

Анализ влияния на бюджет при применении в составе двойной антитромбоцитарной терапии прасугрела и тикагрелора у пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство

Дьяков И. Н.^{1,2}, Ушкалова Е. А.³

Цель. Оценить влияние на бюджет применения ингибиторов P2Y₁₂ нового поколения — прасугрела и тикагрелора — у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), в условиях здравоохранения Российской Федерации.

Материал и методы. Анализ проводили с использованием данных прямого сравнения прасугрела и тикагрелора на основании дизайна сравнительного исследования ISAR-REACT 5. Источник цен на сравниваемые препараты: аукционы за 12 мес. 2019г, согласно базе данных IMS. Учитывали нагрузочную и поддерживающую дозы препаратов, процент пациентов, прекративших прием препарата, и медиану длительности приема до отмены препарата. Стоимость лечения клинических событий, ассоциированных с первичной и вторичной конечными точками, оценивали согласно тарифам клинико-статистических групп для 2020г. Стоимость госпитализации рассчитывалась как среднее значение стоимости лечения различных клинических состояний с учетом базовой ставки для круглосуточного стационара. Результат выражали в виде средневзвешенного значения затрат на 1 пациента за 1 год (365 дней). Размер целевой группы определяли как число пациентов, которые могут быть обеспечены лечением объемом препаратов, закупленных в 2019г за счет государственного бюджета. Расчет проводили с допущением, что для всех пациентов поддерживающая доза препарата прасугрел составляет 10 мг/сут., тикагрелор — 90 мг 2 раза/сут.

Результаты. Применение прасугрела требует меньших затрат, чем применение тикагрелора. За 1 год терапии разница составит 8386,31 руб. или 10,57%. Доля прасугрела в 2019г от общего объема сравниваемых препаратов составила всего 2,17%. При текущем соотношении тикагрелора и прасугрела нагрузка на бюджет при обеспечении объема терапии, соответствующего 19382,7 пациенто-лет, составит 1,534 млрд рублей. Увеличение доли прасугрела приводит к снижению суммарной нагрузки на бюджет при лечении пациентов с ОКС, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству, которым требуется назначение антитромбоцитарной терапии. При полной замене тикагрелора на прасугрел экономия в сравнении с текущим соотношением препаратов составит 10,36%, или в денежном выражении — 159,03 млн рублей. При увеличении доли прасугрела нагрузка на бюджет будет снижаться, и при полной замене тикагрелора на прасугрел экономия в денежном выражении в сравнении с применением только тикагрелора составит — 1353,7 млн рублей.

Заключение. Проведенный анализ показал, что применение прасугрела в популяции является менее затратным в условиях системы здравоохранения. Однако полученный результат устойчив только к изменению цены на один из

препаратов не более 10% и неустойчив к разнонаправленному одновременному изменению цен на сравниваемые препараты. Увеличение доли прасугрела в общем объеме закупаемых препаратов и замена им тикагрелора позволит снизить нагрузку на бюджет в сравнении с текущим соотношением препаратов.

Ключевые слова: прасугрел, тикагрелор, острый коронарный синдром, реваскуляризация миокарда, сердечно-сосудистое событие.

Отношения и деятельность. Анализ выполнен при финансовой поддержке компании Сервье.

¹АНО Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики, Москва; ²ФГБНУ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, Москва; ³Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва, Россия.

Дьяков И. Н.* — к.б.н., генеральный директор; зав. лабораторией биосинтеза иммуноглобулинов, ORCID: 0000-0001-5384-9866, Ушкалова Е. А. — д.м.н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0003-4165-1726.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
dyakov.ilya@gmail.com

АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, АТТ — анти-тромбоцитарная (антиагрегантная) терапия, КСГ — клинико-статистические группы, ОКС — острый коронарный синдром, РФ — Российская Федерация, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 07.08.2020

Рецензия получена 14.08.2020

Принята к публикации 18.08.2020



Для цитирования: Дьяков И. Н., Ушкалова Е. А. Анализ влияния на бюджет при применении в составе двойной антитромбоцитарной терапии прасугрела и тикагрелора у пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(8):4063. doi:10.15829/1560-4071-2020-4063

Cost analysis of dual antiplatelet therapy with prasugrel and ticagrelor in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention

Dyakov I. N.^{1,2}, Ushkalova E. A.³

Aim. To conduct a cost analysis of using novel inhibitors of P2Y₁₂ (prasugrel and ticagrelor) in patients with acute coronary syndrome (ACS) in the Russian healthcare system.

Material and methods. The analysis was performed using the design of a comparative study of prasugrel and ticagrelor ISAR-REACT 5. The loading and maintenance doses of the drugs, the percentage of patients who stopped therapy and the median duration of administration before withdrawal were taken into

account. The cost of treating clinical events associated with the primary and secondary endpoints was estimated according to the data on diagnosis-related groups for 2020. The cost of hospitalization was calculated as the average of the cost of treating various diseases, taking into account the base rate for a hospital. The result was expressed as the weighted average cost per patient for 1 year (365 days). The maintenance dose used in calculations was 10 mg/day for prasugrel and 90 mg 2 times/day for ticagrelor.

Results. Prasugrel is less expensive for use than ticagrelor. For 1-year therapy, the difference is 8386,31 rubles or 10,57%. The proportion of using prasugrel in 2019 was only 2,17%. With the current ratio of using ticagrelor and prasugrel, the budgetary pressures of therapy corresponding to 19,382.7 patient-years will amount to 1,534 billion rubles. An increase in the proportion of prasugrel leads to a decrease in the total expenses of managing patients with ACS after percutaneous coronary intervention who require antiplatelet therapy. With the complete replacement of ticagrelor with prasugrel, the savings will be 10,36% or 159,03 million rubles. With an increase in the proportion of prasugrel, the total expenses will decrease, and with a complete replacement of ticagrelor with prasugrel, the savings compared to using only ticagrelor will amount to 1,353.7 million rubles.

Conclusion. The analysis showed that the use of prasugrel in the population is less costly in the healthcare system. However, the result obtained is relevant only with price changes for one of the drugs not exceeding 10% and not relevant with multidirectional simultaneous changes in prices for compared drugs. Increasing the proportion of prasugrel and replacing it with ticagrelor will reduce the budgetary pressures.

Key words: prasugrel, ticagrelor, acute coronary syndrome, myocardial revascularization, cardiovascular event.

Relationships and Activities. The analysis was carried out with financial support from Servier.

¹Scientific and Practical Center for Research on the Problems of Rational Pharmacotherapy and Pharmacoeconomics, Moscow; ²I. I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow; ³Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

Dyakov I.N.* ORCID: 0000-0001-5384-9866, Ushkalova E.A. ORCID: 0000-0003-4165-1726.

*Corresponding author:
dyakov.ilya@gmail.com

Received: 07.08.2020 **Revision Received:** 14.08.2020 **Accepted:** 18.08.2020

For citation: Dyakov I.N., Ushkalova E.A. Cost analysis of dual antiplatelet therapy with prasugrel and ticagrelor in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):4063. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4063

Согласно клиническим рекомендациям, обязательным компонентом лечения пациентов после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) и подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), является двойная антитромбоцитарная (антиагрегантная) терапия (АТТ) ингибиторами P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов в добавление к ацетилсалициловой кислоте (АСК). Антиагреганты ингибируют агрегацию тромбоцитов, тем самым уменьшают их способность к склеиванию и прилипанию (адгезии) к эндотелию кровеносных сосудов. Поскольку тромбоциты участвуют в развитии атеросклеротических осложнений, ингибирование их функции способствует уменьшению частоты сердечно-сосудистых осложнений (таких как смерть от сердечно-сосудистой причины, инфаркт миокарда или инсульт). В настоящее время в Российской Федерации (РФ) доступны для клинического применения 3 препарата для АТТ: клопидогрел, прасугрел и тикагрелор. Препарат клопидогрел был первым из этой группы лекарственных средств, применявшимся в широкой практике, однако он уступает по степени выраженности антитромбоцитарного эффекта и скорости его наступления двум более мощным ингибиторам P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов — тикагрелору и прасугрелу [1-3]. Оба этих препарата показали преимущество перед клопидогрелом у пациентов, перенесших ОКС [4, 5], и оба являются препаратами выбора у пациентов с ОКС с подъёмом и без подъёма сегмента ST [1-3].

Препарат тикагрелор относится к классу циклопентилтриазолопиримидинов. Является пероральным селективным обратимым ингибитором P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов прямого действия и предотвращает аденозиндифосфат-опосредованную P2Y₁₂-зависимую активацию и агрегацию тромбоцитов. Тикагрелор

имеет дополнительный механизм действия, повышая локальные концентрации эндогенного аденозина путем ингибирования эндогенного равновесного нуклеозидного транспортера 1 типа (ENT-1) [6].

Прасугрел является ингибитором P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов к аденозиндифосфату (АДФ) и вследствие этого ингибирует активацию и агрегацию тромбоцитов. Через 1 ч после приема 60 мг нагрузочной дозы прасугрела у 89% здоровых добровольцев и пациентов с атеросклеротическим поражением артерий ингибирование агрегации тромбоцитов достигает не менее 50%. В среднем, после 3-5 дней приема 10 мг прасугрела в день, следовавшее после приема 60 мг нагрузочной дозы, подавление агрегации тромбоцитов составляло ~70%. Агрегация тромбоцитов после окончания терапии прасугрелом постепенно возвращается к базовым значениям: за 7-9 дней при приеме однократной нагрузочной дозы прасугрела в 60 мг и за 5 дней при прекращении приема поддерживающей дозы в стабильном состоянии [7].

В условиях ограниченного финансирования выбор лекарственного средства для назначения пациентам определяется не только его эффективностью, но и в значительной мере зависит от нагрузки на бюджет системы здравоохранения, ассоциированный с его применением. В связи с этим, фармакоэкономическая оценка применения препарата в настоящее время становится все более значимым инструментом, который используется лицами, принимающими решения в системе здравоохранения. При проведении фармакоэкономической оценки важно правильно выбрать источник данных о сравнительной клинической эффективности препаратов, на основе которого будет проводиться анализ. Наибольшей достоверностью обладают рандомизированные клинические исследования с прямым сравнением лекар-

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов (по Schüpke S, et al. (2019) [10])

Характеристика	Группа тикагрелора (N=2012)	Группа прасугрела (N=2006)
Возраст, лет	64,5±12,0	64,6±12,1
Женщины, n (%)	478 (23,8)	478 (23,8)
Сердечно-сосудистые факторы риска, n (%)		
Сахарный диабет	463/2011 (23,0)	429/2005 (21,4)
Применение инсулина при сахарном диабете	143/2011 (7,1)	137/2005 (6,8)
В настоящее время курят	682/2002 (34,1)	667/1999 (33,4)
Артериальная гипертензия	1432/2008 (71,3)	1384/2003 (69,1)
Гиперхолестеринемия	1178/2007 (58,7)	1163/2003 (58,1)
Анамнез, n (%)		
Инфаркт миокарда	311/2010 (15,5)	320/2005 (16,0)
Чрескожное вмешательство	453/2011 (22,5)	463/2004 (23,1)
Аортокоронарное шунтирование	115/2011 (5,7)	130/2005 (6,5)
Кардиогенный шок, n (%)	31 (1,5)	34 (1,7)
Кровяное давление, мм рт.ст.		
Систолическое	144±25	143±24
Диастолическое	82±15	82±14
Частота сердечных сокращений, уд./мин	77±16	76±16
Индекс массы тела	27,8±4,6	27,8±4,4
Масса тела менее 60 кг, n/п общ. (%)	108/2003 (5,4)	94/1988 (4,7)
Уровень креатинина, мкмоль/л	88±27	88±31
Диагноз при включении, n (%)		
Нестабильная стенокардия	249 (12,4)	261 (13,0)
ИМ без подъема сегмента ST	930 (46,2)	925 (46,1)
ИМ с подъемом сегмента ST	833 (41,4)	820 (40,9)
Коронарная ангиография, n (%)	2003 (99,6)	2001 (99,8)
Стратегия лечения, n/п общ. (%)		
Чрескожное коронарное вмешательство	1676/2009 (83,4)	1701/2005 (84,8)
Коронарное шунтирование	47/2009 (2,3)	36/2005 (1,8)
Консервативная терапия	285/2009 (14,2)	268/2005 (13,4)
Другое	1/2009 (<0,1)	0

Сокращение: ИМ — инфаркт миокарда.

ственных средств. Согласно рекомендациям Федерального государственного бюджетного учреждения “Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи” по проведению влияния на бюджет и сравнительной оценке клинической эффективности и безопасности лекарственного средства [8, 9], именно таким источникам следует отдавать приоритет при проведении фармакоэкономического анализа.

До недавнего времени отсутствовали данные прямого сравнения препаратов тикагрелор и прасугрел, в связи с чем при фармакоэкономической оценке приходилось использовать результаты метаанализов, либо проводить не прямое сравнение лекарственных средств. При использовании этих подходов приходится сталкиваться с рядом ограничений, связанных с особенностями популяций, дизайном исследования, режимом терапии в контрольных группах и т.д. Все это снижает достоверность получаемых результатов фармакоэкономического анализа, который приходится проводить, учитывая ряд допущений. В 2019г были опубликованы результаты рандомизированного

клинического исследования, в котором проводилось прямое сравнение клинической эффективности лекарственных средств — прасугрел и тикагрелор — при лечении пациентов с ОКС, подвергнутых ЧКВ [10]. В связи с этим представляется актуальным проведение сравнительного фармакоэкономического анализа с оценкой влияния на бюджет при экстраполяции результатов упомянутого выше прямого сравнения в условиях системы здравоохранения РФ.

Таким образом, целью проводимого анализа было оценить влияние на бюджет применения препаратов нового поколения для АТТ — прасугрела и тикагрелора у пациентов, перенесших ОКС, в условиях здравоохранения РФ.

Материал и методы

Опубликованное Schüpke S, et al. (2019) [10] исследование представляло собой многоцентровое рандомизированное открытое клиническое исследование, включавшее 4018 пациентов с ОКС и запланированным ЧКВ, которым планировалось назначение в качестве АТТ прасугрела или тикагрелора в комби-

Таблица 2

Клинические конечные точки

Конечные точки	Группа тикагрелора (N=2012)	Группа прасугрела (N=2006)	ОР (95% ДИ)	Значение P
Первичная конечная точка: смерть, инфаркт миокарда, инсульт, n (%)	184 (9,3)	137 (6,9)	1,36 (1,09-1,70)	0,006
Смерть, n (%)				
По любой причине	90 (4,5)	73 (3,7)	1,23 (0,91-1,68)	
По причине сердечно-сосудистых осложнений	63 (3,2)	59 (3,0)		
По причинам, не связанным с сердечно-сосудистыми осложнениями	27 (1,4)	14 (0,7)		
Инфаркт миокарда, n (%)	96 (4,8)	60 (3,0)	1,63 (1,18-2,25)	
Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, n	31	14		
Инсульт, n (%)	22 (1,1)	19 (1,0)	1,17 (0,63-2,15)	
Подтвержденный или предполагаемый тромбоз стента, n (%)	26 (1,3)	20 (1,0)	1,3 (0,72-2,33)	
Подтвержденный тромбоз стента, n (%)	22 (1,1)	12 (0,6)		
Вторичная конечная точка (безопасности) — большое кровотечение (3-5 типов по шкале Консорциума по исследованию кровотечений — BARC), n/p общ. (%)	95/1989 (5,4)	80/1773 (4,8)	1,12 (0,083-1,51)	0,46

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков.

нации с АСК. Первичной конечной точкой эффективности в исследовании был композитный показатель наступления летального исхода, инфаркта миокарда или инсульта в течение 1 года после перенесенного ОКС. Главной вторичной конечной точкой (критерий безопасности) была частота кровотечений 3-5 типов по критериям BARC (Bleeding Academic Research Consortium — Консорциум по исследованию кровотечений). В исследование включали пациентов, перенесших ОКС (с подъемом сегмента ST, без подъема сегмента ST или с нестабильной стенокардией, которым планировалось проведение ЧКВ.

Пациенты были рандомизированы для назначения прасугрела или тикагрелора в соотношении 1:1. Точкой отсчета считался момент рандомизации. Терапия тикагрелором начиналась с нагрузочной дозы 180 мг и продолжалась в поддерживающей дозе 90 мг 2 раза/сут. Пациенты, рандомизированные для получения тикагрелора, получали нагрузочную дозу как можно раньше после рандомизации. Период от выявления симптомов до рандомизации составил 3,2 ч (межквартильный интервал 1,8-7,7 ч).

Терапия прасугрелом начиналась с нагрузочной дозы 60 мг и продолжалась в поддерживающей дозе 10 мг/сут. Пациентам в возрасте 75 лет и старше с массой тела <60 кг поддерживающую дозу уменьшали до 5 мг/сут. Назначение прасугрела пациентам с подъемом сегмента ST осуществлялось как можно раньше после рандомизации. Период от выявления симптомов до рандомизации составил 3,0 ч (межквартильный интервал 1,9-8,4 ч). Пациентам без подъема сегмента ST назначение прасугрела откладывали до проведения оценки анатомического состояния коронарных артерий.

Оценку клинической эффективности терапии проводили через 30 дней, 6 мес. и 12 мес. Из 4018 пациентов, включенных в исследование, 2012 получили терапию тикагрелором, 2006 — прасугрелом. В группе тикагрелора первичная конечная точка (эффективности) была оценена у 2012 пациентов, вторичная конечная точка (безопасности) — у 1989 пациентов, 23 были исключены из анализа. В группе прасугрела эти значения составили 2006, 1773 и 233 человека, соответственно. Исходные характеристики сравниваемых групп были сопоставимы и приведены в таблице 1.

Перед включением в исследование АСК и клопидогрел получали сопоставимое число пациентов в каждой группе: в группе тикагрелора 34,7% и 5,0%, в группе прасугрела 35,6% и 4,7% пациентов, соответственно. У более 99% пациентов, получавших АСК, суточная доза не превышала 100 мг, 84,1% пациентов были подвергнуты ЧКВ и 2,1% проведено коронарное шунтирование. Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa использовали у 12,3% пациентов, перенесших ЧКВ. На момент выписки 81,1% пациентов в группе тикагрелора и 80,7% в группе прасугрела получали назначенные препараты для АТТ. Из них прекратили применение препарата 15,2% пациентов в группе тикагрелора и 12,5% пациентов в группе прасугрела. При этом медиана периода от рандомизации до отмены составила 84 и 109 дней, соответственно.

К окончанию периода наблюдения при оценке согласно кривой Каплан-Майера комбинированная первичная конечная точка эффективности в группе тикагрелора наступила у 9,3% пациентов и в группе прасугрела — у 6,9% пациентов (отношение рисков составило 1,36 (95% доверительный интервал 1,09-1,70, p=0,006) в направлении тикагрелор → прасуг-

Таблица 3

Стоимость сравниваемых антитромбоцитарных препаратов

МНН	Торговое наименование	Дозировка, мг	№	Средневзвешенная стоимость упаковки, руб.
Прасугрел	Эффиент	10	28	4034,73
Тикагрелор	Брилинта	90	56	4416,12
Тикагрелор	Брилинта	90	168	12857,90
Ацетилсалициловая кислота	Тромбостен	50	30	44,39
Ацетилсалициловая кислота	Тромбостен	50	90	133,16

Сокращение: МНН — международное непатентованное название.

Таблица 4

Тарифы КСГ, использованные для расчета затрат на клинические исходы АТТ пациентов, перенесших ОКС

КСГ	Название	КЗ	Стоимость случая	Среднее
Вызов бригады скорой помощи			2500	2500
Инфаркт миокарда				
st13.001	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, легочная эмболия (уровень 1)	1,42	49293,45	82896,32
st13.002	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, легочная эмболия (уровень 2)	2,81	97545,50	
st13.003	Инфаркт миокарда, легочная эмболия, лечение с применением тромболитической терапии	3,48	120803,68	
st13.001	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, легочная эмболия (уровень 1)	1,42	49293,45	
st13.002	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, легочная эмболия (уровень 2)	2,81	97545,50	
Инсульт				
st15.013	Кровоизлияние в мозг	2,82	97892,63	112559,20
st15.014	Инфаркт мозга (уровень 1)	2,52	87478,52	
st15.015	Инфаркт мозга (уровень 2)	3,12	108306,74	
st15.016	Инфаркт мозга (уровень 3)	4,51	156558,79	
Подтвержденный или предполагаемый тромбоз стента				
st13.003	Инфаркт миокарда, легочная эмболия, лечение с применением тромболитической терапии	3,48	120803,68	120803,68
Тяжелое кровотечение				
st25.007	Операции на сердце и коронарных сосудах (уровень 3)	4,31	149616,05	187801,1
st25.010	Операции на сосудах (уровень 3)	4,13	143367,58	
st25.011	Операции на сосудах (уровень 4)	6,08	211059,30	
st25.012	Операции на сосудах (уровень 5)	7,12	247161,54	
Реабилитация после инфаркта миокарда				
Оказание медицинской помощи по тарифу КСГ 350 "Медицинская кардиореабилитация"			64164,40	64164,40
Реабилитация после инсульта				
Оказание медицинской помощи по тарифам КСГ 341-344 "Медицинская реабилитация пациентов с заболеваниями центральной нервной системы (3-6 баллов по ШРМ)" — среднее значение КЗ			119105,2	119105,2

Сокращения: КСГ — клиничко-статистические группы, КЗ — коэффициент затратоемкости, ШРМ — шкала реабилитационной маршрутизации.

рел). Частоты наступления отдельных событий, ассоциированных с первичной и вторичной конечными точками, приведены в таблице 2. Как видно, при применении прасугрела частота наступления комбинированной первичной конечной точки и инфаркта миокарда была достоверно ниже, чем при использовании тикагрелора.

Приведённые в таблице 2 данные по эффективности терапии использовали для оценки прямых затрат на лечение сопутствующих клинических состояний и оценки влияния на бюджет. Учитывали прямые лекарственные затраты на препараты сравнения (антиагреганты), а также прямые затраты, ассоциированные с клиническими событиями первичной и вторичной конечных точек: инфаркта мио-

карда, инсульта, смерти или большого кровотечения. При проведении расчетов было сделано допущение, что полученные в клиническом исследовании данные могут быть экстраполированы на общую популяцию пациентов с ОКС, которым требуется назначение АТТ.

Стоимость тикагрелора и прасугрела определяли как средневзвешенную цену по результатам аукционов за 12 мес. 2019г согласно базе данных IMS и пересчитывали на стоимость суток терапии с применением нагрузочной и поддерживающей дозы. При этом учитывали процент пациентов, прекративших прием препарата и медиану длительности приема до отмены препарата. Результат оценивали к средневзвешенному значению затрат на антиагреганты за

Таблица 5

Тарифы высокозатратной медицинской помощи, использованные для расчета затрат на рестентирование при подтвержденном тромбозе стента

Название	МКБ-10	Описание	Тип лечения	Объем проводимых манипуляций	Стоимость, руб.
Коронарная реваскуляризация миокарда с применением ангиопластики в сочетании со стентированием при ишемической болезни сердца	I20.0, I21.0, I21.1, I21.2, I21.3, I21.9, I22	нестабильная стенокардия, острый и повторный инфаркт миокарда (с подъемом сегмента ST электрокардиограммы)	хирургическое лечение	баллонная вазодилатация с установкой 1 стента в сосуд (сосуды)	173345,00
Коронарная реваскуляризация миокарда с применением ангиопластики в сочетании со стентированием при ишемической болезни сердца	I20.0, I21.0, I21.1, I21.2, I21.3, I21.9, I22	нестабильная стенокардия, острый и повторный инфаркт миокарда (с подъемом сегмента ST электрокардиограммы)	хирургическое лечение	баллонная вазодилатация с установкой 2 стентов в сосуд (сосуды)	238349,00
Коронарная реваскуляризация миокарда с применением ангиопластики в сочетании со стентированием при ишемической болезни сердца	I20.0, I21.0, I21.1, I21.2, I21.3, I21.9, I22	нестабильная стенокардия, острый и повторный инфаркт миокарда (с подъемом сегмента ST электрокардиограммы)	хирургическое лечение	баллонная вазодилатация с установкой 3 стентов в сосуд (сосуды)	303354,00
Коронарная реваскуляризация миокарда с применением ангиопластики в сочетании со стентированием при ишемической болезни сердца	I20.0, I21.4, I21.9, I22	нестабильная стенокардия, острый и повторный инфаркт миокарда (без подъема сегмента ST электрокардиограммы)	хирургическое лечение	баллонная вазодилатация с установкой 1 стента в сосуд (сосуды)	154883,00
Коронарная реваскуляризация миокарда с применением ангиопластики в сочетании со стентированием при ишемической болезни сердца	I20.0, I21.4, I21.9, I22	нестабильная стенокардия, острый и повторный инфаркт миокарда (без подъема сегмента ST электрокардиограммы)	хирургическое лечение	баллонная вазодилатация с установкой 2 стентов в сосуд (сосуды)	212965,00
Коронарная реваскуляризация миокарда с применением ангиопластики в сочетании со стентированием при ишемической болезни сердца	I20.0, I21.4, I21.9, I22	нестабильная стенокардия, острый и повторный инфаркт миокарда (без подъема сегмента ST электрокардиограммы)	хирургическое лечение	баллонная вазодилатация с установкой 3 стентов в сосуд (сосуды)	271046,00
Коронарная реваскуляризация миокарда с применением ангиопластики в сочетании со стентированием при ишемической болезни сердца	I20.1, I20.8, I25	ишемическая болезнь сердца со стенозированием 1-3 коронарных артерий	хирургическое лечение	баллонная вазодилатация с установкой 1-3 стентов в сосуд (сосуды)	250947,00
Среднее значение					229269,86

Сокращения: МКБ — международная классификация болезней, МНН — международное непатентованное наименование.

1 год (табл. 3). Данные о распределении летальных случаев в течение 1 года отсутствуют, в связи с чем было сделано допущение, что они равномерно распределяются в течение года и среди пациентов, получивших препарат в течение всего времени и преждевременно прекративших АТТ. В связи с этим при расчете затрат на АТТ использовали коэффициент 0,5. Прасугрел и тикагрелор назначаются в составе двойной АТТ вместе с АСК. Для расчета использовали зарегистрированную цену на препарат АСК Тромбостен с 10% НДС и 11,98% торговой надбавки.

Стоимость лечения клинических событий, ассоциированных с первичной и вторичной конечными точками, оценивали согласно тарифам клинико-статистических групп (КСГ) для 2020г. Использовали среднее значение для нескольких тарифов, приведенных в таблице 4. В случае подтвержденного тромбоза

стентов требуется повторное рестентирование, в связи с чем затраты рассчитывали исходя из тарифов высокозатратной медицинской помощи (табл. 5). В случае летального исхода по любым причинам, кроме сердечно-сосудистых, рассчитывали затраты на вызов скорой помощи для констатации факта смерти пациента. В случае сердечно-сосудистых причин было сделано допущение, что пациенты были госпитализированы. Стоимость госпитализации рассчитывалась как среднее значение стоимости лечения различных клинических состояний (табл. 4). Расчеты проводили исходя из размера базовой ставки для круглосуточного стационара, утвержденной программой государственных гарантий, которая на 2019г составила 34713,7 руб. за законченный случай. Результат выражали в виде средневзвешенного значения затрат на 1 пациента за 1 год (365 дней).

Таблица 6

Средневзвешенные затраты на 1 пациента за 1 год после перенесенного ОКС при применении для АТТ прасугрела или тикагрелора

Компоненты затрат	Прасугрел	Тикагрелор
Затраты на сравниваемые препараты	49147,14	51539,83
Затраты на АСК	1332,25	1332,25
Суммарные затраты на антиагрегантную терапию	50479,39	52872,08
Затраты на вызов скорой помощи и лечение, завершившееся летальным исходом	2135,78	2597,57
Затраты на вызов скорой помощи для констатации факта смерти по причинам, не связанным с сердечно-сосудистыми осложнениями	17,50	35,00
Инфаркт миокарда	4411,82	7058,91
Инсульт	2316,64	2548,31
Подтвержденный или предполагаемый тромбоз стента	1208,04	1570,45
Подтвержденный тромбоз стента	1375,62	2521,97
Вторичная конечная точка (безопасности) — большое кровотечение (3-5 баллов по шкале Консорциума по исследованию кровотечений — BARC), п/п общ. (%)	9014,45	10141,26
Суммарные затраты, ассоциированные с клиническими исходами	20479,85	26473,47
Суммарные затраты	70959,24	79345,55
Доля стоимости сравниваемых препаратов в суммарных затратах, %	69,26	64,96
Разница средневзвешенных затрат при применении прасугрела и тикагрелора, руб.	-8386,31	
Разница средневзвешенных затрат при применении прасугрела и тикагрелора, %	-10,57	

Сокращение: АСК — ацетилсалициловая кислота.

Таблица 7

Анализ чувствительности для разницы средневзвешенных затрат в отношении изменения цен на сравниваемые препараты

Изменение цены на тикагрелор	Изменение цены на прасугрел						
	-30%	-20%	-10%	0%	+10%	+20%	+30%
+30%	-40,71%	-35,52%	-30,34%	-25,15%	-19,97%	-14,79%	-9,60%
+20%	-37,30%	-31,82%	-26,33%	-20,85%	-15,37%	-9,89%	-4,41%
+10%	-33,47%	-27,66%	-21,84%	-16,02%	-10,21%	-4,39%	1,42%
0%	-29,15%	-22,96%	-16,76%	-10,57%	-4,38%	1,82%	8,01%
-10%	-24,23%	-17,61%	-10,98%	-4,36%	2,27%	8,89%	15,52%
-20%	-18,57%	-11,45%	-4,34%	2,78%	9,90%	17,02%	24,14%
-30%	-12,00%	-4,31%	3,38%	11,08%	18,77%	26,46%	34,16%

Таблица 8

Число пациенто-лет, обеспеченных закупленными препаратами прасугрела и тикагрелора за 2019г при поддерживающей дозе прасугрела 10 мг/сут. и тикагрелора 90 мг/сут.

МНН	Торговое название	Дозировка	№	Число закупленных упаковок	Потребность в таблетках на 1 пациенто-лет с учетом нагрузочной дозы	Число пациенто-лет	Процент от общего объема терапии
Прасугрел	Эффиент	5	28	187	682	7,7	0,04%
Прасугрел	Эффиент	10	28	5028	341	412,9	2,13%
Тикагрелор	Брилинта	90	56	183342	655	18962,2	97,83%
Тикагрелор	Брилинта	90	168	12816			
Суммарно						19382,7	100,00%

Сокращение: МНН — международное непатентованное наименование.

Полученные значения представляли собой средневзвешенные затраты на 1 пациента. Чтобы оценить суммарную нагрузку на бюджет при изменении соотношения препаратов в общем объеме закупок, опреде-

ляли размер целевой группы пациентов, которые могут быть обеспечены лечением объемом препаратов, закупленных в 2019г за счет государственного бюджета. Поскольку пациент может получать терапию за бюд-

Таблица 9

Влияние на бюджет при изменении соотношения прасугрела и тикагрелора в общем объеме терапии за 1 год

Доля прасугрела	Суммарная нагрузка на бюджет, млн руб.	Разница с текущим соотношением, млн руб.	Разница с текущим режимом, %
0%	1537,93	3,52	0,23%
2,17% (текущее соотношение)	1534,41	0,00	0,00%
10%	1521,68	-12,73	-0,83%
20%	1505,42	-28,99	-1,89%
30%	1489,17	-45,24	-2,95%
40%	1472,91	-61,50	-4,01%
50%	1456,66	-77,75	-5,07%
60%	1440,40	-94,01	-6,13%
70%	1424,15	-110,26	-7,19%
80%	1407,89	-126,52	-8,25%
90%	1391,64	-142,77	-9,30%
100%	1375,38	-159,03	-10,36%

Таблица 10

Влияние на бюджет при обеспечении АТТ прасугрелом или тикагрелором за счет бюджетных средств 161421 пациента в течение 1 года

Доля прасугрела	Суммарная нагрузка на бюджет, млн руб.	Доля тикагрелора
0%	12808,04	100%
10%	12672,66	90%
20%	12537,29	80%
30%	12401,92	70%
40%	12266,55	60%
50%	12131,17	50%
60%	11995,80	40%
70%	11860,43	30%
80%	11725,06	20%
90%	11589,68	10%
100%	11454,31	0%

жетные средства в течение не всего года, объем терапии рассчитывали, как число пациенто-лет, обеспечиваемых закупленными объемами препаратов. При этом было сделано допущение, что на общую популяцию можно экстраполировать данные по режимам дозирования, летальности и частоте преждевременного отказа от приема препарата, установленные в анализируемом исследовании Schüpke S, et al. (2019) [10]. Расчет проводили с допущением, что для всех пациентов поддерживающая доза препарата прасугрел составляет 10 мг/сут., тикагрелор — 90 мг 2 раза/сут.

Результаты

Расчет затрат проводили как описано в разделе Материал и методы. В таблице 6 представлены результаты оценки средневзвешенных затрат на лечение 1 пациента, перенесшего ОКС и подвергнутого ЧКВ, которому показано назначение АТТ прасугрелом или тикагрелором.

Как видно из приведенных данных, несмотря на сопоставимую эффективность, применение прасугрела требует меньших затрат, чем применение тикагрелора. За 1 год терапии разница составит 8386,31 руб. или 10,57%. Нужно отметить, что полученные данные соответствуют популяции пациентов, включенных в исследование Schüpke S, et al. (2019) [10], и при изменении исходной популяции результаты могут варьировать. В таблице 7 приведен анализ чувствительности в отношении изменения цен на сравниваемые препараты.

При расчете суммарной нагрузки на бюджет в рамках государства за 1 год был учтен ряд допущений, описанных в разделе Материал и методы. В таблице 8 приведены результаты расчета числа пациенто-лет, обеспечиваемых терапией закупленным объемом антитромбоцитарных препаратов прасугрел и тикагрелор, с учетом летальности и отмены препарата у части пациентов.

Как видно из приведенных данных, доля прасугрела в 2019г от общего объема сравниваемых препаратов составила всего 2,17%. В таблице 9 приведены результаты расчета суммарной нагрузки на бюджет при текущем соотношении сравниваемых препаратов и при изменении их соотношения от применения только тикагрелора, до полной его замены на прасугрел с шагом 10%.

Как видно из приведенных данных, при текущем соотношении препаратов тикагрелор и прасугрел нагрузка на бюджет при обеспечении объема терапии, соответствующего 19382,7 пациенто-лет, составит 1,534 млрд рублей. Увеличение доли прасугрела приводит к снижению суммарной нагрузки на бюджет при лечении пациентов с ОКС, подвергнутых ЧКВ, которым требуется назначение АТТ. При полной замене тикагрелора на прасугрел экономия в сравнении с текущим соотношением препаратов составит 10,36%, или в денежном выражении — 159,03 млн рублей.

С 2020г в рамках реализации федерального проекта “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” национального проекта “Здравоохранение” предусмотрено софинансирование расходных обязательств субъектов РФ, возникающих при реализации региональных проектов по обеспечению лекарственными препаратами в амбулаторных условиях лиц, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда и другие острые сердечно-сосудистые заболевания, можно сделать предположение, что число пациентов, получающих АТТ за счет бюджетных средств, значительно возрастет.

Согласно данным, опубликованным в журнале *Эндоваскулярная Хирургия* 2019; 6 (2, специальный выпуск), в РФ в 2018г было выполнено 163035 ЧКВ у пациентов с ОКС [11]. Чтобы оценить объем затрат на АТТ, было сделано допущение, что рестентирования составляют 1% [10], в этом случае можно ожидать 161421 первичных установок стентов. Согласно Европейским рекомендациям по ведению пациентов с ОКС [1, 12, 13], в качестве препаратов выбора у пациентов после ОКС, подвергнутых ЧКВ, следует применять прасугрел или тикагрелор, клопидогрел назначается только при наличии противопоказаний или недоступности этих препаратов.

Литература/References

- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
- Ruda MYa, Averkov OV, Panchenko EP, Yavelov IS. Clinical guidelines for the diagnostics and treatment of patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation of electrocardiogram. *Cardiological bulletin*. 2018;1:59-62. (In Russ.) Руда М.Я., Аверков О.В., Панченко Е.П., Явелов И.С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы. *Кардиологический вестник*. 2018;1:59-62. doi:10.17116/Cardiobulletin201813159-62
- Ruda MYa, Averkov OV, Golitsyn SP, et al. Diagnosis and management of ST-segment elevation myocardial infarction. *Kardiologicheskyy vestnik*. 2014;(4):3-60. (In Russ.) Руда М.Я., Аверков О.В., Голицын С.П., и др. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. *Кардиологический вестник*. 2014;(4):3-60.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-57. doi:10.1056/NEJMoa0904327.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-15. doi:10.1056/NEJMoa0706482.
- Label for the medical use of the Brilinta® drug (film-coated tablets, 90 mg), subject to changes 1-6. Registration certificate LP-001059 dated October 27, 2011 (reissued on November 2, 2016). (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта® (таблетки, покрытые пленочной оболоч-

Учитывая вышеизложенное, рассчитали суммарные затраты в случае, если после всех 161421 случаев ЧКВ после перенесенного ОКС пациенты будут получать в течение 1 года либо прасугрел, либо тикагрелор за счет бюджетных средств. Результаты расчетов приведены в таблице 10. Как видно из приведенных данных, при увеличении доли прасугрела нагрузка на бюджет будет снижаться, и при полной замене тикагрелора на прасугрел экономия в денежном выражении в сравнении с применением только тикагрелора составит — 1353,7 млн рублей.

Заключение

Проведенный анализ показал, что применение препарата прасугрел в популяции, на которой было проведено исследование Schüpke S, et al. (2019) [10], является менее затратным в условиях системы здравоохранения РФ. Однако полученный результат устойчив только к изменению цены на один из препаратов не более 10% и неустойчив к разнонаправленному одновременному изменению цен на сравниваемые препараты. Такой результат анализа чувствительности вполне ожидаем, поскольку доля затрат на сравниваемые препараты в суммарных затратах составляет 69,26% для прасугрела и 64,96% для тикагрелора. При средневзвешенных аукционных ценах на сравниваемые лекарственные средства по состоянию на 2019г применение препарата прасугрел является менее затратным и требует на 10,57% меньше затрат. Увеличение доли прасугрела в общем объеме закупаемых препаратов и замена им тикагрелора позволит снизить нагрузку на бюджет в сравнении с текущим соотношением препаратов. Максимальное снижение в сравнении с текущим соотношением составит — 10,36% (при полной замене тикагрелора на прасугрел) или в денежном выражении — снижение на 159,03 млн руб.

При обеспечении всех пациентов с ОКС, которым было выполнено однократное ЧКВ (161421 случай) АТТ за счет бюджетных средств, применение только прасугрела позволит снизить нагрузку на бюджет на 1353,7 млн руб. в сравнении с применением только тикагрелора.

Отношения и деятельность. Анализ выполнен при финансовой поддержке компании Сервье.

- кой, 90 мг), с учетом изменений 1-6. Регистрационное удостоверение ЛП-001059 от 27.10.2011 (переоформлено 02.11.2016). https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8fcd646-b3fe-4532-b0fe-3f5c64b247c9&t=
7. Label for medical use of the drug Effient®. Registration certificate LP-000675 dated 09/28/11 (reissued on 07/05/2017). (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению препарата Эффиент®. Регистрационное удостоверение ЛП-000675 от 28.09.11 (переоформлено 05.07.2017). https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ce730138-7df4-4738-9d22-9e73aa3ab58f&t=
 8. Omel'yanovskiy VV, Avksent'eva MV, Sura MV, et al. Methodological guidelines for assessing the impact on the budget as part of the implementation of the Program of state guarantees of free provision of medical care to citizens. (New edition). Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2018. Electronic resource. (In Russ.) Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. и др. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (новая редакция). ФГБУ "ЦЭККМП" Минздрава России". 2018. Электронный ресурс. https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-AVB_novaya-redaktsiya_2018-g..pdf.
 9. Omel'yanovskiy VV, Avksent'eva MV, Sura MV, et al. Methodological guidelines for assessing the comparative clinical efficacy and safety of a medical product. Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2016. Electronic resource. (In Russ.) Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. и др. Методические рекомендации по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата. ФГБУ "ЦЭККМП" Минздрава России", 2016 Электронный ресурс. <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2016/12/MR-E%60B-23.12.2016.pdf>.
 10. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients With Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2019;381(16):1524-34. doi:10.1056/NEJMoa1908973.
 11. Alekyan BG, Grigoryan AM, Staferov AV, Karapetyan NG. Roentgen-vascular diagnostics and treatment of cardiovascular diseases in Russian Federation 2018. *Endovascular surgery.* 2019;6(2):5-188, Special edition. (In Russ.) Алекаян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Каралетян Н.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации, 2018 год. Эндоваскулярная хирургия. 2019;6(2):5-188. Специальный выпуск.
 12. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC Focused update on dual antiplatelet therapy in Coronary Artery Disease, developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2018;39(3):213-60. doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
 13. Neumann F, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.