



Оценка влияния применения лекарственного препарата тикагрелор у пациентов с острым коронарным синдромом и пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе на достижение целевых индикаторов Государственной программы "Развитие здравоохранения" Российской Федерации и субъектов Российской Федерации в 2023-2025 годах

Журавлева М. В.^{1,2}, Зырянов С. К.³, Палеев Ф. Н.⁴, Яковлев А. Н.⁵, Гагарина Ю. В.², Марин Т. В.²

Цель. Оценить влияние применения препарата тикагрелор по сравнению с препаратом клопидогрел у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе на достижение целевого индикатора Государственной программы "Развитие здравоохранения" "снижение смертности населения от болезней системы кровообращения (БСК)" в стране в целом и субъектах Российской Федерации (РФ) в 2023-2025гг.

Материал и методы. В качестве целевой популяции рассматривались в первый год терапии все пациенты старше 18 лет с подтвержденным диагнозом ОКС, которым показана двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ), во второй и третий годы терапии продолжали пациенты высокого риска коронарных осложнений, перенесшие ИМ. Расчет количества смертей, которые возможно дополнительно предотвратить в течение 1-го года после постановки диагноза, используя ДАТ тикагрелором, по сравнению с ДАТ клопидогрелом производился на основании исследования PLATO. Для пациентов, перенесших ИМ, рассчитывалось количество смертей, которые возможно предотвратить во второй и третий год терапии, используя ДАТ тикагрелор + ацетилсалициловую кислоту (АСК), по сравнению с монотерапией АСК на основании исследования PEGASUS. Рассчитывалась доля целевого показателя "снижение смертности населения от БСК" в 2023-2025гг, которую возможно достичь при применении ДАТ с тикагрелором вместо клопидогрела или монотерапии АСК.

Результаты. Применение тикагрелора в составе ДАТ для лечения пациентов с ОКС позволит (по сравнению с ДАТ с клопидогрелом или АСК) обеспечить вклад в достижение целевого показателя "снижение смертности населения от БСК" в РФ:

- в 2023г — 8,0% за счет предотвращения дополнительно 4443 смертей по причине БСК,
- в 2024г — 30,3% за счет предотвращения дополнительно 4753, смертей по причине БСК,
- в 2025г удастся предотвратить дополнительно 5366 смертей по причине БСК.

Заключение. Применение тикагрелора в составе ДАТ для лечения пациентов с ОКС позволит обеспечить существенный вклад в достижение целевого показателя "снижение смертности населения от БСК" в РФ.

Ключевые слова: тикагрелор, вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, целевые показатели, смертность от болезней системы кровообращения, смертность от инфаркта миокарда, государственная программа "Развитие здравоохранения", федеральный проект "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями".

Отношения и деятельность. Публикация результатов исследования при поддержке компании АстраЗенека Фармасытикалз. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

¹ФГБУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва; ²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ³ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва; ⁴ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва; ⁵ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Журавлева М. В. — профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-9198-8661, Зырянов С. К. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой, ORCID: 0000-0002-6348-6867, Палеев Ф. Н. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-9481-9639, Яковлев А. Н. — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0001-5656-3978, Гагарина Ю. В.* — ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-4459-3034, Марин Т. В. — к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-8974-4457.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): doc@pharmset.ru

АСК — ацетилсалициловая кислота, БСК — болезни системы кровообращения, ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОПЖ — ожидаемая продолжительность жизни, РФ — Российская Федерация, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТЛТ — тромболитическая терапия, ФП — федеральный проект.

Рукопись получена 01.11.2023

Рецензия получена 15.11.2023

Принята к публикации 20.11.2023



Для цитирования: Журавлева М. В., Зырянов С. К., Палеев Ф. Н., Яковлев А. Н., Гагарина Ю. В., Марин Т. В. Оценка влияния применения лекарственного препарата тикагрелор у пациентов с острым коронарным синдромом и пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе на достижение целевых индикаторов Государственной программы "Развитие здравоохранения" Российской Федерации и субъектов Российской Федерации в 2023-2025 годах. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(1):5700. doi:10.15829/1560-4071-2024-5700. EDN UCXQNT

Contribution of ticagrelor therapy in patients with acute coronary syndrome and patients with myocardial infarction to the achievement of State Program "Health Development" target in Russia as a whole and Russian regions in 2023-2025

Zhuravleva M. V.^{1,2}, Zyryanov S. K.³, Paleev F. N.⁴, Yakovlev A. N.⁵, Gagarina Yu. V.², Marin T. V.²

Aim. To evaluate the contribution ticagrelor compared with clopidogrel therapy in patients with acute coronary syndrome (ACS) and patients with myocardial infarction (MI) to achieving the State Program "Health Development" target "decrease of cardiovascular mortality" in the country as a whole and Russian regions in 2023-2025.

Material and methods. In the first year of therapy, all patients over 18 years of age with a confirmed diagnosis of ACS who were indicated for dual antiplatelet therapy (DAPT) were considered as the target population. In the second and third years, therapy was continued by patients at high risk of coronary events after MI. The number

of deaths that could be additionally prevented within 1 year after diagnosis using DAPT with ticagrelor compared with DAPT with clopidogrel was calculated based on the PLATO trial. For post-MI patients, the number of deaths that could be prevented in the second and third years of therapy using DAPT with ticagrelor+acetylsalicylic acid (ASA) compared with ASA monotherapy was calculated based on the PEGASUS trial. The proportion of the target "decrease of cardiovascular mortality of the population" in 2023-2025 that can be achieved by using DAPT with ticagrelor instead of clopidogrel or ASA monotherapy was calculated.

Results. The use of ticagrelor as part of DAPT for patients with ACS will make it possible (compared to DAPT with clopidogrel or ASA) to contribute to achieving "decrease of cardiovascular mortality" target in the Russian Federation:

- in 2023 — 8,0% due to expected prevention of 4443 cardiovascular deaths,
- in 2024 — 30,3% due to expected prevention of 4753 cardiovascular deaths,
- in 2025, 5366 cardiovascular deaths can be prevented.

Conclusion. The use of ticagrelor as part of DAPT for patients with ACS will contribute to achieving "decrease of cardiovascular mortality" target in the Russian Federation.

Keywords: ticagrelor, secondary cardiovascular prevention, target indicators, circulatory system diseases mortality, mortality from myocardial infarction, State Program "Health Development", federal project "Control of Cardiovascular Diseases".

Relationships and Activities. Publication of the study results was supported by AstraZeneca Pharmaceuticals. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Смертность от болезней системы кровообращения (БСК) является основной причиной смертности в Российской Федерации (РФ), так, по данным за 2022г, смертность от БСК составила 570,6 случаев на 100 тыс. населения что составило 43,8% от всех причин смерти¹.

Одной из четырех ключевых целей федерального проекта (ФП) "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" (ССЗ) стало снижение смертности населения от БСК до 450 случаев на 100 тыс. до 2030г².

В рамках ФП "Борьба с ССЗ" ежегодно бюджетам субъектов РФ выделяются субсидии на обеспечение профилактики развития ССЗ и сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в амбулаторных условиях у пациентов высокого риска, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда (ИМ), а также лиц, которым были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу ССЗ (далее — Субсидии)³.

¹Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ³Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; ⁴E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ⁵Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Zhuravleva M.V. ORCID: 0000-0002-9198-8661, Zyryanov S.K. ORCID: 0000-0002-6348-6867, Paleev F.N. ORCID: 0000-0001-9481-9639, Yakovlev A.N. ORCID: 0000-0001-5656-3978, Gagarina Yu.V.* ORCID: 0000-0002-4459-3034, Marin T.V. ORCID: 0000-0002-8974-4457.

*Corresponding author: doc@pharmset.ru

Received: 01.11.2023 **Revision Received:** 15.11.2023 **Accepted:** 20.11.2023

For citation: Zhuravleva M.V., Zyryanov S.K., Paleev F.N., Yakovlev A.N., Gagarina Yu.V., Marin T.V. Contribution of ticagrelor therapy in patients with acute coronary syndrome and patients with myocardial infarction to the achievement of State Program "Health Development" target in Russia as a whole and Russian regions in 2023-2025. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1):5700. doi:10.15829/1560-4071-2024-5700. EDN UCXQNT

Лекарственные препараты, доступные для вторичной профилактики развития ССЗ, а также ССО в рамках предоставляемых Субсидий, регламентируются специальным перечнем лекарственных препаратов (далее — Перечень)⁴.

В Перечень включены два блокатора P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов — тикагрелор и клопидогрел, применяемые для лечения острого коронарного синдрома (ОКС) в составе двойной антиагрегантной терапии (ДАТ)⁵, что повысило доступность данного вида лечения для широкого круга пациентов, перенесших ОКС. Блокаторы P2Y₁₂-рецептора влияют на прогноз жизни и частоту повторных событий [1, 2]. В частности, тикагрелор в составе ДАТ продемонстрировал снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ИМ в анамнезе менее 2 лет назад с 3,7% при терапии только ацетилсалициловой кислотой (АСК) до 2,5% [3]. Выбор субпопуляции РКИ PEGASUS был обусловлен тем, что пациенты с ИМ в анамнезе менее 2 лет обеспечиваются рассматриваемыми препаратами в рамках субсидий на обеспечение профилактики развития ССЗ.

Распространённость ОКС в РФ остается на высоком уровне, так, в 2022г с диагнозом ОКС было госпитализировано 438315 человек, из них в 150845 случаях (34,4%) был поставлен диагноз ИМ с подъемом сегмента ST, а в 287470 случаях (65,6%) —

¹ Федеральная служба госстатистики [https://rosstat.gov.ru/folder/12781\\$](https://rosstat.gov.ru/folder/12781$). Смертность от болезней системы кровообращения (на 100 тыс. населения). Единая межведомственная информационно-статистическая система. Ссылка: <https://fedstat.ru/indicator/55382>.

² Единый план по достижению национальных целей развития Российской Федерации на период до 2024г и на плановый период до 2030г, утвержденный распоряжением Правительства Российской Федерации от 1 октября 2021г № 2765-р; Постановление Правительства РФ от 26.12.2017 № 1640 "Об утверждении государственной программы Российской Федерации "Развитие здравоохранения"; Паспорт федерального проекта "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" Ссылка: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohranenie/bssz>.

³ Постановление Правительства Российской Федерации от 11.12.2020 № 2081 "О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации "Развитие здравоохранения" и признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации" Ссылка: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202012150049?rangeSize=1>.

⁴ Приказ Минздрава России от 24.09.2021 № 936н "Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения для обеспечения в амбулаторных условиях лиц, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний" Ссылка: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202110150031>.

⁵ Приказ Минздрава России от 24.09.2021 № 936н.

ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST)⁶. В связи с этим представляется важным оценить влияние применения тикагрелора по сравнению с клопидогрелом на общероссийский и региональные целевые индикаторы "снижение смертности населения от БСК". Оценка влияния тикагрелора на целевой индикатор "снижение смертности населения от БСК" была проведена нами в 2020г [4] и обновлена в 2021г, после увеличения срока обеспечения льготными лекарственными препаратами до 2 лет [5]. Однако, в связи с пересмотром целевых индикаторов по снижению смертности от БСК во многих регионах, возникает необходимость в обновлении оценки потенциального влияния применения тикагрелора на снижение смертности населения от БСК в 2023-2025гг.

Цель исследования: оценка влияния применения тикагрелора в составе ДАТ по сравнению с ДАТ клопидогрелом и антитромбоцитарной терапией АСК на выполнение общероссийского и региональных целевых индикаторов "снижение смертности населения от БСК" в 2023-2025гг.

Материал и методы

Определение характеристик и численности целевой популяции пациентов

В рамках настоящего исследования было рассмотрено влияние расширения практики применения тикагрелора среди пациентов с подтвержденным диагнозом ОКС на снижение смертности населения от БСК. У всех пациентов с ОКС рассматривали замещение клопидогрела в составе ДАТ на тикагрелор в первый год терапии, у пациентов с ИМ в анамнезе во второй и третий год рассматривали добавление тикагрелора к стандартной терапии АСК.

В качестве целевой популяции пациентов, аналогично работе Журавлевой М. В. и др. [5], в первый год терапии рассматривались взрослые пациенты, с подтвержденным диагнозом ОКС, которым согласно клиническим рекомендациям показана ДАТ. На основании данных мониторинга Федерального государственного бюджетного учреждения "Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения" (ФГБУ "ЦНИИОИЗ"), представленных на профильной комиссии главными внештатными специалистами-кардиологами Минздрава РФ⁷, в 2022г было зарегистрировано 438315 случаев госпитализации пациентов в стационары с диагнозом ОКС. Данные по эффективности и безопасности препарата тика-

грелор брались из регистрационного исследования препарата Брилинта — PLATO [6]. Ввиду того, что в исследовании PLATO были исключены пациенты, получившие тромболитическую терапию (ТЛТ), из настоящего исследования также была исключена данная группа пациентов. Исходя из числа пациентов с ОКС, которым в 2022г была проведена ТЛТ — 34417 человек⁸, размер целевой популяции пациентов составил 403898 человек (табл. 1). В рамках первого года проводилось сравнение ДАТ с тикагрелором 90 мг 2 раза/сут. и наиболее назначаемого на сегодняшний день представителя группы тиенопиридинов — клопидогрела 75 мг 1 раз/сут.

Согласно клиническим рекомендациям, всем пациентам с ИМ с подъемом сегмента ST, не имеющим высокого риска кровотечений, в добавление к АСК на протяжении 12 мес. рекомендуется прием блокатора P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов (с целью снижения суммарного риска смерти, ИМ и ишемического инсульта) [1]. У пациентов с ОКСбпST, не имеющих высокого риска кровотечений, также рекомендуется продолжать ДАТ (сочетание АСК с ингибитором P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов) на протяжении 12 мес. [2]. У пациентов с ОКСбпST, высоким риском коронарных осложнений, к которым относят лиц 50 лет в сочетании как минимум с одним из следующих факторов риска: возраст 65 лет, наличие требующего медикаментозного лечения сахарного диабета, двух и более перенесенных ИМ, многососудистого коронарного атеросклероза, хронической болезни почек со скоростью клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м² [2, 7, 8], и низким риском кровотечений, рекомендуется рассмотреть возможность продления ДАТ (сочетание АСК с ингибитором P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов) на более длительный срок и рассмотреть возможность продления ДАТ в виде сочетания АСК с уменьшенной дозой тикагрелора (60 мг 2 раза/сут. внутрь) на дополнительные 36 мес. [1, 2]. Таким образом, на второй и третий год ДАТ получали только пациенты высокого коронарного риска, с подтвержденным диагнозом ИМ. Предполагалось, что на 1-м и 2-м году терапии пациенты получают необходимые препараты за счет Субсидий, на третьем году терапии — за счет собственных средств пациента. Согласно данным Минздрава РФ, в 2021г было зарегистрировано 184554 пациента, перенесших ИМ или повторный ИМ⁹. Исходя из доли пациентов, соответствующих критериям высокого коронарного риска, количество пациентов, перенесших ИМ бо-

⁶ Данные Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации.

⁷ Данные Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации.

⁸ Данные Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации.

⁹ Данные Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Таблица 1

**Расчет целевой популяции пациентов с ОКС, которым показана антитромбоцитарная терапия
в течение трех лет после установки диагноза**

Показатель	Значение	Источник
Расчет целевой популяции пациентов, получающих антитромбоцитарную терапию тикагрелором 90 мг в течение первого года после постановки диагноза		
Число пациентов с ОКС, поступивших в стационары субъекта	438315	*
Число пациентов с ОКС, которым выполнен тромболизис	34417	*
Всего пациентов с ОКС (за исключением пациентов с ТЛТ)	403898	
Расчет целевой популяции пациентов, получающих антитромбоцитарную терапию тикагрелором 60 мг в течение второго и третьего года после постановки диагноза		
Количество пациентов, которым впервые установлены диагнозы "Острый ИМ" и "Повторный ИМ", 2021г	184554	*
Доля пациентов, соответствующих критериям высокого коронарного риска, %	41,1%	[9]
Количество пациентов высокого коронарного риска, перенесших ИМ не менее одного и не более двух лет назад	75852	

Примечание: * — данные Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Минздрава России.

Сокращения: ИМ — инфаркта миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ТЛТ — тромболитическая терапия.

лее одного, но менее двух лет назад составило 75852 человека (табл. 1). При этом сравниваемыми схемами терапии являются тикагрелор 60 мг 2 раза/сут. в комбинации с низкой дозой АСК (75-150 мг) и монотерапия АСК в дозировке 75-150 мг¹⁰.

Методика расчета достижения целевых индикаторов "снижение смертности населения от БСК"

Основываясь на данных о численности постоянного населения в РФ на 1 января 2023г¹¹ и целевых индикаторов Государственной программы "Развитие здравоохранения" субъектов РФ на 2023-2025гг¹², рассчитывалось абсолютное значение целевого индикатора смертности населения от БСК в каждом регионе страны. При отсутствии необходимых данных для расчетов в государственной программе субъекта РФ, использовались данные паспортов региональных проектов "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями".

Методология расчета количества смертей, которые возможно предотвратить, используя ДАТ с тикагрелором, была детально нами описана в работе Журавлевой М. В. и др. [5]. Так, вероятность наступления события "сердечно-сосудистая смерть"

при применении тикагрелора 90 мг составила 4,0% в сравнении с 5,1% при применении клопидогрела ($p=0,001$) [6]. Расчет количества смертей, которые можно дополнительно предотвратить во второй и третий год терапии вследствие применения тикагрелора 60 мг по сравнению с монотерапией АСК производился для пациентов с ИМ в анамнезе на основе данных исследования Брилинты — PEGASUS [3]. Так, доля умерших по причине ССЗ в течение 3 лет среди пациентов, получающих тикагрелор в дозе 60 мг + АСК, составила 2,5%, в то время как среди пациентов, получавших антитромбоцитарную терапию АСК — 3,7%, (отношение рисков 0,68 (95% доверительный интервал: 0,53-0,89); $p<0,019$) [3]. Вероятность наступления сердечно-сосудистой смерти в течение года рассчитывалась по методологии, описанной Fleurence RL, et al. [10], допуская равномерную плотность распределения событий, и составила 0,84% во второй год и 1,67% в третий год терапии (в модели) тикагрелором vs 1,25% и 2,48% для терапии АСК.

Расчет количества смертей, которые возможно предотвратить в первый год при применении ДАТ с тикагрелором рассчитывался исходя из данных мониторинга ФГБУ "ЦНИИОИЗ" МЗ РФ для каждого региона¹³. Основываясь на количестве пациентов с ОКС без ТЛТ, рассчитывались показатели смертности для целевой популяции пациентов ДАТ с тикагрелором 90 мг по сравнению с клопидогрелом. Для второго и третьего года терапии рассчитывались показатели смертности при лечении целевой популяции пациентов ДАТ с тикагрелором в дозе 60 мг по сравнению с АСК, основываясь на данных по регионам о количестве случаев перенесенного первого ИМ или повторного ИМ в 2021г.

¹⁰ Инструкция по применению лекарственного препарата Брилинты®. Ссылка: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8fcd646-b3fe-4532-b0fe-3f5c64b247c9&t=.

¹¹ Федеральная служба государственной статистики <https://www.gks.ru/folder/12781>.

¹² Единый план по достижению национальных целей развития Российской Федерации на период до 2024г и на плановый период до 2030г; утвержденный распоряжением Правительства Российской Федерации от 1 октября 2021г № 2765-р; Постановление Правительства РФ от 26.12.2017 № 1640 "Об утверждении государственной программы Российской Федерации "Развитие здравоохранения"; Постановление Правительства Российской Федерации от 11.12.2020 № 2081 "О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации "Развитие здравоохранения" и признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации" Ссылка: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202012150049?rangeSize=1>.

¹³ Данные Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Таблица 2

**Оценка возможного вклада применения препарата тикагрелор у пациентов с ОКС
на достижение целевого индикатора "снижение смертности населения от БСК" в 2023-2025гг в РФ**

Показатель	2022	2023	2024	2025
Целевой индикатор "снижение смертности населения от БСК" (на 100 тыс. населения)	642,4	604,6	593,9	—
Целевой индикатор "снижение смертности населения от БСК" (абсолютное значение), чел.	935062	880041	864466	—
Количество смертей, которое необходимо предотвратить для достижения целевого индикатора		55021	15575	—
Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить при применении тикагрелора вместо терапии клопидогрелом и в дополнении к АСК		4443	4753	5366
% достижения целевого индикатора при применении тикагрелора		8,0%	30,3%	—

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, БСК — болезни системы кровообращения.

Доля достижения целевого индикатора "снижение смертности населения от БСК" рассчитывалась по формуле:

$$Pr_j = ((Ef_{1T} - Ef_{1C}) * (P_{acs} - P_{Ft}) + C * (Ef_{2T} - Ef_{2A}) * P_{im} * C_h) / (In_j - In_{j-1}) * Pop,$$

где:

Pr_j — доля достижения целевого показателя "снижение смертности населения от БСК" в j год в субъекте РФ,

Ef_{1T} , Ef_{1C} — эффективность терапии тикагрелором и клопидогрелом соответственно в первый год согласно данным PLATO,

P_{acs} — количество пациентов ОКС, поступивших в стационары субъекта,

P_{Ft} — количество больных с ОКС, которым выполнен тромблизис,

C — константа равная 0 в первый год терапии и 1 в последующие,

Ef_{2T} , Ef_{2A} — эффективность терапии тикагрелором и клопидогрелом соответственно во второй и третий год согласно данным PEGASUS-TIMI 54,

P_{im} — количество пациентов, перенесших ИМ в субъекте РФ в j год,

C_h — константа, определяющая долю пациентов, соответствующих критериям высокого ишемического риска,

$In_j - In_{j-1}$ — целевые индикаторы в j и $j-1$ год в субъекте РФ,

Pop — население субъекта на 1 января 2023г.

Данное исследование выполнено с использованием технологий фармако-экономической оценки и не задействует непосредственно пациентов или добровольцев.

Результаты и обсуждение

Оценка дополнительного влияния применения тикагрелора в составе ДАТ по сравнению с ДАТ с клопидогрелом и антитромбоцитарной терапией АСК на выполнение целевых индикаторов "снижение смертности населения от БСК" в 2023-2025гг проводилась в первый год терапии у всех взрослых

пациентов с подтвержденным диагнозом ОКС, которым показана ДАТ, во второй и третий годы — у пациентов с подтвержденным диагнозом ИМ высокого коронарного риска.

В таблице 2 приведены результаты оценки влияния препарата тикагрелор у пациентов с ОКС на достижение целевого индикатора "снижение смертности населения от БСК" в 2023-2025гг.

Таким образом, применение тикагрелора в составе ДАТ с АСК по сравнению с ДАТ клопидогрелом и АСК и антитромбоцитарной терапией АСК для лечения пациентов с ОКС позволит обеспечить вклад в достижение целевого индикатора "снижение смертности населения от БСК" в РФ:

- в 2023г — на 8,0% за счет предотвращения дополнительно 4443 смертей по причине БСК,
- в 2024г — на 30,3% за счет предотвращения дополнительно 4753, смертей по причине БСК,
- в 2025г — удастся предотвратить дополнительно 5366 смертей по причине БСК, однако вклад в достижение целевого индикатора "снижение смертности населения от БСК" рассчитать не представляется возможным, т.к. на момент написания статьи целевой индикатор на 2025г ещё не принят.

Далее рассчитывалось количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить, а также вклад в достижение целевого индикатора при применении тикагрелора по сравнению с клопидогрелом и в дополнении к АСК в целом по стране и отдельно в каждом регионе на протяжении 2023-2025гг. Данные о значениях целевых индикаторов были получены в результате анализа государственных программ "Развитие здравоохранения" субъектов РФ и региональных проектов "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" (табл. 3).

В ряде регионов проведенный анализ показал отрицательные значения вклада в достижении целевого индикатора "снижение смертности населения от БСК" в 2023г, это связано с тем, что в таких регионах установлен целевой индикатор "смертность населения от БСК" выше, чем в 2022г. Кроме того, в ряде

Таблица 3

**Оценка влияния применения препарата тикагрелор у пациентов с ОКС на достижение
целевого индикатора "снижение смертности населения от БСК" в 2024-2025гг в регионах РФ**

Регион	2023		2024		2025	
	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить*	% достижения ЦИ** при применении тикагрелора	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить*	% достижения ЦИ при применении тикагрелора	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить*	% достижения ЦИ при применении тикагрелора
Российская Федерация	4443	8,0%	4753	30,3%	5366	—***
Алтайский край	55	15,3%	59	16,6%	68	1593,4%
Амурская область	29	23,9%	30	25,1%	33	—***
Архангельская область	27	11,9%	29	13,1%	34	—***
Астраханская область	18	6,4%	20	5,0%	22	—****
Белгородская область	44	28,9%	47	4,5%	54	6,0%
Брянская область	38	16,7%	40	17,8%	45	—***
Владимирская область	74	20,6%	77	21,4%	83	—***
Волгоградская область	47	9,8%	51	10,5%	59	—***
Вологодская область	34	15,2%	36	16,3%	41	4,8%
Воронежская область	85	—****	90	3,7%	100	19,2%
Еврейская автономная область	4	3,7%	4	3,9%	5	—***
Забайкальский край	17	14,6%	18	12,1%	21	—****
Ивановская область	38	23,3%	42	25,8%	50	—***
Иркутская область	75	32,5%	80	6,8%	91	3889,6%
Кабардино-Балкарская Республика	29	29,9%	30	31,3%	33	35,7%
Калининградская область	30	9,7%	33	20,7%	37	—***
Калужская область	31	14,9%	34	16,1%	39	18,4%
Камчатский край	8	16,4%	8	23,5%	10	—****
Карачаево-Черкесская Республика	12	49,4%	12	52,1%	13	—***
Кемеровская область	103	22,5%	109	24,8%	121	—***
Кировская область	35	12,6%	38	17,0%	43	—***
Костромская область	30	22,8%	32	32,1%	36	—***
Краснодарский край	147	15,7%	159	22,8%	183	—***
Красноярский край	88	18,7%	94	19,9%	105	22,4%
Курганская область	30	19,7%	32	150,9%	36	217,3%
Курская область	47	17,5%	49	45,9%	54	100,7%
Ленинградская область	49	17,3%	54	18,9%	63	22,1%
Липецкая область	49	11,1%	52	6,2%	58	64,7%
Магаданская область	2	6,7%	3	12,7%	3	—***
Москва	228	—****	248	—****	289	—***
Московская область	289	55,2%	305	31,7%	337	38,5%
Мурманская область	32	19,3%	33	20,1%	36	54,7%
Ненецкий автономный округ	1	25,2%	1	26,5%	1	—****
Нижегородская область	143	30,9%	153	16,5%	173	51,0%
Новгородская область	13	7,3%	15	8,5%	18	15,7%
Новосибирская область	81	16,3%	87	17,5%	98	97,4%
Омская область	61	22,2%	66	23,9%	75	—****
Оренбургская область	43	8,1%	46	16,8%	53	—***
Орловская область	28	16,6%	30	17,6%	34	—***
Пензенская область	46	4,1%	50	4,4%	56	4,4%
Пермский край	92	—****	98	198,1%	110	222,4%
Приморский край	39	—****	43	—****	52	—***
Псковская область	22	6,6%	24	7,1%	27	—***
Республика Адыгея	15	6,6%	15	7,0%	17	1691,9%
Республика Алтай	3	10,4%	3	15,6%	4	—***

Таблица 3. Продолжение

Регион	2023		2024		2025	
	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить*	% достижения ЦИ** при применении тикагрелора	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить*	% достижения ЦИ при применении тикагрелора	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить*	% достижения ЦИ при применении тикагрелора
Республика Башкортостан	84	14,6%	91	15,7%	103	17,8%
Республика Бурятия	19	15,2%	21	9,1%	24	—***
Республика Дагестан	51	27,7%	53	29,0%	58	—***
Республика Ингушетия	14	69,3%	15	73,8%	16	—***
Республика Калмыкия	6	20,8%	7	29,3%	7	165,5%
Республика Карелия	18	17,5%	20	19,4%	24	23,1%
Республика Коми	26	30,6%	28	2,7%	31	864,8%
Республика Крым	36	7,1%	40	7,8%	47	—***
Республика Марий Эл	16	11,4%	17	12,3%	19	—****
Республика Мордовия	25	29,9%	27	32,3%	31	—****
Республика Саха (Якутия)	15	15,2%	17	16,8%	20	—****
Республика Северная Осетия — Алания	19	94,4%	21	79,4%	23	—***
Республика Татарстан	131	22,0%	140	23,6%	159	26,6%
Республика Тыва	4	—****	4	24,8%	5	28,3%
Республика Хакасия	19	—****	20	17,3%	23	27,2%
Ростовская область	115	14,4%	125	12,9%	144	13,4%
Рязанская область	33	14,4%	36	21,0%	42	42,8%
Самарская область	100	21,7%	107	23,3%	121	—***
Санкт-Петербург	145	15,4%	156	16,2%	177	3,7%
Саратовская область	116	24,4%	121	25,3%	130	27,3%
Сахалинская область	12	87,4%	14	172,8%	16	—****
Свердловская область	188	24,8%	198	26,1%	219	28,8%
Севастополь	11	5,0%	12	8,7%	14	—****
Смоленская область	19	10,8%	21	15,7%	24	—***
Ставропольский край	156	19,1%	163	26,8%	175	—****
Тамбовская область	24	10,0%	27	16,3%	31	19,1%
Тверская область	49	10,2%	53	8,8%	61	—****
Томская область	38	25,4%	41	27,6%	47	—***
Тульская область	34	—****	37	12,9%	42	—***
Тюменская область без автономных округов	51	23,6%	55	25,6%	64	29,6%
Удмуртская Республика	40	19,5%	43	20,9%	49	23,2%
Ульяновская область	41	14,3%	44	71,5%	49	1041,9%
Хабаровский край	39	2,2%	42	14,8%	47	—****
Ханты-Мансийский автономный округ	45	39,1%	48	41,8%	54	—***
Челябинская область	159	29,2%	169	31,1%	189	34,7%
Чеченская Республика	33	—****	35	—****	39	—****
Чувашская Республика	47	29,2%	50	31,1%	55	—***
Чукотский автономный округ	1	873,7%	1	1940,5%	1	—****
Ямало-Ненецкий автономный округ	8	30,1%	8	33,4%	10	40,0%
Ярославская область	45	18,7%	48	20,0%	54	—***

Примечание: * — при применении тикагрелора в составе ДАТ с АСК по сравнению с ДАТ клопидогрелом и АСК и антитромбоцитарной терапией АСК; ** — ЦИ — целевой индикатор; *** — на момент выхода статьи ЦИ региона не был установлен; **** — в течение двух лет подряд не запланировано снижение ЦИ.

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия.

регионов анализ продемонстрировал достижение целевого показателя больше 100%, такие значения объясняются тем, что применение ДАТ с тикагрелором в течение года у пациентов с ОКС позволит

предотвратить больше смертей, чем требуется для достижения целевого индикатора "снижение смертности населения от БСК", установленного в регионе. Кроме того, вклад в достижение целевого значения,

выраженный в процентах, зависит от разницы абсолютных значений запланированных уровней смертности, и в том случае, когда данная разница невелика, относительный показатель вклада может иметь значения существенно выше 100%.

Следует отметить, что в Государственной программе "Развитие здравоохранения" представлен целевой индикатор по достижению национальной цели развития по сохранению населения, здоровью и благополучию людей — ожидаемая продолжительность жизни (ОПЖ) при рождении. Данный целевой индикатор интегрально включает в себя уровни смертности, в т.ч. от БСК. Таким образом, интересным является исследование влияния медицинских технологий на ОПЖ при рождении. Однако данного рода исследования потребуют предварительных методологических изысканий и разработок в части моделирования повозрастных рисков смертности с последующим расчетом ОПЖ для годовых временных периодов, которые будут включены в горизонт оценки влияния изучаемой медицинской технологии.

Субсидии на обеспечение профилактики развития ССЗ и ССО в амбулаторных условиях у пациентов высокого риска, перенесших сердечно-сосудистые события, выделяются в целях обеспечения достижения целей, показателей и результатов ФП "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" как части Государственной программы "Развитие здравоохранения", в первую очередь для достижения целевого индикатора "снижение смертности населения от БСК"¹⁴.

Выбор препарата в каждом отдельном случае должен определяться лечащим врачом и основываться на соответствующих клинических рекомендациях. Однако при планировании лекарственного обеспечения пациентов, перенесших сердечно-сосудистые события, на уровне субъектов РФ, представляется целесообразным руководствоваться также целями ФП "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями". Такой подход позволит обеспечить целевое расходование выделяемых на лекарственное обеспечение средств и будет способствовать скорейшему достижению целевых индикаторов Государственной программы "Развитие здравоохранения", прежде всего индикатора "снижение смертности населения от БСК".

В настоящей работе показано, что применение тикагрелора у пациентов с ОКС и пациентов с ИМ в анамнезе сможет оказать значительное влияние на выполнение целевого индикатора по "снижению смертности населения от БСК" — на 8,0% в 2023г и 30,3% в 2024г, что важно учитывать при плани-

ровании лекарственного обеспечения пациентов, перенесших ОКС и ИМ в рамках Субсидий, выделяемых на обеспечение профилактики развития ССЗ и ССО высокого риска, перенесших сердечно-сосудистые события.

Ограничения исследования. Необходимо отметить, что полученные результаты следует интерпретировать с учетом определенных ограничений исследования. Настоящее исследование основывается на результатах, полученных в ходе многоцентровых зарубежных клинических исследований. Эффективность рассмотренных схем терапии в реальной российской практике может отличаться в связи с отличиями в исходных характеристиках пациентов, методов их ведения, а также приверженности терапии. Кроме того, в исследовании PEGASUS приведены значения показателя только за 3-й год, поэтому для получения данных за 1-й и 2-й год была сделана интерполяция, допускающая равномерность распределения событий. Доля пациентов высокого ишемического риска бралась на основании данных американского регистра ACTION Registry® — GWTG™, в российской практике доля пациентов высокого ишемического риска может отличаться.

Еще одна группа ограничений связана с популяцией пациентов. В работе сделано допущение о терапии ДАТ всех пациентов с ОКС (за исключением пациентов с ТЛТ) в первый год и всех пациентов с ИМ во второй и третий, что отражает возможную максимальную выгоду от расширения практики применения тикагрелора вместо клопидогрела/АСК. Кроме того, считалось, что пациенты с ИМ получают ДАТ в течение трех лет, однако пациенты обеспечиваются за счет программы льготного лекарственного обеспечения только в течение двух лет с даты постановки на диспансерный учет, что может существенно снизить комплаентность в третий год терапии. Еще одно допущение было сделано об одномоментном переключении между терапиями, что не реализуется в реальной практике. Поэтому в итоге эффект от расширения практики применения тикагрелора может быть несколько переоценен. С другой стороны, в работе не учтены пациенты с ОКС, которым была проведена ТЛТ, однако в инструкции по медицинскому применению [8] тикагрелора отсутствуют данные ограничения.

Заключение

Применение тикагрелора в составе ДАТ для лечения пациентов с ОКС позволит обеспечить существенный вклад в достижение целевого показателя "снижение смертности населения от БСК" в РФ.

Отношения и деятельность. Публикация результатов исследования при поддержке компании Астра-Зенека Фармасьютикалз. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

¹⁴ Единый план по достижению национальных целей развития Российской Федерации на период до 2024г и на плановый период до 2030г, утвержденный распоряжением Правительства Российской Федерации от 1 октября 2021г № 2765-р; Постановление Правительства РФ от 26.12.2017 № 1640 "Об утверждении государственной программы Российской Федерации "Развитие здравоохранения".

Литература/References

1. Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
2. Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateishnikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4449. (In Russ.) Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищников Д.А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
3. Bonaca MP, Storey RF, Theroux P, et al. Efficacy and Safety of Ticagrelor Over Time in Patients With Prior MI in PEGASUS-TIMI 54. J Am Coll Cardiol. 2017;70(11):1368-75. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.768.
4. Zhuravleva MV, Zyryanov SK, Paleev FN, et al. Effects of ticagrelor in patients with acute coronary syndrome on the targets of the national cardiovascular program. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(5):3931. (In Russ.) Журавлева М.В., Зырянов С.К., Палеев Ф.Н. и др. Оценка влияния применения лекарственного препарата тикагрелор у пациентов с острым коронарным синдромом на целевые показатели федерального проекта "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями". Российский кардиологический журнал. 2020;25(5):3931. doi:10.15829/1560-4071-2020-3931.
5. Zhuravleva MV, Tereshchenko SN, Zhirov IV, et al. Effect of dapagliflozin therapy on achieving cardiovascular mortality target indicators in patients with heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(12):4819. (In Russ.) Журавлева М.В., Зырянов С.К., Палеев Ф.Н. и др. Оценка влияния применения лекарственного препарата тикагрелор у пациентов с острым коронарным синдромом на выполнение целевого показателя "снижение смертности населения от болезней системы кровообращения" в периоде 2022-2024гг. Российский кардиологический журнал. 2021;26(12):4819. doi:10.15829/1560-4071-2021-4819.
6. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;361(11):1045-57. doi:10.1056/NEJMoa0904327.
7. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. Russian Journal of Cardiology. 2018;(8):113-63. (In Russ.) Двойная антитромбоцитарная терапия при ишемической болезни сердца: обновленная версия 2017 года. Российский кардиологический журнал. 2018;(8):113-63. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-113-163.
8. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. Russian Journal of Cardiology. 2019;(8):151-226. (In Russ.) Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. Российский кардиологический журнал. 2019;(8):151-226. doi:10.15829/1560-4071-2019-8-151-226.
9. Bradley SM, Hess GP, Stewart P, et al. Implications of the PEGASUS-TIMI 54 trial for US clinical practice. Open Heart. 2017;4:e000580. doi:10.1136/openhrt-2016-000580.
10. Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6. doi:10.2165/00019053-200725010-00002.