

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭНОКСАПАРИНА И НЕФРАКЦИОНИРОВАННОГО ГЕПАРИНА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST

Сыров А.В.¹, Зырянов С.К.¹, Белоусов Ю.Б.^{2*}

Клинический госпиталь МСЧ ГУВД¹; Российский государственный медицинский университет, кафедра клинической фармакологии², Москва

Резюме

Острый коронарный синдром (ОКС) — форма ишемической болезни, объединяющая острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ОКС с подъемом сегмента ST), острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST и нестабильную стенокардию (ОКС без подъема сегмента ST). Эти состояния объединены в единый синдром в связи с высоким риском развития острого инфаркта миокарда и острой коронарной смерти у этой группы больных, что и определяет особую актуальность лечения ОКС.

Применение антикоагулянтов, в частности, эноксапарина или нефракционированного гепарина является базисным компонентом медикаментозного лечения ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST).

Целью настоящего исследования являлось выявление антикоагулянта, обладающего клиническими и фармакоэкономическими преимуществами при консервативном лечении ОКСбпST.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, антикоагулянты, затраты на лечение, соотношение “затраты — эффективность”.

ОКС — это форма ишемической болезни сердца, объединяющая ОКС с подъемом сегмента ST и ОКС без подъема сегмента ST (острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST и нестабильная стенокардия), патофизиологический механизм которой включает разрыв и/или эрозию атеросклеротической бляшки с последующим развитием интракоронарного тромбоза (атеротромбоза) [24].

Вопросы классификации, диагностики, патогенетического механизма ОКС и нестабильной стенокардии подробно изучены в работах Е. Braunwald [11, 12, 13, 14, 28]. Главным патогенетическим механизмом ОКС является тромбоз пораженной атеросклерозом коронарной артерии. Тромб образуется в месте разрыва или повреждения поверхности атеросклеротической бляшки. Вероятность разрыва бляшки зависит от ее расположения, размера, консистенции и состава липидного ядра, прочности фиброзной капсулы, а также выраженности местной воспалительной реакции и напряжения стенки сосуда. Непосредственными причинами повреждения оболочки бляшки являются механическое воздействие кровотока и ослабление фиброзной капсулы под влиянием протеолитических ферментов, выделяемых макрофагами. При повреждении бляшки попадание ее содержимого в кровоток приводит к активизации тромбоцитов и формированию тромбоцитарного агрегата в месте повреждения. В случаях, когда нарушение проходимости коронарной артерии является неполным и обратимым, развивается клиническая картина нестабильной стенокардии или ОИМ без зубца Q. Полная окклюзия коронарной артерии приводит к развитию ОИМ с зубцом Q [18, 37].

Это определяет необходимость разделения ОКС на ОКСспST и ОКСбпST и дифференциации подходов к лечению [3, 4, 9, 19, 24, 50]. Основой тактики лечения пациентов с ОКСбпST, подробно представленной в рекомендациях ВНОК 2003 г. [3], Европейского Кардиологического общества 2007 г. [26] и Американской Ассоциации Сердца 2007 г. [4], является терапия, направленная на быстрое восстановление нарушенных реологических свойств крови, при этом назначение антикоагулянтов является обязательным [3, 4, 24, 26]. Ключевым компонентом лечения ОКС с подъемом ST является восстановление проходимости тромбированной коронарной артерии с использованием тромболизиса или чрескожной баллонной ангиопластики [24, 40, 46].

Первым из антикоагулянтных препаратов, который стал использоваться при лечении ОКСбпST, является НФГ [30, 31]. НФГ представляет собой смесь полисахаридов, с различными длинами цепей и молекулярными массами от 5000 до 30000 Дальтон. Механизм действия препарата [50] основан на активизации действия антитромбина III — протеолитического фермента, тормозящего превращение фибриногена в фибрин. Изменения антитромбина III приводят к его способности связываться и инактивировать факторы свертывания: фактор IIa (тромбин), фактор IXa (фактор Кристмаса) и фактор Xa (фактор Стюарта-Прауэра). Это препятствует тромбообразованию, но не вызывает лизирования уже существующего тромба. НФГ активно связывается с белками плазмы. Это обуславливает некоторую непредсказуемость антикоагулянтного эффекта, т. к. виды связывающих белков и их количество имеют индивидуальные различия. Кроме того, период полувыведения

НФГ зависит от дозы препарата: при низких дозах этот период — меньше, при высоких — больше [32]. Проблемами при применении препарата являются: необходимость в постоянной в/в инфузии с коррекцией дозы по весу тела и уровню АЧТВ [8, 34] и опасность развития гепарининдуцированной тромбоцитопении [52, 60]. Кроме того, достижение и поддержание целевого уровня АЧТВ сопряжено со значительными трудностями [32].

Клиническая эффективность и безопасность НФГ оценивалась в 6 относительно небольших, рандомизированных, плацебо контролируемых исследованиях [15, 33, 40, 48, 51, 53]. В исследованиях проводили сравнение комбинации гепарина и аспирина с одним аспирином. Опубликованы 2 метаанализа проведенных исследований. Первый метанализ, включивший в себя результаты трех исследований, показал снижение общей летальности и частоты развития инфаркта миокарда при использовании комбинации НФГ + аспирин на 54% ($p=0,03$) в первые 2 недели лечения [54]. По результатам 2-го метанализа, включающего данные 6-ти исследований, получено снижение частоты летальных исходов и инфарктов миокарда в течение 12 недель на 33% ($p=0,06$) [41].

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) были произведены путем химической или ферментативной деполимеризации полисахаридных цепей гепарина [5]. Различные НМГ содержат от 25 до 50% пентасакхаридных цепей, состоящих из более чем 18 сахаридов. Они способны инактивировать и тромбин и Ха фактор. Низкомолекулярные гепариновые цепи содержащие менее 18 сахаридов инактивируют только Ха фактор, не воздействуя на тромбин, т. е. обладают более селективным антикоагулянтным действием. Преимуществом НМГ перед гепарином является дозозависимый клиренс и более длительный период полувыведения, что приводит более предсказуемому антикоагулянтному эффекту при введении препарата 1-2 раза в день. Другим преимуществом НМГ является отсутствие необходимости в частом лабораторном контроле. НМГ разных производителей отличаются друг от друга молекулярными массами (от 4200 до 6000 Дальтон), что определяет их отличия по фармакодинамическим и фармакокинетическим показателям [31, 32].

Наибольшее количество исследований по использованию НМГ при лечении ОКСбпСТ проведено для эноксапарина, что и определяет его доминирование в кардиологической практике. Для сравнения НМГ и НФГ выполнено 9 рандомизированных исследований, в 6 из которых использовался эноксапарин: ESSENCE, TIMI 11B, ACUTE II, INTERACT, A to Z, SYNERGY [6, 7, 10, 16, 17, 25]. В 2-х исследованиях — FRISC и FRIC [20, 21, 35] использовался дальтепарин, и в 1-ом FRAX.I.S [27] — надропарин. В 5 из 6 исследованиях при сравнении НФГ и эноксапарина

было отмечено преимущество эноксапарина по общей летальности и количеству нефатальных инфарктов миокарда. Наибольшее преимущество эноксапарин показал в снижении числа нефатальных инфарктов миокарда у пациентов, не получавших антикоагулянтную терапию до включения в исследование.

Необходимо отметить, что зачастую, выбор антикоагулянтов в России ограничен финансовыми возможностями лечебных учреждений и отсутствием реальной оценки затрат при переходе на препарат, имеющий формально более высокую закупочную цену.

Таким образом, более высокая стоимость эноксапарина по сравнению со стоимостью гепарина, требует фармакоэкономической оценки целесообразности его широкого применения в клинической практике. В литературе имеются данные исследований по фармакоэкономической оценке методов диагностики ОКС [36], выбору тактики лечения [22], эффективности дезагрегантов [46] при лечении ОКС. Кроме того, опубликована зарубежная работа по оценке затрат — эффективности применения НФГ и эноксапарина при лечении ОКС на результатах исследования ESSENCE [38], и сравнение применения гепарина и эноксапарина в акушерской практике в России [3]. Однако сравнение эффективности и безопасности, а также фармакоэкономическая оценка применения эноксапарина и НФГ при лечении ОКС в России не проводилось.

Целью настоящего исследования являлось выявление антикоагулянта, обладающего клиническими и фармакоэкономическими преимуществами при консервативном лечении ОКСбпСТ.

Материал и методы

Открытое, проспективное исследование проводилось на базе отделения интенсивной терапии и кардиологического отделения Клинического госпиталя МСЧ ГУВД по г. Москве и включало анализ клинической эффективности и анализ затрат и соотношения "затраты эффективность" при использовании НФГ и эноксапарина при консервативном лечении ОКСбпСТ.

Критериями исключения из исследования являлись: ОКСспСТ и противопоказания к назначению антикоагулянтов. Всего было пролечено 100 пациентов.

В зависимости от назначенных антикоагулянтов пациенты были разделены на 2 группы:

1. Нефракционированный гепарин (раствор гепарина, ФГУП "Московский эндокринный завод", Россия) (50 чел.) в рекомендуемом режиме: в/в в начальной нагрузочной дозе 80 МЕ/кг в/в болюсно (но не более 5 тыс. МЕ), с последующей постоянной в/в инфузией 18 МЕ/кг/час под контролем АЧТВ (но

не более 1300 МЕ в час). В дальнейшем расчет дозы НФГ осуществлялся в зависимости от веса тела пациента (по схеме, приведенной в табл.1). При недостижении целевых значений АЧТВ пациентов переводили на эноксапарин.

2. Эноксапарин (Клексан, “Санофи-авентс груп”, Франция) (50 чел.) в дозе 1 мг/кг веса п/к. каждые 12 часов.

Средняя продолжительность антикоагулянтной терапии составила для гепарина $3,2 \pm 1,1$ суток, для эноксапарина $5,0 \pm 1,2$ суток.

Статистически значимых различий в клинικο-демографических характеристиках групп установлено не было.

Подробная клинικο-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Количество пациентов высокого риска имевших повышение маркеров некроза миокарда и ишемических изменений на ЭКГ в виде депрессии сегмента ST или отрицательных зубцов T не различалось и составило соответственно в группе НФГ 45 (90%), в группе эноксапарина 43 пациента (86%). Положительный тропониновый тест зарегистрирован соответственно у 13 (26%), 12 (24%) пациентов.

В качестве критерия оценки эффективности лечения использовали частоту случаев стабилизации состояния пациентов, которую оценивали по сумме клинικο-лабораторных показателей. Неэффективной, терапию считали в случаях развития летальных исходов, инфарктов миокарда, больших геморрагий и проведения экстренной коронарной ангиопластики.

Безопасность терапии антикоагулянтами оценивали по наличию геморрагических осложнений на протяжении всего времени стационарного лечения, а также по уровню гемоглобина, количеству эритроцитов и тромбоцитов в клиническом анализе крови. Переносимость препаратов оценивали с учетом жалоб пациентов и регулярного физикального обследования в период стационарного лечения.

Анализ затрат включал в себя затраты на пребывание пациентов в отделении интенсивной терапии и палатном отделении (“гостиничные услуги”), стоимость лабораторных и инструментальных методов обследования, затраты на медикаменты. Причем затраты на проведение антикоагулянтной терапии и лечение ее осложнений рассчитывались отдельно. Все расчеты проводились в соответствии с тарифами страховой компании “Мегаполис”, осуществляющей контроль расходов на лечение пациентов в рамках добровольного медицинского страхования, и оптовыми ценами на препараты, поставляемые в госпиталь компанией “Протек”, на 1 января 2010 года.

В ходе анализа соотношения “затраты-эффективность” проводили сопоставление

Таблица 1
Расчеты дозы нефракционированного гепарина при в/в введении.

АЧТВ	Изменение дозы Ед/кг/час	Дополнительные введения гепарина
$< 1.2 \times N$	+ 4	Повторный болюс 80 Ед/кг. (но не более 5 тыс. Ед.), на вес тела в 70 кг 5 тыс.
$1.2-1.5 \times N$	+ 2	Повторный болюс 40 Ед/кг
$< 1.5-2.3 \times N$	0	0
$2.3-3 \times N$	- 2	0
$> 3 \times N$	- 3-4	Остановить инфузию гепарина на 1 час

Примечание: N — Нормальное значение АЧТВ лаборатории учреждения.

полученных на предыдущих этапах исследования данных. Для каждого антикоагулянта рассчитывали затраты и соотношение “затраты — эффективность”(CER) по формуле:

$$CER = \frac{C}{Eff};$$

где: C — затраты, Eff — эффективность. Оптимальным антикоагулянтом с позиции анализа “затраты-эффективность” считали лекарственный препарат, имеющий наименьшее CER.

Помимо антикоагулянтов, в течение всего времени стационарного лечения, все пациенты получали стандартную терапию ОКСбпST [4,9,10]: бета-

Таблица 2
Клинικο-демографическая характеристика групп пациентов

	Группа гепарина	Группа эноксапарина
Количество пациентов	50	50
Средний возраст	58,8 лет $\pm 11,6$	60,1 $\pm 11,9$
Мужчины	42 (84%)	44 (88%)
Женщины	8 (16%)	6 (12%)
Артериальная гипертония	49 (98%)	49 (98%)
Ожирение	18 (36%)	18 (36%)
Сахарный диабет	5 (10%)	7 (14%)
Курение	35 (70%)	37 (74%)
Положительный тропониновый тест	13 (26%)	12 (24%)
Ишемические изменения на ЭКГ	45 (90%)	43 (86%)
Гиперхолестеринемия ($> 5,5$ ммоль/л)	40 (80%)	42 (84%)
Постинфарктный кардиосклероз	12 (24 %)	15 (30%)
Мерцательная аритмия	4 (8%)	4 (8%)
Язвенная болезнь / эрозивный гастрит	12 (24%)	14 (28%)

Таблица 3

Медикаментозная терапия ОКСбпST

Препараты	Средняя суточная доза	Продолжительность лечения	Группа гепарина-число пациентов (% назначения)	Группа эноксапарина-число пациентов (% назначения)
Бета-блокаторы			49 (98%)	49 (98%)
Беталок зок	100 мг	ВП*	35 (70%)	45 (90%)
Атенолол	50 мг		14 (28%)	4 (8%)
Ингибиторы АПФ			49 (98%)	49 (98%)
Ренитек	20 мг	ВП	44 (88%)	43(86%)
Моноприл	20 мг		5 (10%)	6 (12%)
Дезагреганты				
ТромбоАСС	100 мг	ВП	46 (92%)	45 (90%)
Плавикс	75 мг		50 (100%)	50 (100%)
Статины				
Зокор 20 мг	20 мг	ВП	50 (100%)	50 (100%)
Крестор 10 мг	10 мг		45 (90%)	42 (84%)
			5 (10%)	8 (16%)
Пероральные сахароснижающие средства				
Манинил	3,5 мг	ВП	5 (10%)	7 (14%)
Нитроглицерин в/в				
Нитрополь	30 мг	1,5 сут	22 (44%)	24 (48%)
Омепразол				
Омез таб	20 мг	14 сут	12 (24%)	14 (28%)
Гепарин в/в кап.	30 тыс Ед	3,5 сут	50 (100%)	0
Лосек в/в кап.	80 мг	3 сут	2 (4%)	0
Актилизе в/в кап	100 мг	1 раз	1 (2%)	0
Свеже – замороженная плазма	0,5 литра	Однократно	2 (4%)	0
Эритроцитарная масса	0,5 литра	Однократно	2 (4%)	
ГЭК 10% – 500 мл/флакон	1,5 л	2 суток	2 (4%)	0
NaCl 0,9% раствор в/в кап	400 мл	3,5 сут	3 (6%)	0
Замена гепарина на клексан п/к	1,8мл/ 180 мг	3 суток	6 (12%)	0
Эноксапарин	1,8мл/ 180 мг	5 суток	0	50 (100%)
Клексан п/к				
Фондапаринукс				
Арикстра в/в, п/к	2,5 мг	5 суток	0	0

Примечание: *ВП – весь период лечения.

блокаторы, дезагреганты, в/в инфузию нитроглицерина при наличии ангинозных приступов или сохраняющейся ишемии по данным ЭКГ. Кроме того, всем пациентам в первые сутки госпитализации назначались статины. При наличии артериальной гипертензии, пациентам также назначались иАПФ. Подробная характеристика медикаментозной терапии представлена в табл. 3.

Результаты и обсуждение

В результате первого этапа исследования выявлено, что на фоне проводимого лечения, у большинства пациентов была достигнута клиническая стабилизация ИБС.

В группе НФГ у 1 пациента развился Q-инфаркт миокарда, протекавший с нарушением гемодинамических показателей. Была проведена тромболитическая терапия (ТЛТ) альтеплазой. После тромболиза развилось профузное желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК). Случай закончился летальным исходом. У 5 пациентов, перенесших инфаркты миокарда в анамнезе, развились повторные инфаркты миокарда. Показаний для проведения ТЛТ у этих пациентов

не было. 3 пациентам потребовалось проведение экстренной коронарной ангиопластики в связи с неэффективностью медикаментозного лечения (рецидивирование ангинозного синдрома и ишемических изменений на ЭКГ).

Также в группе пациентов, получавших терапию НФГ, был отмечен еще 1 случай ЖКК потребовавший консервативной терапии, включая переливание свежзамороженной плазмы. В дальнейшем, при обследовании для выяснения причин кровотечения, у пациента была выявлена опухоль толстого кишечника.

Следует отметить, что при применении НФГ возникали следующие сложности: Для контроля антикоагулянтного эффекта требовалось определение АЧТВ каждые 6 часов, что требовало пункций периферических вен для взятия анализов крови. Если при двух последовательных, с интервалом в 6 часов, контрольных измерениях показатель АЧТВ был на целевом уровне, то в дальнейшем контроль АЧТВ осуществлялся один раз в 12-24 часа. Среднее количество определений АЧТВ на 1 пациента составило 8 раз, причем в первые сутки лечения 3,5 раза. Мероприятия по контролю АЧТВ

Таблица 4

Результаты лечения

	Гепарин	Эноксапарин
Среднее время назначения препарата	3,2 сут±1,1	5,0 сут±2,0
Среднее время лечения в отделении интенсивной терапии, к/дн.	3,4±0,9	2,9±0,8
Среднее время стационарного лечения, к/дн.	21,6±3,3	21,4±3,3
Улучшение, количество пациентов (%)	42 (84%)	44 (88%)
Развитие ОИМ, количество пациентов (%)	6 (12%)	3 (6%)
Экстренная ангиопластика количество пациентов (%)	3 (6%)	3 (6%)
Летальные исходы, количество пациентов (%)	1 (2%)	1 (2%)
Геморрагические осложнения, количество пациентов (%)	2 (4%)	0
Недостижение целевых значений, АЧТВ количество пациентов (%)	6 (12%)	Не контролировалось

являлись дополнительной нагрузкой для медицинского персонала и вызывали определенный дискомфорт у пациентов.

Удлинение сроков нахождения пациентов группы НФГ в отделении интенсивной терапии до 3,4 суток во многом было обусловлено необходимостью непрерывной в/в инфузии НФГ и регулярной коррекции вводимой дозы в соответствии с результатами лабораторного контроля АЧТВ, что невозможно осуществить в условиях палатного отделения.

При лечении НФГ с использованием стандартных рекомендаций (максимальная доза не выше 1300 Ед/час, контроль дозы препарата по уровню АЧТВ) у 12% пациентов не удалось достичь целевых значений АЧТВ. Это потребовало замены НФГ эноксапарином. Следует отметить, что при замене НФГ на эноксапарин, геморрагических осложнений, ухудшения течения ОКС отмечено не было.

При внутривенном введении НФГ у 3-х пациентов (6%) имел место посткатетерный флебит потребовавший местного лечения (компрессы).

При лечении эноксапарином у 3-х пациентов (6%) с постинфарктным кардиосклерозом развились повторные инфаркты миокарда, один из которых, закончился летально. Показаний для проведения тромболитической терапии не было. 3 пациентам, получавшим эноксапарин, была проведена экстренная ангиопластика.

Значимых геморрагических осложнений при лечении эноксапарином отмечено не было. У 5 пациентов (10%) отмечались небольшие гематомы в месте инъекции, не потребовавшие специального лечения.

Случаев тромбоцитопении ни в одной группе отмечено не было.

Таблица 5

Затраты на нахождение в стационаре

	Стоимость за 1 сутки	Гепарин	Эноксапарин
Нахождение в отделении интенсивной терапии	4 050 руб.	13 770 руб. (4050 руб. x 3,4 сут.)	12 150 руб. (4050 руб. x 3,0 сут.)
Нахождение в кардиологическом отделении	1 080 руб.	19 656 руб. (1080 руб. x 18,2сут.)	19 872 руб. (1080 руб. x 18,4сут.)
Всего	-	33 426 руб.	32 022 руб.

Аллергических реакций на применение препаратов не отмечено.

Подробно, результаты лечения представлены в табл. 4.

Основные затраты при лечении пациентов с ОКСбпST:

1) Затраты на пребывание в стационаре (“гостиничные услуги”).

2) Затраты на лабораторные и инструментальные методы обследования.

3) Затраты на медикаментозное лечение ОКСбпST и затраты на лечение осложнений заболевания и побочных эффектов антикоагулянтной терапии.

Подробная структура затрат представлена в табл. 5, 6, 7. Общие затраты представлены в табл. 8.

Прямые затраты на 1 пациента с учетом стоимости лечения основного заболевания, его осложнений, лечения неблагоприятных побочных реакций, “гостиничных услуг” составили в группе гепарина — 53 725 руб., в группе эноксапарина — 52 503 руб. Таким образом, при лечении эноксапарином затраты были на 2,3% меньше, а в группе чем в группе гепарина.

Для каждого антикоагулянта были рассчитаны соотношения “затраты — эффективность”.

В группе гепарина были отмечены: 1 летальный исход, 2 случая больших геморрагий, 6 инфарктов миокарда, 3 экстренных ангиопластики. Клиническое улучшение было получено у 84% пациентов. Соотношение “затраты — эффективность” для гепарина составило $53\,725 / 0,84 = 63\,958$ руб. на 1 случай эффективной терапии.

В группе эноксапарина имели место: 1 летальный исход, 3 инфаркта миокарда, 3 экстренных ангиопластики. Клиническое улучшение было отмечено у 88% пациентов. Соотношение “затраты — эффективность” для эноксапарина составило $52\,503 / 0,88 = 59\,663$ руб. на 1 случай эффективной терапии.

В результате сопоставления затрат и эффективности выявлено, что эноксапарин является более эффективным, так как терапия этим препаратом приводит к наименьшим общим затратам и наименьшему соотношению “затраты —

Таблица 6

Затраты на лабораторные и инструментальные методы обследования

	Группа гепарина (затраты на 1 пациента)	Группа эноксапарина (затраты на 1 пациента)
Лабораторные исследования	5 946,5 руб.	5 292,5 руб.
Инструментальные обследования	5 662 руб.	5 603,5 руб.
Всего	11 618,5 руб.	10 896 руб.

Таблица 7

Затраты на фармакотерапию ОКСбпST

Препараты/среднесуточная доза	Группа гепарина Средняя доза/% назна- чения	Затраты за весь период лечения (21,6 кдн)	Группа эноксапарина	Затраты за весь период лечения (21,4 к/дн)
Бета-блокаторы		467,7 руб.		482,9 руб.
Беталок зок 100 мг	43 (86%)	462,5 руб.	45 (90%)	479,5 руб.
Атенолол 50 мг	6 (12%)	5,2 руб.	4 (8%)	3,4 руб.
Ингибиторы АПФ		281,5 руб.		278,4 руб.
Ренитек 20 мг	44 (88%)	254,7	43 (86%)	246,6
Моноприл 20 мг	5 (10%)	26,8	6 (12%)	31,8
Дезагреганты		3077,1 руб.		3047,4 руб.
ТромбоАСС 100 мг	46 (92%)	59,6 руб.	45 (90%)	57,8 руб.
Плавикс 75 мг	50 (100%)	3017,5 руб.	50 (100%)	2989,6 руб.
Статины		777,8 руб.		779,2 644,1 руб.
Зокор 20 мг	45 (90%)	680,4 руб.	43 (86%)	135,1
Крестор 10 мг	5 (10%)	97,4 руб.	7 (14%)	
Пероральные сахароснижающие средства				
Манинил 3,5 мг	5 (10%)	6,5 руб.	7 (14%)	9,0 руб.
Нитроглицерин в/в		103,7 руб.		90,7 руб.
Нитрополь 30 мг	16 (32%)		14 (28%)	
Омепразол		30,1 руб.		34,8 руб.
Омес таб. 20 мг	12 (24%)		14 (28%)	
Гепарин 1 флак 25 тыс ЕД/флак	50 (100%)	207,4 руб.	0	0
Лосек 40 мг/флак в/в	2 (4%)	106,1 руб.	0	0
Актилизе 50 мг/флак	2 (4%)	2636 руб.	0	0
Свеже замороженная плазма, 1 литр	2 (4%)	268,4 руб.	0	0
НЕС 10% — 500 мл/флакон (фре- зениус)	2 (4%)	108,7 руб.	0	0
NaCl 0,9% раствор 500 мл/фла- кон	50 (100%)	166,5 руб.	14 (28%)	25,2 руб.
Клексан 1,8 мл/сут, 5 суток			50 (100%)	4 837 руб.
Замена гепарина на клексан, 1,8 мл, 3-е суток	6 (12%)	442,8 руб.		
Всего	-	8 680,3 руб.	-	9 584,6 руб.

эффективность". При использовании эноксапарина затраты на 1 случай эффективной терапии на 4 тыс. 295 руб. меньше, чем при использовании гепарина. Полученные результаты представлены на рис. 1.

Заключение

В проведенном исследовании, при консервативном лечении ОКСбпST, эффективность эноксапарина оказалась выше, чем НФГ. При использовании НФГ отмечалось большее количество геморрагических осложнений. Подбор целевой дозы НФГ сложен, что

связано с выраженной индивидуальной особенностью действия препарата. У 12% пациентов не удалось добиться целевого уровня АЧТВ, что потребовало замены гепарина на эноксапарин. В этих случаях использование эноксапарина было эффективным и безопасным. Непрерывная в/в инфузия НФГ и необходимость частого, до 4-х раз в сутки, контроля АЧТВ, привело к увеличению продолжительности пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии, дополнительной нагрузке на медицинский персонал, снижению комфортности лечения для пациентов.

Таблица 8

Общие затраты на пребывание в стационаре, обследование и лечение

	Гепарин (р-р гепарина, ФГУП "Московский эндокринный завод", Россия)	Эноксапарин (Клексан, "Санофи-авентис груп", Франция)
Затраты на нахождение в стационаре	33 426 руб.	32 022 руб.
Затраты на обследование	11 618,5 руб.	10 896 руб.
Затраты на медикаментозную терапию	8 680,3 руб.	9 584,6 руб.
Всего	53 724,8* руб.	52 502,6* руб.

Примечание: * При дальнейших расчетах сумма округлена.

Более современный и селективный антикоагулянт эноксапарин имеет лучшее соотношение "затраты-эффективность" по сравнению с НФГ. Препарат более удобен для применения, не требует частого лабораторного контроля и его применение сопряжено с меньшим риском развития геморрагических осложнений.

Сочетание предсказуемости антикоагулянтного эффекта, эффективности и безопасности делает

Литература

1. М. В. Авксентьева, П. А. Воробьев, В. Б. Герасимов, С. Г. Горохова, С. А. Кобина Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ). — С.: Ньюмедиамед, 2000.
2. С. А. Берестов, О. Е. Овчинникова, З. С. Баркаган Экономическая оценка использования гепарина и фраксипарина в отделении патологии беременных. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2000. № 4. С. 22—23.
3. Всероссийское научное общество кардиологов. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Кардиология. 2004. № 4 (приложение: 1—28).
4. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non—ST-Elevation Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol, 2007; 50:652—726, doi:10.1016/j.jacc.2007.02.028 (Published online 6 August 2007).
5. Antman EM. Low molecular weight heparins for acute coronary syndrome: tackling the issues head-on. Am Heart J 2003;146:191—3.
6. Antman EM, Cohen M, Radley D, et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. Circulation 1999;100:1602—8.
7. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B trial. Circulation 1999;100:1593—601.
8. Becker RC, Ball SP, Eisenberg P, et al. A randomized, multicenter trial of weight-adjusted intravenous heparin dose titration and point-of-care coagulation monitoring in hospitalized patients with active thromboembolic disease: Antithrombotic Therapy Consortium Investigators. Am Heart J 1999;137:59—71.
9. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2000;21:1406—1432.
10. Blazing MA, de Lemos JA, White HD, et al, for the A to Z Investigators. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non—ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;292:55—64.
11. Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management [editorial]. Circulation 1998;98:2219—22.
12. Braunwald E. Unstable angina: a classification. Circulation 1989;80: 410—4.
13. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non—ST-segment elevation myocardial infarction: summary article. Circulation. 2002;106:1893—1900.
14. Braunwald E, Mark DB, Jones RH, et al. Unstable Angina: Diagnosis and Management. 3—1-1994; AHCPR Publication No. 94—0602:1—154.
15. Cohen M, Adams PC, Hawkins L, Bach M, Fuster V. Usefulness of antithrombotic therapy in resting angina pectoris or non-Q-wave myocardial infarction in preventing death and myocardial infarction (a pilot study from the Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Study Group). Am J Cardiol 1990;66:1287—92.
16. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. N Engl J Med 1997;337:447—452.
17. Cohen M, Theroux P, Borzak S, et al., for the ACUTE II Investigators. Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the ACUTE II study. The Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin. Am Heart J 2002;144:470—7.
18. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. Heart 2000;83:361—6.
19. Diuguid DL. Choosing a Paraneural Anticoagulant Agent. N Engl J Med 2001;345:18, 1340—1341.
20. FRagmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease Investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. Lancet 1999;354:701—7.
21. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. Lancet 1996;347:561—8.
22. Garber AM, Solomon NA. Cost-effectiveness of alternative test strategies for the diagnosis of coronary artery disease. Ann Intern Med 1999;130:719—28.
23. Gaspoz JM, Coxson PG, Goldman PA, et al. Cost effectiveness of aspirin, clopidogrel, or both for secondary prevention of coronary heart disease. N Engl J Med 2002;346:1800—6.

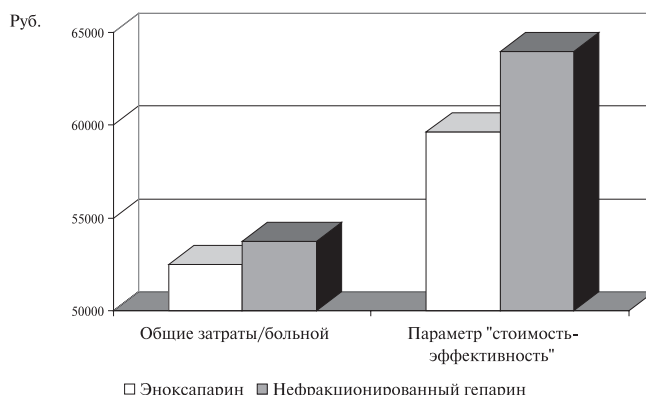


Рис. 1. Сравнение экономичности эноксапарина и нефракционированного гепарина при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST.

применение эноксапарина предпочтительным, в сравнении с НФГ, при медикаментозном лечении ОКСбпST. Полученные данные позволяют рекомендовать более широкое применение эноксапарина у больных с ОКСбп ST вследствие лучшей клинической эффективности и экономичности по сравнению с нефракционированным гепарином.

24. Gibbons RJ, Fuster V. Therapy for Patients with Acute Coronary Syndromes — New Opportunities. *N Engl J Med* 2006;354:1524—14.
25. Goodman SG, Cohen M, Bigonzi F, et al. Randomized trial of low molecular weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin for unstable coronary artery disease: one-year results of the ESSENCE study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:693—698.
26. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* (2007) 28, 1598—1660 (Published online 14 June 2007).
27. Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI, et al. Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:313—8.
28. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 2000;102:118—22.
29. Hassan WM, Flaker GC, Feutz C, Petroski GF, Smith D. Improved anticoagulation with a weight-adjusted heparin nomogram in patients with acute coronary syndromes: a randomized trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995;2:245—9.
30. Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med* 1991;324:1565—74.
31. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:188S—203S.
32. Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1998;114:489S—510S.
33. Holdright D, Patel D, Cunningham D, et al. Comparison of the effect of heparin and aspirin versus aspirin alone on transient myocardial ischemia and in-hospital prognosis in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:39—45.
34. Hochman JS, Wali AU, Barvila D, et al. A new regimen for heparin use in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1999;138:313—8.
35. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. *Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC)* (published erratum appears in *Circulation* 1998;97:413). *Circulation* 1997;96:61—8.
36. Kuntz KM, Fleischmann KE, Hunink MGM, Douglas PS. Cost-effectiveness of diagnostic strategies for patients with chest pain. *Ann Intern Med* 1999;130:709—18.
37. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365—72.
38. Mark DB, Cowper PA, Berkowitz SD, et al. Economic assessment of low-molecular-weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin in acute coronary syndrome patients: results from the ESSENCE randomized trial. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q wave Coronary Events [unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction]. *Circulation* 1998;97:1702—7.
39. Mukherjee D, Fang J, Kline-Rogers E, Otten R, Eagle KA. Impact of combination evidence based medical treatment in patients with acute coronary syndromes in various TIMI risk groups. *Heart* 2005;91:381—2.
40. Neri SG, Gensini GF, Poggesi L, et al. Effect of heparin, aspirin, or alteplase in reduction of myocardial ischaemia in refractory unstable angina. *Lancet* 1990;335:615—8.
41. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 1996;276:811—5.51.
42. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003;108:1682—7.
43. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 2004;292:89—96.
44. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998;338:1498—505.
45. Schleinitz MD, Heidenreich PA. A cost-effectiveness analysis of combination antiplatelet therapy for high-risk acute coronary syndromes: clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone. *Ann Intern Med* 2005;142:251—9.
46. Shapiro SS. Treating Thrombosis in the 21st Century *N Engl J Med* 2003;349; 1762—1764 -18
47. SYNERGY Executive Committee. The SYNERGY Trial: study design and rationale. *Am Heart J*. 2002;143:952—960.
48. Telford AM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1981;1:1225—8.
49. Theroux P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988;319:1105—11.
50. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97:1195—206.
51. Theroux P, Waters D, Qiu S, McCans J, de Guise P, Juneau M. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993;88:2045—8.
52. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332:1330—5.
53. Williams DO, Kirby MG, McPherson K, Phear DN. Anticoagulant treatment of unstable angina. *Br J Clin Pract* 1986;40:114—6.
54. Yeghiazarians Y, Braunstein J B, Askari A, Stone P H. Unstable Angina Pectoris *N Engl J Med* 2007;342;101—111-

Abstract

Acute coronary syndrome (ACS) is a form of coronary heart disease (CHD), combining acute myocardial infarction with ST segment elevation (STE ACS), acute myocardial infarction without ST segment elevation, and unstable angina (non-STE ACS). These clinical forms are considered as one syndrome, due to a high risk of acute myocardial infarction and sudden coronary death. Therefore, the problem of ACS treatment is particularly important.

The management of non-STE ACS should always include anticoagulants — specifically, enoxaparin or unfractionated heparin.

This study was aimed at identifying the anticoagulant with the best clinical and pharmaco-economic characteristics in conservative treatment of non-STE ACS.

Key words: Acute coronary syndrome, anticoagulants, therapy costs, cost-effectiveness ratio.

Поступила 15/06-2009

© Коллектив авторов, 2010
Тел.: (495) 434-03-29
E-mail: rsmu@rsmu.ru

[Сыров А.В - сотрудник, Зырянов С.К. — профессор кафедры, Белоусов Ю.Б. (*контактное лицо) — зав. кафедрой и курсом, член-корреспондент РАМН, профессор, д.м.н.].