на клопидогрель в этой работе выглядел более привлекательным в подгруппах больных с повышенным риском развития ишемических событий. У больных, перенесших до включения в CAPRIE аортокоронарное шунтирование, этот показатель был ниже на 90% (1570 евро), у пациентов с ИМ или инсультом в прошлом – на 55% (7202 евро), а у больных с гиперхолестеринемией или сахарным диабетом – на 24% (12 018 евро). Сходные результаты в подгруппах высокого риска были получены в Германии и Великобритании [5]. В Бельгии коэффициент эффективности дополнительных затрат составил 5900 евро на один дополнительный год жизни у больных, соответствующих критериям CAPRIE с дополнительным ИМ или инсультом в анамнезе, и 5930 евро у больных с гиперлипидемией и/или сахарным диабетом [6]. При сравнении с другими средствами, одобренными и широко используемыми в этих странах для лечения и/или профилактики осложнений атеросклероза, клопидогрель обладает вполне приемлемым коэффициентом «затра-

ты/эффективность». Так, например, коэффициент эффективности затрат на применение статинов с целью вторичной профилактики ИБС в Бельгии колеблется от 5838 до 7868 евро [7].

Не следует забывать и о том, что клопидогрель может иметь и отрицательное значение коэффициента эффективности затрат, т.е. быть не только приемлемым для существующего стандарта, но и приводить к экономии затрат. Подобная ситуация считается общепризнанной для категории больных с непереносимостью аспирина.

Исследование CURE и эффективность затрат при остром коронарном синдроме без стойких подъемов сегмента ST. Для выяснения возможностей и безопасности раннего и длительного комбинированного лечения аспирином и клопидогрелем, сравниваемого с лечением только аспирином у больных острым коронарным синдромом без стойких подъемов сегмента ST (ОКС БПСТ), было предпринято исследование CURE («Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events»/ «Клопидогрель при нестабильной стенокардии, чтобы предупредить повторные события») [8]. В исследовании были рандомизированы 12 562 пациента с ОКС БПСТ, из них 6303 – в группу аспирина (75-325 мг/сут) и 6259 – в группу клопидогреля (300 мг – первый прием, далее 75 мг/сут в дополнение к аспирину). К концу периода наблюдения (12 мес.) количество главных конечных точек (смерть от сердечных причин, ИМ и инсульт) в группе больных, получавших комбинацию клопидогреля и аспирина, оказалось на 20% меньше, чем в группе аспирина (9,3 и 11,4% в группах соответственно, $p=0,001$). Основные различия были отмечены в количестве случившихся инфарктов миокарда (5,2 и 6,7% в группах клопидогреля и плацебо соответственно, $p<0,05$). Особенно заметными эти различия были при сравнении развившихся в период исследования крупноочаговых (с зубцом Q) инфарктов (1,9 и 3,1% в группах клопидогреля и только аспирина соответственно, относительный риск снижен на 40%). С уменьшением риска массивного некроза миокарда, очевидно, связано и влияние клопидогреля на вероятность развития сердечной недостаточности в период госпитализации. Таких эпизодов было 280 (4,4%) в группе плацебо и 229 (3,7%) в группе клопидогреля. Снижение относительного риска составило 18% ($p=0,026$).

Преимущество комбинированной антитромбоцитарной терапии (клопидогрель + аспирин) перед монотерапией аспирином начало проявляться достаточно рано. Уже к концу первых суток лечения количество сердечно-сосудистых смертей, ИМ, инсультов и эпизодов рефрактерной ишемии в группе клопидогреля было на 34% меньше, чем в группе плацебо (1,4 и 2,1% в группах соответственно, $p<0,003$) [9].

При обсуждении значения клопидогреля, по данным исследования CURE, вполне обоснованно привлекается внимание к его влиянию на риск развития тяжелых ишемических событий, прежде всего ИМ. При

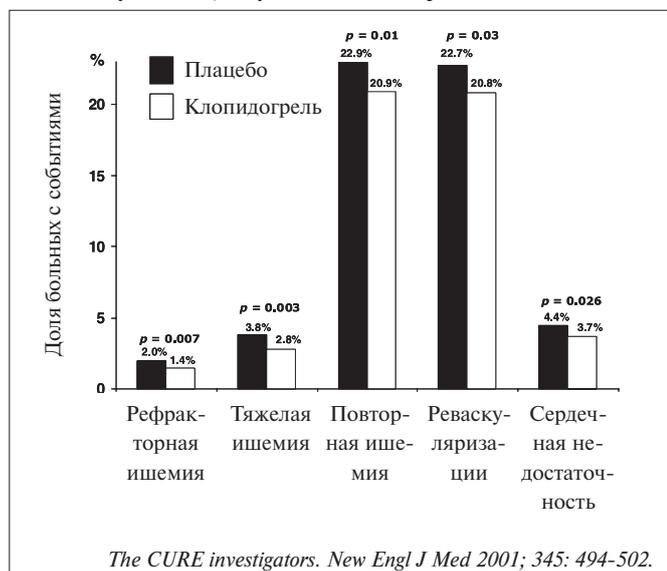
этом редко обсуждается весьма ощутимый симптоматический эффект препарата, представленный на рис. 1. Применение клопидогреля в период госпитализации приводило к статистически значимому снижению частоты случаев рефрактерной (боль в покое с изменениями ЭКГ, требующая неотложного вмешательства, среди которых тромболизис, катетеризация сердца, установка баллонного контрапульсатора, коронарная реваскуляризация или перевод больного в другое учреждение для инвазивной процедуры), тяжелой (боль в покое с изменениями на ЭКГ, но без неотложного вмешательства) и повторной (боль в покое без ЭКГ изменений) ишемии миокарда на 32, 26 и 9% соответственно. Следствием «антиишемического» действия препарата явилось снижение потребности в выполнении процедур реваскуляризации (рис. 1).

Исследование CURE показало целесообразность совместного использования аспирина и клопидогреля. По результатам исследования CURE, комбинация аспирина и клопидогреля в настоящее время рекомендована к применению у больных ОКС БПСТ [10-12].

Высокая клиническая эффективность и приемлемая безопасность клопидогреля, продемонстрированные в исследовании CURE, стали поводом для оценки затратной эффективности подобного подхода во многих странах. Результаты этой оценки оказались заметно лучше, чем результаты подобного анализа для вышеупомянутого исследования CAPRIE (см. выше). Это вполне объяснимо: при меньшей продолжительности вмешательства (от 3 до 12 мес. в CURE против 2 лет в CAPRIE) удалось добиться более заметного снижения риска крупных ишемических событий (20% в CURE и 8,7% в CAPRIE).

Рис. 1

Симптоматические эффекты клопидогреля в исследовании CURE, период госпитализации: частота случаев ишемии миокарда (рефрактерной, тяжелой и повторной – определения см. в тексте), процедур реваскуляризации и случаев сердечной недостаточности у больных, получавших клопидогрель и плацебо



Более того, из-за меньшего числа симптоматических событий (эпизоды ишемии, сердечной недостаточности) и процедур реваскуляризации суммарные затраты в период госпитализации были ощутимо ниже в группе клопидогреля. Эта концепция подтвердилась в работе *Lamy и соавт.*, осуществивших анализ эффективности затрат на лечение клопидогрелем в США, Великобритании, Франции, Швеции и Канаде на основании результатов CURE [13]. Оказалось, что средние затраты на первичную госпитализацию (включая стоимость изучаемого препарата) в группе клопидогреля были ниже, чем в группе плацебо во всех пяти странах (США: 7716 и 7919 долл. соответственно, Великобритания: 1663 и 1719 фунтов, Франция: 4111 и 4251 евро, Швеция: 30 931 и 32 251 крон, Канада: 7636 и 7971 канадских долларов). При длительном наблюдении и лечении (до одного года) средние затраты на больного в группе клопидогреля были выше, чем в группе плацебо: разница затрат при сравнении с группой плацебо составила 451 долл. в США, 208 фунтов в Великобритании, 298 евро во Франции, 2145 крон в Швеции и 161 канадский доллар в Канаде. Абсолютное снижение частоты осложнений составило 2,1%, а коэффициент эффективности дополнительных затрат на профилактику одного осложнения (смерти, ИМ или инсульта) составил 21 423 долл. в США, 9876 фунтов в Великобритании, 14 137 евро во Франции, 101 370 крон в Швеции и 7597 долл. в Канаде.

Подобному анализу (расчет и оценка затрат на предотвращение ИМ, инсульта и сердечной смерти, по данным CURE) были подвергнуты результаты использования клопидогреля в пяти других европейских странах с достаточно высоким уровнем здравоохранения (Бельгия, Италия, Нидерланды, Испания и Швейцария) [14]. Прежде всего, подтвердились данные об экономии средств на расходах, связанных с первичной госпитализацией. Длительность пребывания в стационаре больных ОКС БПСТ в европейских странах редко превышает 10 дней. При затратах на клопидогрель в период госпитализации от 17 (в Италии) до 25 (в Испании) евро на одного больного, общая экономия расходов на госпитализацию за счет применения клопидогреля колебалась от 67 (в Бельгии) до 277 (Нидерланды) евро на одного больного ОКС БПСТ. Как и в исследовании *Lamy и соавт.*, суммарные затраты на лечение клопидогрелем (в среднем 9 мес.) в каждой из пяти стран были выше, чем в группе плацебо. Коэффициенты «затраты/эффективность» на предотвращение одного осложнения, выраженные в евро, составили: 18 149 для Бельгии, 18 348 - для Италии, 19 484 - для Испании, 15 652 - для Швейцарии и 4790 - для Голландии. Примечательно, что наиболее привлекательное значение коэффициента было получено для Голландии, где затраты на госпитализацию выше, чем в других четырех странах. При дополнительном анализе, выполненном для этой страны с учетом непрямых затрат [15], длительное использование кло-

пидогреля (9-12 мес.) обеспечивало экономию затрат при лечении клопидогрелем в виде 17 евро в год на одного больного ОКС БПСТ.

Для большинства из включенных в вышеприведенные анализы стран представленные значения коэффициентов «затраты/эффективность» на клопидогрель для предотвращения одного осложнения оказались существенно ниже, чем подобные коэффициенты для вторичной профилактики с помощью общепризнанных статинов (по данным исследований CARE и 4S) и использования другого, официального рекомендованного, антитромбоцитарного средства – эптифибатиды (по данным исследования PURSUIT).

Так как снижение риска развития ИМ и инсульта ведет к увеличению ожидаемой продолжительности жизни, вполне обоснованно предположение о том, что затраты на клопидогрель у больных с ОКС БПСТ будут приемлемы с позиций стандартов затрат на дополнительный год жизни больного. Это предположение получило подтверждение в расчетах других исследователей.

Так, шведские ученые показали, что в четырех скандинавских странах коэффициент «затраты/эффективность» при длительной терапии клопидогрелем (по данным исследования CURE) составляет от 548 до 4003 евро на дополнительный год жизни больного. После включения в анализ не прямых расходов коэффициент стал еще более привлекательным: максимальное значение его (в Финляндии) равнялось 2181 евро на дополнительный год жизни больного, а в оставшихся трех странах (Швеция, Дания, Норвегия) препарат обеспечивал даже экономию затрат [16]. В США в модели, построенной на результатах CURE, коэффициент «затраты/эффективность» на клопидогрель составил 6318 долл. США на дополнительный год жизни больного, что ощутимо выше, чем в странах Северной Европы. Однако эта цифра явно ниже американского стандарта для коэффициента затрат (50 000 долл. США), а согласно результатам обсуждаемого исследования, даже при снижении границы этого стандарта до 15 000 долл. лечение будет затратно-эффективным в 90% случаев [17].

В заключение в части, касающейся затратной эффективности клопидогреля при ОКС БПСТ, будет уместно привести для сравнения значения коэффициентов экономических затрат на вмешательства, официально рекомендованные для лечения больных ОКС БПСТ. Затраты на лечение блокаторами гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa составляют около 16 500 долл. на дополнительный год жизни [18]; ранняя инвазивная стратегия взамен консервативной потребует затрат в 12 700 долл. США [19]. Интересно, что коэффициент затратной эффективности клопидогреля гораздо ближе к таковому для использования β -блокаторов после инфаркта миокарда (4500 долл. на дополнительный год жизни) [20]. Стоимость и экономическая целесообразность использования последних ни у кого не вызывает сомнений.

Клопидогрель и инвазивное лечение ишемической болезни сердца. Сравнительно высокая частота выполнения чрезкожных внутрикоронарных вмешательств (ЧКВ) у больных, включенных в исследование CURE, сделала возможным выполнение в рамках этого исследования еще одного проспективного сравнения – CURE-PCI [21]. 2658 больных, участников CURE, в ходе наблюдения были подвергнуты ЧКВ. В течение 28 дней (2-4 нед.), начиная со дня выполнения процедуры ЧКВ, они получали стандартное антитромбоцитарное лечение. У больных, подвергнутых стентированию (более 80%), это лечение, согласно существующим рекомендациям, помимо аспирина, включало тиаенопиридины, выбор и дозирование которых определялись лечащим врачом. Важным отличием от принятой на тот период практики у половины этих больных (n=1313) было то, что еще за несколько дней до процедуры ЧКВ (в день поступления в стационар с симптомами ОКС) они начали получать клопидогрель (300 мг – первый прием, 75 мг/сут. в последующие дни). Вторая половина больных (n=1345) до выполнения процедуры получала плацебо клопидогреля. Медиана времени приема клопидогреля (или плацебо) до ЧКВ составила 10 сут. Подобный подход позволил оценить целесообразность назначения клопидогреля до выполнения процедуры ЧКВ. Частота неблагоприятных исходов (сердечная смерть, ИМ и необходимость в экстренной реваскуляризации) за 30 дней после ЧКВ в группе больных, получавших (до ЧКВ) клопидогрель, была достоверно ниже, чем в группе больных, получавших плацебо (4,5 и 6,4% соответственно, p=0,03). Полученное преимущество может быть объяснено почти исключительно влиянием предшествующего ЧКВ лечения клопидогрелем, так как в течение месяца (медиана – 30 дней) после ЧКВ большинство больных обеих групп (84,1% в группе плацебо и 82,4% в группе клопидогреля) открыто лечились тиаенопиридинами.

Другой особенностью исследования CURE-PCI было ведение больных по окончании 28-дневного периода «открытого» использования тиаенопиридинов после ЧКВ. Те из них, кто до ЧКВ был рандомизирован к лечению клопидогрелем, в течение нескольких месяцев (после 28 дней «открытого» приема тиаенопиридинов) продолжали его принимать. Остальные в этот период (3-12 мес., в среднем 8) получали плацебо. Частота неблагоприятных исходов (сумма смертей и ИМ) в период от ЧКВ до окончания наблюдения была достоверно ниже в группе клопидогреля (6%) при сравнении с группой плацебо (8%) (p=0,047). Кривые накопления риска неблагоприятных исходов при использовании клопидогреля и плацебо продолжали расходиться в течение всего периода исследования, а относительное снижение риска смерти и/или ИМ с момента рандомизации до окончания наблюдения составило 31% (8,8% клопидогрель и 12,6% плацебо; p = 0,002), т.е. заметно больше, чем в исследовании CURE в целом.

Mahtoney E.M. и соавт. проанализировали эффективность затрат на применение клопидогреля на основании данных PCI-CURE [22]. Коэффициент эффективности дополнительных затрат составил 5910 долл. США (от 5124 до 8566 в зависимости от системы финансирования) на дополнительный год жизни.

Европейские данные оценки экономической эффективности результатов PCI-CURE, оказались даже более оптимистичны, чем итоги подобной оценки исследования CURE в целом [23]. Добавление клопидогреля к стандартной терапии (включая аспирин) позволяло избежать 38 случаев инсульта, ИМ или смерти от сердечно-сосудистых причин на 1000 леченных больных. Затраты на клопидогрель частично нивелировались экономией затрат на первичную госпитализацию: 85 евро в Бельгии, 93 - в Испании, 212 - в Италии, 277 - в Швейцарии и 550 евро в Нидерландах (на одного больного). Суммарные затраты на больного в группе клопидогреля были несколько выше средних затрат в контрольной группе: Швейцария - +1,2% (13 770 и 13 604 евро соответственно), Италия - +2,9% (9830 и 9551 евро), Бельгия - +4,5% (8107 и 7761 евро), Испания - +4,9% (8330 и 7940 евро). Исключение составили Нидерланды, где общие затраты были ниже в группе клопидогреля (-62 евро). Затраты на предотвращение одного неблагоприятного события при лечении клопидогрелем составили 4732 евро в Швейцарии, 7931 - в Италии, 9851 - в Бельгии и 11065 евро в Испании. Эти цифры заметно меньше коэффициентов затрат в данных странах для исследования CURE в целом (см. выше). В Нидерландах применение клопидогреля у больных ОКС БПСТ, подвергнутых внутрикоронарным вмешательствам, обеспечивало даже экономию затрат. 12-месячная терапия клопидогрелем у больных ОКС БПСТ, подвергнутых внутрикоронарным вмешательствам, оказалась затратно-эффективным методом в США, Франции, Швеции, Великобритании и Канаде [24]. В целом из таблицы видно, что коэффициенты затрат на клопидогрель в рамках PCI-CURE существенно различаются между странами. Тем не менее, ни в одной из них этот коэффициент не имеет значения, которое указывало бы на экономическую нецелесообразность его применения у больных ОКС БПСТ, подвергаемых инвазивному лечению.

Исследование CREDO. Целью исследования CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) [25] было выяснение оптимальной продолжительности лечения клопидогрелем как до, так и после выполнения планового ЧКВ. Подходящими для данного исследования считались больные, направленные на ЧКВ, или те, у кого была высокая вероятность выполнения этой процедуры. Более чем у половины пациентов, включенных в исследование, отмечалась нестабильная стенокардия. 2116 больных «в дополнение» к приему аспирина (81-325 мг/сут) были рандомизированы к получению нагрузочной дозы клопидогреля (300 мг) или плацебо в пределах 3-24 ч до ЧКВ.

Таблица 1

Затраты на предотвращение одного ишемического события (смерть, ИМ или инсульт) в разных странах по данным фармакоэкономического анализа результатов PCI-CURE

Страны	Затраты
США [24]	12,000 \$
Франция [24]	9,914 \$
Швеция [24]	10,029 \$
Великобритания [24]	8,057 \$
Канада [24]	4,114 \$
Швейцария [23]	4732 евро
Италия [23]	7931 евро
Бельгия [23]	9851 евро
Испания [23]	11065 евро
Нидерланды [23]	Экономия затрат

После ЧКВ все больные получали аспирин и клопидогрель в течение 28 дней. После этого больные, рандомизированные к нагрузочной дозе клопидогреля (до ЧКВ), продолжали прием препарата в дозе 75 мг/сут в течение еще 11 мес. Больные, рандомизированные к получению плацебо, весь этот период продолжали получать плацебо. На протяжении всего исследования пациенты обеих групп должны были принимать аспирин. В абсолютном большинстве случаев (более 88%) ЧКВ выполнялось с установкой стента в просвет как минимум одной артерии, половина пациентов получала блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Основным оцениваемым исходом в исследовании была объединенная конечная точка, включавшая смерть, ИМ и инсульт за весь период наблюдения. Для оценки влияния приема клопидогреля до ЧКВ была проанализирована частота таких событий, как смерть, ИМ и неотложная реваскуляризация сосуда, подвергнутого ЧКВ за 28 сут. после рандомизации.

Через год наблюдения применение клопидогреля привело к статистически значимому снижению риска смерти, ИМ и инсульта на 26,9%. Абсолютное снижение риска составило 3% (8,5% таких событий в группе клопидогреля и 11,5% в группе плацебо, $p=0,02$).

Затратная эффективность антитромбоцитарной терапии клопидогрелем в раннем и отдаленном периоде исследования CREDO описана *S. Beinart и соавт.* [26]. Прием клопидогреля в нагрузочной дозе перед вмешательством обеспечивал снижение частоты осложнений и экономию затрат по сравнению с плацебо. Коэффициент «затраты/эффективность» на 12-месячное лечение клопидогрелем составил 18 596 долл. на предупреждение одного осложнения и 3685 долл. на дополнительный год жизни. Последнее значение является самым низким из описанных для клопидогреля коэффициентов затрат на дополнительный год жизни.

Заключение. В крупных клинических исследованиях (CAPRIE, CURE, CREDO) почти у 35 тыс. больных получены доказательства того, что клопидогрель является эффективным и безопасным средством профи-

лактики тромботических осложнений атеросклероза. В последние годы накоплена информация эффективности затрат на лечение клопидогрелем. Имеющиеся данные проанализированы с экономической точки зрения, что позволило сопоставить затраты на лечение и пользу препарата в разных странах и в различных группах больных.

Анализ эффективности затрат на лечение в исследовании CAPRIE выявил преимущество клопидогреля перед аспирином по этому показателю в некоторых подгруппах высокого риска (шунтирующие операции на сосудах сердца в анамнезе, ИМ или инсульт в прошлом, у лиц с сахарным диабетом и/или гиперхолестеринемией).

Результаты исследования CURE показали, что терапия клопидогрелем у больных ОКС БПСТ, начатая сразу после поступления и продолженная в течение 12 мес. (особенно важно после чрескожного вмешательства на коронарных артериях), снижает затраты на первичную и последующие госпитализации во всех

странах, ситуация в которых подвернута фармакоэкономическому анализу. Подобное лечение сопровождается более высокими затратами на медикаментозную терапию в целом, что приводит к увеличению затрат в большинстве стран. При этом клопидогрель по эффективности этих затрат не уступает, а иногда и превосходит другие официально одобренные и широко используемые методы лечения.

Коэффициент «затраты/эффективность» в исследовании CREDO составил 3865 долл. на дополнительный год жизни. Это значение более чем в 10 раз ниже порогового значения, принятого в фармакоэкономике и рекомендованного ВОЗ.

Приведенные выше данные свидетельствуют в том, что клинический эффект клопидогреля достигается ценой весьма приемлемых затрат (в сравнении с таковыми при использовании других общепринятых методов лечения). Вполне очевидно, что для принятия решения о назначении клопидогреля следует руководствоваться не ценой таблеток, а эффективностью этих затрат.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mark D.B., Hlatky M.A., Califf R.M. et al. Cost Effectiveness of Thrombolytic Therapy with Tissue Plasminogen Activator as Compared with Streptokinase for Acute Myocardial Infarction. *Engl J Med.* 1995; 332: 1418–1424.
2. WHO Commission on Macroeconomics and Health. *Macroeconomics and Health: investing in health for economic development.* Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva: WHO, 2001.
3. Murray C.J., Lauer J.A., Hutubessy R.C.W. et al. Effectiveness and costs of interventions to lower systolic blood pressure and cholesterol: a global and regional analysis on reduction of cardiovascular risk. *Lancet* (2003) 361: 717–25.
4. Van Hout B.A., Tangelder M.J.D., Bervoets P., Gabriel S. Cost-effectiveness analysis of antithrombotic treatment with clopidogrel in patients with myocardial infarction, stroke and peripheral arterial disease in The Netherlands. ISPOR Congress Barcelona, November 2003. (abstract)
5. Levy E., Gabriel S., Carita P., Dinet J. An economic evaluation of clopidogrel in secondary prevention of ischemic event: high risk population. ISPOR Congress Rotterdam, November 2002. (abstract).
6. Annemans L., Gabriel S., Spiesser J., Vranckx K., de Knock M., Carita P. An economic evaluation of clopidogrel vs aspirin in secondary prevention of ischemic events in high risk atherosclerotic patients. ISPOR Congress Barcelona, November 2003. (abstract).
7. Muls E., Van Ganse E., Closon M.C. Cost-effectiveness of pravastatin in secondary prevention of coronary heart disease: comparison between Belgium and the United States of a projected risk model. *Atherosclerosis* 1998; 137 (Suppl.): S111–S116.
8. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *New Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
9. Yusuf S., Mehta S.R., Zhao F. et al. on Behalf of the CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) Trial Investigators. Early and Late Effects of Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2003; 107:966–972.
10. Bertrand M.E., Simoons M.L., Fox K.A.A., Wallentin L.C., Hamm C.W., McFadden E., De Feyter P.J., Specchia G., Ruzyllo W. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *EurHeart J* 2002; 23: 1809–1840.
11. Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W., Califf R.M., Cheitlin M.D., Hochman J.S., Jones R.H., Kereiakes D., Kupersmith J., Levin T.N., Pepine C.J., Schaeffer J.W., Smith E.E III., Stewart D.E., Theroux P. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non–ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1366–74.
12. Всероссийское научное общество кардиологов. Лечение острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ. Российские рекомендации. *Кардиология* 2001; №10 (приложение: 1–23).
13. Lamy A., Chrolavicius S., Gafni A. et al. «The Cost-effectiveness of the Use of Clopidogrel in Acute Coronary Syndromes based upon the CURE Study» *Circulation* 2002 Vol. 106(19), P. ii-758 (abstract 3721)
14. Annemans L., Lindgren P., Frej A. et al. «Cost-Effectiveness Analysis of Clopidogrel in Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation: A 5 European Countries Analysis» *European Heart Journal* 2003 24 (abstract supplement).
15. van Hout B.A., Tangelder M.J.D., Bervoets P., Gabriel S. Cost-effectiveness analysis of clopidogrel in acute coronary syndromes without ST-segment elevation in the Netherlands. ISPOR Congress Barcelona, November 2003. (abstract). P. 39.
16. Lindgren P., Jonsson B., Spiesser J., Carita P., Gabriel S. Short and long-term Cost-Effectiveness analysis of clopidogrel in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation in Scandinavian countries. ISPOR Congress Barcelona, November 2003. (abstract). P. 16
17. Weintraub W.S., Mahoney E.M., Lamy A., Caro J., Gabriel S., Yuan Y., Jackson J., Chen R., Yusuf S. Long-term Cost-effectiveness of platelet inhibition with clopidogrel in patients presenting with acute coronary syndromes: results from the CURE trial. ISPOR Congress Barcelona, November 2003. (abstract). P. 14
18. Mark D.B., Harrington R.A., Lincoff M. et al. Cost-Effectiveness of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition With Eptifibatide in Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2000; 101: 366–371.
19. Mahoney E.M., Jurkovic C.T., Chu H. et al. Cost and Cost effectiveness of an Early Invasive vs Conservative Strategy for the Treatment of Unstable Angina and Non–ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *JAMA* 2002; 288: 1851–1558.
20. Phillips K.A., Shlipak M.G., Coxson P. et al. Health and Economic Benefits of Increased b-Blocker Use Following Myocardial Infarction. *JAMA* 2000; 284: 2748–2754.
21. Mehta S., Yusuf S., Peters R. et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet.* 2001;358:527–533.
22. Mahoney E., Mehta S., Lamy A. et al. «Long term cost effectiveness of platelet inhibition with clopidogrel in patients undergoing PCI after presenting with an acute coronary syndromes: Results from PCI-CURE trial» *Circulation* 2003 Supplement 4 Vol. 108(17) P. iv-576 (abstract) 2625
23. Annemans L., Lindgren P., Frej A. et al. «Cost-Effectiveness Analysis of Clopidogrel in Patients with Unstable Coronary Artery Disease undergoing PCI: A 5 European Countries Analysis» *European Heart Journal* 2003, 24 (abstract supplement)
24. Mehta S., Weintraub W., Junsson B. et al. «Incremental Cost-Effectiveness of Early and Long Term Clopidogrel in Patients undergoing PCI in the CURE trial: The PCI-CURE Economic Analysis» *The Journal of the American College of Cardiology* 2003, 41(6:S2) P. 383
25. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T. et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002;288:2411–2420.
26. Beinart S., Kolm P., Veledar E. et al. «Short and Long-Term Cost Effectiveness of Early and Sustained Dual Oral Antiplatelet Therapy with Clopidogrel following Percutaneous Coronary Intervention: Results from CREDO» *Circulation* 2003 Supplement 4 Vol. 108(17)P. iv-775 (abstract) 3495