

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-76-86

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Фармакоэкономическое исследование применения комбинированной терапии ривароксабаном с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или заболеванием периферических артерий

Погосова Н.В.¹, Панов А.В.², Куликов А.Ю.³, Серпик В.Г.³, Куликов В.А.³

Цель. Провести сравнительную оценку экономических последствий применения комбинации ривароксабана с ацетилсалициловой кислотой (АСК) и монотерапии АСК у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или заболеванием периферических артерий (ЗПА).

Материал и методы. Основываясь на опубликованных результатах крупного международного многоцентрового плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования COMPASS, была разработана модель, в рамках которой были оценены клинические исходы применения комбинированной терапии ривароксабаном и АСК в сравнении с монотерапией АСК, а также рассчитаны экономические последствия с помощью следующих методов: анализ затрат, анализ "затраты-эффективность" и анализ "влияния на бюджет" в течение двух лет. В анализе были учтены как прямые медицинские затраты (затраты на терапию, госпитализации по причине осложнений, стоимость реабилитации), финансируемые в рамках системы обязательного медицинского страхования, так и не прямые затраты (потеря ВВП вследствие утраты трудоспособности или смерти). Расчет результатов приведен на когорту из 100 тыс. пациентов с ИБС и/или ЗПА.

Результаты. Моделирование клинических исходов на 100 тыс. пациентов на основе данных COMPASS показало сокращение количества случаев мозгового инсульта на 649 случаев, инфаркта миокарда — на 301 случай, ампутаций конечностей — на 478 случаев, смертей от сердечно-сосудистых заболеваний — на 476 случаев при применении комбинированной терапии ривароксабаном и АСК по сравнению с монотерапией АСК. Анализ "затраты-эффективность" показал, что комбинированная терапия ривароксабаном и АСК имеет большую клиническую эффективность, при этом применение данной терапии характеризуется меньшими затратами в сравнении с применением монотерапии АСК. Анализ "влияния на бюджет" показал, что перевод 100 тыс. пациентов с ИБС и/или ЗПА с лекарственной терапии АСК на комбинированную терапию ривароксабаном и АСК приводит к экономии бюджетных средств в размере 1026 млн руб. за 2 года за счет сокращения числа случаев сердечно-сосудистых событий.

Заключение. В результате фармакоэкономического моделирования установлено, что применение комбинации ривароксабан + АСК в сравнении с монотерапией АСК у пациентов с ИБС и/или ЗПА позволяет не только предотвратить развитие большего количества осложнений основных заболеваний, но и приводит к экономии денежных средств, несмотря на изначально более высокую стоимость фармакотерапии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий, ривароксабан, ацетилсалициловая кислота, анализ "затраты-эффективность", анализ "влияния на бюджет".

Конфликт интересов. Данный фармакоэкономический анализ выполнен при поддержке АО "Байер". АО "Байер" не оказывало какого-либо влияния на дизайн исследования, анализ и интерпретацию результатов.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва; ²Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург; ³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Погосова Н.В. — д.м.н., профессор, зам. генерального директора по научной работе и профилактической кардиологии, ORCID: 0000-0002-4165-804X, Панов А.В. — д.м.н., профессор, зав. НИО ишемической болезни сердца, врач высшей категории, ORCID: 0000-0002-6654-4081, Куликов А.Ю.* — д.з.н., к.м.н., профессор кафедры организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики, ORCID: 0000-0002-7025-1185, Серпик В.Г. — к.ф.н., доцент кафедры организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики, ORCID: 0000-0002-6896-2842, Куликов В.А. — аспирант кафедры организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики, ORCID: 0000-0002-1396-6395.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): 7677041@mail.ru

АСК — ацетилсалициловая кислота, ДИ — доверительный интервал, ЗПА — заболевание периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОМС — обязательное медицинское страхование, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СМП — скорая медицинская помощь, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Рукопись получена 05.11.2019

Рецензия получена 11.11.2019

Принята к публикации 11.11.2019



Для цитирования: Погосова Н.В., Панов А.В., Куликов А.Ю., Серпик В.Г., Куликов В.А. Фармакоэкономическое исследование применения комбинированной терапии ривароксабаном с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или заболеванием периферических артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12):76–86
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-76-86

Pharmacoeconomic study of rivaroxaban and acetylsalicylic acid combination use in patients with coronary artery disease and/or peripheral artery disease

Pogosova N. V.¹, Panov A. V.², Kulikov A. Yu.³, Serpik V. G.³, Kulikov V. A.³

Aim. Comparative assessment of the economic results of rivaroxaban/acetylsalicylic acid (ASA) combination and ASA monotherapy use in patients with coronary artery disease (CAD) and/or peripheral artery disease (PAD).

Material and methods. Based on the results of a large international multicenter, placebo-controlled, randomized clinical trial COMPASS, a model that evaluated the

clinical outcomes of rivaroxaban/ASA combination and ASA monotherapy was formed. The economic results using cost and cost-effectiveness analyses, and budget impact analysis for two years were also calculated. The analysis took into account both direct medical costs (expenses for treatment, hospitalization due to complications, rehabilitation) financed under the compulsory health insurance, as

well as indirect costs (loss of GDP due to disability or death). The calculation was made by accounting 100,000 patients with CAD and/or PAD.

Results. Modeling of clinical outcomes per 100,000 patients based on COMPASS results showed a decrease of stroke prevalence by 649 cases, myocardial infarction — 301 cases, amputations — 478 cases, cardiovascular mortality — 476 cases when using rivaroxaban/ASA combination compared with ASA monotherapy. The cost-effectiveness analysis showed that rivaroxaban/ASA combination has greater clinical efficacy and lower costs in comparison with ASA monotherapy. Budget impact analysis showed that the switching of 100,000 patients with CAD and/or PAD from ASA monotherapy to rivaroxaban/ASA combination leads to budget savings of 1,026 million rubles in two years. This is due to a decrease in the incidence of cardiovascular events.

Conclusion. It was found that the use of a rivaroxaban/ASA combination in comparison with ASA monotherapy in patients with CAD and/or PAD can both decrease a number of complications and lead to cost savings, despite the initially higher cost pharmacotherapy.

Key words: coronary artery disease, peripheral arterial disease, rivaroxaban, acetylsalicylic acid, cost-effectiveness analysis, budget impact analysis.

Conflicts of interest. The current pharmacoeconomic analysis was performed with the support of AO Bayer. AO Bayer did not impact on the design of the study, analysis and interpretation of the results.

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Pogosova N.V. ORCID: 0000-0002-4165-804X, Panov A.V. ORCID: 0000-0002-6654-4081, Kulikov A. Yu. ORCID: 0000-0002-7025-1185, Serpik V.G. ORCID: 0000-0002-6896-2842, Kulikov V.A. ORCID: 0000-0002-1396-6395.

Received: 05.11.2019 **Revision Received:** 11.11.2019 **Accepted:** 11.11.2019

For citation: Pogosova N.V., Panov A.V., Kulikov A. Yu., Serpik V.G., Kulikov V.A. Pharmacoeconomic study of rivaroxaban and acetylsalicylic acid combination use in patients with coronary artery disease and/or peripheral artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):76–86. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2019-12-76-86

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из ведущих причин смертности в мире [1]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2016г >30% всех смертей (17 млн) в мире наступило вследствие ССЗ, и к 2030г число сердечно-сосудистых смертей увеличится до 23,6 млн за 1 год [2].

Показатель смертности от ССЗ в России остается одним из самых высоких в Европе и мире: в 2018г составил 573,6 случаев на 100 тыс. населения [3]. ССЗ в нашей стране являются причиной более чем 46% смертей, из них более половины связано с ишемической болезнью сердца (ИБС), от которой ежегодно умирают около 450 тыс. человек [3, 4]. Каждый год в России регистрируется около 1 млн новых случаев ИБС [4, 5]. По состоянию на 2017г было зарегистрировано 7 763 340 пациентов с ИБС, среди которых только 185 734 пациента с острыми формами ИБС (острый инфаркт миокарда (ИМ) и повторный ИМ), остальные — это пациенты с хронической формой ИБС [5].

Средний возраст пациентов с ИБС составляет 68 лет [6]. Однако в последнее время наблюдается тенденция к увеличению показателей заболеваемости среди населения моложе 65 лет, что повышает актуальность профилактики и лечения ИБС, особенно, на фоне увеличения пороговых значений трудоспособного возраста. Так, по данным российского регистра пациентов с хронической ИБС было показано, что доля пациентов трудоспособного возраста составляет около 30% среди женщин и 63% среди мужчин [7]. При этом во всем мире, согласно исследованию о глобальном бремени болезней, ИБС вносит наибольший вклад в потерю трудоспособности пациентов вследствие смерти или инвалидности в сравнении с другими нозологиями [8].

Основной причиной развития ИБС является атеросклеротическое поражение коронарных артерий [8]. Вместе с тем атеросклероз представляет собой сис-

темный процесс, который затрагивает и другие сосудистые бассейны, что сопровождается развитием заболеваний периферических артерий (ЗПА), от которых страдают >220 млн людей по всему миру [9, 10]. При этом следует отметить, что среди пациентов с клиническим атеросклерозом, принимающих стандартную терапию, включающую ацетилсалициловую кислоту (АСК), 89% имеют только ИБС, 22% — только ЗПА и 12% — сочетание ИБС и ЗПА [10].

Пациенты с ИБС и ЗПА имеют очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений [11, 10]. Так, при проведении стандартной лекарственной терапии, включающей АСК, у 16% пациентов отмечаются ИМ, мозговой инсульт или смерть, а также тяжелые поражения нижних конечностей, в том числе ампутации конечности по данным 2-3-летнего наблюдения [10].

Высокий уровень заболеваемости ИБС и очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений у этих пациентов, особенно при вовлеченности в патологический процесс других сосудистых бассейнов, подчеркивают значимость проблемы ИБС и ЗПА для России в целом. В то же время на фоне значительного вклада ИБС в смертность от болезней системы кровообращения актуальность проблемы ИБС и ЗПА возрастает в свете целей по снижению смертности от ССЗ к 2024г (до 450 случаев на 100 тыс. населения), поставленных Указом Президента [12] и отраженных в целевых показателях национального проекта “Здравоохранение” и федерального проекта “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” [13]. В рамках реализации поставленных целей особую значимость приобретают мероприятия по проведению эффективной профилактики ССЗ, в том числе с использованием лекарственной терапии.

В настоящее время с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической ИБС и ЗПА рекомендуется назначение АСК

в низких дозах. В случае непереносимости АСК может быть назначен клопидогрел [14, 15]. При этом постоянный прием двойной антитромбоцитарной терапии (АСК в сочетании с клопидогрелом или тикагрелором) при хронической ИБС не рекомендуется в связи с высоким риском кровотечений [14]. Тем не менее, несмотря на предпринимаемые меры, риск развития сердечно-сосудистых осложнений остается высоким [10].

Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования COMPASS по оценке эффективности и безопасности применения комбинированной терапии ривароксабаном и АСК в сравнении с монотерапией АСК у пациентов с ИБС и/или ЗПА, показавшего статистически значимое снижение риска мозгового инсульта, сердечно-сосудистой смерти и ИМ на 24% [16], открывают новые перспективы в лечении пациентов с ИБС и ЗПА в России с учетом поставленных целей по снижению смертности от ССЗ и увеличению продолжительности жизни на ближайшие 5 лет [12].

Данное показание (лечение хронической ИБС и ЗПА) уже внесено в утвержденную инструкцию по медицинскому применению ривароксабана, согласно которой 2,5 мг препарата применяют 2 раза/сут. для профилактики мозгового инсульта, ИМ и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактики острой ишемии конечностей и смерти от всех причин в составе комбинированной терапии с АСК. Согласно европейским клиническим рекомендациям, комбинированная терапия ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. в сочетании с АСК рекомендована для лечения пациентов с хронической ИБС с умеренным и высоким риском ишемических событий и низким риском развития кровотечений (уровень рекомендаций Па-Пб) [17, 18].

Появление нового подхода в лечении данной категории больных в условиях ограниченности бюджетных средств обуславливает актуальность оценки экономических последствий применения комбинированной терапии ривароксабаном и АСК для лечения пациентов с хронической ИБС и/или ЗПА. В связи с этим целью данной работы было проведение фармакоэкономического исследования применения ривароксабана в комбинации с АСК в сравнении со стандартной терапией АСК в отечественных условиях.

Материал и методы

При построении модели были использованы следующие методы: оценка количества предотвращенных случаев, анализ затрат, анализ “затраты-эффективность” и анализ “влияния на бюджет”. Моделирование было проведено на основе калькулятора, разработанного в программном пакете MS Excel, и включало в себя сравнение комбинированной терапии ривароксабаном + АСК и монотерапии АСК.

Анализ эффективности. На первом этапе фармакоэкономического исследования в ходе информационного поиска был проведен анализ сравнительной эффективности применения ривароксабана и АСК у пациентов с ИБС и/или ЗПА. Информационный поиск рандомизированных клинических исследований (РКИ) проводился в базах данных PubMed, Cochrane и других открытых источниках с использованием следующих ключевых слов: “ишемическая болезнь сердца”, “заболевания периферических артерий”, “атеросклероз”, “атеротромбоз”, “ривароксабан”, “ацетилсалициловая кислота”. Оценка найденных публикаций была проведена по следующим критериям отбора: наличие прямого сравнения комбинации ривароксабана и АСК с монотерапией АСК, полный текст представленной публикации, английский или русский язык, исключение множественных публикаций.

По результатам поиска в качестве источника данных об эффективности и безопасности комбинации ривароксабан + АСК и монотерапии АСК было выбрано двойное слепое, рандомизированное исследование COMPASS [16, 19], в котором представлено сравнение эффективности трех схем лекарственной терапии: ривароксабан + АСК, монотерапия АСК и монотерапия ривароксабаном у 27 395 пациентов с ИБС и/или ЗПА. Пациенты в первой группе получали терапию ривароксабаном 2,5 мг 2 раза/сут. в комбинации с АСК 100 мг 1 раз/сут. и плацебо. Пациенты во второй группе получали терапию АСК 100 мг 1 раз/сут. и плацебо, а пациенты в третьей группе получали терапию ривароксабаном 5 мг 2 раза/сут. и плацебо. Далее будут рассматриваться данные об эффективности и безопасности терапии в первой и второй группах исследования.

Первичная конечная точка эффективности в данном РКИ была комбинированной и включала сердечно-сосудистую смерть (смерть от ССЗ), мозговой инсульт и ИМ. Первичной конечной точкой безопасности являлись большие кровотечения по модифицированным критериям ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis — Международного общества тромбоза и гемостаза). В качестве больших кровотечений расценивались смертельные кровотечения, кровотечения в критические органы, сопровождающиеся клиническими проявлениями, а также кровотечения в области хирургического вмешательства, по поводу которых требовалась повторная операция, и кровотечения, приводившие к госпитализации (включая пребывание в отделении неотложной помощи, даже если пациент не оставался в стационаре на ночь) [16].

В РКИ были предусмотрены также вторичные конечные точки эффективности: комбинированная конечная точка, включавшая ишемический инсульт, ИМ, острую ишемию конечности или смерть в связи с ИБС; комбинированная конечная точка, включав-

Таблица 1

Частота развития осложнений на терапии ривароксабаном + АСК и АСК по данным исследования COMPASS [16, 19]

Наименование осложнений	Лекарственный препарат		Сравнение комбинации ривароксабана + АСК с монотерапией АСК	
	Ривароксабан + АСК	АСК	Отношение рисков (95% ДИ)	Значение Р
Мозговой инсульт	0,91%	1,56%	0,58 (0,44-0,76)	<0,001
Инфаркт миокарда	1,94%	2,25%	0,86 (0,70-1,05)	0,14
Ампутация конечности	0,20%	0,68%	0,40 (0,20-0,79)	0,007
Большое кровотечение	3,15%	1,86%	1,70 (1,40-2,05)	<0,001
Смерть от ССЗ	1,75%	2,22%	0,78 (0,64-0,96)	0,02

шая ишемический инсульт, ИМ, острую ишемию конечности или сердечно-сосудистую смерть; а также смерть по любой причине. Третичные конечные точки эффективности включали среди прочего ампутацию конечностей [16].

Профиль и характеристика пациентов при фармакоэкономическом моделировании были определены аналогично профилю пациентов в исследовании COMPASS [16, 19] (которое в дальнейшем легло в основу анализа эффективности): возраст старше 18 лет, наличие ИБС или ЗПА, или двух состояний одновременно, для пациентов с ИБС в возрасте <65 лет — документально подтвержденный клинический атеросклероз или реваскуляризация по крайней мере в двух сосудистых бассейнах либо наличие двух дополнительных факторов риска.

В качестве критериев оценки сравнительной эффективности в текущем клинико-экономическом исследовании были взяты следующие показатели: мозговой инсульт, ИМ, большие кровотечения, смерть от ССЗ [16], а также ампутации конечностей [19]. Частота возникновения данных осложнений представлена в таблице 1.

Согласно исследованию COMPASS [20], доля сердечно-сосудистых осложнений, возникающих в первый год, составила 49%, а доля осложнений во второй год — 51%.

Данные исследования COMPASS показали, что комбинированная терапия ривароксабаном и АСК статистически значимо снижает частоту мозговых инсультов, ампутаций конечностей и смерти от ССЗ в сравнении с монотерапией АСК [16].

Анализ количества предотвращенных осложнений. Для оценки влияния лечения на ключевые показатели (смерти от ССЗ, мозговой инсульт, ИМ, ампутация конечностей и большие кровотечения) был проведен расчет количества предотвращенных осложнений. Было рассмотрено два сценария: в текущем сценарии 100 тыс. пациентов получают монотерапию АСК, в моделируемом сценарии 100 тыс. пациентов получают терапию ривароксабан + АСК. Количество предотвращенных случаев составляет разницу между количеством осложнений в текущем сценарии и в моделируемом сценарии. Для определения коли-

чества предотвращенных осложнений была использована следующая формула:

$$N_i = 100\,000 \cdot (p_{\text{Рива+АСК}i} - p_{\text{АСК}i}),$$

где N_i — количество предотвращенных случаев i-осложнения; $p_{\text{Рива+АСК}i}$ — вероятность возникновения события i-осложнения в группе терапии ривароксабан + АСК; $p_{\text{АСК}i}$ — вероятность возникновения события i-осложнения в группе монотерапии АСК.

Анализ затрат. При проведении анализа затрат были рассчитаны прямые и непрямые затраты. Прямые затраты включали в себя затраты на лекарственную терапию, затраты на лечение осложнений, затраты на реабилитацию после мозгового инсульта, ИМ и ампутации, а также затраты на вызов скорой помощи в случае смерти. Непрямые затраты включали в себя потерю ВВП вследствие потери трудоспособности и смерти. Временной горизонт составил 2 года.

Затраты на лекарственную терапию

Оба рассматриваемых лекарственных препарата включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Для расчета стоимости терапии были взяты предельные отпускные цены производителя с учетом НДС (10%) по состоянию на 10 июля 2019г: зарегистрированная цена упаковки ривароксабана 2,5 мг № 56 — 2 812,32 руб., 2,5 мг № 28 — 1 406,16 руб. [21]. Исходя из этого, стоимость одной таблетки ривароксабана 2,5 мг составила 55,24 руб.

Для определения стоимости одной таблетки АСК 100 мг была рассчитана средняя стоимость одной таблетки всех лекарственных препаратов с МНН АСК и дозировкой 100 мг. Так, средняя стоимость одной таблетки АСК 100 мг с учетом НДС составила 1,62 руб.

Затраты на лечение осложнений и реабилитацию

При проведении расчета стоимости лечения осложнений были включены следующие затраты: стоимость вызова скорой медицинской помощи (СМП) при возникновении осложнений и стоимость законченного случая лечения осложнений. Для расчета данных показателей были использованы нормативы финансовых затрат, утвержденные постановлением Правительства РФ от 10.12.2018 № 1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного

Таблица 2

**Коэффициенты затратоемкости законченных случаев лечения осложнений
в круглосуточном стационаре для расчета норматива финансовых затрат в рамках ОМС [23]**

Наименование осложнения	Круглосуточный стационар	
	№ КСГ	Среднее значение КЗ
Инфаркт мозга	st15.014, st15.015, st15.016	3,38
Инфаркт миокарда	st13.003	3,48
Большое кровотечение	st25.003, st27.004, st27.010, st25.003, st21.007, st15.013	1,13
Ампутация конечности	st29.011	1,37
Реабилитация после мозгового инсульта	st37.001, st37.002, st37.003, st37.004	3,71
Реабилитация после ИМ	st37.008, st37.009, st37.010	1,47
Реабилитация после ампутации конечности	st37.005, st37.006, st37.007	1,98

Примечание: КЗ — коэффициент затратоемкости, КСГ — клиничко-статистическая группа [28].

оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов” (ПГГ на 2019г) [22] и коэффициенты затратоемкости (табл. 2). Согласно ПГГ на 2019г, норматив финансовых затрат одного случая госпитализации в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за счет средств ОМС, составил 30 082,2 руб., а норматив финансовых затрат одного вызова СМП за счет средств ОМС — 2 314 руб.

Следует отметить, что при расчете затрат на вызов СМП в случае инфаркта миокарда была использована стоимость проведения тромболизиса на этапе оказания СМП. Согласно Тарифным соглашениям субъектов Российской Федерации по состоянию на 01.04.2019 среднее значение стоимости проведения тромболизиса на этапе оказания СМП составило 67 551 руб. По данным Территориальных Программ государственных гарантий, доля пациентов с острым и повторным ИМ, которым должна проводиться данная процедура в 2019г составляет 21% в среднем по всем субъектам.

Стоимость одного случая осложнения была рассчитана с учетом того, что медицинская помощь предоставлялась как в рамках ОМС, так и в рамках высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) [22, 23]. Распределение случаев лечения по ОМС и ВМП было взято на основании данных статистики о деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях [24].

Стоимость реабилитации включала в себя только стоимость законченного случая реабилитации пациентов, перенесших соответствующее осложнение. Было принято допущение, что пациенты, перенесшие мозговой инсульт, ИМ и ампутацию, получали реабилитацию в 100% случаев.

Непрямые затраты

При расчете непрямых затрат была использована доля пациентов с хронической ИБС по возрастным

группам [7], а также распределение населения России по возрастным группам согласно данным Федеральной службы государственной статистики [25].

Учитывая возраст выхода на пенсию в России, доля пациентов в трудоспособном возрасте составила 54%. Доля пациентов в трудоспособном возрасте, которая получает инвалидность в результате мозгового инсульта и ИМ была рассчитана согласно данным Федеральной службы государственной статистики, а именно в результате деления численности лиц в возрасте старше 18 лет, впервые признанных инвалидами по причине болезней системы кровообращения (201 тыс. человек), на количество зарегистрированных больных с этим диагнозом (4 706 тыс. человек) [25]. Таким образом, доля пациентов, теряющих трудоспособность в результате ИМ и мозгового инсульта, составила 4%. Также было принято допущение, что в результате ампутации конечности пациент теряет трудоспособность в 100% случаев. Уровень ВВП на душу населения, согласно данным Федеральной службы государственной статистики, составил 705 422 руб. [25].

Анализ “влияния на бюджет”. Анализ “влияния на бюджет” проводился с точки зрения государства и учитывал как прямые, так и непрямые затраты. Горизонт исследования составил 2 года. В ходе расчетов сравнивали два сценария: в текущем сценарии 100 тыс. пациентов получают монотерапию АСК, в моделируемом сценарии 100 тыс. пациентов получают терапию ривароксабан + АСК.

Анализ “влияния на бюджет” выполнялся по следующей формуле:

$$ABB = C0 - C1,$$

где: АBB — разница в суммарных затратах государства при использовании терапии ривароксабан + АСК по сравнению с монотерапией АСК у выбранной когорты пациентов с ИБС и/или ЗПА, руб.; C0 — суммарные затраты государства на когорту пациентов с ИБС и/или ЗПА, получающих терапию ривароксабан + АСК, руб.; C1 — суммарные затраты государ-

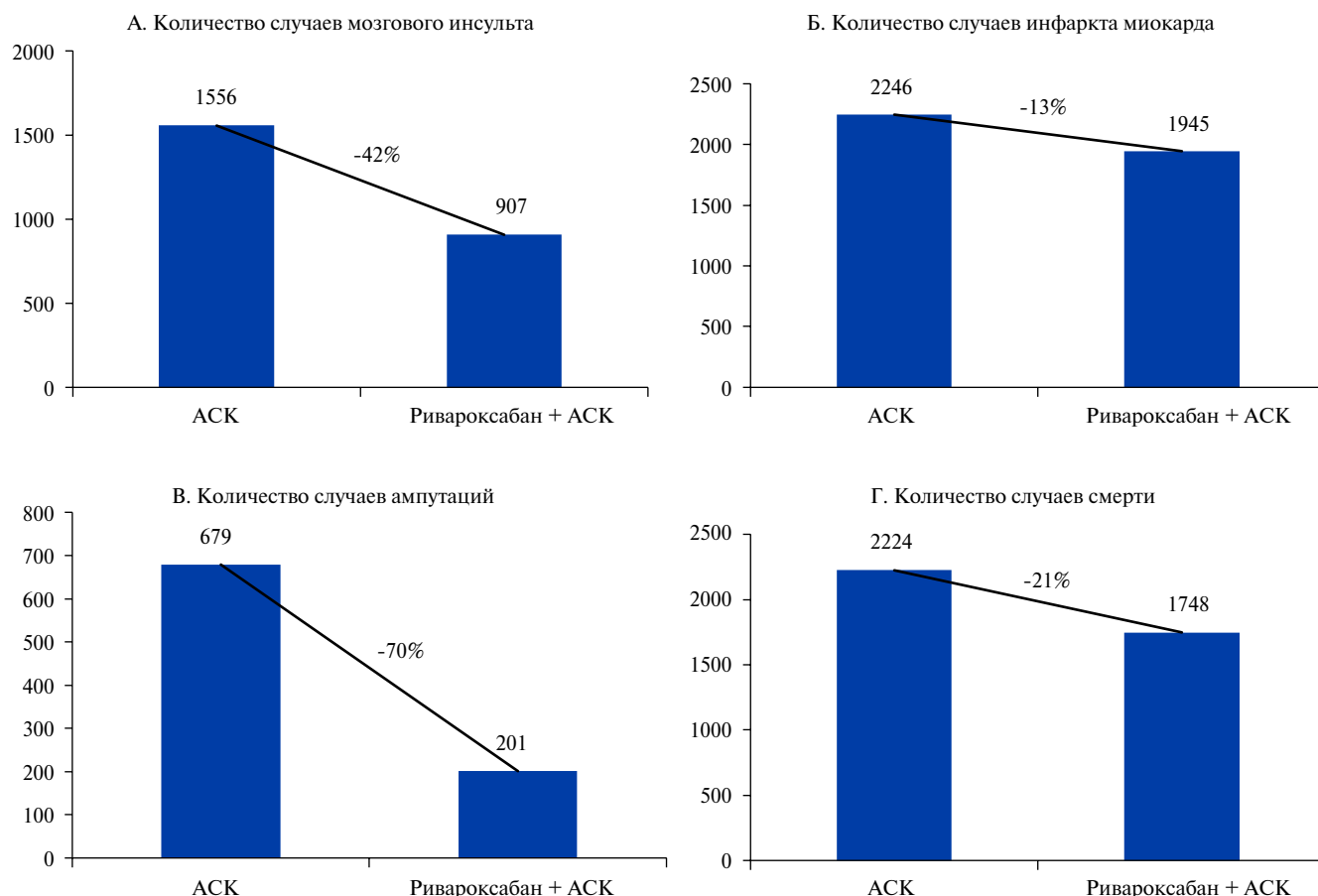


Рис. 1 (А, Б, В, Г). Количество осложнений на 100 тыс. пациентов, получающих терапию АСК в сравнении с терапией ривароксабан + АСК.

ства на когорту пациентов с ИБС и/или ЗПА, получающих терапию АСК, руб. [26].

Анализ “затраты-эффективность”. По данным исследования COMPASS, было определено, что терапия ривароксабаном + АСК приводит к снижению количества осложнений в сравнении с монотерапией АСК [16, 19]. Вследствие чего в качестве метода клинико-экономического анализа был выбран анализ “затраты-эффективность”, а критериями эффективности стали такие показатели, как снижение случаев ИМ, мозгового инсульта, ампутации конечности и смерти по причине ССЗ в течение двух лет терапии. Расчет коэффициентов затраты-эффективность проводился по следующей формуле:

$$CER_{ij} = \frac{Cost_{ij}}{Eff_{ij}}$$

где CER_{ij} — соотношение “затраты/эффективность” при применении варианта терапии i для j -критерия эффективности; $Cost_{ij}$ — расходы на одного пациента при применении варианта терапии i ; Eff_{ij} — количество осложнений при применении варианта терапии i для j -критерия эффективности.

В качестве критериев эффективности в фармако-экономическом исследовании были выбраны следу-

ющие показатели: частота развития осложнений основного заболевания (мозговой инсульт, ИМ, ампутация конечностей, смерть), а также наличие осложнений терапии (большие кровотечения).

Результаты

Анализ количества предотвращенных осложнений. Расчет количества осложнений у 100 тыс. пациентов в течение двух лет при проведении монотерапии АСК и комбинированной терапии ривароксабаном + АСК представлен на рисунке 1.

Моделирование количества предотвращенных осложнений показало, что при проведении комбинированной терапии ривароксабаном + АСК количество случаев мозгового инсульта снизится на 649 (42%), количество случаев ИМ — на 301 (13%), количество случаев ампутации конечностей — на 478 (70%), количество случаев смерти от ССЗ — на 476 (21%) (рис. 2). В то же время увеличится количество случаев больших кровотечений на 1 284 (69%). Тем не менее, следует отметить, что по данным исследования COMPASS частота развития фатальных и внутричерепных кровотечений не увеличивается: (ривароксабан + АСК vs АСК: отношение рисков (ОР) 1,49, 95% ДИ (0,67-3,33); $p=0,32$; и ОР 1,16 95% ДИ

Таблица 3

Стоимость лекарственной терапии ривароксабаном + АСК и монотерапии АСК, руб.

Схема терапии	Способ применения*	Стоимость терапии		
		За 1 день	За 1 год	За 2 года
Ривароксабан + АСК	Ривароксабан — 2,5 мг 2 раза/сут. АСК — 100 мг 1 раз/сут.	112,10	40 917,20	81 834,41
АСК	АСК — 100 мг 1 раз/сут.	1,62	590,54	1 181,09

Примечание: * — суточная доза была взята из исследования COMPASS [16, 19] и соответствует инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов.

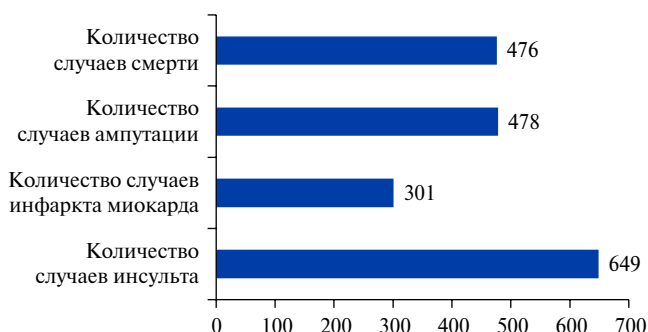


Рис. 2. Количество предотвращенных случаев осложнений при переходе 100 тыс. пациентов, получающих терапию АСК, на терапию ривароксабан + АСК.

(0,67–2,00); $p=0,60$, соответственно) [19]. В то же время частота развития комбинированных событий (смерть по причине ССЗ, мозговой инсульт, ИМ, фатальное кровотечение или кровотечение в критически значимые органы) статистически значимо ниже на терапии ривароксабаном + АСК (ОР 0,80, 95% ДИ (0,70–0,91); $p<0,001$).

В результате фармакоэкономического моделирования анализа эффективности установлено, что терапия ривароксабаном + АСК является более эффективной в сравнении с монотерапией АСК и позволяет предотвратить большее количество сердечно-сосудистых событий.

Анализ затрат. В результате расчета затрат на лекарственную терапию с учетом зарегистрированных предельных отпускных цен было получено, что стоимость одного года комбинированной терапии ривароксабаном + АСК составляет 40 917 руб. на одного пациента или 81 834 руб. — за два года, в то время как стоимость одного года монотерапии АСК составляет 590 руб. или 1 181 руб. за два года (табл. 3).

Результаты расчетов стоимости осложнений и реабилитации представлены в таблице 4. Стоимость осложнений была посчитана согласно условию, что медицинские услуги на лечение данных осложнений оказывались в рамках ОМС и ВМП. Данных по стоимости реабилитации больных с большими кровотечениями не было обнаружено, вследствие чего в расчетах данные затраты не учитывались.

Результаты проведенного анализа затрат на одного пациента с учетом вероятности возникновения

Таблица 4

Стоимость лечения осложнений и реабилитации на одного человека, руб.

Наименование осложнения	Стоимость одного случая осложнения	Стоимость одного случая реабилитации
Мозговой инсульт	193 650	119 105
Инфаркт миокарда	161 666	47 054
Ампутация конечности	46 267	63 523
Большое кровотечение	38 513	не применимо

осложнений представлены в таблице 5. Временной горизонт составил 2 года.

Согласно полученным результатам, прямые затраты на лечение осложнений и реабилитацию в случае терапии ривароксабаном + АСК по сравнению с монотерапией АСК на одного пациента ниже на 2 701 руб. (24%). Непрямые затраты на одного пациента в случае терапии ривароксабаном + АСК составили 183 568 руб., что на 88 210 руб. ниже, чем в случае монотерапии АСК (271 778 руб.).

Анализ “влияния на бюджет”. В таблице 6 представлены результаты анализа влияния на бюджет у симулированной когорты 100 тыс. пациентов со сравнением двух сценариев: монотерапии АСК и комбинированной терапии ривароксабаном и АСК. Согласно данным результатам, терапия ривароксабаном + АСК, несмотря на более высокую стоимость лекарственной терапии в сравнении с терапией АСК, приводит к экономии денежных средств в размере 1 026 млн руб. за два года за счет снижения затрат на лечение сердечно-сосудистых осложнений и снижения инвалидизации пациентов, а именно:

- Затраты на лечение мозгового инсульта ниже на 125,7 млн руб.;
- Затраты на лечение ИМ ниже на 48,7 млн руб.;
- Затраты на ампутацию конечности ниже на 22,1 млн руб.;
- Затраты на реабилитацию после ИМ, мозгового инсульта и ампутации конечности ниже на 121,9 млн руб.;
- Затраты на вызов СМП в случае смерти от ССЗ ниже на 1,1 млн руб.

При этом применение комбинированной терапии сопровождалось снижением не прямых затрат (потери

Таблица 5

Результаты анализа затрат на одного пациента в течение двух лет, тыс. руб.

Затраты с учетом количества осложнений в целом по группе	Затраты в группе пациентов, принимающих АСК			Затраты в группе пациентов, принимающих ривароксабан + АСК		
	1-й год	2-й год	За 2 года	1-й год	2-й год	За 2 года
Затраты на лечение мозгового инсульта	147 646	153 672	301 318	86 055	89 567	175 622
Затраты на лечение инфаркта миокарда	177 946	185 209	363 155	154 070	160 359	314 429
Затраты на лечение больших кровотечений	35 154	36 589	71 743	59 386	61 810	121 196
Затраты на ампутацию конечности	15 391	16 020	31 411	4 549	4 734	9 283
Затраты на реабилитацию	163 734	170 417	334 152	104 018	108 262	212 279
Затраты на вызов скорой помощи в случае смерти от ССЗ	2 522	2 625	5 147	1 982	2 063	4 045
Потери ВВП, вследствие нетрудоспособности	3 654 571	3 803 737	7 458 307	1 400 673	1 457 843	2 858 516
Потери ВВП, вследствие преждевременной смерти	9 662 568	10 056 959	19 719 526	7 594 181	7 904 148	15 498 329
Затраты на изучаемую лекарственную терапию	59 054	59 054	118 109	4 091 720	4 091 720	8 183 441
ВСЕГО	13 918 588	14 484 283	28 402 870	13 496 634	13 880 508	27 377 142

Таблица 6

Результаты анализа влияния на бюджет применения монотерапии АСК в сравнении с комбинированной терапией ривароксабаном и АСК у 100 тыс. пациентов в течение двух лет, руб.

Экономия/дополнительное финансирование по параметрам	Результаты анализа "влияния на бюджет" ("+" — экономия/"—" — дополнительное финансирование)		
	1-й год	2-й год	За 2 года
Лечение мозгового инсульта	61 591 067	64 104 988	125 696 056
Лечение инфаркта миокарда	23 852 559	24 826 133	48 678 692
Лечение больших кровотечений	-24 231 923	-25 220 981	-49 452 905
Ампутация конечностей	10 842 726	11 285 286	22 128 011
Реабилитация в результате мозгового инсульта, инфаркта миокарда и ампутации	59 717 723	62 155 181	121 872 904
Вызов скорой помощи в случае смерти	539 901	561 938	1 101 839
Потери ВВП, вследствие нетрудоспособности	2 253 897 630	2 345 893 452	4 599 791 082
Потери ВВП, вследствие преждевременной смерти	2 068 386 740	2 152 810 689	4 221 197 429
Изучаемая лекарственная терапия	-4 032 666 000	-4 032 666 000	-8 065 332 000
ВСЕГО	Экономия: 421 930 423	Экономия: 603 750 423	Экономия: 1 025 681 108

ВВП по причине потери трудоспособности или смерти) в размере 8 821 млн руб.

Таким образом, анализ влияния на бюджет у 100 тыс. пациентов показал, что сценарий с применением комбинированной терапии ривароксабаном и АСК в сравнении с назначением только АСК приводит к экономии денежных средств в размере 1 026 млн руб. за два года (422 млн руб. — в первый год и 604 млн руб. — во второй год), за счет сокращения затрат на лечение сердечно-сосудистых осложнений ИБС и ЗПА на 270 млн руб. и снижения потерь ВВП вследствие преждевременной утраты трудоспособности пациентов или смерти — на 8 820 млн руб., тогда как стоимость лекарственной терапии при этом увеличивается на 8 065 млн руб.

Дополнительно в таблице 7 отображены результаты анализа "влияния на бюджет" для всех субъектов России с учетом количества пациентов с хронической ИБС в данных субъектах и с учетом Тарифных

соглашений субъектов и Территориальных Программ государственных гарантий.

Анализ "затраты-эффективность". Согласно полученным данным, коэффициент "затраты-эффективность" предотвращения по каждому осложнению в группе ривароксабан + АСК ниже, чем в группе АСК. Таким образом, можно сделать вывод о том, что терапия ривароксабаном + АСК характеризуется большей клинической эффективностью и меньшими значениями коэффициента "затраты-эффективность", в результате чего должна стать рекомендуемой доминантной схемой терапии по сравнению с монотерапией АСК [27]. Результаты анализа представлены в таблице 8.

Выводы. 1. Применение комбинированной терапии ривароксабана и АСК у 100 тыс. пациентов в сравнении с монотерапией АСК позволяет предотвратить 649 случаев мозговых инсультов, 301 случай ИМ, 478 ампутаций конечностей, 476 случаев смерти

Таблица 7

Результаты анализа “влияния на бюджет” по субъектам Российской Федерации с учетом количества пациентов с хроническим ИБС в данном субъекте и затрат, согласно Территориальным Программам государственных гарантий и Тарифным соглашениям

Субъект	Зарегистрировано больных с хронической ИБС в 2017г	Результат анализа “влияния на бюджет” (“+” — экономия; “-” — доп. затраты), руб.
Российская Федерация	4 660 536	47 802 237 284
Алтайский край	84 584	836 796 587
Амурская область	14 850	144 669 479
Архангельская область	43 735	421 436 362
Астраханская область	15 290	148 996 814
Белгородская область	107 635	1 051 680 427
Брянская область	42 531	414 700 943
Владимирская область	42 706	416 496 992
Волгоградская область	127 702	1 249 295 611
Вологодская область	23 781	235 664 809
Воронежская область	77 698	759 185 965
Город Москва	457 929	4 729 367 886
Город Санкт-Петербург	369 247	3 781 393 916
Город Севастополь	36 147	353 126 111
Еврейская автономная область	2 662	28 120 899
Забайкальский край	49 410	500 702 847
Ивановская область	15 865	154 479 205
Иркутская область	34 875	343 004 269
Кабардино-Балкарская Республика	8 693	82 997 081
Калининградская область	39 960	392 668 269
Калужская область	31 559	307 762 990
Камчатский край	8 906	89 706 490
Карачаево-Черкесская Республика	7 414	72 339 271
Кемеровская область	55 284	549 527 886
Кировская область	36 326	356 531 112
Костромская область	29 751	290 423 185
Краснодарский край	136 763	1 360 095 203
Красноярский край	65 360	640 730 267
Курганская область	17 876	175 813 138
Курская область	14 201	138 685 720
Ленинградская область	77 951	783 015 637
Липецкая область	83 906	828 252 025
Магаданская область	2 583	25 254 229
Московская область	234 389	2 299 352 171
Мурманская область	21 810	230 232 219
Ненецкий автономный округ	880	10 358 040
Нижегородская область	112 654	1 097 974 202
Новгородская область	34 842	339 454 006
Новосибирская область	44 930	448 659 194
Омская область	74 277	730 379 353
Оренбургская область	60 661	608 555 105
Орловская область	38 120	374 126 487
Пензенская область	81 208	790 639 592
Пермский край	51 407	500 029 293

Субъект	Зарегистрировано больных с хронической ИБС в 2017г	Результат анализа “влияния на бюджет” (“+” — экономия; “-” — доп. затраты), руб.
Приморский край	19 857	193 313 895
Псковская область	30 979	301 319 578
Республика Адыгея	12 238	118 039 642
Республика Алтай	5 194	52 897 513
Республика Башкортостан	119 113	1 161 805 121
Республика Бурятия	11 830	115 320 802
Республика Дагестан	40 442	396 838 911
Республика Ингушетия	9 613	95 915 560
Республика Калмыкия	4 980	48 721 064
Республика Карелия	22 865	223 891 360
Республика Коми	22 283	216 403 071
Республика Крым	200 210	1 942 242 990
Республика Марий Эл	16 026	156 012 988
Республика Мордовия	23 568	230 462 257
Республика Саха (Якутия)	20 221	206 006 043
Республика Северная Осетия-Алания	33 867	330 252 020
Республика Татарстан	66 308	645 705 010
Республика Тыва	2 285	22 243 724
Республика Хакасия	6 199	62 959 012
Ростовская область	120 493	1 176 200 600
Рязанская область	37 916	370 306 487
Самарская область	119 904	1 188 090 265
Саратовская область	109 162	1 079 054 881
Сахалинская область	4 810	55 632 747
Свердловская область	49 716	482 291 269
Смоленская область	64 291	628 165 048
Ставропольский край	65 790	650 939 252
Тамбовская область	43 651	430 023 283
Тверская область	21 951	216 051 698
Томская область	12 971	126 687 032
Тульская область	70 189	683 012 011
Тюменская область	36 437	329 949 574
Удмуртская Республика	32 840	323 269 408
Ульяновская область	35 687	348 897 374
Хабаровский край	48 049	472 827 995
Ханты-Мансийский автономный округ-Югра	26 669	286 082 058
Челябинская область	81 528	795 312 979
Чеченская Республика	18 594	184 866 463
Чувашская Республика	14 575	142 012 351
Чукотский автономный округ	515	5 272 258
Ямало-Ненецкий автономный округ	4 943	63 102 951
Ярославская область	36 963	359 532 884

(снижение риска этих событий на 42%, 13%, 70% и 21%, соответственно).

2. По результатам анализа “затраты-эффективность” было выявлено, что терапия ривароксабаном и АСК должна рассматриваться как доминантная (по сравнению с монотерапией АСК), так как характеризуется большей эффективностью и меньшими коэффициентами “затраты-эффективность”.

3. Анализ “влияния на бюджет” у 100 тыс. пациентов показал, что сценарий с применением комбинированной терапии ривароксабаном и АСК в сравнении с назначением только АСК приводит к экономии денежных средств в размере 1 026 млн руб. за 2 года (422 млн руб. — в первый год и 604 млн руб. — во второй год) за счет сокращения затрат на лечение сердечно-сосудистых осложнений ИБС и ЗПА, а также снижения потерь ВВП вследствие преждевременной утраты трудоспособности пациентов или смерти.

Обсуждение

Результаты фармакоэкономического исследования продемонстрировали преимущество комбинированной терапии ривароксабаном + АСК в сравнении с монотерапией АСК при расчете экономических последствий и клинических исходов у пациентов с хронической ИБС и/или ЗПА у симулируемой когорты пациентов (100 тыс. чел.). При рассмотрении эффекта от внедрения нового подхода в рамках всей российской популяции пациентов, страдающих ИБС (7 577 606 чел. [5]), число предотвращенных случаев смерти от ССЗ может сократиться на 36,08 тыс. случаев, мозгового инсульта — на 49,19 тыс. случаев, ИМ — на 22,84 тыс. случаев, ампутаций — на 36,24 тыс. случаев. Следовательно, при условии сокращения медицинских затрат на лечение осложнений ИБС и ЗПА, а также сокращения числа нетрудоспособных пациентов, комбинированная терапия ривароксабаном и АСК может позволить снизить экономическое бремя ИБС и ЗПА для государства в целом на 77,72 млрд руб. в масштабах всей страны. Также следует отметить, что согласно исследованию COMPASS [16] несмотря на более высокий риск возникновения больших кровотечений при комбинированной терапии ривароксабаном + АСК в сравнении

Таблица 8

Результаты анализа “затраты-эффективность” для сравниваемых лекарственных подходов, руб.

Критерий эффективности	Коэффициент “затраты-эффективность”	
	Ривароксабан + АСК	АСК
Мозговой инсульт	276 451	288 692
Инфаркт миокарда	279 377	290 731
Ампутация конечности	282 844	289 595
Смерть от ССЗ	274 494	286 143

с АСК, при рассмотрении отношения рисков (ОР) возникновения фатальных кровотечений (ОР: 1,49; доверительный интервал (ДИ): 0,67–3,33) и не фатальных внутричерепных кровоизлияний (ОР: 1,10; ДИ: 0,59–2,04), данные значения не обладают статистической значимостью.

Заключение

Данное фармакоэкономическое исследование показало, что внедрение в клиническую практику нового подхода к лекарственной терапии в виде комбинации ривароксабана и АСК у пациентов со стабильной ИБС и/или ЗПА существенно эффективнее с точки зрения предотвращения сердечно-сосудистых осложнений, снижения показателей смертности и улучшения прогноза заболеваний. Такой подход позволяет значительно уменьшить частоту случаев инвалидности пациентов (за счет предотвращения мозговых инсультов, ИМ и ампутаций конечностей) и снизить экономическое бремя ИБС и ЗПА для государства в целом за счет предотвращения потери ВВП по причине смерти от осложнений ССЗ. Таким образом, актуальность применения комбинированной терапии ривароксабаном и АСК для терапии пациентов с ИБС/ЗПА не вызывает сомнений и является предпочтительной как с клинической, так и с фармакоэкономической точки зрения.

Конфликт интересов. Данный фармакоэкономический анализ выполнен при поддержке АО “Байер”. АО “Байер” не оказывало какого-либо влияния на дизайн исследования, анализ и интерпретацию результатов.

Литература/References

1. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PWF, et al. One-Year Cardiovascular Event Rates in Outpatients With Atherothrombosis. JAMA. 2007;297(11):1197-206. doi:10.1001/jama.297.11.1197.
2. World Health Organization. Cardiovascular disease. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (17 September 2019).
3. Information on mortality due to death in the Russian Federation for January-December 2018 (In Russ.) Сведения о смертности населения по причинам смерти по Российской Федерации за январь-декабрь 2018 года. https://www.gks.ru/free_doc/2018/demo/edn12-18.htm (3 Sept 2019).
4. The Morbidity of the Population of Russia in 2017. Statistical materials. (In Russ.) Заболеваемость всего населения России в 2017 году. Статистические материалы. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> (3 Sept 2019).
5. The total incidence of the adult population of Russia in 2017. Statistical materials. (In Russ.). Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Статистические материалы. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> (3 Sept 2019).
6. De Luca L, Temporelli PL, Lucci D, et al. Characteristics, treatment and quality of life of stable coronary artery disease patients with or without angina: Insights from the START study. PLoS ONE. 2018;13(7):e0199770. doi:10.1371/journal.pone.0199770.
7. Nomokonova EA, Elykomov VA, Efremushkina AA, et al. Registry Management Program for Ischemic Heart Disease in Altai Kray. Russian Journal of Cardiology. 2017;(3):25-9. (In Russ.) Номоконова Е.А., Елыкомов В.А., Ефремушкина А.А. и др. Программа управления регистром больных хронической ишемической болезнью

