

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ

На правах рукописи

Думченко Екатерина Владимировна
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ
СОВРЕМЕННЫХ АНТИТРОМБОЦИТАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ
У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:

д.м.н., профессор

Зырянов Сергей Кенсаринович

МОСКВА – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 5 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... | 14 |
| 1.1. Острый коронарный синдром: современное состояние проблемы..... | 14 |
| 1.2. Современные рекомендации по антитромбоцитарной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом..... | 19 |
| 1.3. Соответствие рекомендаций и данных реальной клинической практики. Фармакоэпидемиологические исследования применения антитромбоцитарных препаратов..... | 27 |
| 1.4. Фармакоэкономические исследования применения антитромбоцитарных препаратов в мире и России..... | 33 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 42 |
| 2.1. Дизайн исследования..... | 42 |
| 2.1.1. Исследование структуры рынка антитромбоцитарных препаратов..... | 42 |
| 2.1.2. Материал и методы фармакоэпидемиологического исследования..... | 43 |
| 2.1.3. Фармакоэкономический анализ..... | 47 |
| 2.2. Материал и методы статистической обработки данных..... | 51 |
| ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ РЫНКА АНТИТРОМБОЦИТАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ, КАК ЧАСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА РОССИИ..... | 52 |
| ГЛАВА 4. ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОТРЕБЛЕНИЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИИ ЗА ПЕРИОД 2014 – 2016 ГГ..... | 58 |
| 4.1. Структура потребления антитромбоцитарных препаратов в России..... | 58 |
| 4.2. Оценка потребности и потребления антитромбоцитарных препаратов у пациентов, перенесших ОКС..... | 62 |
| 4.2.1. Изучение потребности в антитромбоцитарных препаратах пациентов, перенесших ОКС..... | 62 |
| 4.2.2. Оценка потребления антитромбоцитарных препаратов..... | 64 |

| | |
|--|-----|
| 4.3. Особенности в структуре потребления антитромбоцитарных препаратов в государственном сегменте..... | 67 |
| 4.4. Оценка потребления антитромбоцитарных препаратов на госпитальном этапе у пациентов, перенесших ОКС, на основе АТС/DDD-методологии..... | 75 |
| 4.5. Исследование предпочтений врачей стационаров в выборе антитромбоцитарных препаратов у пациентов с ОКС..... | 78 |
| 4.6. Задачи фармацевтического работника в обеспечении потребления антитромбоцитарных препаратов..... | 85 |
| ГЛАВА 5. ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ ТИКАГРЕЛОРОМ И КЛОПИДОГРЕЛОМ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ, ПЕРЕНЕСШИХ ОПЕРАЦИЮ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ..... | 88 |
| 5.1. Расчет прямых затрат..... | 90 |
| 5.1.1. Анализ затрат на антитромбоцитарную терапию..... | 90 |
| 5.1.2. Анализ остальных прямых затрат при терапии препаратами сравнения пациентов ОКС, перенесших коронарное шунтирование..... | 94 |
| 5.2. Анализ косвенных затрат при терапии препаратами сравнения пациентов ОКС, перенесших коронарное шунтирование..... | 97 |
| 5.3. Анализ «влияния на бюджет» терапии препаратами сравнения пациентов ОКС, перенесших коронарное шунтирование..... | 100 |
| 5.4. Анализ чувствительности проведенного исследования..... | 103 |
| ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ..... | 104 |
| ВЫВОДЫ..... | 121 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 124 |
| ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 126 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ..... | 127 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 129 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ 1..... | 147 |

| | |
|--------------------|-----|
| ПРИЛОЖЕНИЕ 2..... | 151 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ 3 | 154 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ 4 | 156 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ 5 | 158 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ 6 | 161 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Одной из наиболее актуальных проблем российского здравоохранения является оценка эффективности и экономической обоснованности применения современных технологий, методов лечения и инновационных лекарственных препаратов в терапии заболеваний, наносимых серьезный экономический ущерб государству. К таким заболеваниям можно отнести болезни системы кровообращения (БСК), которые являются ведущей причиной смертности в России, так в 2015 году они унесли жизни 924 тысяч человек (48,4% от всех смертей). Важно отметить, что в структуре сердечно-сосудистой смертности 490 тысяч человек (53%) приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС) [52].

Острый коронарный синдром (ОКС) можно рассматривать, как обострение ИБС, так как возникает он у пациентов в результате повреждения атеросклеротической бляшки коронарной артерии, приводящее к возникновению внутрикоронарного тромбоза. Официальной статистики ОКС нет, о его распространенности в различных странах мира можно судить по эпидемиологической картине распространения ИБС среди населения.

Уровень заболеваемости ИБС зависит от уровня развития страны, распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди населения и качества медицинской помощи. Так, например, по данным всемирного регистра CLARIFY распространенность ИБС в США в 2 раза ниже, чем в России - 6,2% и 13,5%, соответственно. Согласно Атласу здоровья в Европе 20% от всей сердечно-сосудистой смертности приходится на Россию [4, 60].

Таким образом, Россия является одной из ведущих стран по распространенности и смертности от ИБС, что ведет к финансовым потерям бюджета страны. По мнению академика Шляхто Е. В. [63], ежегодный экономический ущерб от ОКС в России составляет порядка 74 миллиардов рублей – это сопоставимо с ВВП, который производят более 130 000 работников.

Несмотря на значительные успехи последних десятилетий в разработке новых способов лечения ИБС, появление новых молекул лекарственных препаратов, которые помогают не только лечить, но и предупреждать многие угрожающие состояния, проблема высокой смертности среди населения от БСК заставляет исследователей различных научных областей, таких как фармакология, эпидемиология, экономика, статистика, продолжать вести поиски лучших практик в лечении таких пациентов.

Для изменения ситуации в российском здравоохранении важно понимать текущую ситуацию реальной клинической практики в лечении пациентов с ОКС. В этом могут помочь регистры пациентов и ретроспективные фармакоэпидемиологические исследования. Регистры пациентов с ОКС (РЕКОРД – 1, 2, 3) отражают несоответствие между клиническими рекомендациями по лечению пациентов с ОКС и реальной практикой, вместе с тем известно, что соблюдение клинических рекомендаций сопряжено с более низкой смертностью.

Современные Европейские и Российские рекомендации по ведению пациентов с ОКС признают преимущество инвазивных методов лечения пациентов, а также назначение двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) на срок 12 месяцев. При этом предпочтительно использовать современные антитромбоцитарные препараты тикагрелор или прасугрел вне зависимости от клинической формы ОКС и тактики лечения. Согласно рекомендациям, клопидогрел назначается, только если прасугрел и тикагрелор недоступны или противопоказаны, либо требуется назначение оральных антикоагулянтов, а также после проведения тромболиза [15, 47, 91].

Фармакоэпидемиологические исследования позволяют дать оценку потребления антитромбоцитарных препаратов населением: как соблюдаются рекомендации по лечению пациентов с ОКС, и какие это влечет последствия. Проведение фармакоэпидемиологического мониторинга дает возможность оценить, какие антиагреганты применяются, адекватность их доз и режимов назначения, а также помогает предупредить их нерациональное использование.

Проблема ограниченности финансирования здравоохранения, доступности инновационных препаратов населению ставит одним из приоритетных направлений - поиск затратно-эффективных методов лечения с помощью фармакоэкономических исследований. Целью фармакоэкономических исследований является сравнение эффективности затрат лекарственного и нелекарственного лечения, при которых совокупная польза максимальна в условиях ограниченных материальных средств.

Таким образом, данные фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований позволяют на уровне популяции в условиях ограниченного бюджета разрабатывать методы лечения больных с ОКС, которые снизят сердечно-сосудистую смертность.

Степень разработанности проблемы темы исследования

Степень научной разработанности проблемы фармакоэкономической оценки применения современных антитромбоцитарных препаратов у пациентов с ОКС остается недостаточно высокой и основывается, в основном, на работах зарубежных авторов.

Разобраться в текущей ситуации использования антитромбоцитарных препаратов у пациентов с ОКС помогают фармакоэпидемиологические исследования. Крупные ретроспективные исследования реальной клинической практики, базирующиеся на данных регистров США, Канады, Австралии, шведского регистра SwedeHeart, Европейских регистров, регистра Национального института Кореи, а также данных отчетов FDA, говорят о недостаточно широком применении новых антиагрегантов (тикагрелор, прасугрел), особенно у пациентов высокого риска развития повторных ишемических событий [76, 87, 98, 122, 127].

В России реальная клиническая практика терапии пациентов с ОКС на госпитальном этапе изучалась в регистрах РЕКОРД - 1, 2, 3, а также в наблюдательном исследовании EPICOR - RUS, затрагивающего также догоспитальный этап ведения таких больных. Выводы, полученные в данных исследованиях по частоте назначения антитромбоцитарных препаратов больным с

ОКС согласуются с мировой практикой, а значит требуют дальнейшего изучения и улучшения.

В России оценка потребления антитромбоцитарных препаратов на уровне страны проводилась в 2003 году. За эти последние 15 лет произошли изменения в рекомендациях по ведению пациентов с ОКС, поэтому интерес представляет, как изменилось потребление антитромбоцитарных препаратов и соответствует ли оно требованиям современных руководств.

Эффективность затрат применения новых антитромбоцитарных препаратов широко изучена в мировой практике [69, 79, 81, 84, 94-96, 101, 104, 111, 114-116, 120, 133, 138, 139], в России нам удалось обнаружить 4 фармакоэкономических исследования [16, 27, 28, 45] сравнения схем терапии тикагрелором и клопидогрелем у пациентов с ОКС. Три из них основывались на результатах исследования PLATO и изучали экономическую эффективность тикагрелора в терапии пациентов с ОКС [45], больных которым провели ЧКВ [28] и которых лечили консервативно [27]. Одно исследование являлось проспективным и ограничивалось госпитальным этапом применения тикагрелора [16].

Важно отметить, что фармакоэкономических исследований применения тикагрелора у пациентов с ОКС, перенесших операцию коронарного шунтирования, до нас не проводилось.

Цель исследования – фармакоэпидемиологическая и фармакоэкономическая оценка современных подходов к фармакотерапии пациентов с ОКС и разработка путей оптимизации обеспечения антитромбоцитарными препаратами пациентов, перенесших коронарное шунтирование.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный структурный анализ сегментов рынка антитромбоцитарных препаратов, как части фармацевтического рынка России, за период 2014 – 2017 гг.

2. Изучить структуру потребления антитромбоцитарных препаратов в натуральном и стоимостном выражении, выявить особенности потребления в государственном сегменте.
3. Выявить потребность и потребление антитромбоцитарных препаратов у пациентов, перенесших ОКС.
4. Оценить потребление антитромбоцитарных препаратов на госпитальном этапе у пациентов, перенесших ОКС, на основе АТС/DDD-методологии.
5. Определить факторы, влияющие на предпочтения врачей стационаров в выборе антитромбоцитарных препаратов у пациентов с ОКС.
6. Обозначить задачи фармацевтического работника в обеспечении потребления антитромбоцитарных препаратов.
7. Обосновать фармакоэкономическую эффективность применения тикагрелора у пациентов с ОКС, перенесших операцию коронарного шунтирования.

Научная новизна

Впервые проведен сравнительный структурный анализ фармацевтического рынка России и рынка антитромбоцитарных препаратов, как его части, в период кризисных явлений в экономике России и модернизации здравоохранения (2014 – 2017 гг.).

Впервые изучена структура потребления антитромбоцитарных препаратов в натуральном и стоимостном выражении, а также представлены особенности потребления в государственном сегменте закупок.

Впервые выявлена потребность в антитромбоцитарных препаратах у пациентов с ОКС на уровне популяции в России, а также дана оценка потребления антитромбоцитарных препаратов в России с помощью методов фармакоэпидемиологии. До этого подобные исследования проводились на уровне города или края.

Впервые проведена оценка потребления антитромбоцитарных препаратов на госпитальном этапе у пациентов, перенесших ОКС, с помощью АТС/DDD-методологии на уровне страны.

Впервые определены факторы, влияющие на предпочтения врачей стационаров в выборе антитромбоцитарных препаратов у пациентов с ОКС.

Впервые определены задачи фармацевтического работника стационара и розничной аптечной сети в обеспечении потребления антитромбоцитарных препаратов.

Впервые проведен фармакоэкономический анализ применения тикагрелора у пациентов с ОКС, перенесших операцию коронарного шунтирования.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании полученных результатов можно проследить характерные черты развития фармацевтического рынка лекарственных препаратов России и рынка антитромбоцитарных препаратов, как его части, в период кризисных явлений в экономике России и модернизации здравоохранения (2014 – 2017 гг.).

В ходе изучения структуры потребления антитромбоцитарных препаратов в натуральном и стоимостном выражении, выявлены потребительские предпочтения в отношении оригинальных и дженерических препаратов, частота их назначений на стационарном этапе, эти данные необходимо учитывать организаторам здравоохранения при оценке эффективности назначаемой терапии на госпитальном этапе, а также при планировании закупок в стационары и льготное лекарственное обеспечение (ЛЛО) граждан.

Установленную разницу в потребности и потреблении современных антитромбоцитарных препаратов у пациентов с ОКС в России необходимо учитывать организаторам здравоохранения для повышения эффективности лечения больных с ОКС, снижения риска повторных осложнений и смертности.

Памятки для фармацевтических работников, предложенные в данном диссертационном исследовании, были внедрены в практическую деятельность ГБУЗ "Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения города Москвы" и работу кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН. Они позволяют фармацевтическому специалисту стационара вместе с врачом участвовать в создании медикаментозного плана лечения пациента с ОКС, а фармацевтическому специалисту розничной аптечной сети проводить

профессиональное консультирование пациентов, которым был рекомендован прием ДАТ.

Полученные результаты оценки фармакоэкономической эффективности применения тикагрелора вместо клопидогреля у пациентов с ОКС, перенесших операцию коронарного шунтирования могут быть полезны при пересмотре национальных рекомендаций по ведению пациентов с ОКС, с учетом региональных отличий в заболеваемости, смертности, доступности высокотехнологической медицинской помощи, возможностей льготного обеспечения.

Методология и методы исследования

Теоретической и методологической основой проведения исследования послужили труды зарубежных и отечественных ученых в области проведения фармакоэпидемиологических исследований, фармакоэкономического анализа, клинической фармакологии, доказательной медицины, а также Рекомендации ESC по ведению больных с ОКС с подъемом сегмента ST 2017 г., Рекомендации ESC по ведению больных с ОКС без подъемом сегмента ST 2015 г., Рекомендации ВНОК по диагностике и лечению больных ОКС с подъемом сегмента ST 2013 г., Рекомендации ESC/ЕАСТ по реваскуляризации миокарда 2018 г.

Выполнение научной работы состояло из двух этапов - теоретического и экспериментального. Теоретический этап исследования посвящен сбору и анализу литературных данных об эпидемиологии заболевания, современных рекомендациях по антитромбоцитарной терапии пациентов с ОКС, данных реальной клинической практики, а также существующих фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических исследованиях применения антитромбоцитарных препаратов в России и мире.

Экспериментальный этап выполнен с применением метода научного наблюдения. Объектом научного наблюдения стало изучение рынка антитромбоцитарных препаратов, как части фармацевтического рынка России, а также изучение потребления антитромбоцитарных препаратов в России при

ретроспективном анализе данных агентства DSM Group и IMS за период 2014 – 2017 гг.

При проведении исследования были применены общенаучные методы (группировка, сравнение, анализ), специальные медицинские (ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ, фармакоэкономический анализ), социологические методы (опрос и анкетирование), а также методы статистики.

Положения, выносимые на защиту:

1. Несмотря на динамично развивающийся рынок антитромбоцитарных препаратов в России, потребность в современных препаратах пациентов с ОКС удовлетворена не полностью, это подтверждается фактом, что только 12,6% пациентов принимают тикагрелор после инфаркта миокарда, а NDDD/100 койко-дней для тикагрелора составляет 16 (среднее значение за 2015 - 2016 гг.)
2. Потребление современных антитромбоцитарных препаратов в России идет в разрез с клиническими рекомендациями, что требует коррекции на уровне госпитальных закупок, обучения работников здравоохранения и фармацевтических специалистов.
3. Внедрение в практику Памяток для фармацевтических специалистов позволит фармацевтическому специалисту стационара вместе с врачом участвовать в создании медикаментозного плана лечения пациента с ОКС, а фармацевтическому специалисту розничной аптечной сети проводить профессиональное консультирование пациентов, которым был рекомендован прием ДАТ. Эти действия будут способствовать увеличению доступности современных антитромбоцитарных препаратов для пациентов с ОКС.
4. Проведенный фармакоэкономический анализ применения тикагрелора вместо клопидогреля у пациентов с ОКС, перенесших операцию коронарного шунтирования, позволяет рекомендовать этот метод лечения с точки зрения экономии финансовых ресурсов.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов, полученных в экспериментальной части исследования, обеспечена использованием большого объема данных о

потреблении антитромбоцитарных препаратов на уровне страны за четырехлетний период (2014 - 2017 гг.). Степень достоверности достигнута за счет отсутствия противоречий полученных нами результатов с опубликованными ранее исследованиями, имеющими схожие цели и задачи.

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 3 в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Апробация диссертации проведена на расширенном заседании сотрудников кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Острый коронарный синдром: современное состояние проблемы

Острый коронарный синдром (ОКС) – это состояние, возникающее у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в результате повреждения атеросклеротической бляшки коронарной артерии, приводящее к возникновению внутрикоронарного тромбоза. То есть ОКС, можно рассматривать, как обострение ИБС.

Понятие «острый коронарный синдром» включает в себя различные клинические состояния, различающиеся тяжестью ишемии миокарда и изменениями на ЭКГ. К вариантам ОКС относятся: ОКС с подъемом сегмента ST – это инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST и ОКС без подъема сегмента ST – это инфаркт миокарда без подъема сегмента ST и нестабильная стенокардия. Следует подчеркнуть, что диагноз ОКС является временным, «рабочим», и используется для выделения категории больных с высокой вероятностью инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии при первом контакте с ними [56, 110].

О распространенности отдельных клинических форм ОКС в мире можно судить из данных регистра GRACE – крупного, международного наблюдательного исследования пациентов с ОКС. По его данным, среди всех пациентов с ОКС, 30% приходится на инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, 25% на инфаркт миокарда без подъема сегмента ST и 38% на нестабильную стенокардию [132].

В связи с тем, что официальной статистики ОКС нет, о его распространенности в различных странах мира можно судить по эпидемиологической картине распространения ИБС среди населения.

ИБС - это заболевание, которое имеет длительный, зачастую бессимптомный инкубационный период, на протяжении которого формируется атеросклеротическая бляшка. Распространенность ИБС варьирует в различных

странах, это зависит от уровня развития страны, распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди населения и качества медицинской помощи. Так, например, по данным на 2013 г. распространенность ИБС в США в 2 раза ниже, чем в России - 6,2% и 13,5%, соответственно [60, 86].

Оценить заболеваемость ИБС в разных странах можно по показателю DALYs. Один DALYs равен одному году потерянной здоровой жизни по причине ИБС. По оценке ВОЗ в 2012 г. самые высокие показатели DALYs на 1000 человек населения имеют пять стран: Украина (194/1000), Российская Федерация (181/1000), Болгария (167/1000), Беларусь (163/1000), и Латвия (153/1000). Страны с наименьшей заболеваемостью ИБС имеют DALYs < 40/1000 человек: Люксембург (39/1000), Кипр (37/1000), Ирландия (35/1000), Исландия (32/1000) и Израиль (26/1000). Если говорить о гендерных различиях в распространенности ИБС, то среди мужчин показатель DALYs выше, чем у женщин практически во всех странах, кроме Таджикистана [80].

Обратимся к российской действительности, по данным Федеральной службы государственной статистики за период 2010-2014 гг. наблюдается рост заболеваемости ИБС и увеличение числа инфарктов миокарда в 2014 году (таблица 1.1.) [19].

Таблица 1.1.

**Заболеваемость среди населения ишемической болезнью сердца
(Федеральная служба государственной статистики, 2015 г.)**

| Заболеваемость | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|-------------------------|---|--------|--------|--------|--------|--|-------|-------|-------|-------|
| | На 100000 человек населения в возрасте 18 лет и более | | | | | | | | | |
| | Всего | | | | | в том числе с диагнозом, установленным впервые | | | | |
| ИБС | 5162,3 | 5184,3 | 5128,6 | 5069,0 | 5234,4 | 495,2 | 516,4 | 515,3 | 781,4 | 673,8 |
| стенокардия | 2664,5 | 2662,9 | 2626,8 | 2293,7 | 2433,5 | 211,6 | 223,9 | 232,4 | 508,8 | 380,6 |
| острый инфаркт миокарда | 133,3 | 130,4 | 130,6 | 134,8 | 129,2 | 133,3 | 130,4 | 130,6 | 134,8 | 129,2 |

Как уже было сказано ранее, на распространенность ИБС среди населения влияют факторы риска, ведущими среди них являются: артериальная гипертония, курение и гиперхолестеринемия. Согласно данным за 2014 год, опубликованным в ежегодном докладе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), распространенность факторов риска по регионам и странам зависит от уровня дохода населения. Так, например, с увеличением дохода, распространенность таких факторов риска как - ожирение, употребление алкоголя и курение – возрастает среди населения. В России особенно неблагоприятная ситуация по показателям: повышенного сахара в крови натощак у женщин, повышенного АД у взрослых, ожирения у женщин старше 20 лет, употребления алкоголя и курения [32].

Связь между факторами риска и развитием острого коронарного синдрома изучалась в исследовании INTERHEART в 2004 году. В нем приняло участие 26 тысяч пациентов из 52 стран. Это исследование показало, что на третьем месте по распространенности и значимости развития инфаркта миокарда у пациентов стоит такой фактор риска, как стресс/депрессия (таблица 1.2.). Ранее экспериментальным путем установлено, что воздействие хронического стресса включает в порочный круг и другие факторы риска, такие как АГ, курение, употребление алкоголя и жирной пищи, все это приводит к повреждению сосудов и формированию атеросклеротических бляшек, активации симпато-адреналовой системы и повышению АГ, активации тромбоцитов, и, как следствие, риску возникновения ОКС [31].

Таблица 1.2.

Факторы риска, провоцирующие развитие инфаркта миокарда

| Факторы риска | Относительный риск | Доверительный интервал |
|---------------------------|--------------------|------------------------|
| Дислипидемия (АpoB/АpoA1) | 3,25 | (2,81 - 3,76) |
| Курение | 2,87 | (2,58 - 3,19) |
| Депрессия/ стресс | 2,67 | (2,21 - 3,22) |

Продолжение таблицы 1.2.

| Факторы риска | Относительный риск | Доверительный интервал |
|--------------------------------|--------------------|------------------------|
| Диабет | 2,37 | (2,07 - 2,71) |
| Артериальная гипертония | 1,91 | (1,74 - 2,10) |
| Абдоминальное ожирение | 1,62 | (1,45 - 1,80) |
| Потребление алкоголя | 0,91 | (0,82 - 1,02) |
| Физическая активность | 0,86 | (0,76 - 0,97) |
| Потребление овощей/ фруктов | 0,7 | (0,62 - 0,79) |

Такая широкая распространенность факторов риска среди населения привела к росту заболеваемости от сердечно-сосудистых причин, и уже сейчас они занимают ведущее место среди причин смертности в индустриально развитых странах и к 2020 г., как ожидается, станут основной причиной смерти и в большинстве развивающихся стран [90].

О смертности от ССЗ в мире можно судить из ежегодных докладов ВОЗ "Мировая статистика здравоохранения", которые включают в себя самые последние медико-санитарные данные, полученные от 194 государств-членов ВОЗ. Согласно этим отчетам ССЗ унесли 17,5 млн жизней в 2012 году (46% всех случаев смерти неинфекционных заболеваний и 31% всех случаев смерти). Из них: 7,4 млн (42%) умерли от ишемической болезни сердца и 6,7 млн (38%) человек в результате инсульта. В Европе из 4,3 млн смертей от ССЗ на долю России приходится около 1 миллиона [4, 33].

Таким образом, Россия является одной из ведущих, среди индустриально развитых стран, по распространенности, смертности и инвалидизации от ССЗ, что наносит серьезный экономический ущерб бюджету страны.

В послании Президента Владимира Владимировича Путина Федеральному Собранию от 04.12.2014 г. сказано: «Объявить 2015 год национальным годом борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями».

За 12 месяцев 2015 года по сравнению с аналогичным периодом 2014 года отмечено снижение показателей смертности от болезней системы кровообращения – на 3,4% (631,8 случая на 100 тыс. населения), а также снижение смертности от ИБС на 2,7% (344,3 случая на 100 тыс. населения). Тем не менее, этот показатель остается одним из самых высоких в Европе и мире, для сравнения, в Америке смертность от ИБС на 100 тыс. населения составляет 102,6, что в три раза ниже этого показателя в России [20, 86].

Согласно данным за 2015 год Федеральной службы государственной статистики, болезни системы кровообращения по-прежнему остаются ведущей причиной смертности, которые унесли жизни 924 тысяч человек (48,4% от всех смертей). В структуре сердечно-сосудистой смертности 490 тысяч человек (53%) приходится на ИБС, из них 63 тысяч человек умерли от инфаркта миокарда (таблица 1.3.) [52].

Таблица 1.3.

Структура сердечно-сосудистой смертности в Российской Федерации

| Причины смерти | Число умерших | | | | | | |
|--|---------------|---------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------|---------|-----------------------------|
| | Человек | | | | на 100000 населения | | |
| | 2015 г. | 2014 г. | прирост, снижение (-) | 2015 г. в % к 2014 г. | 2015 г. | 2014 г. | 2015 г. в % к 2014 г. |
| болезней системы кровообращения | 924 192 | 954 553 | - 30 361 | - 3 , 2 % | 631,8 | 653,7 | - 3 , 4 % |
| из них от: | | | | | | | |
| гипертонической болезни | 18 820 | 19 689 | - 869 | - 4 , 4 % | 12,9 | 13,5 | - 4 , 5 % |
| ИБС | 490 177 | 502 815 | - 12 638 | - 2 , 5 % | 335,1 | 344,3 | - 2 , 7 % |
| в том числе от инфаркта миокарда | 63 043 | 65 489 | - 2 446 | - 3 , 7 % | 43,1 | 44,8 | - 3 , 8 % |
| цереброваскулярных болезней | 289 423 | 297 870 | - 8 447 | - 2 , 8 % | 197,9 | 204,0 | - 3 , 0 % |
| других болезней системы кровообращения | 125 772 | 134 179 | - 8 407 | - 6 , 3 % | 86,0 | 91,9 | - 6 , 4 % |

По показателям смертности разные клинические формы ОКС различаются между собой. Так у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST госпитальная летальность выше, чем у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, и, наоборот, через 6 месяцев и больше после коронарного события смертность у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST выше, чем у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST. Это можно объяснить тем, что пациенты с ОКС без подъема сегмента ST, как правило, более пожилые с наличием сопутствующих заболеваний и их риск недооценивается врачами, что в результате сводится к медикаментозному лечению без проведения инвазивных вмешательств [132].

Таким образом, эпидемиологические данные демонстрируют рост заболеваемости и смертности от БСК. Широкая распространенность факторов риска, особенно в индустриально развитых странах, неминуемо ведет к увеличению регистрации новых случаев ОКС. Последствия перенесенного ОКС имеют социально-значимый характер, что требует поиска новых подходов к лечению и профилактике данной группы пациентов.

1.2. Современные рекомендации по антитромбоцитарной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом

В патогенезе развития ОКС ведущую роль играет активация тромбоцитов. Назначение двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ), включающей в себя ацетилсалициловую кислоту (АСК) и ингибитор P2Y₁₂-рецепторов, признано обязательным у больных с ОКС, как в случаях инвазивного лечения, так и при консервативной тактике. Вместе с тем, несмотря на регулярный прием данной комбинации антитромбоцитарных препаратов, у значительного числа больных отмечается отсутствие ожидаемого эффекта по предотвращению риска развития тромботических осложнений. Изучение новых антиагрегантов, способных усилить традиционную терапию больных с ОКС и при этом являющихся достаточно безопасными в плане риска возможных кровотечений, остается приоритетным направлением современной кардиологии.

Как известно, процесс активации тромбоцитов и их последующей агрегации осуществляется под действием различных медиаторов, наиболее важными из которых являются тромбоксан А₂ и АДФ. АСК блокирует активацию тромбоцитов за счет ингибирования циклооксигеназы и образования тромбоксана А₂. Реализация эффектов АДФ происходит через P₂Y₁₂-рецепторы, антагонисты которых являются в настоящее время второй по частоте применения группой антитромбоцитарных препаратов. К необратимым ингибиторам P₂Y₁₂-рецепторов относятся тиенопириды (тиклопидин, клопидогрел и прасугрел), а к обратимым – тикагрелор и кангрелор.

Клопидогрел – наиболее известный на сегодняшний день представитель группы тиенопиридинов. Он относится к пролекарствам. Препарат имеет сложный метаболизм. Антитромботический эффект клопидогрела отличается значительной вариабельностью, что может быть обусловлено рядом фармакокинетических факторов, в том числе недостаточной ударной и поддерживающей дозой препарата, нарушением его всасывания, образования активного метаболита из пролекарства (вследствие полиморфизма генов, кодирующих изоферменты системы цитохрома 450), лекарственным взаимодействием [106].

Доказательства эффективности и безопасности применения клопидогрела у больных с ОКС были получены в крупномасштабных исследованиях CURE, COMMIT, CLARITY–TIMI 28 и других [82, 88, 124].

Тикагрелор является нетиенопиридиновым пероральным обратимым антагонистом P₂Y₁₂-рецепторов прямого действия. Препарат представляет собой активное вещество, которое метаболизируется посредством изофермента CYP3A4 с образованием фармакологически активного метаболита такой же активностью. Тикагрелор характеризуется более быстрым началом терапевтического действия и обеспечивает более выраженное и стойкое ингибирование активации тромбоцитов по сравнению с клопидогрелом. В то же время восстановление функции тромбоцитов после отмены тикагрелора происходит быстрее по сравнению с клопидогрелом. Наличие более привлекательных

фармакологических свойств, а также существующие проблемы, связанные с приемом клопидогрела, послужили основными причинами организации крупномасштабного исследования PLATO (Platelet inhibition and patient outcomes), в котором сравнивалась эффективность и безопасность применения тикагрелора в сравнении с клопидогрелом у больных с ОКС [23, 106].

В исследование PLATO были включены 18 624 больных с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ и началом симптомов заболевания давностью не более 24 ч [136]. Исследование было двойным слепым рандомизированным проспективным, проводилось на базе 862 центров в 43 странах. Пациенты были рандомизированы к приему тикагрелора в нагрузочной дозе 180 мг с последующим переходом на поддерживающую (по 90 мг 2 раза/сут.) терапию или прием клопидогрела (300-600 мг – нагрузочная доза и 75 мг/сут. – поддерживающая). Все больные получали АСК в дозе 75-100 мг/сут., за исключением лиц с известной непереносимостью препарата. Пациентам, ранее не получавшим АСК, был рекомендован прием нагрузочной дозы 325 мг (допускался прием доз от 160 до 500 мг). Доза АСК в 325 мг также была разрешена для ежедневного приема в течение 6 мес. после имплантации стента. В случаях необходимости проведения коронарного шунтирования (КШ) исследуемый препарат отменялся: клопидогрел за 5 дней, а тикагрелор – за 24-72 ч до операции. Продолжительность наблюдения составила 6-12 мес.

На фоне терапии тикагрелором по сравнению с клопидогрелом наблюдалось достоверное уменьшение общего количества первичных конечных точек (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт) (ОР 0,84; 95% ДИ: 0,77 – 0,92; $p < 0,001$). У получавших тикагрелор по сравнению с лечившимися клопидогрелом отмечалось достоверное снижение частоты развития инфаркта миокарда: с 6,9 до 5,8% (ОР 0,84; 95% ДИ: 0,75 – 0,95; $p = 0,005$), сердечно-сосудистой смерти: с 5,1 до 4% (ОР 0,79; 95% ДИ: 0,69 – 0,91; $p = 0,001$). В то же время, общее число перенесенных инсультов было практически одинаковым в обеих подгруппах: 1,5 и 1,3% (ОР 1,17; 95% ДИ: 0,91 – 1,52; $p = 0,22$). Геморрагический инсульт встречался несколько чаще на фоне приема

тикагрелора, чем клопидогрела – 0,2% и 0,1% случаев, соответственно ($p=0,1$). Однако общее их количество было незначительным, и разница недостоверной. Частота комбинированной вторичной конечной точки (смерть от сосудистых причин, инфаркт миокарда, инсульт, рецидивирующая ишемия миокарда, транзиторная ишемическая атака или другие варианты артериального тромбоза), а также смерти от всех причин была достоверно ниже в группе тикагрелора по сравнению с клопидогрелом (10,2% против 12,3%; ОР 0,88; 95% ДИ: 0,88 – 0,5; $p<0,001$). Не было выявлено значимых различий между группами в частоте больших, а также фатальных и угрожающих жизни кровотечений [136].

Таким образом, исследование PLATO показало большую эффективность тикагрелора перед клопидогрелом в предотвращении повторных сердечно-сосудистых событий, при сопоставимой безопасности.

Прасугрел – представитель третьего поколения тиенопиридинов. Отличие его от других представителей класса заключается в том, что активный метаболит образуется с большей скоростью и в больших количествах, чем метаболиты других тиенопиридинов. Изучение прасугрела у пациентов с ОКС и инвазивной тактикой лечения проходило в крупном многоцентровом исследовании TRITON-TIMI 38.

Согласно результатам проведенного исследования, терапия прасугрелом в сравнении с клопидогрелом ассоциировалась с достоверно меньшим числом первичных конечных точек (нефатальные ИМ, инсульт, смерть от сердечнососудистых причин), значительно меньшим число случаев тромбоза стента, а частота инсультов была практически одинаковой в обеих группах. Однако, не смотря на такие благоприятные исходы по частоте повторных ишемических событий, не было выявлено существенной разницы между группами по сердечно-сосудистой и общей смертности. Кроме того, у пациентов, получавших прасугрел, достоверно чаще регистрировались геморрагические осложнения.

Результаты исследования TRITON-TIMI 38 позволили рекомендовать применение прасугрела у больных ОКС, подвергнутых процедуре ЧКВ, при

отсутствии повышенного риска жизнеугрожающих кровотечений или других противопоказаний. Назначение прасугрела противопоказано пациентам с интракраниальным кровотечением, ишемическим инсультом или ТИА в анамнезе. Прасугрел не рекомендован у лиц в возрасте ≥ 75 лет и с низким весом (< 60 кг). В случаях применения прасугрела у данной категории больных поддерживающая доза должна быть уменьшена до 5 мг в сутки.

Выход новых антитромбоцитарных препаратов, превосходящих клопидогрел по эффективности и не уступающие по безопасности, привело к изменению ведущих мировых рекомендаций по ведению пациентов с ОКС.

В таблице 1.4. представлены существующие в России и Европе рекомендации по диагностике и лечению пациентов с ОКС [15, 47, 89, 91].

Таблица 1.4.

Российские и Европейские рекомендации по лечению пациентов с острым коронарным синдромом

| ОКС с подъемом сегмента ST | ОКС без подъема сегмента ST |
|--|--|
| Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы, ВНОК, 2013 г. [15] | Рекомендации по ведению больных ОКС без подъема сегмента ST, ESC, 2015 г. [91] |
| Рекомендации по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, ESC, 2017 г. [89] | |
| Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018 г. [47] | |

Рассмотрим разделы данных руководств, посвященные антитромбоцитарной терапии в разрезе двух клинических ситуаций ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов от 2017 года по ведению больных ОКС с подъемом сегмента ST сказано, что предпочтительными ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов являются прасугрел: 60 мг нагрузочная доза, 10 мг поддерживающая доза, или тикагрелор: 180 мг нагрузочная доза, 90 мг 2 раза в день поддерживающая доза (уровень доказательности I A). Эти препараты имеют более быстрое начало действия и доказали большую эффективность над

клопидогрелем в крупных клинических исследованиях. Клопидогрел может быть назначен только в случае, если тикагрелор или прасугрел противопоказан или не доступен [89].

В России в настоящий момент действующими клиническими рекомендациями по ведению пациентов ОКС с подъемом сегмента ST являются рекомендации, утвержденные в 2013 году Российским кардиологическим обществом (РКО), «Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы».

В отношении применения антитромбоцитарной терапии в рекомендациях сказано, что пациентам с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST показан прием АСК совместно с ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов. Нагрузочные дозы антиагрегантов составляют: АСК 250 мг, клопидогрел 600 мг перед ЧКВ или 300 мг при проведении тромболизиса, тикагрелор 180 мг, прасугрел 60 мг. Поддерживающие дозы препаратов составляют: АСК в дозе 75-100 мг/сут, тикагрелор 90 мг 2 раза/сут, клопидогрел 75 мг 1 раз/сут, прасугрел 10 мг 1 раз/сут.

Таким образом, Российские рекомендации по лечению пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST определяют профили пациентов по применению тех или иных антитромбоцитарных препаратов: наилучшие результаты при первичном ЧКВ получены при использовании в качестве второго антиагреганта тикагрелора или прасугрела, а клопидогрел может быть использован, если тикагрелор или прасугрел противопоказаны, либо пациенту выполнен тромболизис [15].

Опыт использования прасугрела в России пока невелик. Его нагрузочная доза составляет 60 мг, поддерживающая 10 мг 1 раз в сутки. В сравнительном исследовании с клопидогрелом при первичном ЧКВ у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST он оказался более эффективным и при этом мало возрастал риск серьезных кровотечений. Прасугрел противопоказан у лиц с нарушением мозгового кровообращения или транзиторной ишемической атакой в анамнезе. Его не рекомендуют применять у лиц старше 75 лет, при малой массе тела (<60 кг). Прасугрел применяют после предварительной

коронароангиографии (КАГ) (чтобы не помешать проведению операции АКШ, если она окажется необходимой) и только при ЧКВ [130].

Снижение смертности от ОКС во многом удалось достигнуть благодаря распространению инвазивных методов лечения ОКС, таких как чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и аортокоронарное шунтирование (АКШ). В 2018 были опубликованы «Рекомендации по реваскуляризации миокарда ESC/EACTS», которые описывают выбор, начало, комбинирование и длительность антитромботической терапии при реваскуляризации миокарда в зависимости от клинического варианта больного (ИБС, ОКС с подъемом сегмента ST и без подъема сегмента ST), экстренности и виде вмешательства (ЧКВ или АКШ).

В области выбора антагониста P2Y₁₂ рецепторов в рекомендациях по реваскуляризации миокарда 2018 года указано, что пациентам с ОКС с подъемом сегмента ST предпочтительнее выбирать тикагрелор или прасугрел, в случае противопоказаний или отсутствия в наличии последних назначается клопидогрел. А пациентам с ОКС без подъема сегмента ST с умеренным и высоким риском ишемических событий рекомендовано применять тикагрелор, несмотря на начальную терапию, включая тех, кто принимал клопидогрел, если отсутствуют противопоказания. Прасугрел рекомендован пациентам с известной анатомией коронарного русла и тем, кто последует на ЧКВ, если нет противопоказаний. Клопидогрел назначается, только если прасугрел и тикагрелор недоступны или противопоказаны [47].

Рекомендации по ведению больных с ОКС без подъема сегмента ST Европейского общества кардиологов вышли в сентябре 2015 года. Согласно этим рекомендациям, тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг, поддерживающая 90 мг 2 раза в день) рекомендован, при отсутствии противопоказаний, всем пациентам от умеренного до высокого риска ишемических событий, вне зависимости от исходной стратегии лечения, включая пациентов, предварительно леченных клопидогрелом, прием которого следует прекратить в начале терапии тикагрелором. Прасугрел (60 мг нагрузочная доза, 10 мг поддерживающая доза)

рекомендован пациентам, кому планируется проведение ЧКВ при отсутствии противопоказаний. Клопидогрел (300-600мг нагрузочная доза, 75 мг поддерживающая доза) рекомендован пациентам, которые не могут получать тикагрелор или прасугрел, и кто нуждается в приеме пероральных антикоагулянтов [91].

Интересным в рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ОКС без подъема сегмента ST от 2015 года является подход к длительности ДАТ. Указывается возможность продления ДАТ свыше 12 месяцев, с учетом риска ишемических и геморрагических событий конкретного пациента (уровень доказательности IIb A). Впервые об этом упоминалось в 2014 году в Рекомендациях Американского кардиологического общества (АНА) по ведению пациентов с ОКС без подъема сегмента ST [70, 91].

Если больному планируется операция АКШ, с целью снижения частоты геморрагических осложнений блокатор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов следует отменить за 5-7 суток до предполагаемого вмешательства. Исключение составляют больные с крайне высоким риском ишемических событий, подверженные АКШ на фоне сохраняющихся ангинозных приступов. У них отмена блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов нежелательна.

Таким образом, согласно современным рекомендациям [15, 47, 89, 91], при выборе антитромбоцитарной терапии у пациентов с ОКС предпочтительно использовать современные антитромбоцитарные препараты тикагрелор или прасугрел вне зависимости от клинической формы ОКС и тактики лечения. Клопидогрел назначается только если прасугрел и тикагрелор недоступны или противопоказаны, либо требуется назначение оральных антикоагулянтов, а также после проведения тромболизиса (таблица 1.5.).

Таблица 1.5.

Рекомендации по применению антитромбоцитарных препаратов в зависимости от клинической формы ОКС и тактики лечения пациентов

| Клиническая форма ОКС | Клопидогрел | Тикагрелор | Прасургрел |
|--|-------------|------------------|------------------|
| ОКС с подъемом сегмента ST ЧКВ | показан | предпочтительней | предпочтительней |
| ОКС с подъемом сегмента ST тромболизис | показан | - | - |
| ОКС без подъема сегмента ST ЧКВ | показан | предпочтительней | предпочтительней |
| ОКС без подъема сегмента ST консервативная тактика | показан | предпочтительней | - |
| Совместный прием пероральных антикоагулянтов | показан | - | - |

1.3. Соответствие рекомендаций и данных реальной клинической практики.

Фармакоэпидемиологические исследования применения антитромбоцитарных препаратов

Современные рекомендации предписывают рассмотрение назначения ДАТ пациентам с ОКС в 100% случаев (уровень доказательности I A), тем не менее, на практике зачастую это не всегда соблюдается. Разобраться в текущей ситуации использования антитромбоцитарных препаратов у пациентов с ОКС и ИБС помогают фармакоэпидемиологические исследования.

Фармакоэпидемиологические исследования включают в себя изучение эффективности, безопасности применения лекарственных средств в реальных условиях на уровне популяций, способствуя рациональному, с точки зрения «стоимость/эффективность», применению наиболее эффективных и безопасных препаратов [21].

Первые фармакоэпидемиологические исследования, посвященные изучению применения сердечно-сосудистых ЛП, стали появляться в 2000-2001 гг. и носили характер описательных. Эти исследования интересны по двум показателям. Во-первых, показывают разницу в уровне финансирования одного случая ишемической болезни сердца, в зарубежных странах это от 20 000 до 70 000 тыс. дол. США, а в России, по некоторым расчетам, 1560 дол. США. В 2016 году из-за изменения курса рубля, эта цифра стала еще меньше, так в Москве, один случай ИБС оплачивается в размере 19874 рублей (297 дол. США). Второе, на что обратили внимание исследователи, это несоответствие реальной клинической практики в лечении пациентов существующим международным рекомендациям [29, 54, 55].

Для обзора современных зарубежных фармакоэпидемиологических исследований антитромбоцитарных препаратов нами был произведен поиск в системе PubMed по ключевым словам «pharmacoepidemiology and acute coronary syndrome», «pharmacoepidemiology and clopidogrel», «pharmacoepidemiology and ticagrelor», «outcomes and ticagrelor». Анализ 30 опубликованных источников за период 2013-2016 гг. показал основные направления фармакоэпидемиологических исследований:

- 1) Ретроспективные исследования реальной клинической практики, изучающие пациентов с ОКС с контрольными точками от 30-ти дней [107] до 20 лет [98], базирующиеся на данных регистров США, Канады, Австралии, шведского регистра SwedeHeart, Европейских регистров, регистра Национального института здравоохранения Кореи, а также данных отчетов FDA. В качестве объекта для изучения исследователи выбирали:
 - *частоту назначений антитромбоцитарных препаратов и соответствие рекомендациям.* В результате было обнаружено, что новые антиагреганты используются недостаточно широко, особенно у пациентов высокого риска развития повторных ишемических событий [76, 87, 98, 122, 127].

- *приверженность к антитромбоцитарным препаратам и длительность двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ).* Приверженность к терапии зависит от многих факторов, и в каждом отдельном случае имеет свою причину. Так, в Канаде 1 из 5 пациентов с ОКС ЧКВ не выдерживает 12 месячного курса терапии ДАТ. Вместе с тем, учеными рассматривается возможность увеличения длительности ДАТ более 12 месяцев у пациентов с ОКС с целью снижения риска повторных событий. Всё больше публикаций появляется в США, посвященные анализу влияния модели финансирования лекарственного обеспечения на приверженность к терапии, в том числе и ДАТ [74, 75, 83, 140].
- *исходы у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), принимающих различные антитромбоцитарные препараты.* Данные исследований подтверждают, что применение тикагрелора вместо клопидогреля после ОКС связано с более низким риском сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта, а также смерти от всех причин. Риск кровотечений был выше с использованием тикагрелора. Эти выводы из реальной клинической практики согласуются с результатами рандомизированных клинических исследований [85, 107, 118, 125, 142].
- *лекарственные взаимодействия антитромбоцитарных препаратов и других ЛП, их влияние на исход и возникновение желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с ОКС.* Изучено отсутствие влияния на частоту возникновения ишемического инсульта взаимодействия клопидогреля с ингибитором протонной помпы (ИПП). Пациенты, принимающие клопидогрел совместно с НПВС или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, относятся к высокому риску развития кровотечений. Также доказано отсутствие влияние на исход у пациентов с ОКС высоких доз клопидогреля [75, 76, 83, 108, 112].

- 2) Исследования «случай-контроль», изучающие развитие нежелательных явлений и их влияние на прогноз пациента с ОКС. Так внимание экспертов привлекло развитие брадикардии на фоне тикагрелора, ишемических и геморрагических осложнений при применении прасугреля в сравнении с тикагрелором и клопидогрелем, влияние клопидогреля на смертность онкологических больных, вероятность развития тромбоза стента при переходе с тикагрелора на клопидогрел [71, 77, 93, 102, 119, 126, 134].
- 3) Проспективные исследования, посвященные фармакогеномике, изучают влияние генотипа CYP2C19 на реактивность тромбоцитов и возможность развития тромбоза стента [121, 141].
- 4) Мета-анализ РКИ, посвященный оценке влияния курения на эффективность антитромбоцитарной терапии в профилактике сердечно-сосудистых событий, показал снижение эффективности клопидогреля в профилактике повторных ишемических событий и смерти у курильщиков [92].

Отдельного внимания заслуживает проспективное, многоцентровое, продольное, наблюдательное исследование COAPT (Canadian observational AntiPlatelet sTudy), объединяющее 26 стационаров Канады и описывающее модели лечения и исходы у больных с инфарктом миокарда, которым проведено ЧКВ, за период с декабрь 2011 года по май 2013 года. Исследование отражает реальную клиническую практику Канады в ней можно проследить следующие тенденции: во-первых, это несоблюдение врачами современных рекомендаций по ведению пациентов с ОКС ЧКВ (только 10,1% пациентов получали прасугрел и 16,5% тикагрелор), во-вторых, использование тройной терапии неминуемо ведет к увеличению числа геморрагических осложнений [74, 87, 129].

Несмотря на то, что рынок антитромбоцитарных препаратов в России имеет положительный тренд в увеличении потребления, как в стоимостном, так и

натуральном выражении, следует признать, что исследований, дающих представление о реальном потреблении антиагрегантов, недостаточно.

В 2003 году Белоусов Д. Ю. и Медников О.И. определили потребность рынка антитромбоцитарных препаратов в России и выявили крайне низкое их потребление: только 2,8-3,7% больных старше 35 лет получают антиагреганты после перенесенного когда-либо инфаркта миокарда [7]. Далее внимание авторов привлекли региональные особенности в частоте назначения и структуре применения антитромбоцитарных препаратов у пациентов с ОКС [17, 25, 37,48, 53].

Интерес представляет фармакоэпидемиологическое исследование реальной клинической практики Пчелинцева М.В. и Белоусова Д.Ю., охватившее 2415 пациентов с ОКС из разных регионов страны в период с 2008 по 2011 гг. [44]. Исследователи отметили высокую приверженность к ДАТ в течение 12 месяцев после выписки из стационара, а также предпочтение врачей и пациентов оригинальных форм клопидогреля.

Наиболее ранним обзорным эпидемиологическим исследованием пациентов с ОКС в нашей стране стал регистр РЕКОРД-1 (2007-2008 годы). Основными выводами из него можно считать преобладание консервативной тактики лечения над инвазивной (ЧКВ выполнялось у 36,2% пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST и 0,9% без подъема сегмента ST), низкой частотой проведения инвазивных процедур у пациентов высокого риска, низкой частотой назначения низкомолекулярного гепарина и клопидогреля (только 44,9% пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, 27,6% с ОКС без подъема сегмента ST получали клопидогрел) [65]. Всё это, совместно с высокими показателями смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, требовало проведения масштабной программы по изменению ситуации.

В 2008-2011 годах в рамках «Сосудистой программы» Национального проекта «Здоровье» во многих регионах России появилось оборудование для проведения операций на коронарных артериях. Успехи этой программы отражены в Федеральном регистре ОКС, так число ангиопластик у больных с инфарктом

миокарда увеличилось в 3 раза, а число проведенных процедур ЧКВ увеличилось с 12,8% до 18% от всех случаев ОКС [26].

Благодаря результатам регистра РЕКОРД-2 (2009-2011 года) удалось установить четкую связь между смертностью и соблюдением рекомендаций по лечению пациентов с ОКС. Так, меньшая приверженность к соблюдению рекомендаций ассоциировалась с большей госпитальной смертностью - 7,8% против 2,7% в стационарах с высокой приверженностью к рекомендациям [64, 67].

Последний регистр РЕКОРД-3, проведенный в 2015 году включил 47 стационаров страны и 2370 больных с ОКС, из которых 37% приходилось на инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Данные регистра показали, что ДАТ назначается в 86% случаев, из них клопидогрел – 71%, тикагрелор – 14%, ацетилсалициловая кислота назначена в 88% случаев ОКС [66].

Также в 2015 году опубликованы первые результаты, касающиеся качества лечения пациентов с ОКС в России, наблюдательного исследования EPICOR-RUS, которые содержат данные из реальной клинической практики применения двойной антитромбоцитарной терапии. Результаты показали, что на догоспитальном этапе большинство, но не все пациенты с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST получали антитромбоцитарную терапию. Среди пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и нестабильной стенокардией только 64,4% и 58,8% пациентов, соответственно, получали антиагреганты, несмотря на то, что согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, АСК должна назначаться всем пациентам с острым коронарным синдромом при отсутствии противопоказаний, а ингибиторы P2Y₁₂ – рецепторов должны добавляться к АСК как можно быстрее. А в стационаре двойная антитромбоцитарная терапия назначалась в 85% пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, что также требует дальнейшего изучения и улучшения [72, 73].

Таким образом, данные реальной клинической практики подтверждают, что применение тикагрелора вместо клопидогреля после ОКС связано с более

низким риском сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта, а также смерти от всех причин. И вместе с тем, новые антитромбоцитарные препараты используются недостаточно широко, несмотря на современные рекомендации.

В России оценка потребления антитромбоцитарных препаратов на уровне страны проводилась в 2003 году. За эти последние 15 лет произошли изменения в рекомендациях по ведению пациентов с ОКС, поэтому интерес представляет, как изменилось потребление антитромбоцитарных препаратов и соответствует ли оно требованиям современных руководств.

1.4. Фармакоэкономические исследования применения антитромбоцитарных препаратов в мире и России

Современная тактика лечения пациентов с ОКС предполагает использование высокотехнологичных медицинских манипуляций, таких как чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и аортокоронарное шунтирование (АКШ), в ряде случаев, из-за клинических соображений или недоступности высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) пациенты получают только медикаментозную терапию. Проведение ЧКВ признано предпочтительной тактикой в лечении пациентов с ОКС, несмотря на высокую стоимость данной процедуры, так как она позволяет снизить риск повторных сердечно-сосудистых осложнений [109, 137].

Появление таких новых антитромбоцитарных препаратов, как прасугрел и тикагрелор, предоставляет лучшие возможности в снижении сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ОКС, при этом, они значительно повышают стоимость лечения. Поэтому важно оценить величину дополнительных расходов на применение новых антиагрегантов, которые в конечном итоге позволят сделать схему терапии пациентов с ОКС экономически эффективной и сократить последующие расходы здравоохранения [105].

Таким образом, проведение фармакоэкономического анализа терапии новыми антитромбоцитарными препаратами позволяет дать оценку финансовой выгоды и помочь в вопросах организации и рационализации работы системы здравоохранения.

С целью изучения современного состояния вопроса применения антитромбоцитарных препаратов с позиций фармакоэкономики было проанализировано 21 фармакоэкономическое исследование за период 2013-2016 гг., из них 17 зарубежных [69, 79, 81, 84, 94-96, 101, 104, 111, 114-116, 120, 133, 138, 139] и 4 российских [16, 27, 28, 45]. Для этого нами был произведен поиск в системе PubMed и РНИЦ по ключевым словам «pharmacoeconomics and ticagrelor», «cost-effectiveness and ticagrelor», «budget impact analysis and ticagrelor», «анализ и тикагрелор», «фармакоэкономика и тикагрелор». В ходе обзора рассмотрены подходы в моделировании, определении основных затрат и критериев эффективности. Данные по всем исследованиям, вошедшим в обзор, представлены в приложении 1.

Сравнение схем терапии тикагрелором в комбинации с АСК в 81% случаев происходило с дженерическим клопидогрелем (17 из 21 исследования), что отражает не только российскую, но и мировую действительность. С оригинальным клопидогрелем провели сравнение исследователи России, Германии и Тайланда. Канадские исследователи предприняли попытку сравнения всех трех антиагрегантов (клопидогреля, тикагрелора, прасугреля) у пациентов с ОКС ЧКВ (рисунок 1.1).

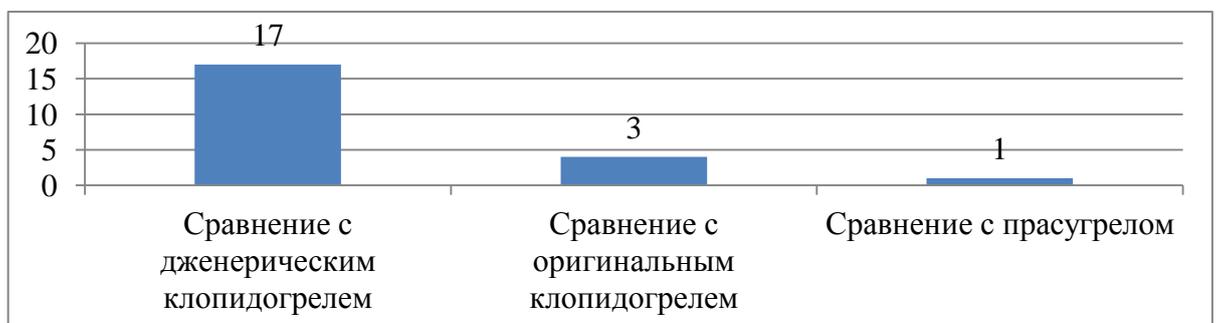


Рис. 1.1. Число исследований по препаратам сравнения за период 2013 – 2016 гг.

Направленность 20 из 21 исследования была ретроспективной и основана на данных о клинической эффективности и безопасности тикагрелора перед клопидогрелем, полученных из исследования PLATO. Одно российское исследование является проспективным, оно посвящено применению тикагрелора у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST в реальной клинической практике. Дизайн исследования предусматривает сопоставление двух схем терапии тикагрелором или клопидогрелем, основываясь только на стоимости препарата, а в качестве критерия эффективности выбран показатель функциональной активности тромбоцитов на 7-е сутки терапии [16].

Главной особенностью исследования PLATO, данные которого легли в основу показателей эффективности тикагрелора, являлось включение пациентов с различной тактикой ведения (ОКС с подъемом ST ЧКВ, ОКС без подъема ST ЧКВ, ОКС без подъема ST на медикаментозной тактике, ОКС АКШ). Это позволило провести фармакоэкономический анализ применения тикагрелора в комбинации с АСК у разных групп пациентов.

В нашем обзоре анализ эффективности затрат применения тикагрелора в 81% случаев проводился без деления на тактики лечения пациентов с ОКС. Экономическую эффективность тикагрелора перед клопидогрелем в зависимости от стратегии лечения изучили 19% исследователей (4 из 21 исследования), из них 2 (Канада [69], Россия [28]) касаются использования тикагрелора при ОКС ЧКВ, еще 2 (Швеция [104], Россия [27]) при консервативной тактике лечения (рисунок 1.2).

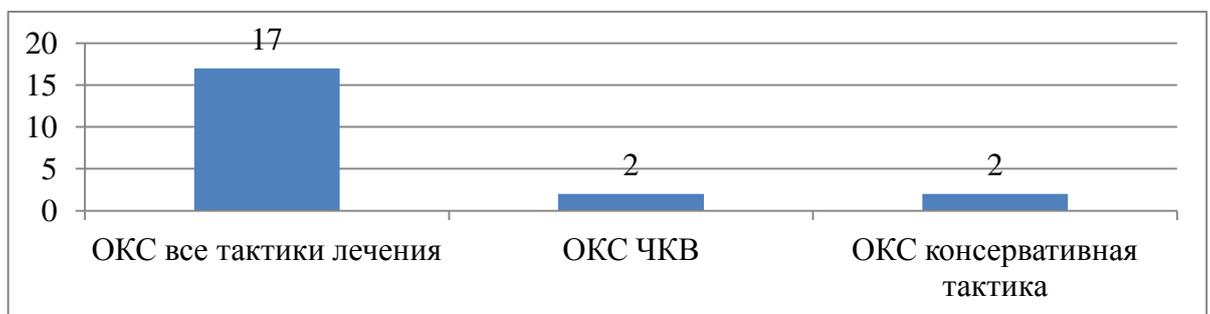


Рис. 1.2. Распределение числа исследований экономической эффективности тикагрелора перед клопидогрелем по тактикам лечения пациентов с ОКС.

При этом важно отметить, что фармакоэкономических исследований применения тикагрелора у пациентов с ОКС, перенесших АКШ, до нас ни кем не проводилось.

Авторы исследований, включенных в обзор, в 71% случаев (15 из 21 исследования) использовали двухкомпонентную модель для изучения эффективности затрат. Все эти исследования являлись зарубежными. Первая часть модели содержит данные о вероятности развития событий у пациентов, после перенесенного ОКС в течение 1 года жизни, а вторая часть представлена моделью долгосрочных прогнозов.

Для моделирования краткосрочной экономической эффективности тикагрелора, исследователи исходили из «дерева решений», построенного на основании результатов прямого сравнительного исследования эффективности и безопасности тикагрелора в комбинации с АСК и клопидогрела в комбинации с АСК (РКИ PLATO [136]). Согласно моделированию по Маркову «дерево решений» предполагает развитие в конце первого года лечения одного из шести взаимоисключающих состояний: без очередного события, нефатальный инфаркт миокарда, постинфарктное состояние, нефатальный инсульт, постинсультное состояние, либо смерть. Нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт, рассматривались как переходные состояния, которые в долгосрочной перспективе могли привести к смерти (рисунок 1.3).

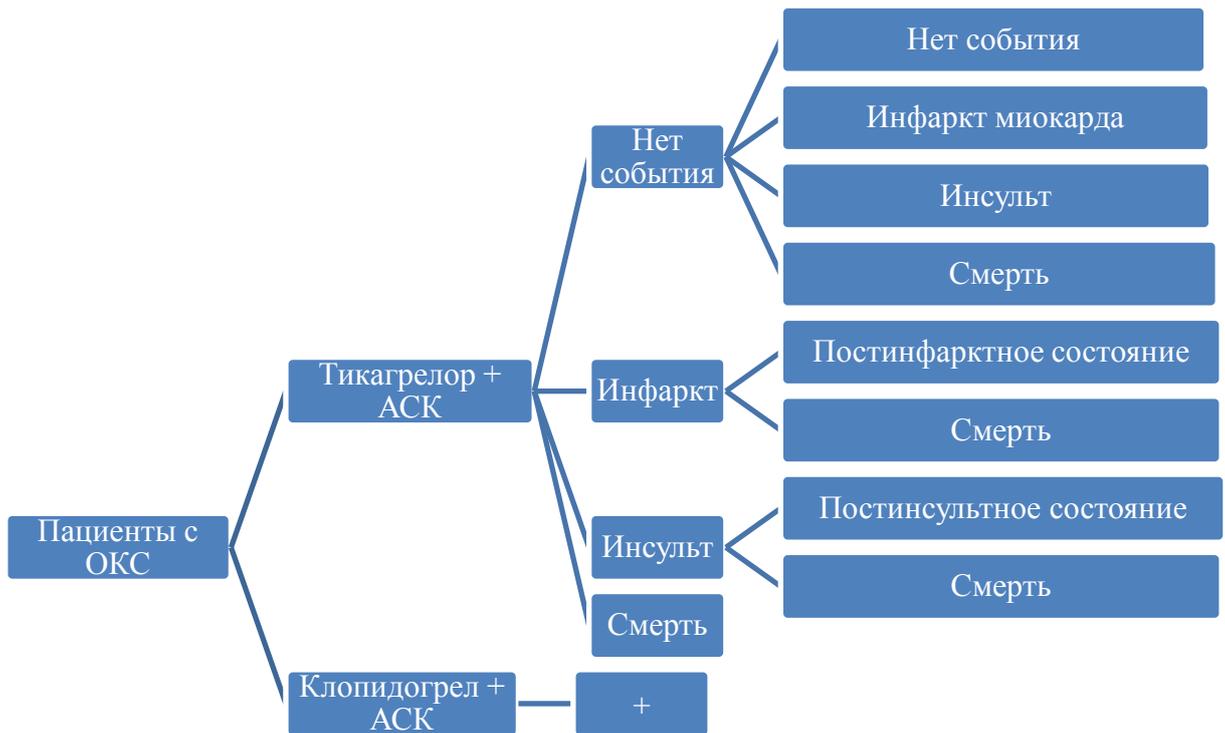


Рис. 1.3. Моделирование в фармакоэкономическом анализе терапии антитромбоцитарными препаратами.

Что касается временного горизонта, то краткосрочные результаты могут недооценивать фактические затраты и выгоды альтернативных методов лечения и, следовательно, могут привести к неправильным решениям. Поэтому 88% (15 из 17 исследований) зарубежных исследований имели длительный временной горизонт, который позволял оценить влияние на эффективность затрат применения тикагрелора, в качестве альтернативы клопидогрелу. В исследованиях российских авторов временной горизонт выбран в 1 год, только одно исследование ограничивается внутригоспитальным назначением тикагрелора [16].

Фармакоэкономический анализ на основе долгосрочного моделирования требует знания исследователей о предполагаемой продолжительности жизни, как в исследуемой группе, так и группе контроля, что создает трудности, так как не всегда это возможно оценить. Долгосрочные прогнозы у пациентов с ОКС в исследованиях, попавших в наш обзор, оценивались на основании данных из

эпидемиологических исследований, национальных регистров пациентов и других источниках.

Доминирующим методом фармакоэкономического анализа новых антитромбоцитарных препаратов стал метод «затраты-эффективность». В нашем обзоре 10 исследований проводились только этим методом, а 11 исследователей, среди них российских нет, дополнительно к этому методу провели анализ «затраты-полезность».

Эффективность тикагрелора достигается за счет преимуществ перед клопидогрелем в снижении риска возникновения повторных сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, тромбоз стента, а также в снижении смертности, как сердечно-сосудистой, так и общей [136]. Для оценки экономической эффективности, важно соотнести эти клинические преимущества с анализом затрат.

В проанализированных исследованиях можно выделить следующие основные группы затрат:

1. Прямые медицинские затраты на ведение первичного эпизода ОКС

- 1.1. Затраты на антитромбоцитарные препараты
- 1.2. Затраты на скорую медицинскую помощь при первичном эпизоде ОКС
- 1.3. Затраты на специализированную стационарную помощь при первичном эпизоде ОКС
- 1.4. Затраты на амбулаторно-поликлиническую помощь при первичном эпизоде ОКС
- 1.5. Затраты на медицинскую помощь при повторном инфаркте миокарда
- 1.6. Затраты на медицинскую помощь при инсульте
- 1.7. Затраты на медицинскую помощь при кровотечении
- 1.8. Затраты на медицинскую помощь при тромбозе стента
- 1.9. Затраты на коррекцию нежелательных явлений
- 1.10. Затраты на медицинскую помощь умершим больным от сердечно-сосудистых причин
- 1.11. Затраты на медицинскую помощь пациентам, умершим от других причин

2. Прямые немедицинские затраты

- 2.1. Затраты на пребывание пациента на больничной койке
- 2.2. Затраты на услуги социальных служб по уходу на дому
- 2.3. Затраты на лечебное питание

3. Косвенные затраты

- 3.1. Выплаты по временной утрате трудоспособности
- 3.2. Выплаты пособия по инвалидности
- 3.3. Потери ВВП по причине временной утрате трудоспособности
- 3.4. Потери ВВП по причине стойкой утрате трудоспособности
- 3.5. Потери ВВП по причине преждевременной смерти

Фармакоэкономические исследования, вошедшие в обзор, в 62% случаев (13 из 21 исследований) анализируют только прямые медицинские затраты, в 19% случаев (4 из 21 исследования) добавляют к анализу также косвенные затраты, и только 1 российское исследование содержит анализ всех типов затрат (прямых медицинских и немедицинских, косвенных затрат).

Важно отметить, что зарубежные исследования по фармакоэкономической оценке применения тикагрелора в 82% случаев (14 из 17 исследований) используют только прямые медицинские затраты.

Основным отличием зарубежных исследований от российских, является то, что для определения экономической эффективности применения тикагрелора используется инкрементальный коэффициент эффективности затрат (ICER), который представляет собой прирост стоимости одной дополнительной единицы эффективности (LY или QALY). Кроме того, для определения экономической целесообразности (cost-effectiveness threshold) применения тикагрелора вместо клопидогреля используют показатель «порог готовности общества платить» (WTP – willingness-to-pay ratio), рассчитанный как размер трехкратного валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения в расчетном году. Интерпретируется порог следующим образом – наименьший показатель ICER, выраженный в валюте, и не превосходящий WTP, имеет лучший фармакоэкономический результат – экономически эффективен; если не

превышает 2-х порогов WTP, то приемлемый; если от 2-х до 3-х WTP, то погранично приемлемый; больше 3-х WTP – неприемлемый, эти пороговые значения установлены Всемирной организацией здравоохранения [6].

В зарубежных фармакоэкономических исследованиях, на основании расчетных ICER, QALY, WTP, тикагрелор был расценен как затратно-эффективная альтернатива клопидогрелю, благодаря невысокому значению показателя приращения затрат (ICER) и всегда более высокому показателю QALY. Так, дополнительные затраты на 1 год качественной жизни (QALY) оказались ниже «порога готовности общества платить», при этом вероятность, что тикагрелор останется более затратно-эффективной технологией в пределах WTP составляет более 98% (Приложение 1).

Так, например, применение тикагрелора вместо клопидогреля увеличивает годы жизни (LY) у пациентов с ОКС в европейских странах в диапазоне от 0,1276 до 0,1999 лет, а в США на 0,16 лет. Кроме этого, увеличиваются и годы жизни с поправкой на качество (QALY) в европейских странах в диапазоне от 0,1106 до 0,1694 лет, а в США на 0,14 лет. При этом, дополнительные затраты на 1 год жизни с поправкой на качество для терапии тикагрелором вместо дженерического клопидогреля гораздо ниже 1 WTP, и составляет: в европейских странах в диапазоне от 2 728 до 8 997 евро (ВВП / душу населения 15 000 – 44 000 евро), а в США 29 665 \$, (ВВП / душу населения 100 000 \$). Вместе с тем, тикагрелор являлся доминантной технологией у пациентов ОКС не зависимо от тактики лечения пациентов [27, 28, 69, 104].

В российских же исследованиях более высокая стоимость терапии тикагрелором компенсировалась меньшими затратами на смерть от всех причин и значительно меньшими экономическими потерями государства при применении схемы терапии тикагрелор + АСК по сравнению со схемой клопидогрел + АСК. Анализ чувствительности подтвердил полученные результаты [28, 45].

Таким образом, на основании проведенного нами анализа опубликованных с 2013 по 2016 гг. литературных источников, можно сделать вывод о том, что

применение тикагрелора вместо клопидогреля у пациентов с ОКС является доминантной технологией, как в мировой, так и российской практике.

В проведенных до нас фармакоэкономических исследованиях предметом сравнения чаще всего (81%) выступал дженерический клопидогрел и вся когорта пациентов с ОКС, без деления на тактики лечения (81%). В структуре опубликованных фармакоэкономических исследований преобладает (95%) ретроспективная временная направленность, с длительным временным горизонтом более 1 года (88% зарубежных исследований). При проведении исследований используется моделирование по Маркову в 71% случаев и анализ «затраты-эффективность», 52% исследователей, все они зарубежные, дополнительно провели анализ «затраты-полезность». В анализе затрат 62% авторов учитывают только прямые медицинские затраты, 19% учитывают прямые медицинские и косвенные затраты. Главной особенностью российских исследований является включение в анализ именно косвенных затрат, что зарубежные исследователи делают гораздо реже (только 17% исследователей).

Важно отметить, что литературный поиск не выдал данных по фармакоэкономической оценке применения тикагрелора совместно с АСК у пациентов с ОКС, подвергнутых коронарному шунтированию. Несмотря на то, что в рандомизированном клиническом исследовании PLATO, преимущество комбинации тикагрелора с АСК над клопидогрелом с АСК у пациентов с ОКС, которым провели АКШ, было достигнуто в снижении риска повторных ишемических событий, сердечно-сосудистой смертности и общей смертности при сопоставимом риске кровотечений. Именно поэтому нами был проведен фармакоэкономический анализ применения тикагрелора в сравнении с клопидогрелем у пациентов с ОКС, подвергнутым АКШ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Исследование выполнено в три этапа:

На первом этапе проведено исследование структуры рынка антитромбоцитарных препаратов в России за период 2014 – 2017 гг.

На втором этапе выполнен фармакоэпидемиологический анализ потребления антитромбоцитарных препаратов в России за период 2014 – 2017 гг.

На третьем этапе выполнен фармакоэкономический анализ применения антитромбоцитарной терапии тикагрелором и клопидогрелем у пациентов с ОКС, перенесших операцию коронарного шунтирования.

2.1.1. Исследование структуры рынка антитромбоцитарных препаратов

В качестве материала исследования выступили официальные отчеты маркетингового агентства DSM Group о динамике развития фармацевтического рынка России за период 2014-2017 гг., а также отчеты агентства IMS с данными рынка антитромбоцитарных препаратов за период 2014-2017 гг. [38, 39, 40, 57, 58].

Для исследования рынка антитромбоцитарных препаратов мы использовали следующие методы: контент-анализ, структурный и сравнения. Оценку изменений рынка проводили в стоимостном и натуральном выражении. Анализ осуществлялся по двум основным сегментам рынка: коммерческий и государственный сектор, последний включает в себя реализацию лекарственных препаратов по программе льготного обеспечения и через лечебно-профилактические учреждения.

2.1.2. Материал и методы фармакоэпидемиологического исследования

Дизайн проведенного фармакоэпидемиологического исследования состоял из двух частей.

Первая часть представляет собой ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование потребления антитромбоцитарных препаратов, основанное на аналитических отчетах агентства IMS с данным фармацевтического рынка России за период 2014-2017 гг. [38, 39, 40, 57, 58].

Отчеты IMS содержали следующую информацию:

- Международное непатентованное наименование (МНН) лекарственных средств (ЛС);
- Торговое наименование (ТН);
- Форма выпуска лекарственного препарата (ЛП);
- Объем потребления за год в денежном выражении;
- Объем потребления за год в натуральном выражении.

Основные изучаемые показатели:

1. Структура потребления антитромбоцитарных препаратов в России.

Данный анализ выполнялся для определения потребительских предпочтений по торговым наименованиям в натуральном и стоимостном выражении. Для выполнения анализа был использован метод группировки и сравнения.

2. Оценка потребности и потребления антитромбоцитарных препаратов у пациентов, перенесших ОКС.

На основании статистических данных о распространенности различных клинических форм ОКС и рекомендациям по терапии пациентов с ОКС, подробно разобранных в литературном обзоре, мы выявили годовую потребность пациентов с ОКС в антитромбоцитарных препаратах.

Для анализа потребления антитромбоцитарных препаратов мы использовали аналитические отчеты агентства IMS за период 2014 – 2016 гг. с

данными о количестве реализованных таблеток на всех сегментах фармацевтического рынка. Данный анализ дает представление об общем числе пациентов в России, принимающих антиагреганты, среди них как пациенты, перенесшие ОКС, так и пациенты после ишемического инсульта, с фибрилляцией предсердий, с окклюзионной болезнью периферических артерий.

Нас в рамках проводимого исследования интересует удовлетворение потребности в антитромбоцитарных препаратах пациентов, перенесших ОКС. Поэтому мы рассчитали долю пациентов с инфарктом миокарда, использующих тикагрелор в рамках ДАТ. Так как данный препарат имеет преимущества перед клопидогрелем:

- имеет предпочтения в назначении пациентам с ОКС согласно Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы от 2013 года, а также с Рекомендациями по ведению больных ОКС без подъема сегмента ST Европейского общества кардиологов от 2015 года;
- имеет только одно показание – ОКС, что облегчает расчет, так как позволяет учитывать только данную группу пациентов;
- согласно российской реальной клинической практике рекомендуется в основном только пациентам, перенесшим инфаркт миокарда.

Во *второй части* было проведено ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование потребления антитромбоцитарных препаратов на государственном сегменте рынка, основанное на информации о государственных закупках, размещенной в открытом доступе на площадках электронных торгов (www.zakupki.gov.ru и др.) за период 2014-2017 гг.

На основе информации, полученной путем информационных запросов на страницах площадок электронных торгов, путём анализа, группировки данных, мы получили базу данных (Приложение 2, 3), содержащую следующие

показатели государственного сегмента потребления антитромбоцитарных препаратов:

- Международное непатентованное наименование (МНН) лекарственных средств (ЛС);
- Торговое наименование (ТН);
- Форма выпуска лекарственного препарата (ЛП);
- Объем потребления за год в денежном выражении;
- Объем потребления за год в натуральном выражении.

На основе полученных данных было проведено сравнение динамических изменений в секторе государственных закупок по следующим показателям:

1. Особенности в структуре потребления антитромбоцитарных препаратов в государственном сегменте.

Анализ потребления в государственном сегменте выполняли в натуральном и стоимостном выражении по торговым наименованиям антитромбоцитарных препаратов с использованием метода группировки и сравнения. Отдельно провели анализ структуры потребления в льготном лекарственном обеспечении и в лечебно-профилактических учреждениях с помощью ABC - анализа.

ABC - анализ провели по торговым наименованиям антитромбоцитарных препаратов, с расчетом доли каждого отдельного наименования. После ранжирования в порядке уменьшения доли каждого препарата был рассчитан кумулятивный процент, и все антитромбоцитарные препараты были разделены на классы:

- класс А, включает торговые наименования антитромбоцитарных препаратов, на которые затрачено 80% денежных средств от общей суммы / которые занимают 80% в общей доле назначений;
- класс В, включает торговые наименования антитромбоцитарных препаратов, на которые затрачено 15% денежных средств от общей суммы / которые занимают 15% в общей доле назначений;

- класс С, включает торговые наименования антитромбоцитарных препаратов, на которые затрачено 5% денежных средств от общей суммы / которые занимают 5% в общей доле назначений.

2. Оценка потребления антитромбоцитарных препаратов на госпитальном этапе у пациентов, перенесших ОКС, на основе определения следующих показателей:

- Объем потребления Number of Defined Daily Dose (NDDD);
- Показатель потребления NDDD/100 больных/сутки

Для оценки потребления оригинальных антитромбоцитарных препаратов нами использовалась методология ВОЗ АТС/DDD. АТС (Anatomical Therapeutic Chemical) классификация рекомендована ВОЗ для группировки лекарственных средств при оценке их потребления [97].

В работе произведена оценка препаратов группы В01 – антитромботические средства, подгруппы В01А С – антиагреганты: клопидогрел (В01А С04) и тикагрелор (В01А С24), как наиболее часто применяемые в России и экономически затратные. Вторая часть АТС/DDD – системы это DDD – методология. По определению ВОЗ, DDD представляет собой среднюю поддерживающую суточную дозу препарата при использовании его по основному показанию у взрослых. Информацию о значении DDD для ЛС можно найти на специализированном сайте ВОЗ – WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.

Расчет потребления антитромбоцитарных препаратов вели по числу установленных суточных доз – NDDD (number of DDD – формула 1).

$$NDDD = Q / DDD \quad (1)$$

Число установленных суточных доз ЛС (NDDD) рассчитывается как отношение количества ЛС (Q-quantity – формула 2) к DDD.

$$Q = \text{доза препарата} \times \text{количество таблеток (ампул)} \times \text{число пациентов} \times \text{дни приема.} \quad (2)$$

Количество ЛС (Q) – это величина, учитывающая дозу препарата, число таблеток, число пациентов, принимающих определенный препарат и длительность потребления в днях.

NDDD мы рассчитали, используя данные аукционной документации (Приложение 2, 3) о форме выпуска ЛП и количестве упаковок, а также значения DDD для тикагрелора и клопидогреля.

При анализе потребления на госпитальном этапе используют показатель - количество установленных суточных доз ЛС на 100 койко-дней (NDDD/100 койко-дней) - он дает представление о доле пациентов в стационаре, получающих определенный вид лечения и рассчитывается по формуле 3.

$$\text{NDDD}/100 \text{ койко-дней} = \text{NDDD} \times 100 / \text{Количество койко-дней} \quad (3)$$

Проведенный анализ по системе АТС/DDD позволяет стандартизировать представление данных о потреблении антитромбоцитарных препаратов в России и при наличии таких данных в других странах, произвести сравнительный анализ затрат и эффективности проводимой терапии больных с ОКС.

На основании полученных результатов фармакоэпидемиологического исследования для выяснения причин выбора врачами стационара того или иного антитромбоцитарного препарата у пациентов с ОКС было проведено анкетирование врачей. А также предложены Памятки для фармацевтических специалистов в обеспечении потребления антитромбоцитарных препаратов.

2.1.3. Фармакоэкономический анализ

На третьем этапе исследования выполнен фармакоэкономический анализ применения антитромбоцитарной терапии тикагрелором и клопидогрелем у пациентов с ОКС, перенесших операцию коронарного шунтирования.

Экономическая оценка проводилась с перспективы российской системы здравоохранения. При проведении фармакоэкономического анализа был использован Отраслевой стандарт «Клинико-экономического исследования»

91500.14.0001-2002, утвержденный Министерством Здравоохранения Российской Федерации, приказ от 27.05.2002г. №163.

Выполнен анализ «влияния на бюджет» (BIA – budget impact analysis), который включал анализ прямых медицинских затрат, анализ косвенных немедицинских затрат, анализ чувствительности.

В исследовании препаратами сравнения были:

- тикагрелор (Брилинта[®], АстраЗенека, Швеция) + АСК;
- клопидогрел + АСК.

Данный выбор препаратов обоснован тем, что комбинированное применение клопидогрела с АСК или тикагрелора с АСК считается стандартом лечения пациентов с ОКС.

В качестве критериев клинической эффективности были взяты вероятности развития неблагоприятных событий у пациентов с ОКС, перенёвших операцию АКШ и получающих комбинированную терапию клопидогрелом + АСК или тикагрелором + АСК:

- острый инфаркт миокарда (ОИМ), %;
- инсульт головного мозга, %;
- массивные кровотечения, %;
- смерть от сердечно-сосудистых причин, %;
- смерть от других причин, %.

Расчет затрат в модели проводился для всех вышеуказанных неблагоприятных событий.

В модели были учтены следующие прямые медицинские и косвенные немедицинские затраты:

1. Прямые медицинские затраты:

- затраты на антитромбоцитарную терапию;
- затраты на купирование неблагоприятных событий, таких как острый инфаркт миокарда, инсульт, массивные кровотечения;
- затраты на медицинскую помощь умершим больным от сердечно-

сосудистых причин;

- затраты на медицинскую помощь пациентам, умершим от других причин.

2. Косвенные немедицинские затраты:

- потери ВВП по причине преждевременной смерти. Данный вид косвенных затрат рассчитывался методом человеческого капитала («human capital approach»).

Прямые затраты на антитромбоцитарную терапию включали в себя затраты на терапию тикагрелором и клопидогрелем, как оригинальным, так и дженерическим, в течение 12 месяцев на основании данных о стоимости из Государственного реестра цен на ЖНВЛП [14], а также данных сайта Единой информационной системы в сфере закупок (www.zakupki.gov.ru).

Прямые медицинские затраты на купирование неблагоприятных событий (острый инфаркт миокарда, инсульт, массивные кровотечения) рассчитывались на основании нормативов, заложенных в Территориальной программе государственных гарантий (ТПГГ) бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в городе Москве на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов (Постановление Правительства Москвы от 23 декабря 2014 г. N 811-ПП «О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в городе Москве на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов»).

В настоящем анализе было сделано допущение, что затраты на смерть от сердечно-сосудистых причин равны затратам на смерть от осложнённого инфаркта миокарда, а затраты на смерть от других причин (не сердечно-сосудистых) были приняты равными стоимости вызова скорой помощи согласно нормативам ТПГГ.

Для проведения клинико-экономического анализа была разработана модель принятия решений, на основании результатов прямого сравнительного

исследования эффективности и безопасности тикагрелора в комбинации с АСК и клопидогрела в комбинации с АСК (субанализ РКИ PLATO [136]).

Структура модели приведена на рисунке 2.1. Модель рассчитывает прямые медицинские затраты при применении препаратов тикагрелор и клопидогрел в течение 12 месяцев у пациентов с ОКС, перенесших АКШ, с учетом эффективности терапии. Модель также рассчитывает косвенные немедицинские затраты, связанные с потерей ВВП по причине преждевременной смерти пациентов, вовлеченных в экономическую деятельность.

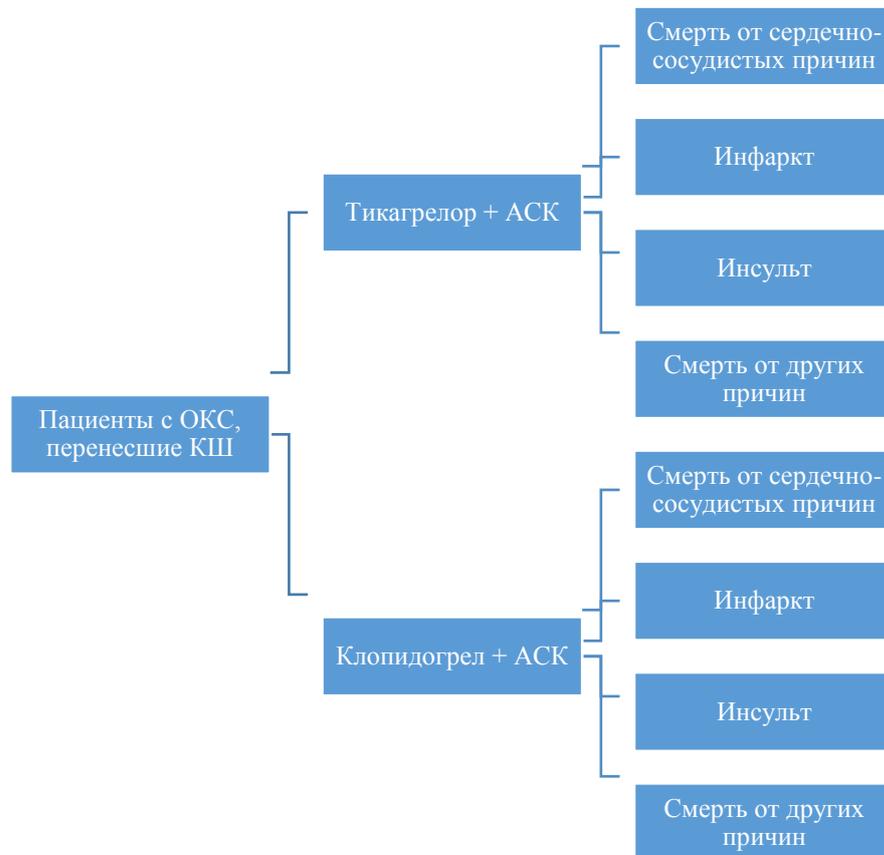


Рис. 2.1. Структура модели оценки альтернативных схем антитромбоцитарной терапии у пациентов с ОКС, перенесших АКШ.

Чтобы проверить устойчивость полученных результатов к изменению стоимости препаратов сравнения, был выполнен анализ чувствительности. Для проведения анализа чувствительности мы пошагово ($\pm 5\%$) увеличивали и уменьшали стоимости сравниваемых препаратов, до $\pm 25\%$, что приводило к соответствующим изменениям показателей экономии затрат.

2.2. Материал и методы статистической обработки данных

Статистическую обработку данных выполняли при помощи пакета программ STATISTICA 8.0 и Microsoft Excel. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (%), для количественных переменных определялось среднее арифметическое.

В проведенном фармакоэкономическом исследовании дисконтирование исходов и прямых затрат не проводилось, т.к. временной горизонт соответствующего анализа не превысил 1 год.

ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ РЫНКА АНТИТРОМБОЦИТАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ, КАК ЧАСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА РОССИИ.

Фармацевтический рынок России по данным DSM Group не только входит в десятку крупнейших рынков мира, занимая седьмое место, но и является одним из наиболее быстрорастущих рынков. Средний ежегодный прирост за период с 2014 по 2017 год составил 13% в рублевом эквиваленте. Однако, несмотря на то, что рынок продолжает расти в рублях, в долларах наблюдается падение. Такое падение привело к тому, что емкость российского фармацевтического рынка в 2015 году сравнима с показателями 2007-2008 года. Однако в 2017 году впервые за кризисный период наблюдается рост, как в долларах, так и евро.

С конца 2014 года в экономике России наблюдается спад, обусловленный девальвацией национальной валюты и международными санкциями, всё это привело к снижению темпов роста и покупательской способности населения. Эти отрицательные явления оказали свое влияние и на фармацевтический рынок России, что привело к ряду изменений, реализуемых Правительством РФ в сфере лекарственного обеспечения, это и регулирование цен на жизненно необходимые лекарственные препараты, и внедрение политики импортозамещения в 2015 – 2016 гг.

Поэтому наиболее интересно изучить, как отразилось влияние экономического кризиса на фармацевтический рынок в целом и на рынок антитромбоцитарных препаратов в частности в период 2014 – 2017 гг. Для анализа будем использовать информацию, имеющуюся в отчетах DSM Group и IMS [2, 38, 39, 40, 57, 58].

Фармацевтический рынок России состоит из двух основных сегментов: коммерческого и государственного. Коммерческий сегмент фармацевтического рынка включает в себя продажи лекарственных препаратов (ЛП) и парафармацевтики через аптеки, а государственный сегмент фармацевтического

рынка включает в себя продажи ЛП по программе льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО), а также реализацию через лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ).

На рисунках 3.1. и 3.2. представлена структура и динамика объема фармацевтического рынка России в 2014 - 2017 гг. в конечных ценах потребления без учёта продаж парафармацевтики.

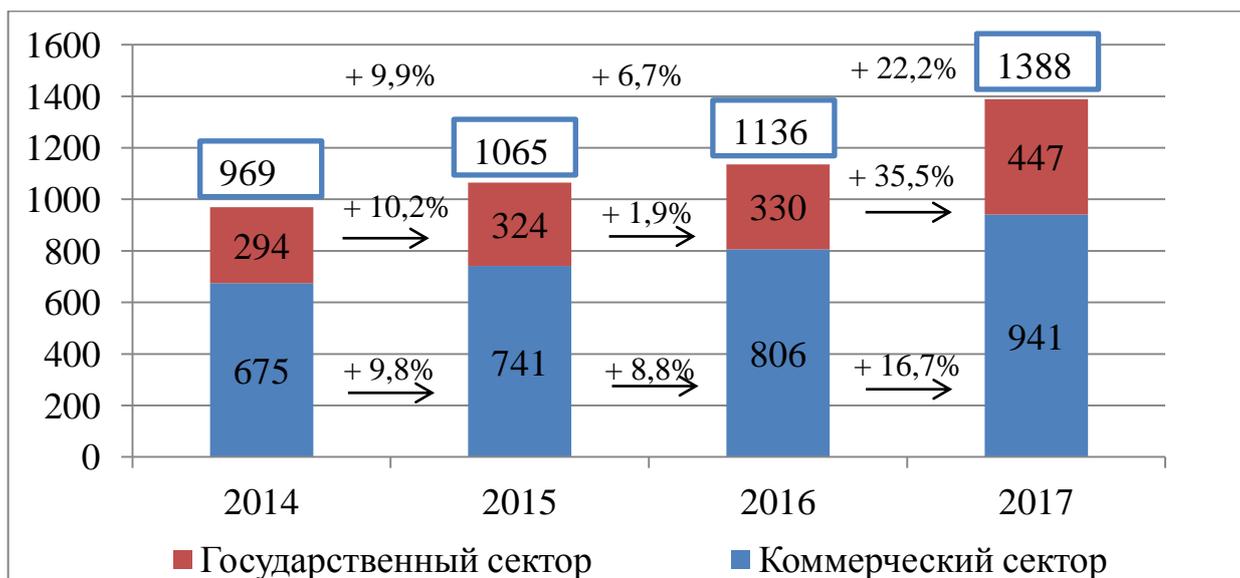


Рис. 3.1. Ёмкость и динамика изменений фармацевтического рынка лекарственных препаратов в ценах конечного потребления, млрд руб.

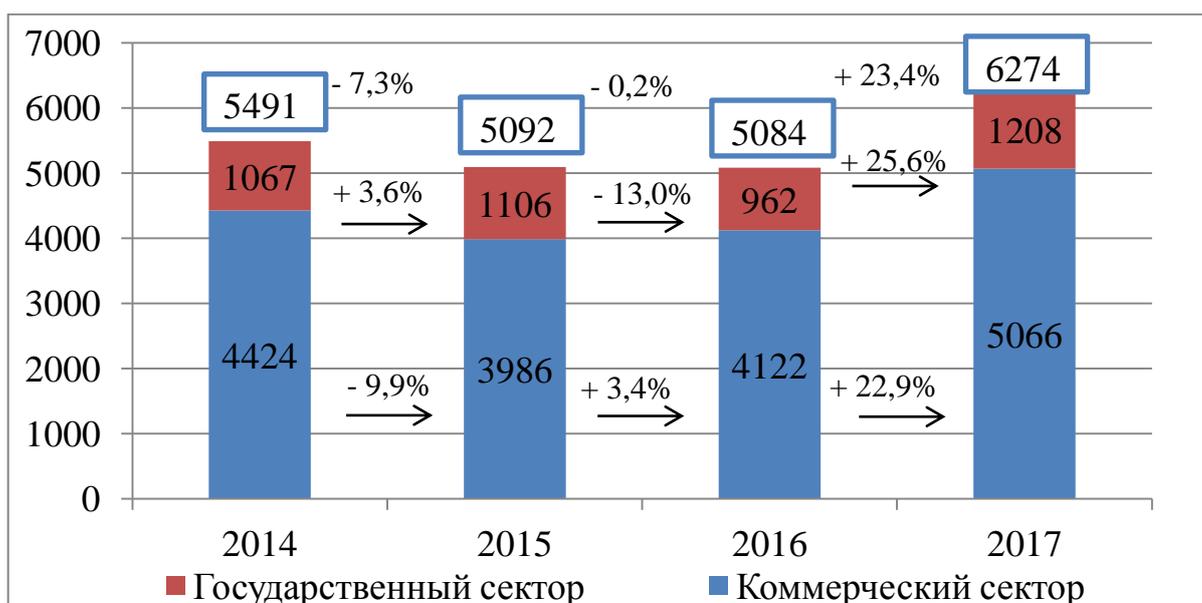


Рис. 3.2. Ёмкость и динамика изменений фармацевтического рынка лекарственных препаратов, млн уп.

На основании представленных данных можно сделать вывод, что фармацевтический рынок лекарственных препаратов в России замедляет свой рост в рублёвом эквиваленте, достигая максимального прироста в 2017 году. Объёмы продаж лекарств в натуральном выражении продолжили падать и в 2015, 2016 годах, важно отметить, что падения данного показателя не наблюдалось с 2009 года. Чтобы изучить какие стороны фармацевтического рынка ЛП оказались наиболее уязвимыми в кризис, необходимо изучить структуру фармрынка.

Структура фармрынка России характеризуется стабильностью, доля госзакупок составляет около 30% объёма рынка лекарств (с учётом парафармацевтики доля ниже – 25%), этот показатель не изменяется на протяжении последних пяти лет. Основной объём фармацевтического рынка ЛП – это продажи через аптеки, именно поэтому любые изменения в этом секторе наиболее значимо отражаются на рынке в целом.

Коммерческий сегмент ЛП показал в 2015, 2016 годах одно из минимальных увеличений за последние 5 лет, когда значения приростов измерялись двухзначными величинами, это связано с уменьшением потребления населением лекарственных средств из-за снижения покупательской способности в период экономического кризиса. В секторе государственных закупок политика государства остается прежней, и статьи, носящие социальный характер, не уменьшаются. В 2016 году прирост сегментов льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО) и госпитальных закупок в рублёвом выражении остаётся на уровне 2015 года, однако значительно сократился (- 13,0%) в натуральном выражении.

Давая характеристику рынку ЛП в России в период нарастающего экономического кризиса (2014 - 2016 гг.), можно сделать вывод, что объём рынка прирастает минимально, менее 10% в год, при этом сектор государственных закупок сохраняет объём финансирования, но из-за повышения цен и сокращения закупок ряда наименований ЛП позволяет закупить на 13,0% меньше упаковок в 2016 году, чем в 2015 году. Стагнация рынка связана главным образом со снижением покупательской способности населения и как следствие снижения

числа реализованных упаковок через аптеки и незначительного роста в рублёвом эквиваленте коммерческого сектора рынка ЛП.

2017 год оказался более успешным для фармацевтического рынка России: коммерческий сегмент реализации лекарственных средств демонстрирует рост 16,7% в рублёвом эквиваленте и 22,9% в натуральном выражении. Государственный сегмент также вырос на 35,5% в рублях и на 25,6% в упаковках, произошло это благодаря увеличению закупок лечебно-профилактическими учреждениями.

В период экономического кризиса, на фоне падения фармрынка России, внимание Министерства Здравоохранения привлекла проблема высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди населения, поэтому 2015 год был объявлен годом борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В связи с этим актуальным является анализ состояния рынка антитромбоцитарных препаратов в период 2014 - 2017 гг.

Группа антитромбоцитарных препаратов относится по АТС-классификации к группе В: Препараты, влияющие на кроветворение и кровь. Эта группа в структуре продаж за 2015 год входит в десятку лидеров среди всех лекарственных препаратов и занимает 7,6% в стоимостном выражении и 9,1% в упаковках, располагаясь на седьмом месте. Вместе с тем, если проанализировать сегмент госпитальных закупок, то группа препаратов, влияющих на кровь находится на втором месте по итогам 2015 года, а в 2016 году переместилась на третье место, оставаясь абсолютным лидером по числу закупленных упаковок, что ещё раз подтверждает высокий уровень интереса государства к профилактике последствий ишемической болезни сердца, занимающую лидирующую роль в структуре смертности.

На рисунках 3.3. и 3.4. представлена динамика объёма рынка антитромбоцитарных препаратов в 2014 - 2017 гг. в конечных ценах потребления по данным отчётов IMS [38, 39, 40].

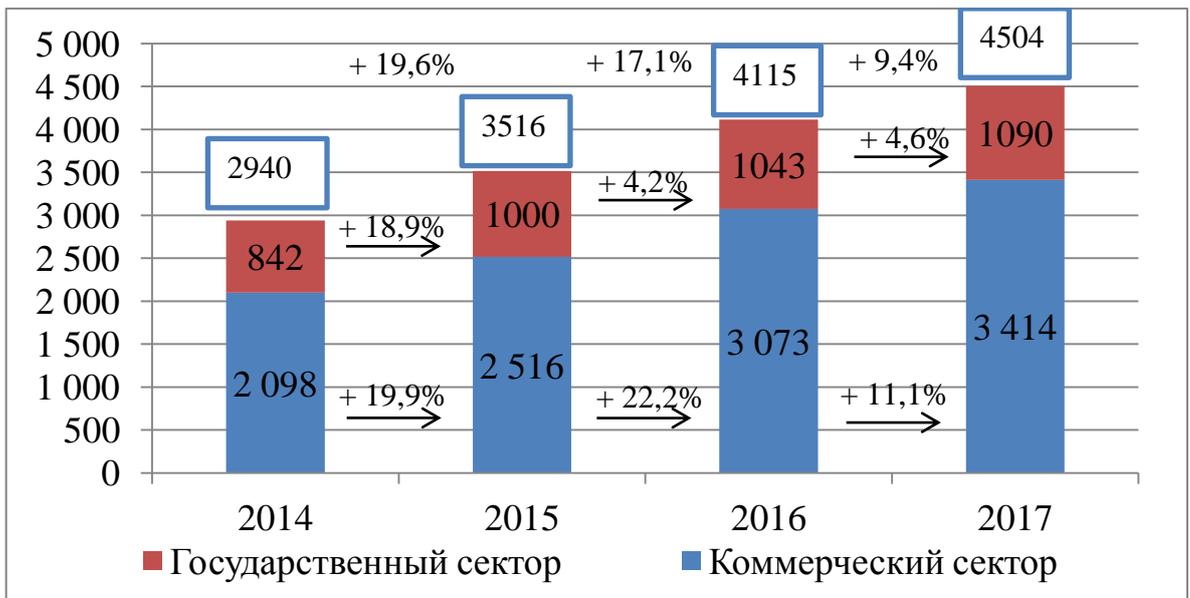


Рис. 3.3. Ёмкость и динамика изменений фармацевтического рынка антитромбоцитарных препаратов в ценах конечного потребления, млн руб.

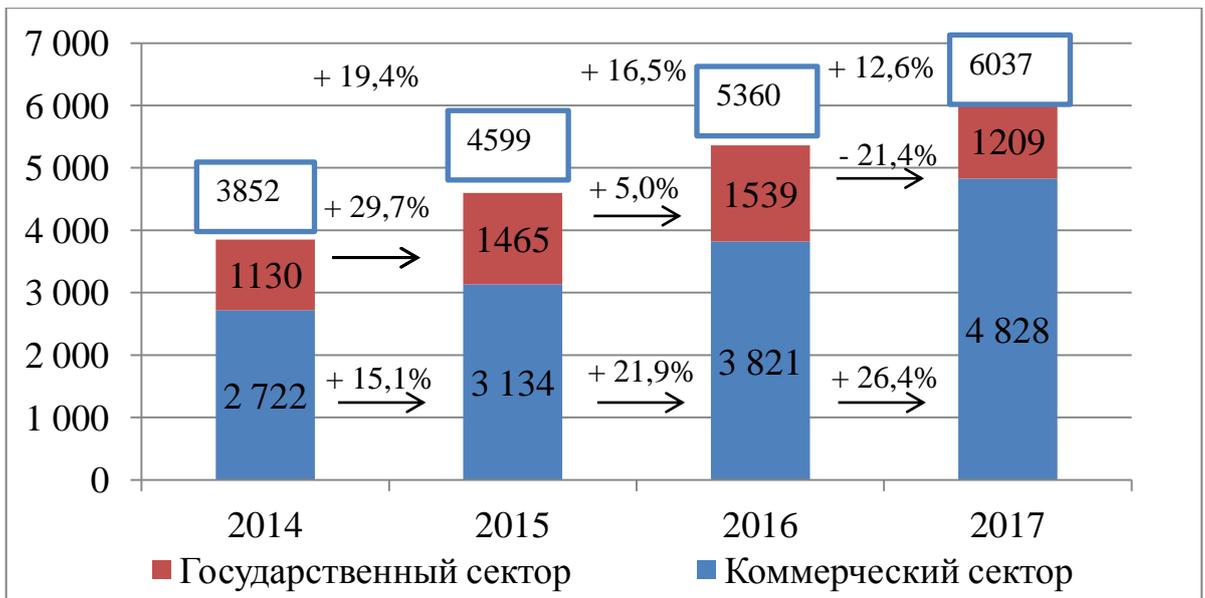


Рис. 3.4. Ёмкость и динамика изменений фармацевтического рынка антитромбоцитарных препаратов, тыс уп в пересчёте на №30.

Несмотря на стагнацию фармрынка потребление антиагрегантов в России увеличивается в 2014 - 2017 гг. как в натуральном, так и в стоимостном выражении. Объём государственного сектора находится в диапазоне 25% - 28% в стоимостном выражении, и 28% - 31% в натуральном выражении. Основная доля потребления антитромбоцитарных препаратов приходится на коммерческий сектор. Последний динамично развивается на протяжении 2014 -

2017 гг., демонстрируя максимальный рост в 2016 году (+22,2% в рублях и +21,9% в натуральном выражении).

В отличие от коммерческого сегмента, где объёмы реализации зависят от спроса и платежеспособности населения, закупки в ЛПУ и ЛЛЮ связаны с возможностями государственного финансирования. Так в 2015 году этот сектор увеличил свой объём на 18,9% по сравнению с 2014 годом в стоимостном эквиваленте и на 29,7% в натуральном выражении, что подтверждает государственную поддержку этого сектора рынка. В 2016 и 2017 годах объём финансирования этой области закупок стабилизировался с процентным распределением средств: 60% на закупки в лечебно-профилактические учреждения, 40% на льготное лекарственное обеспечение.

ГЛАВА 4. ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОТРЕБЛЕНИЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИИ ЗА ПЕРИОД 2014 – 2017 ГГ.

4.1. Структура потребления антитромбоцитарных препаратов в России

Согласно данным Государственного реестра лекарственных средств по состоянию на сентябрь 2018 года на российском фармацевтическом рынке присутствуют следующие антитромбоцитарные препараты из группы блокаторов P2Y₁₂-рецепторов это тиклопидин, клопидогрел, прасугрел и тикагрелор.

Тиклопидин представлен оригинальным препаратом Тиклид[®] (Sanofi-Aventis, Франция) и 1 дженериком (Ипка Лабораториз Лимитед, Индия). С 2014 года тиклопидин ограниченно используется в России, доля рынка его настолько мала, что она не фиксируется в отчётах IMS, данные его продаж мы не включаем в анализ.

Клопидогрел представлен на рынке под брендом оригинального препарата Плавикс[®] (Sanofi-Aventis, Франция) и 32 дженериками. Кроме этого, существует комбинация клопидогрела с ацетилсалициловой кислотой под брендом Коплавикс[®] (Sanofi-Aventis, Франция) и 4 дженерика с аналогичным составом. Тикагрелор зарегистрирован в России в октябре 2011 года и представлен под брендом Брилинта[®] (Astra Zeneca, Швеция). Прасугрел зарегистрирован в России в сентябре 2011 года под торговым названием Эффиент[®] (Servier, Франция), в настоящее время у него появился 1 дженерик.

Таким образом, рынок антитромбоцитарных препаратов группы блокаторов P2Y₁₂-рецепторов в России представлен 4 оригинальными препаратами (Плавикс[®], Коплавикс[®], Брилинта[®], Эффиент[®]) и 37 брендированными и небрендированными дженериками. Так как препарат Эффиент[®] появился в России в начале 2018 года, в анализ потребления он не попал.

Анализ структуры потребления антитромбоцитарных препаратов проводился по следующим показателям:

- По торговым наименованиям;
- По объему потребления за год в денежном выражении;
- По объему потребления за год в натуральном выражении;
- По потребительским предпочтениям в отношении оригинальных и дженерических препаратов.

Для анализа мы использовали отчетные данные компании IMS о реализации антитромбоцитарных препаратов в России за период 2014 - 2017 гг.

Потребление антитромбоцитарных препаратов в стоимостном выражении представлено в рублях в таблице 4.1. Чтобы проследить динамику потребления антитромбоцитарных препаратов в натуральном выражении, мы привели различные формы выпуска лекарственных препаратов к единому формату – это упаковки фасовкой по 30 таблеток (таблица 4.2.).

Таблица 4.1.

**Динамика объёма потребления антитромбоцитарных препаратов
(2014 - 2017 гг.), млн руб.**

| № | Торговое название | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | ИР 2015/ 2014 | ИР 2016/ 2015 | ИР 2017/ 2016 |
|---|-------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 1 | Плавикс® | 1 217,5 | 1 157,5 | 1 246,1 | 1 162,9 | -4,9% | 7,7% | -6,7% |
| 2 | Зилт® | 547,4 | 635,6 | 613,8 | 633,5 | 16,1% | -3,4% | 3,2% |
| 3 | Брилинта® | 220,5 | 555,9 | 922,3 | 1 172,7 | 152,1% | 65,9% | 27,1% |
| 4 | Коплавикс® | 351,5 | 342,1 | 404,0 | 422,0 | -2,7% | 18,1% | 4,5% |
| 5 | Клопидогрел | 194,5 | 315,8 | 383,8 | 565,7 | 62,4% | 21,5% | 47,4% |
| 6 | Лопирел® | 165,6 | 215,6 | 203,7 | 175,1 | 30,2% | -5,5% | -14,0% |
| 7 | Плагрил® | 147,3 | 211,4 | 262,4 | 262,7 | 43,5% | 24,1% | 0,1% |
| 8 | Другие | 95,8 | 82,4 | 79,3 | 109,6 | -14,0% | -3,7% | 38,1% |
| | Всего | 2 940 | 3 516 | 4 115 | 4 504 | 19,6% | 17,1% | 9,4% |

ИР – изменения рынка

Таблица 4.2.

**Динамика объёма потребления антитромбоцитарных препаратов
(2014 - 2017 гг.), в упаковках, пересчитанных на №30, тыс уп.**

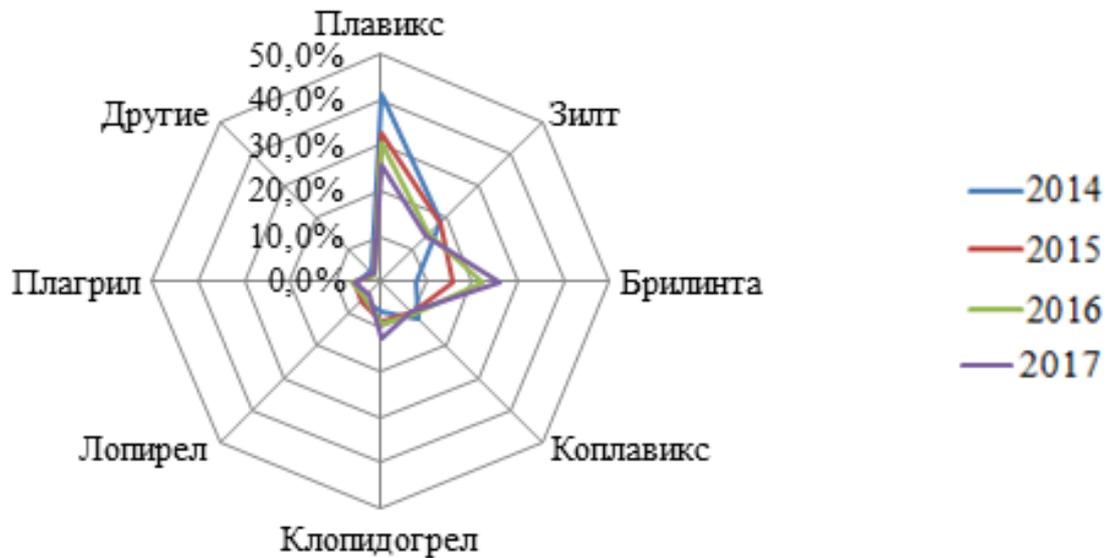
| № | Торговое название | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | ИР 2015/ 2014 | ИР 2016/ 2015 | ИР 2017/ 2016 |
|---|-------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 1 | Зилт® | 1 034 | 1 164 | 1 221 | 1 323 | 12,5% | 4,9% | 8,4% |
| 2 | Плагрил® | 659 | 832 | 922 | 934 | 26,2% | 10,8% | 1,3% |
| 3 | Клопидогрел | 451 | 743 | 1 076 | 1 552 | 64,8% | 44,8% | 44,2% |
| 4 | Лопирел® | 596 | 638 | 590 | 507 | 7,0% | -7,5% | -14,1% |
| 5 | Плавикс® | 593 | 529 | 640 | 592 | -10,7% | 20,9% | -7,5% |
| 6 | Брилинта® | 179 | 333 | 488 | 613 | 85,9% | 46,4% | 25,7% |
| 7 | Коплавикс® | 161 | 158 | 217 | 237 | -2,3% | 37,6% | 9,0% |
| 8 | Другие | 178 | 203 | 207 | 280 | 13,6% | 2,0% | 35,7% |
| | Всего | 3 852 | 4 599 | 5 360 | 6 037 | 19,4% | 16,5% | 12,6% |

ИР – изменения рынка

Лидерами потребления на рынке антиагрегантов в стоимостном выражении на протяжении четырёх лет являются бренды Плавикс®, Зилт® и Брилинта®, а в натуральном выражении - это Зилт®, Плагрил® и небрендируемый клопидогрел.

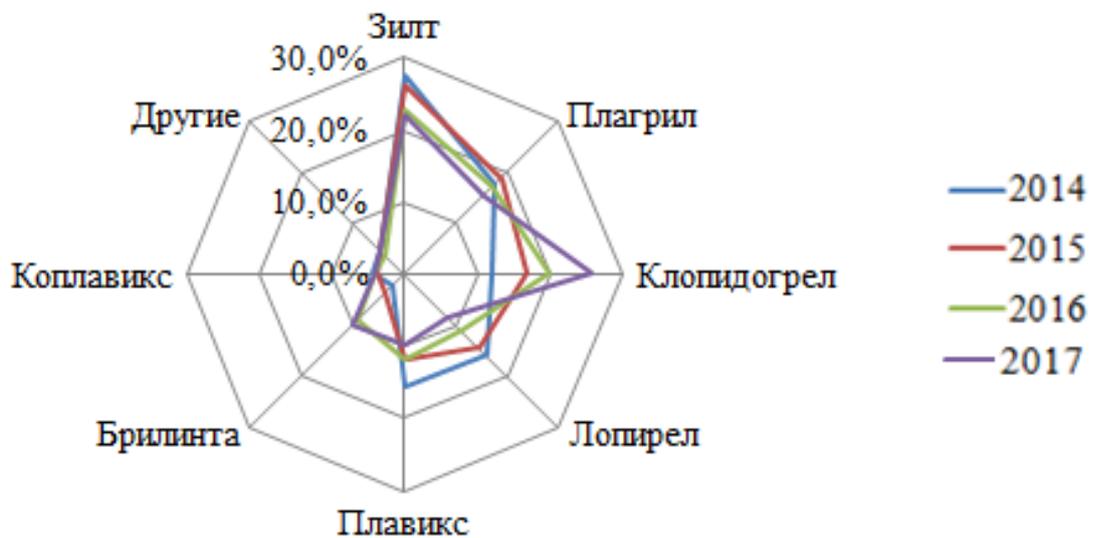
Наиболее быстрорастущий бренд на протяжении трёх лет – это Брилинта®, он растет как в стоимостном, так и натуральном выражении. Также растут быстрее рынка небрендируемый клопидогрел и Плагрил®.

Потребительские предпочтения на рынке антитромбоцитарных препаратов в процентном соотношении изображены на рисунках 4.1. и 4.2.



| Год | Плавикс | Зилт | Брилинга | Коплавикс | Клопидогрел | Лопирел | Плагрил | Другие |
|------|---------|-------|----------|-----------|-------------|---------|---------|--------|
| 2014 | 41,4% | 18,6% | 7,5% | 11,9% | 6,6% | 5,6% | 5,0% | 3,2% |
| 2015 | 32,9% | 18,1% | 15,8% | 9,7% | 9,0% | 6,1% | 6,0% | 2,3% |
| 2016 | 30,3% | 14,9% | 22,4% | 9,8% | 9,3% | 5,0% | 6,4% | 1,9% |
| 2017 | 25,8% | 14,1% | 26,0% | 9,4% | 12,6% | 3,9% | 5,8% | 2,4% |

Рис. 4.1. Потребительские предпочтения на рынке анти тромбоцитарных препаратов выраженные в стоимостном выражении, %



| Год | Зилт | Плагрил | Клопидогрел | Лопирел | Плавикс | Брилинга | Коплавикс | Другие |
|------|-------|---------|-------------|---------|---------|----------|-----------|--------|
| 2014 | 27,5% | 17,6% | 12,0% | 15,9% | 15,7% | 2,4% | 4,3% | 4,8% |
| 2015 | 26,3% | 18,8% | 16,8% | 14,4% | 11,9% | 3,8% | 3,6% | 4,6% |
| 2016 | 22,8% | 17,2% | 20,1% | 11,0% | 11,9% | 9,1% | 4,1% | 3,9% |
| 2017 | 21,9% | 15,5% | 25,7% | 8,4% | 9,8% | 10,2% | 3,9% | 4,6% |

Рис. 4.2. Потребительские предпочтения на рынке анти тромбоцитарных препаратов выраженные в натуральном выражении, %

Таким образом, потребительские предпочтения на рынке антитромбоцитарных препаратов склоняются в пользу дженерических препаратов в силу их ценовой доступности. По состоянию на 2017 год, 76% населения принимают дженерики клопидогреля, отдавая предпочтения препарату Зилт® и небрендированному клопидогрелю. Среди оригинальных препаратов лидерами потребления являются Плавикс® и Коплавикс®: 14% населения принимают именно эти препараты. Препарат Брилинта® (тикагрелор), несмотря на позиции в рекомендациях как препарата выбора у пациентов, перенесших ОКС, принимают 10% населения.

4.2. Оценка потребности и потребления антитромбоцитарных препаратов у пациентов, перенесших ОКС

4.2.1. Изучение потребности в антитромбоцитарных препаратах пациентов, перенесших ОКС

В ходе литературного поиска нам не удалось обнаружить точных данных о количестве случаев ОКС в России. Поэтому число пациентов, перенесших ОКС в 2014, 2015, 2016 гг., мы вывели расчетным путем на основании статистических данных сборника «Здравоохранение в России». Так как издание выходит один раз в два года, то данные за 2017 год появятся в 2019 году.

В 2013 году Президент Российского кардиологического общества Евгений Владимирович Шляхто привел следующую статистику, что из общего числа случаев ОКС: 36,4% приходится на инфаркт миокарда, а 63,6% на нестабильную стенокардию. Для того чтобы рассчитать абсолютные значения количества пациентов, перенесших ОКС, мы воспользовались данными о заболеваемости острым инфарктом миокарда, которые приводит Федеральная служба государственной статистики за период 2014 – 2016 гг., опубликованные в статистическом сборнике «Здравоохранение в России».

Таким образом, соотнеся абсолютные значения регистрации новых случаев инфаркта миокарда со статистической частотой встречаемости инфаркта миокарда в группе пациентов, перенесших ОКС, нам удалось рассчитать общее число случаев ОКС в год (таблица 4.3.).

Таблица 4.3.

Количество пациентов с ОКС в год

| Заболеваемость | % пациентов [63] | 2014, тыс. человек | 2015, тыс. человек | 2016, тыс. человек |
|-----------------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| острый инфаркт миокарда | 36,4% | 152,5 [19] | 159,7 [19] | 159 [19] |
| нестабильная стенокардия | 63,6% | 266,4 | 279 | 277,8 |
| Всего | 100,0% | 418,9 | 438,7 | 436,8 |

Используя расчетные данные о числе пациентов, перенесших ОКС, мы оценили потребность в антитромбоцитарных препаратах, учитывая следующие входные условия:

- согласно современным рекомендациям длительность приема антиагрегантной терапии после перенесенного ОКС составляет 12 месяцев;
- нагрузочная доза тикагрелора составляет 2 таблетки (180 мг), поддерживающая доза по 1 таблетке 2 раза в день (180 мг);
- нагрузочная доза клопидогреля в случае отсутствия проведения процедуры ЧКВ составляет 4 таблетки (300 мг), поддерживающая доза по 1 таблетке 1 раз в день (75 мг);
- нагрузочная доза клопидогреля в случае проведения процедуры ЧКВ составляет 8 таблеток (600 мг), поддерживающая доза по 1 таблетке 1 раз в день (75 мг).

В связи с отсутствием данных о количестве проведенных ЧКВ у пациентов, перенесших различные клинические варианты ОКС, мы приняли допущение в отношении нагрузочной дозы клопидогреля и считали её равной 300 мг (4 таблетки) у всех пациентов с ОКС, не разделяя на тактики лечения.

Оценка потребности в антитромбоцитарных препаратах пациентов, перенесших ОКС, приведена в таблице 4.4.

Таблица 4.4.

Оценка потребности в антитромбоцитарных препаратах пациентов, перенесших ОКС

| ОКС | Число пациентов, тыс человек | | | Потребность на 1 пациента / год, таб | | Потребность клопидогреля, тыс таб | | | Потребность тикагрелора, тыс таб | | |
|--------------------------|------------------------------|-------|-------|--------------------------------------|------------|-----------------------------------|---------|---------|----------------------------------|---------|---------|
| | 2014 | 2015 | 2016 | клопидогрел | тикагрелор | 2014 | 2015 | 2016 | 2014 | 2015 | 2016 |
| Инфаркт миокарда | 152,5 | 159,7 | 159 | 368 | 730 | 56 120 | 58 770 | 58 512 | 111 325 | 116 581 | 116 070 |
| Нестабильная стенокардия | 266,4 | 279 | 277,8 | 368 | 730 | 98 035 | 102 672 | 102 230 | 194 472 | 203 670 | 202 794 |
| Всего | 418,9 | 438,7 | 436,8 | 368 | 730 | 154 155 | 161 442 | 160 742 | 305 797 | 320 251 | 318 864 |

Таким образом, по состоянию на 2016 год, для обеспечения всех пациентов с ОКС антитромбоцитарными препаратами необходимо 160 742 тысяч таблеток клопидогреля (1 607 420 упаковок №100), или 318 864 тысяч таблеток тикагрелора (1 898 000 упаковок №168).

4.2.2. Оценка потребления антитромбоцитарных препаратов

Используя данные отчётов IMS о потреблении антитромбоцитарных препаратов за период с 2014 г. по 2016 гг., а также тот факт, что клопидогрел принимают по 1 таблетке в день, а тикагрелор по 2 таблетки в день, мы

рассчитали общее возможное количество пациентов, принимающих антиагреганты в России за указанный период (таблица 4.5.).

Таблица 4.5.

**Объем потребления антитромбоцитарных препаратов в России
за 2014-2016 гг.**

| № | Торговое название | Количество таблеток (тыс.) | | | Количество пациентов, принимающих препарат ежегодно (тыс. человек) | | |
|--------------|-------------------|----------------------------|----------------|----------------|--|------------|------------|
| | | 2014 | 2015 | 2016 | 2014 | 2015 | 2016 |
| 1 | Зилт® | 31 024 | 34 916 | 36 630 | 85,0 | 95,7 | 100,4 |
| 2 | Плагрил® | 19 768 | 24 948 | 27 646 | 54,2 | 68,4 | 75,7 |
| 3 | Клопидогрел | 13 524 | 22 288 | 32 283 | 37,1 | 61,1 | 88,4 |
| 4 | Лопирел® | 17 892 | 19 152 | 17 707 | 49,0 | 52,5 | 48,5 |
| 5 | Плавикс® | 17 780 | 15 876 | 19 194 | 48,7 | 43,5 | 52,6 |
| 6 | Брилинта® | 5 376 | 9 996 | 14 638 | 7,4 | 13,7 | 20,0 |
| 7 | Коплавикс® | 4 844 | 4 732 | 6 513 | 13,3 | 13,0 | 17,8 |
| 8 | Другие | 5 348 | 6 076 | 6 198 | 14,7 | 16,6 | 17,0 |
| 9 | Всего клопидогрел | 110 180 | 127 988 | 146 171 | 302 | 351 | 400 |
| 10 | Всего тикагрелор | 5 376 | 9 996 | 14 638 | 7 | 14 | 20 |
| Итого | | 115 556 | 137 984 | 160 809 | 309 | 364 | 420 |

На основании анализа объема потребления антитромбоцитарных препаратов в России можно сделать вывод, что число пациентов, принимающих данную группу лекарственных средств, с каждым годом увеличивается.

Реальное количество больных может отличаться от рассчитанного нами, так как пациенты могут принимать препараты не постоянно, бросать и возобновлять лечение.

Важно учитывать, что к группе пациентов, принимающих антитромбоцитарные препараты, относятся не только пациенты после

перенесенного ОКС. Так, согласно инструкции по медицинскому применению клопидогрела, его можно применять при ишемическом инсульте, диагностированной окклюзионной болезни периферических артерий, фибрилляции предсердий, при невозможности назначения не прямых антикоагулянтов.

Для нас важно оценить удовлетворение потребности в антитромбоцитарных препаратах именно пациентов, перенесших ОКС. Поэтому, в связи с тем, что:

- клопидогрел имеет показания и назначается не только пациентам после ОКС;
- при нестабильной стенокардии не всегда назначают ДАТ;
- не все пациенты принимают ДАТ 12 месяцев при ОКС.

Наиболее точным будет выглядеть расчет удовлетворенности потребности пациентов с инфарктом миокарда современным антитромботическим препаратом – тикагрелор (Брилинта[®]), так как согласно ранее проведенному фармакоэпидемиологическому исследованию Пчелинцева М.В. и Белоусова Д.Ю., при инфаркте миокарда стараются назначать в первую очередь оригинальные препараты, а тикагрелор согласно современным рекомендациям имеет преимущество перед клопидогрелем. Кроме того, у тикагрелора, в отличие от клопидогреля, одно показание – ОКС, который включает в себя инфаркт миокарда в том числе.

Результаты определения удовлетворенности потребности пациентов с инфарктом миокарда в тикагрелоре представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.6.

Доля пациентов с инфарктом миокарда, использующих тикагрелор за период 2014-2016 гг.

| Показатель | 2014 | 2015 | 2016 |
|--|-------|-------|-------|
| Количество пациентов, принимающих тикагрелор ежегодно, тысяч человек | 7,4 | 13,7 | 20,0 |
| Заболеваемость острым инфарктом миокарда, тысяч человек [19] | 152,5 | 159,7 | 159 |
| Доля пациентов, принимающих тикагрелор | 4,8% | 8,6% | 12,6% |

Подводя итог анализу потребления антитромбоцитарных препаратов в России можно сделать вывод, что реальная клиническая практика идет в разрез с рекомендациями, и применение современного антиагреганта тикагрелора ограничивается 5-13% от всей популяции больных с инфарктом миокарда, тогда как рекомендации отдают предпочтение в назначении именно этому ЛС. Кроме того, учитывая данные регистра РЕКОРД-3, согласно которому, в 2015 году с рекомендацией тикагрелора из стационаров выписывалось до 14% больных, а согласно нашим расчетам продолжили прием тикагрелора только 8,6% больных с инфарктом миокарда, следует предположение, что на амбулаторном этапе эти пациенты переводятся на клопидогрел или прекращают прием ДАТ, а значит встает проблема преемственности и комплаентности терапии антитромбоцитарными препаратами пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

4.3. Особенности в структуре потребления антитромбоцитарных препаратов в государственном сегменте

Как уже было сказано ранее, финансирование государственного сектора на покупку антитромботических препаратов значительно возросло в 2015 году, связано это со стремлением Минздрава изменить ситуацию с высокой смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний в России.

Для анализа государственных закупок нами была составлена база данных, содержащая сведения по реализованным лекарственным препаратам в государственном сегменте (Приложение 2, 3).

База данных была сформирована путем переноса информации из состоявшихся аукционов по препаратам клопидогрел и тикагрелор, размещенных на площадках электронных торгов за период 2014 – 2017 гг.

Анализ государственных закупок мы проводили по двум основным составляющим:

- льготное лекарственное обеспечение;
- госпитальный сегмент.

На рисунках 4.3. и 4.4. представлена динамика изменений в структуре государственного сегмента потребления антитромбоцитарных препаратов.

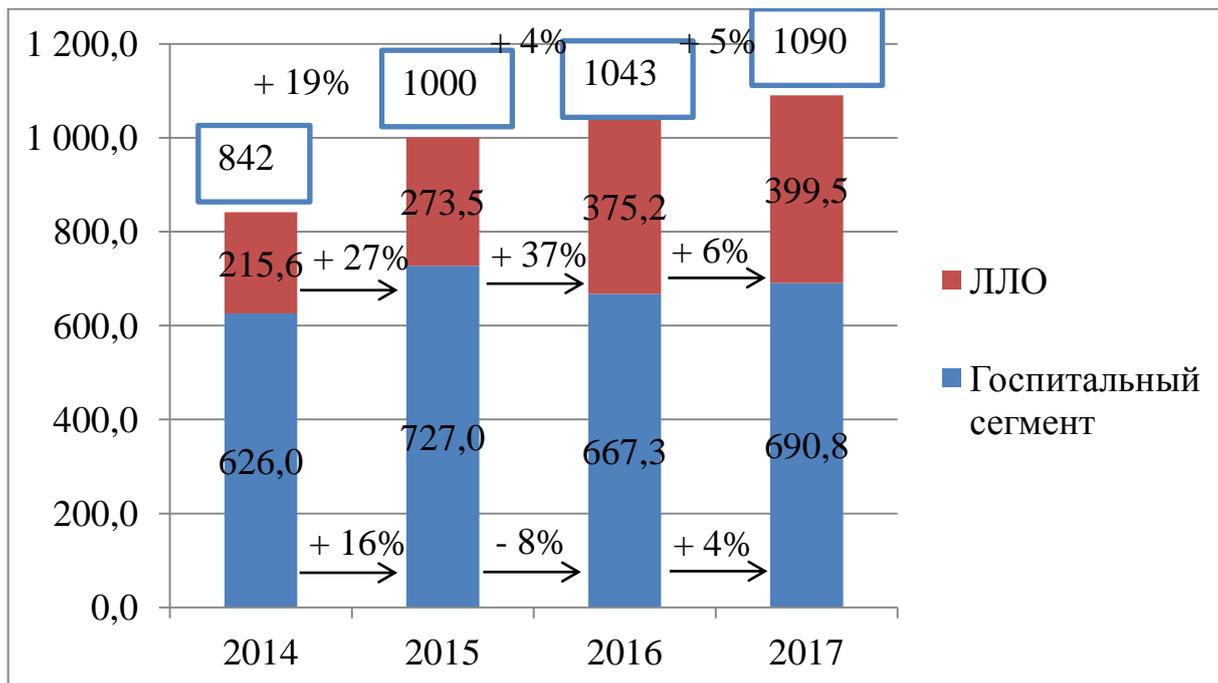


Рис. 4.3. Структура государственного сектора рынка антитромбоцитарных препаратов, млн руб

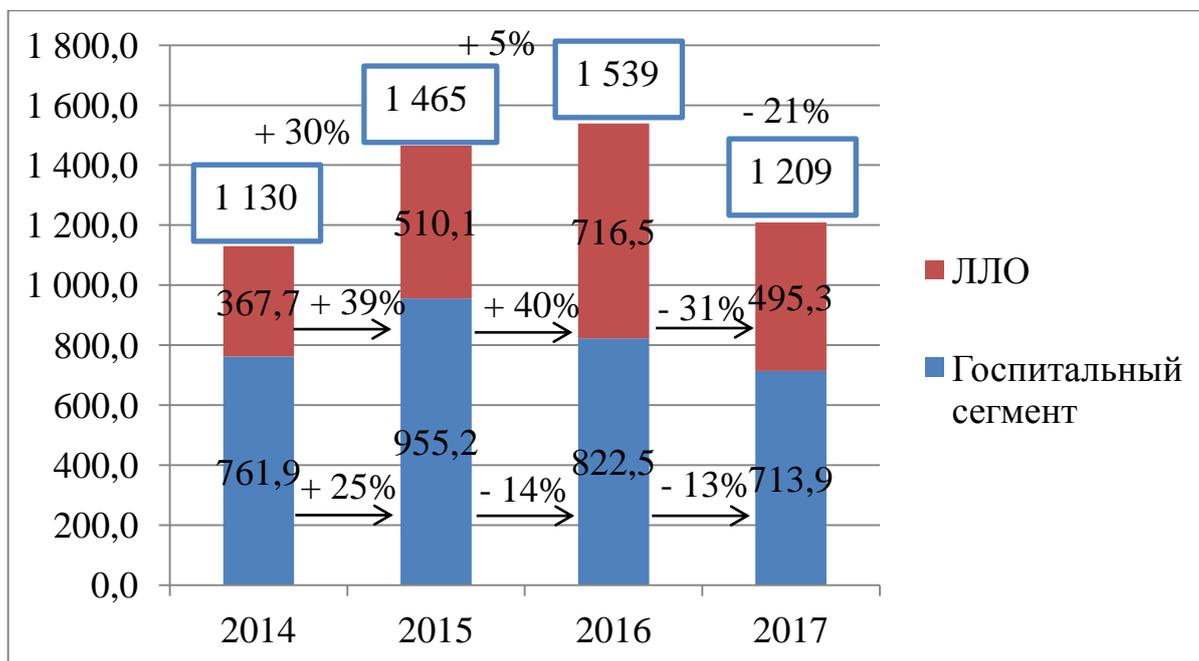


Рис. 4.4. Структура государственного сектора рынка антитромбоцитарных препаратов, тыс уп №30

Мы видим, что потребление антитромбоцитарных препаратов в государственном сегменте в 2015 году увеличилось на 19% в стоимостном

выражении и на 30% в натуральном. Этот рост связан с увеличением реализации антитромбоцитарных препаратов через канал ЛЛЮ, а также с увеличением доли дорогостоящих препаратов в ЛЛЮ. В 2016 году объем государственного сектора сохранился на уровне 2015 года, при этом ЛЛЮ возросло на 37% и 40% в стоимостном и натуральном выражении, соответственно. В 2017 году государственный сектор остался на уровне 2016 года в стоимостном выражении, однако резко сократилось потребление антитромбоцитарных препаратов в натуральном выражении. Явных причин для этого не прослеживается, возможно, это связано с неравномерностью государственных закупок.

Интерес представляет анализ госпитального сегмента и льготного лекарственного обеспечения по торговым наименованиям. Известно, что в процессе электронных торгов выигрывает наименьший по стоимости бренд лекарственного средства. Тем не менее, можно проследить динамику изменений в закупках на государственном сегменте оригинальных и дженерических антитромбоцитарных препаратов. Данный анализ представлен в натуральном и стоимостном выражении в таблицах 4.7. и 4.8. Структура потребления каждого канала государственного сегмента изображена на рисунках 4.5., 4.6. в стоимостном выражении и на рисунках 4.7., 4.8. в натуральном выражении.

Таблица 4.7.

Характеристика объёма потребления антитромбоцитарных препаратов в сегменте государственных закупок 2014 - 2017 гг., млн руб.

| Наименование | Госпитальный сегмент | | | | ЛЛЮ | | | |
|--------------|----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
| Клопидогрел | 307,2 | 318,0 | 262,3 | 301,9 | 110,8 | 164,2 | 338,4 | 219,1 |
| Коплавикс® | 133,8 | 123,8 | 99,2 | 89,0 | 62,8 | 37,2 | 13,5 | 19,3 |
| Брилинта® | 81,7 | 146,5 | 103,3 | 114,2 | 22,7 | 41,9 | 19,4 | 67,3 |
| Плавикс® | 69,1 | 84,4 | 107,1 | 136,0 | 10,0 | 13,9 | 1,3 | 36,7 |
| Зилт® | 18,0 | 26,8 | 31,4 | 37,2 | 5,6 | 3,7 | 0,6 | 56,9 |
| БДК | 16,2 | 27,5 | 64,1 | 12,6 | 3,8 | 12,6 | 2,0 | 0,2 |
| Итого | 626,0 | 727,0 | 667,3 | 690,8 | 215,6 | 273,5 | 375,2 | 399,5 |

БДК – брендированный дженерический клопидогрел

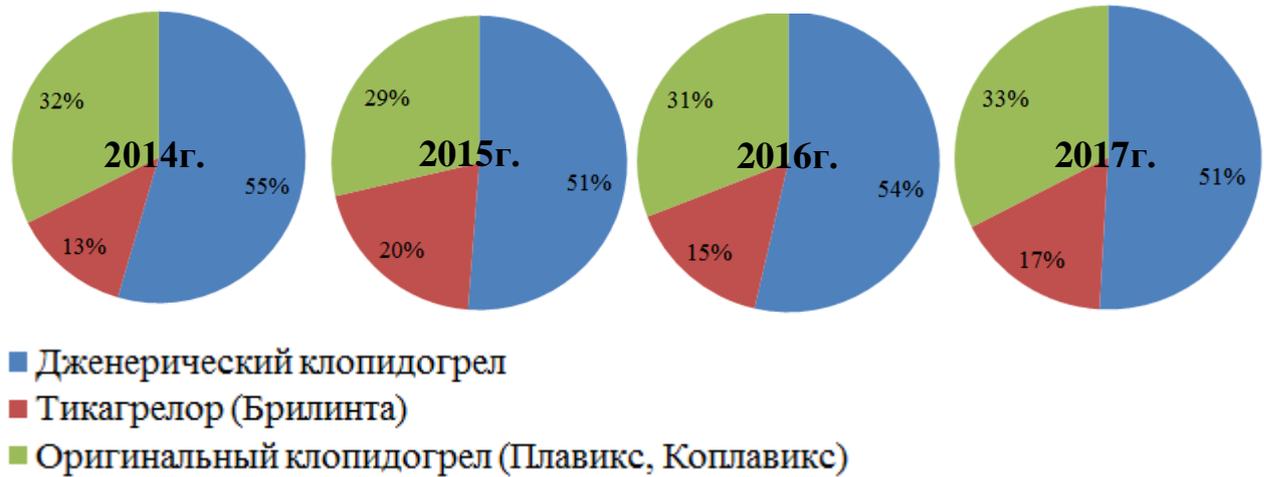


Рис. 4.5. Анализ структуры потребления антитромбоцитарных препаратов в лечебно-профилактических учреждениях, млн руб, %

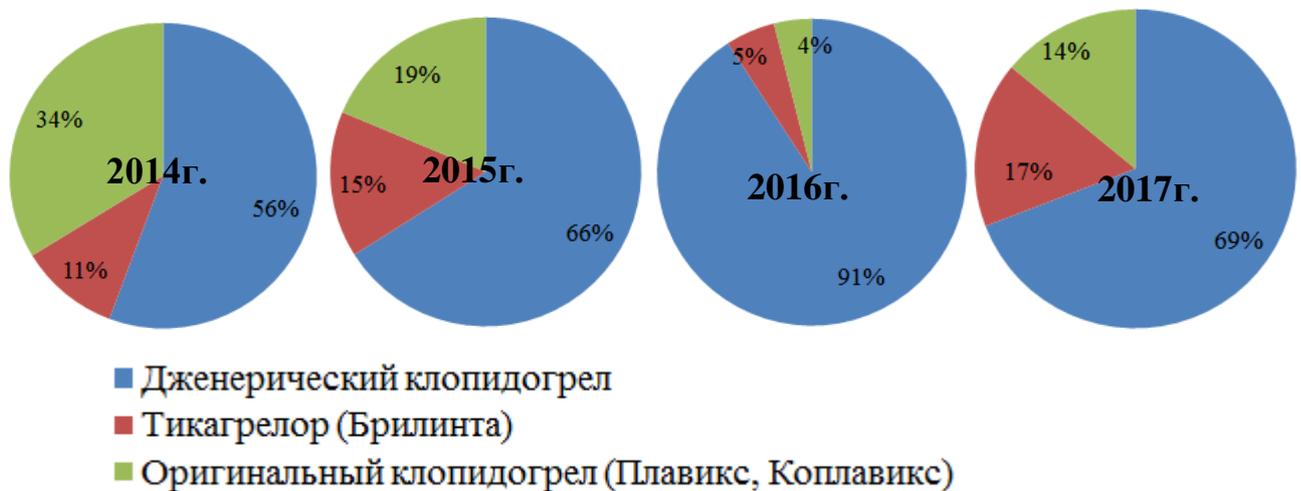


Рис. 4.6. Анализ структуры потребления антитромбоцитарных препаратов в сегменте льготного лекарственного обеспечения, млн руб, %

Таблица 4.8.

Характеристика объёма потребления антитромбоцитарных препаратов в сегменте государственных закупок 2014 - 2017 гг., тыс уп №30

| Наименование | Госпитальный сегмент | | | | ЛЛО | | | |
|--------------|----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
| Клопидогрел | 599,5 | 723,1 | 552,6 | 532,8 | 313,4 | 436,8 | 699,6 | 398,3 |
| Коплавикс® | 48,8 | 54,0 | 45,1 | 45,8 | 23,1 | 13,4 | 4,7 | 9,7 |
| Брилинта® | 21,3 | 33,6 | 22,9 | 29,1 | 6,5 | 9,7 | 4,1 | 18,2 |
| Плавикс® | 22,6 | 26,7 | 31,1 | 47,1 | 4,2 | 5,0 | 0,5 | 14,0 |

Продолжение таблицы 4.8.

| Наименование | Госпитальный сегмент | | | | ЛЛО | | | |
|--------------|----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
| Зилт® | 17,9 | 24,7 | 32,2 | 34,8 | 5,1 | 3,6 | 0,5 | 54,8 |
| БДК | 51,7 | 93,3 | 138,6 | 24,3 | 15,5 | 41,5 | 7,1 | 0,3 |
| Итого | 761,9 | 955,2 | 822,5 | 713,9 | 367,7 | 510,1 | 716,5 | 495,3 |

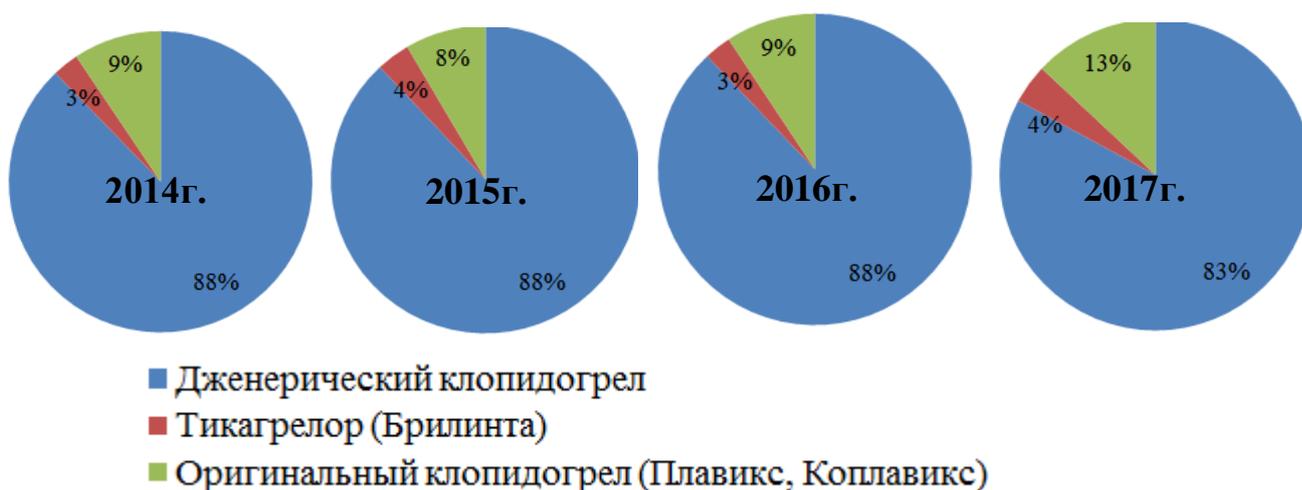


Рис. 4.7. Анализ структуры потребления антитромбоцитарных препаратов в лечебно-профилактических учреждениях, тыс уп №30, %

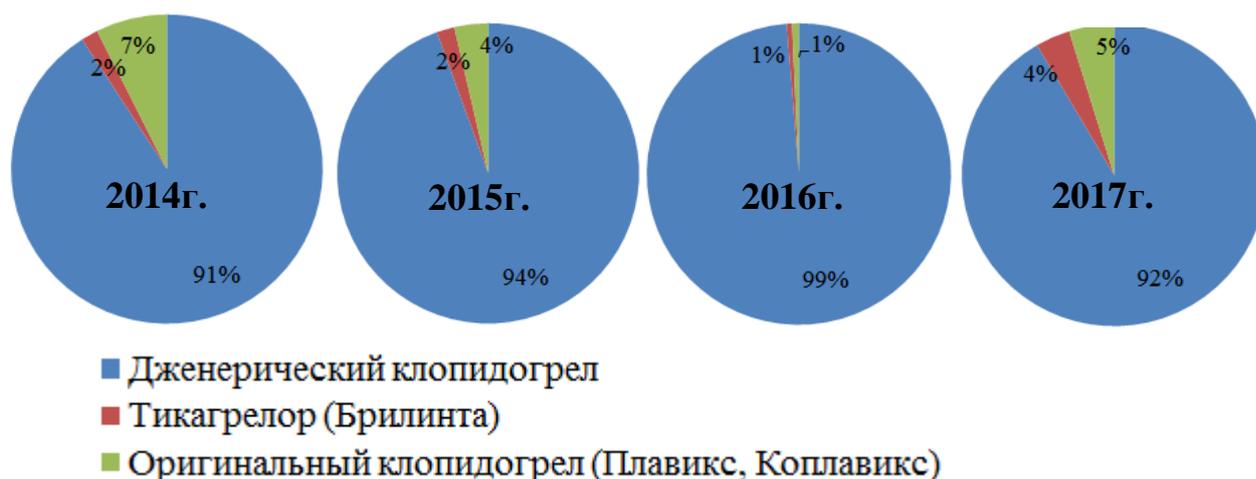


Рис. 4.8. Анализ структуры потребления антитромбоцитарных препаратов в сегменте льготного лекарственного обеспечения, уп.

Сравнивая между собой динамику изменений в потреблении в этих двух каналах государственного сегмента можно сделать вывод, что 45% - 49% бюджета

закупок лечебно-профилактических учреждений приходится на оригинальные препараты (клопидогрел и тикагрелор), с тенденцией вытеснения клопидогреля тикагрелором. При этом в натуральном выражении это составляет 12% (2014-2016 гг.). Но в 2017 году возросло потребление оригинального клопидогреля до 13%, что обеспечило рост суммарной доли потребления оригинальных антитромботических препаратов до 17%. В сегменте ЛЛО лидирует потребление дженерического клопидогреля как в стоимостном, так и натуральном выражении. Тем не менее, доля оригинальных антитромбоцитарных препаратов в сегменте ЛЛО имеет тенденцию к увеличению.

Таким образом, потребление антиагрегантов в секторе госзакупок в стоимостном выражении представлено на 59% дженериками клопидогреля, а в натуральном выражении объёмы потребления дженериков находятся в диапазоне 90% и выше. В 2015 году снизилось потребление оригинальных препаратов в натуральном выражении от всех антитромбоцитарных препаратов, без изменения объёма финансирования на эту статью госзакупок. При этом весь дополнительный бюджет 2015 года был вложен на приобретение дженериков клопидогреля с целью обеспечения большего количества пациентов льготными лекарственными препаратами.

Для оценки рационального использования денежных средств в сегменте государственных закупок антитромбоцитарных препаратов нами проведен ABC-анализ по следующим направлениям:

- затраты на различные антитромбоцитарные препараты;
- наиболее назначаемые препараты из этой группы.

Результаты ABC – анализа представлены в таблицах 4.9. и 4.10.

Таблица 4.9.

АВС – анализ по затратам на приобретение антитромбоцитарных препаратов в сегменте государственных закупок 2014 -2015 гг., руб.

| Сегмент госзакупок | Год | А | В | С |
|----------------------|------|--|----------------------------------|------------------------|
| Госпитальный сегмент | 2014 | Клопидогрел (49%), Коплавикс (21%), Брилинта (13%) | Плавикс (11%) | Зилт (3%), БДК (3%) |
| | 2015 | Клопидогрел (44%), Брилинта (20%), Коплавикс (17%) | Плавикс (12%) | Зилт (4%), БДК (4%) |
| | 2016 | Клопидогрел (39%), Плавикс (16%), Брилинта (15,5%), Коплавикс (15%) | БДК (10%) | Зилт (5%) |
| | 2017 | Клопидогрел (44%), Плавикс (20%), Брилинта (17%) | Коплавикс (13%) | Зилт (5%), БДК (2%) |
| ЛЛО | 2014 | Клопидогрел (51%), Коплавикс (29%) | Брилинта (11%), Плавикс (5%) | Зилт (3%), БДК (2%) |
| | 2015 | Клопидогрел (60%), Брилинта (15%) | Коплавикс (14%), Плавикс (5%) | БДК (5%), Зилт (1%) |
| | 2016 | Клопидогрел (90%) | Брилинта (5%), Коплавикс (4%) | БДК (1%) |
| | 2017 | Клопидогрел (55%), Брилинта (17%), Зилт (14%) | Плавикс (9%) | Коплавикс (5%) |

Таблица 4.10.

**АВС – анализ по назначениям антитромбоцитарных препаратов в
сегменте государственных закупок 2014 -2015 гг., уп.**

| Сегмент госзакупок | Год | А | В | С |
|----------------------|------|------------------------------------|---|---|
| Госпитальный сегмент | 2014 | Клопидогрел (79%), БДК (6%) | Коплавикс (7%), Брилинта (3%), Плавикс (3%) | Зилт (2%) |
| | 2015 | Клопидогрел (76%), БДК (10%) | Коплавикс (6%), Брилинта (4%), Плавикс (3%) | Зилт (3%) |
| | 2016 | Клопидогрел (67%), БДК (17%) | Коплавикс (5%), Плавикс (4%), Брилинта (3%) | Зилт (4%) |
| | 2017 | Клопидогрел (75%), Плавикс (7%) | Коплавикс (6%), Зилт (5%), Брилинта (4%) | БДК (3%) |
| ЛЛО | 2014 | Клопидогрел (85%) | Коплавикс (6%), БДК (4%) | Брилинта (2%), Плавикс (1%), Зилт (1%) |
| | 2015 | Клопидогрел (86%) | БДК (8%), Коплавикс (3%) | Брилинта (2%), Плавикс (1%), Зилт (1%) |
| | 2016 | Клопидогрел (98%) | - | Коплавикс (1%), Брилинта (1%), БДК (1%) |
| | 2017 | Клопидогрел (80%) | Зилт (11%), Брилинта (4%) | Плавикс (3%), Коплавикс (2%) |

Исходя из проведенного АВС – анализа можно сделать вывод, что большая часть денежных средств идёт на закупку небрендируемого дженерического

клопидогреля как на уровне стационаров, так и на уровне ЛЛЮ, это отражается и на назначениях – более 80% (группа А) в назначениях занимает именно небрендовые формы дженерического клопидогреля. Однако, врачи стационаров отдают предпочтения оригинальным препаратам (Плавикс, Коплавикс, Брилинта), эти препараты входят в группу А по затратам денежных средств на их приобретение стационарами и группу В по назначениям пациентам, тогда как в льготе большинство из них вошли в группу В по затратам и группу С по назначениям врачами. Поэтому пациенты, получившие назначение в стационаре оригинальных антитромбоцитарных препаратов, в большинстве случаев вынуждены приобретать их самостоятельно, либо переходить на дженерики клопидогреля, которые они могут получить в рамках ЛЛЮ.

4.4. Оценка потребления антитромбоцитарных препаратов на госпитальном этапе у пациентов, перенесших ОКС, на основе АТС/DDD-методологии

В соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы от 2013 года, а также с Рекомендациями по ведению больных ОКС без подъема сегмента ST Европейского общества кардиологов от 2015 года, предпочтительным является назначение тикагрелора вместо клопидогреля больным с острым коронарным синдромом с продолжением ДАТ в течение 12 месяцев. Для изучения, соблюдаются ли данные рекомендации при выборе антиагреганта на госпитальном этапе больным с ОКС, нами был определен показатель потребления NDDD/ 100 койко-дней, который дает представление о доле пациентов, принимающих тикагрелор.

Для его расчета нам необходимо знать число DDD каждого антиагреганта в год, а также общее число койко-дней больных с ОКС в год.

Для определения первого показателя (NDDD) мы воспользовались аукционной документацией о потреблении каждого вида антиагреганта на

госпитальном этапе. Зная число упаковок, форму выпуска, мы рассчитали NDDD для каждого антиагреганта (Приложение 4).

Для определения второго показателя (таблица 4.11) использовали данные статистического сборника «Здравоохранение в России» за 2017 г. о среднем числе койко-дней на одного пациента, а также численность больных с ОКС, рассчитанной нами в подразделе 4.2.1. Главы 4 данной работы.

Таблица 4.11.

Определение числа койко-дней в год, приходящегося на больных с ОКС

| Год | Среднее число дней пребывания пациента на койке [19] | Численность больных с ОКС, тыс. чел. | Суммарное число койко-дней в год, приходящееся на больных с ОКС |
|------|--|--------------------------------------|---|
| 2014 | 11,8 | 418,9 | 4 943 020 |
| 2015 | 11,5 | 438,7 | 5 045 050 |
| 2016 | 11,1 | 436,8 | 4 848 480 |

Таблица 4.12.

Объем потребления антитромбоцитарных препаратов у больных с ОКС на госпитальном этапе, 2014 - 2016 гг.

| № | Торговое название | МНН | АТС код | DDD | Ед. измерения | Год | NDDD | NDDD / 100 койко-дней |
|---|-------------------|------------|---------|-----|---------------|------|-----------|-----------------------|
| 1 | Брилинта® | Тикагрелор | B01AC24 | 180 | мг | 2014 | 639 380 | 12,9 |
| | | | | | | 2015 | 1 007 227 | 20,0 |
| | | | | | | 2016 | 686 280 | 14,2 |

Продолжение таблицы 4.12.

| № | Торговое название | МНН | АТС код | DDD | Ед. измерения | Год | NDDD | NDDD / 100 койко-дней |
|---|-------------------|-------------|---------|-----|---------------|------|------------|-----------------------|
| 2 | Плавикс® | Клопидогрел | B01AC04 | 75 | мг | 2014 | 678 053 | 13,7 |
| | | | | | | 2015 | 799 650 | 15,9 |
| | | | | | | 2016 | 934 384 | 19,3 |
| 3 | Коплавикс® | Клопидогрел | B01AC04 | 75 | мг | 2014 | 1 464 684 | 29,6 |
| | | | | | | 2015 | 1 620 532 | 32,1 |
| | | | | | | 2016 | 1 352 692 | 27,9 |
| 4 | Зилт® | Клопидогрел | B01AC04 | 75 | мг | 2014 | 537 985 | 10,9 |
| | | | | | | 2015 | 740 003 | 14,7 |
| | | | | | | 2016 | 964 650 | 19,9 |
| 5 | Клопидогрел | Клопидогрел | B01AC04 | 75 | мг | 2014 | 17 983 969 | 363,8 |
| | | | | | | 2015 | 21 691 603 | 430,0 |
| | | | | | | 2016 | 16 579 481 | 342,0 |
| 6 | БДК | Клопидогрел | B01AC04 | 75 | мг | 2014 | 1 551 662 | 31,4 |
| | | | | | | 2015 | 2 798 028 | 55,5 |
| | | | | | | 2016 | 4 158 822 | 85,8 |

При анализе показателя потребления (таблица 4.12) различных антиагрегантов для стационарных пациентов с ОКС (NDDD/ 100 койко-дней), было установлено, что, не смотря на увеличение потребление тикагрелора с 2014 г. по 2016 г. с 12,9 до 16 DDD/ 100 койко-дней (среднее значение за 2015 - 2016 гг.), это значение всё ещё остается достаточно низким и не соответствует основным положениям рекомендаций по антитромботической терапии пациентов с ОКС. Мы рассчитали средний показатель NDDD/ 100 койко-дней для тикагрелора за 2015 - 2016 гг. из-за неравномерности закупок препарата в

стационары, так, препарат, закупленный в конце 2015 года, использовался в течение 2016 года.

Показатели потребления оригинального клопидогреля (Плавикс®) резко возросли с 13,7 до 19,3 DDD/ 100 койко-дней (с 2014 по 2016 гг. соответственно), при этом потребление его комбинированной с АСК формы (Коплавикс®) стабильно 30 DDD/ 100 койко-дней (среднее значение с 2015 по 2016 гг.).

Оценить потребление дженериков клопидогреля у пациентов с ОКС путем расчета NDDD/ 100 койко-дней не представляется возможным, так как данный показатель у небрендируемого клопидогреля превышает 100% в 3,8 раз, что говорит о том, что клопидогрел на стационарном этапе назначается не только больным с ОКС, но и после перенесенных коронарных событий до 1 года для профилактики повторных тромбоэмболических осложнений, после ишемического инсульта, у пациентов с фибрилляцией предсердий и с окклюзионной болезнью периферических артерий.

Таким образом, потребление современных антитромбоцитарных препаратов у пациентов с ОКС на госпитальном этапе идет в разрез с современными рекомендациями, только 12,9% в 2014 году и 16% (среднее значение) в 2015 - 2016 гг. принимали тикагрелор, остальные пациенты получали назначение клопидогреля.

4.5. Исследование предпочтений врачей стационаров в выборе антитромбоцитарных препаратов у пациентов с ОКС

Для изучения причин несоответствия реальной клинической практики применения современных антиагрегантных препаратов международным рекомендациям нами было проведено анкетирование. В анкетировании приняли участие кардиологи и кардиореаниматологи, работающие в стационарах Москвы и Московской области, включенных в сосудистую сеть, и имеющие постоянную практику назначения дезагрегантов. Анкетирование проводилось с мая по июль 2018 года, в исследовании приняло участие 60 врачей.

В ходе анкетирования было установлено, что в 96,7% назначение ДАТ происходит на догоспитальном этапе врачами бригады скорой медицинской помощи, в 3,3% случае в отделении реанимации, при этом врач кардиореанимации может изменить терапию, назначенную на догоспитальном этапе, если сочтет необходимым.

Ответили: 60 Пропустили: 0

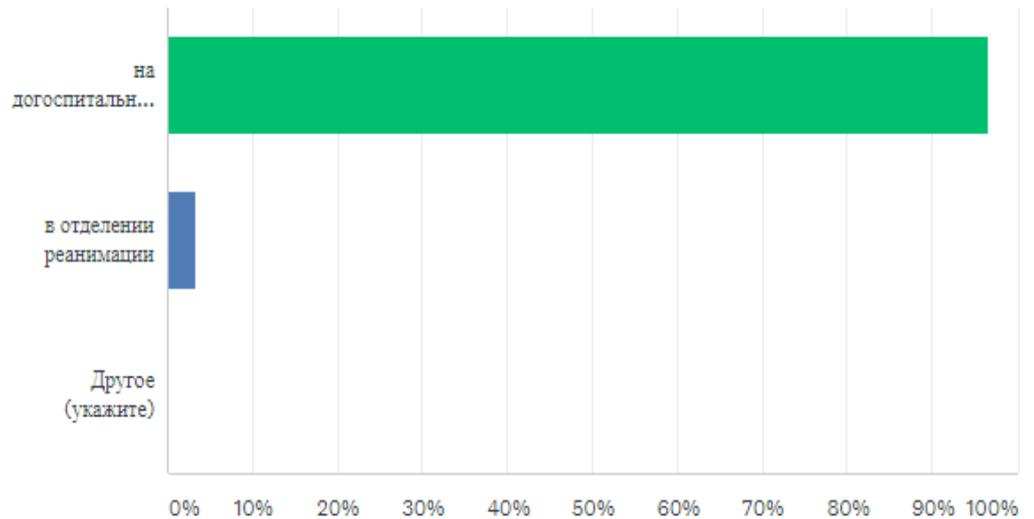


Рис. 4.9. Назначение ДАТ при ОКС, %

В качестве второго дезагреганта в добавлении к АСК в половине случаев врачи выбирают современные дезагреганты: тикагрелор (42,4%) или прасугрел (5,1%), вторая половина врачей предпочитают клопидогрел (45,8%) и продолжение терапии, назначенной на догоспитальном этапе (6,8%), а это чаще всего клопидогрел (врачи указывали это в комментариях к анкете).

Ответили: 59 Пропустили: 1

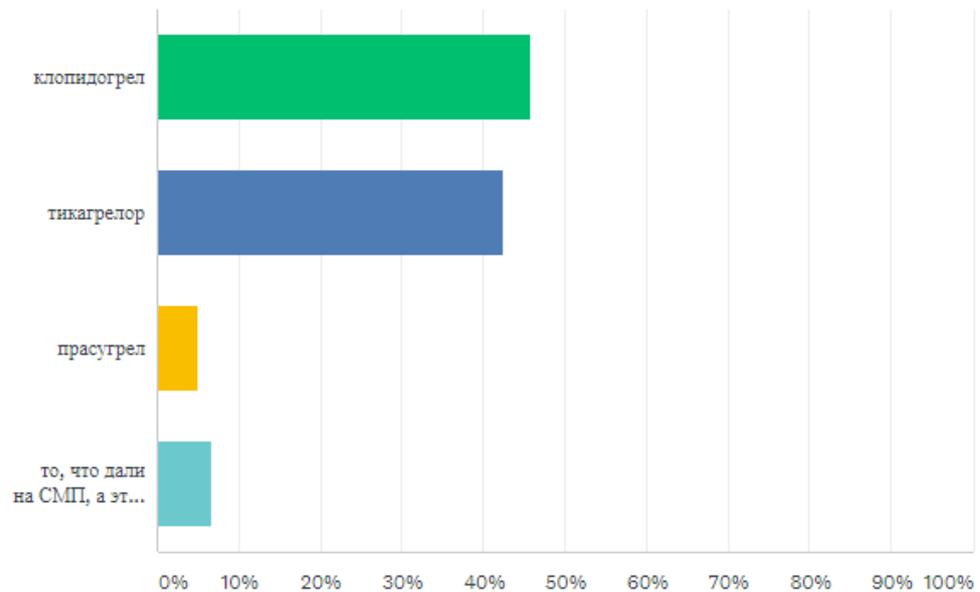


Рис. 4.10. Выбор врачей второго дезагреганта в дополнение к АСК, %

На вопрос на чем основан выбор дезагреганта, врачам предлагалось дать развернутый ответ. При анализе полученных ответов, мы получили, что в 33% случаев выбор дезагреганта основан на данных доказательной медицины, международных рекомендациях и собственном опыте. Вторым по значимости фактором стал анамнез пациента, тяжесть состояния, наличие сопутствующих заболеваний (19%). Важным также остается фактор доступности препарата (19%), в него врачи включают: наличие в стационаре (12%), доступность препарата на амбулаторном этапе (7%): возможность получения препарата по льготе, ценовая доступность при покупке в аптеке, наличие дженериков.

Ответили: 57 Пропустили: 3

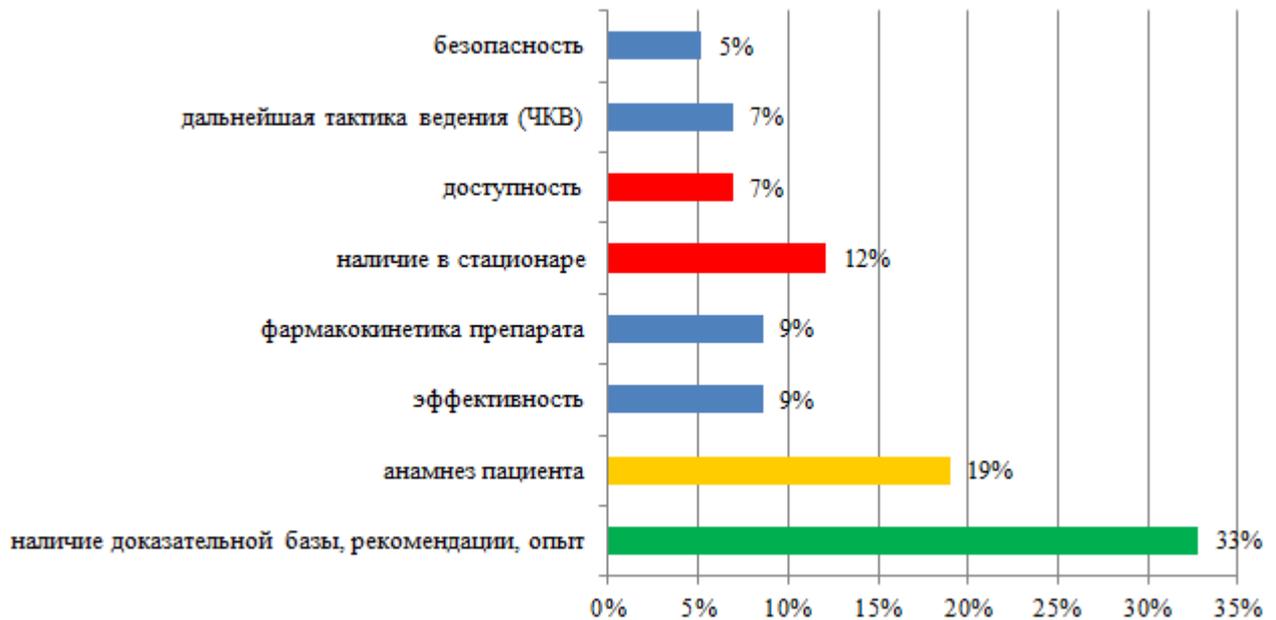


Рис. 4.11. Факторы, на которых основан выбор врачами второго дезагреганта в дополнение к АСК, %

В следующем вопросе мы смоделировали ситуацию, когда к выбору доступны все три антиагреганта, то есть барьер с наличием препарата в стационаре снят. В этом случае большинство врачей (68%) выбрали современные антиагреганты: тикагрелор (51%) и прасугрел (17%), только 32% опрошенных предпочли клопидогрел.

Ответили: 59 Пропустили: 1

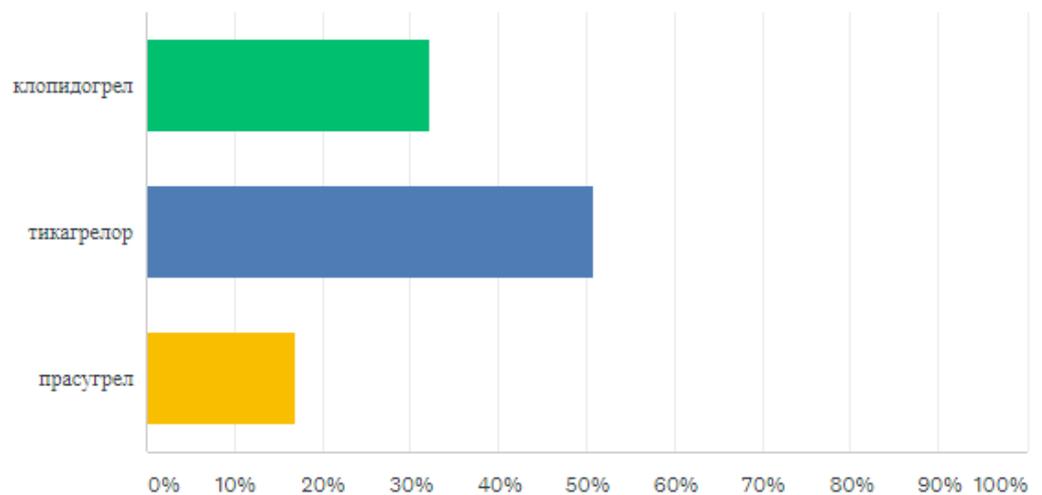


Рис. 4.12. Выбор врачами второго дезагреганта в дополнение к АСК, при наличии всех трёх препаратов в стационаре, %

Эти данные соотносятся со знаниями врачей стационаров современных рекомендаций по антитромботической терапии пациентов с ОКС. В качестве предпочтительного выбора антиагреганта у пациентов с ОКС, при отсутствии противопоказаний, согласно европейским рекомендациям, врачи отмечают: тикагрелор (55,0%), прасугрел (23,3%) и 21,7% опрошенных врачей считают таковым клопидогрел.

Ответили: 60 Пропустили: 0

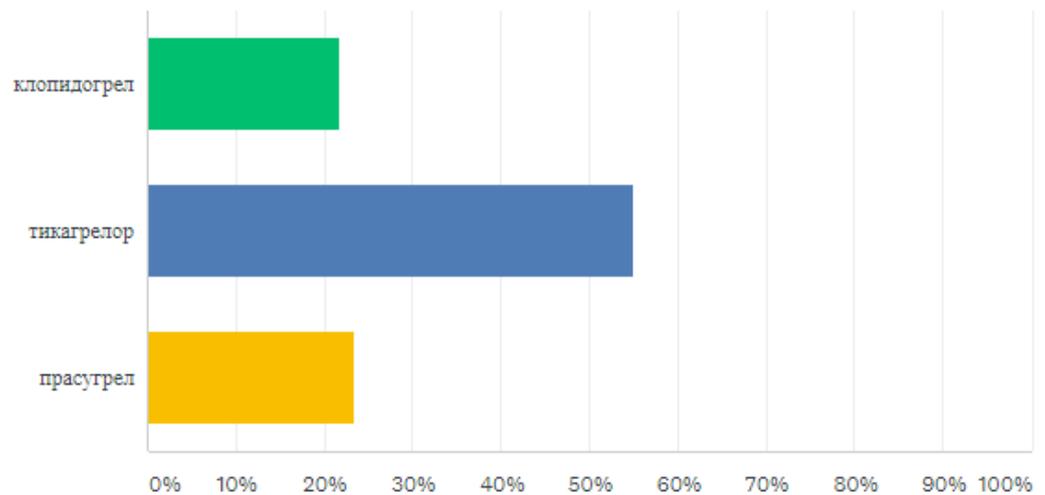
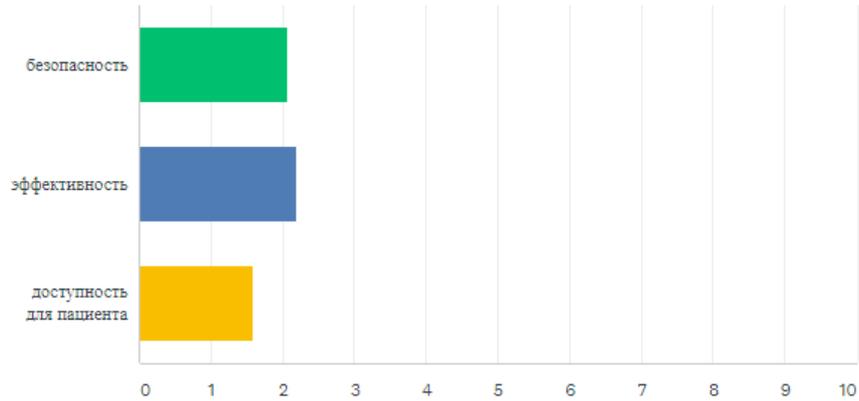


Рис. 4.13. Ответ на вопрос: «Какой из антиагрегантов, согласно европейским рекомендациям, имеет предпочтительный выбор у пациентов с ОКС, при отсутствии противопоказаний?», %

Врачи отметили, что при выборе дезагреганта наиболее важным для них является эффективность, затем безопасность и на последнем месте доступность препарата.

Ответили: 60 Пропустили: 0



| | 1 | 2 | 3 | ВСЕГО | ПОКАЗАТЕЛЬ |
|--------------------------|--------------|--------------|--------------|-------|------------|
| безопасность | 26,00% 13 | 56,00% 28 | 18,00% 9 | 50 | 2,08 |
| эффективность | 42,59% 23 | 33,33% 18 | 24,07% 13 | 54 | 2,19 |
| доступность для пациента | 25,45% 14 | 7,27% 4 | 67,27% 37 | 55 | 1,58 |

Рис. 4.14. Ответ на вопрос: «Проранжируйте что для вас наиболее важно в антиагрегантной терапии»

Для госпитальных врачей наиболее эффективными представляются препараты: тикагрелор (58,3%) и прасугрел (31,7%), а наиболее безопасным (55%) и доступным (83,3%) клопидогрел.

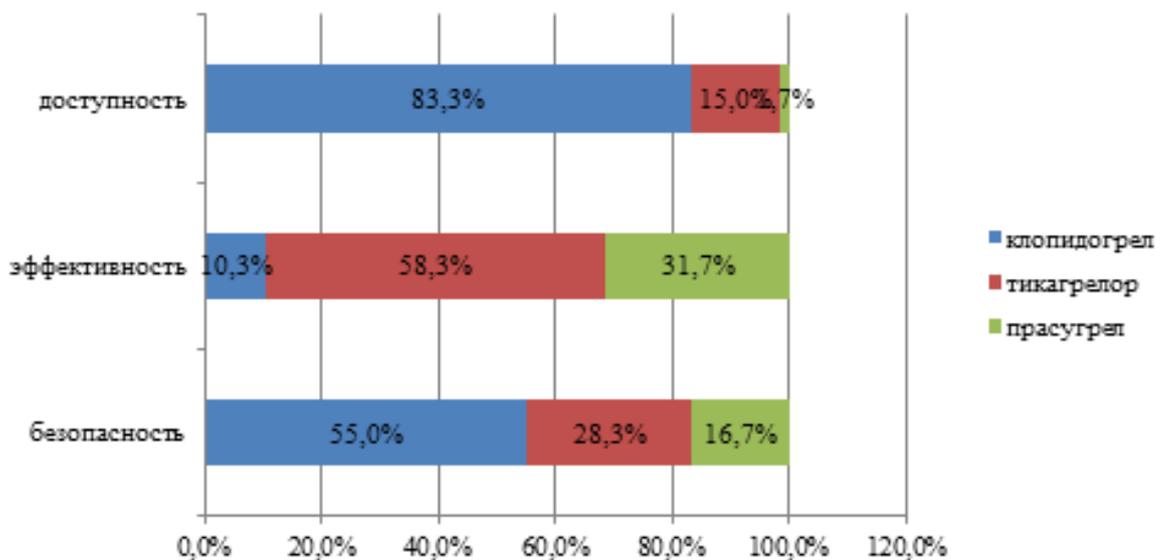


Рис. 4.15. Профили дезагрегантов по критериям «безопасность, эффективность, доступность», %

Завершающим вопросом в анкетировании госпитальных врачей стал вопрос по длительности ДАТ, которую принимают пациенты после ОКС. Ответы врачей подтверждают следование ими в своих назначениях современным рекомендациям по ведению пациентов с ОКС: от 6 до 12 месяцев принимают ДАТ (54,2%), более 12 месяцев (44,1%).

Ответили: 59 Пропустили: 1

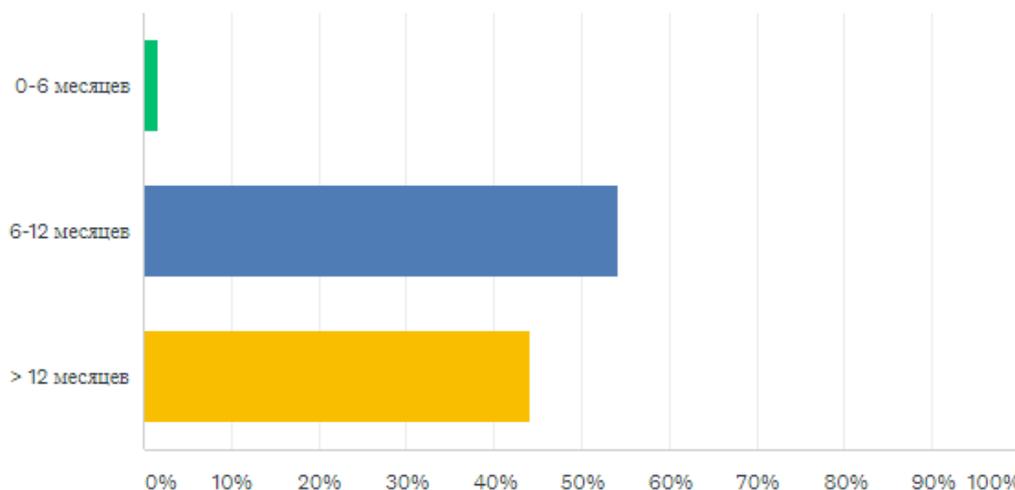


Рис. 4.16. Длительность приёма ДАТ пациентами, перенесшими ОКС, %

Таким образом, выбор современных антитромбоцитарных препаратов ограничивается доступностью их в стационаре (12%) и на амбулаторном этапе (7%). Тем не менее, 21,7% респондентов считают клопидогрел препаратом предпочтительного выбора у пациентов с ОКС согласно современным европейским рекомендациям. Это всё отражается в структуре потребительских предпочтений среди антитромбоцитарных препаратов: 67,8% госпитальных врачей выбирают современные антиагреганты (50,9% выбирают тикагрелор, 16,9% прасугрел), остальные (32,2%) по-прежнему выбирают клопидогрел, даже при отсутствии противопоказаний к назначению современных антиагрегантов и наличию их в стационаре. На основании данных опроса мы можем сделать следующие выводы:

- число назначений тикагрелора с 2014 года возросло, однако требует исследования его реального потребления с помощью методов фармакоэпидемиологии;

- 21,7% врачей стационара не осведомлены с современными европейскими рекомендациями по выбору антитромботической терапии;
- доступность препарата в стационаре и на амбулаторном этапе один из основных сдерживающих факторов к назначению современных антиагрегантных препаратов.

4.6. Задачи фармацевтического работника в обеспечении потребления антитромбоцитарных препаратов

При проведении анкетирования врачей в качестве основного барьера в выборе современных антитромбоцитарных препаратов была выделена их доступность, как на уровне стационара, так и в амбулаторных условиях. Эту задачу необходимо решать фармацевтической службе. Однако, в современном мире задачи фармацевтической службы гораздо шире. Всё чаще встречается в литературе термин фармацевтической опеки - это комплексная программа взаимодействия провизора и врача в течение всего периода лекарственной терапии — начиная от момента отпуска лекарства и до полного окончания его действия. Таким, образом, провизор отвечает не только за обеспечение качественными лекарственными препаратами, но и совместно с врачом должен способствовать снижению уровня заболеваемости среди населения.

В рамках изучаемого нами вопроса по потреблению современных антитромбоцитарных препаратов в России разные задачи будет выполнять фармацевтический работник стационара и розничной аптечной сети.

Фармацевтический работник стационара должен разбираться в особенностях схем лечения пациентов с ОКС в зависимости от тактики лечения (инвазивная / неинвазивная), уметь определять потребность курсового лечения на одного пациента, знать побочные эффекты и способы управления ими, скорость наступления эффекта, возможности введения препарата через зонд и другие

особенности применения антитромбоцитарных препаратов. В данном случае провизор вместе с врачом участвует в создании медикаментозного плана лечения пациента с ОКС, учитывая цели терапии. Для облегчения этой задачи нами разработана памятка для фармацевтического работника стационара по медикаментозному плану лечения пациента с ОКС (Приложение 5).

Важно уже на уровне стационара обеспечить приверженность пациента к ДАТ. В этом могут помочь школы пациентов с ОКС, организованные в кардиологических отделениях стационара. Участие в этих школах наряду с врачом кардиологом необходимо принимать провизору

- информировать о правилах приема и схеме терапии;
- информировать о возможных лекарственных взаимодействиях;
- информировать о возможных побочных эффектах и необходимости консультации с врачом;
- озвучить формы выпуска препаратов, наличие экономически выгодных упаковок, рассчитанных на несколько месяцев терапии, что увеличит комплаенс пациента;
- назвать дженерики, при их наличии;
- вопрос по смене, отмене терапии решается только лечащим врачом.

Фармацевтический работник розничной аптечной сети помимо предоставления пациенту лекарственных препаратов надлежащего качества, в соответствии с Федеральным законом № 389 от 29.12.2015 должен осуществлять профессиональное консультирование пациентов в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препаратов.

Препараты, влияющие на сердечно-сосудистую систему входят в десятку лидеров продаж на российском фармацевтическом рынке, поэтому провизор ежедневно сталкивается с отпуском препаратов из этой группы. Так как антитромбоцитарные препараты относятся к группе рецептурного отпуска, это означает, что рекомендовать их может только врач. Задачами провизора при отпуске данной группы препаратов будет являться:

- обозначить, что препарат относится к группе рецептурного отпуска;

- указать действие препарата;
 - информировать о правилах приема и схеме терапии;
 - информировать о возможных лекарственных взаимодействиях;
 - информировать о возможных побочных эффектах и необходимости консультации с врачом;
- озвучить формы выпуска препаратов, наличие экономически выгодных упаковок, рассчитанных на несколько месяцев терапии, что увеличит комплаенс пациента;
 - назвать дженерики, при их наличии;
 - озвучить условия хранения;
 - вопрос по смене, отмене терапии решается только лечащим врачом.

Такое большое количество задач требует от фармацевтических работников постоянного повышения уровня знаний, участия в образовательных программах, посещения конференций и конгрессов, самообучении.

Для облегчения консультирования пациентов, которым был рекомендован прием ДАТ, нами разработана памятка (Приложение 6). Она поможет провизору розничной аптечной сети оказать профессиональную консультацию пациенту, которому назначен антитромбоцитарный препарат. Нужно, чтобы провизор всегда подчеркивал важность приема препаратов даже при хорошем самочувствии больного, это повысит комплаенс пациента и предотвратит преждевременную самостоятельную отмену препарата.

Кроме рассмотренных задач фармацевтических работников по обеспечению потребления антитромбоцитарных препаратов, важную роль играет изучение рационального назначения антиагрегантов с позиций фармакоэкономики.

В главе 1 были приведены данные фармакоэкономических исследований у пациентов с ОКС на консервативной тактике и ЧКВ, в них было доказано преимущество стратегии тикагрелор+АСК над клопидогрелем+АСК.

В главе 5 будут представлены новые фармакоэкономические данные, не изученные ранее, по применению тикагрелора+АСК у пациентов с ОКС и АКШ.

ГЛАВА 5. ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ ТИКАГРЕЛОРОМ И КЛОПИДОГРЕЛОМ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ, ПЕРЕНЁСШИХ ОПЕРАЦИЮ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

В литературном обзоре приводились данные по фармакоэкономической оценке применения тикагрелора у пациентов с различными клиническими формами ОКС, однако оценивались только две тактики лечения: инвазивная – ЧКВ и консервативная. Нами не было обнаружено данных по фармакоэкономической оценке применения тикагрелора у пациентов с ОКС, которым было выполнено коронарное шунтирование (КШ), именно поэтому это стало целью нашего исследования.

В проведённом нами фармакоэкономическом анализе оценивалось «влияние на бюджет» применения на протяжении 12 месяцев тикагрелора в комбинации с АСК в сравнении с клопидогрелом в комбинации с АСК у пациентов с ОКС, перенёсших операцию АКШ.

В результате литературного поиска было обнаружено прямое сравнительное исследование эффективности и безопасности тикагрелора в комбинации с АСК и клопидогрела в комбинации с АСК при профилактике сердечно-сосудистых событий и смерти у больных с ОКС – РКИ PLATO [136]. Кроме того, был найден анализ подгруппы пациентов, участвовавших в PLATO, перенёсших АКШ [99]. Данные по эффективности и безопасности сравниваемых схем терапии, полученные из работ Wallentin L. et.al. 2009 и Held C. Et.al. 2011, легли в основу настоящего фармакоэкономического анализа (таблица 5.1.).

Таблица 5.1.

**Исходы у пациентов с ОКС, перенёвших АКШ и получающих
комбинированную терапию тикагрелором + АСК или клопидогрелом + АСК
к 12 месяцам**

| События, % | Клопидогрел + АСК | Тикагрелор + АСК | Разница |
|---|----------------------|---------------------|---------|
| Острый инфаркт миокарда | 5,7 | 6,0 | -0,3 |
| Инсульт головного мозга | 2,1 | 2,1 | 0,0 |
| Массивные кровотечения | 57,6 | 59,3 | -1,7 |
| Смерть от сердечно-сосудистых причин | 7,9 | 4,1 | 3,8 |
| Смерть от других причин | 2,0 | 0,7 | 1,3 |

Значения представлены в процентах, которые были установлены посредством регрессионного анализа Каплана-Майера частоты конечных точек к 12 месяцам после АКШ.

Представленный сравнительный фармакоэкономический анализ имеет ряд ограничений. Наиболее важным являются то, что регистрационные рандомизированные контролируемые клинические исследования далеки от идеальных:

1. непродолжительны;
2. включают пациентов, не соответствующих тем, которые реально встречаются в кардиологической практике;
3. в них часто используются субоптимальные режимы повышения доз и сами дозы.

Мы не ставили себе задачу включать в анализ все возможные методы лечения ОКС, решение о том, каким способом лечить пациента, остаётся прерогативой врача и самого пациента, с учётом особенностей каждой конкретной ситуации.

5.1 Расчет прямых затрат

5.1.1. Анализ затрат на антитромбоцитарную терапию

Стоимость препаратов сравнения рассчитывалась по двум вариантам, причем в обоих вариантах средняя нагрузочная доза клопидогрела рассчитывалась исходя из данных исследования PLATO, согласно которым в группе клопидогрела нагрузочная доза препарата не менее 300 мг была назначена 79,1% больным, не менее 600 мг – 19,6%.

Вариант 1. Стоимость терапии тикагрелором соответствовала предельной отпускной цене Государственного реестра цен на ЖНВЛП по состоянию на 05.05.2016. Стоимость антитромбоцитарной терапии клопидогрелом рассчитывалась на основании медианы зарегистрированных предельных отпускных цен на дженерические препараты клопидогрела, включенные в ЖНВЛП на 05.05.2016. Учитывались предельная оптовая надбавка на препараты из перечня ЖНВЛП для г. Москвы (10%) и НДС (10%). Средняя стоимость суточной дозы препаратов была рассчитана с учётом распределения по формам выпуска согласно результатам монокомпонентных тендеров в льготном и госпитальном сегментах, проведённых в 4ом квартале 2015 г. и в 1ом квартале 2016 г., согласно данным сайта Единой информационной системы в сфере закупок. Затраты на антитромбоцитарную терапию при расчёте по варианту 1 представлены в таблице 5.2.

Таблица 5.2.

Расчёт стоимости средней суточной и нагрузочной дозы по варианту 1

| МНН (Торговое название) | Форма выпус- ка, таблет- ки | Кол- во в потре- бит. упако- вке | Зарегистри- рованная предель- ная отпускная цена производи- теля*, руб. | Оптовая цена упаковки (с НДС), руб. | Средняя оптовая стоимость суточной дозы, руб. | Средне- взвешенная оптовая стоимость суточной/ нагрузоч- ной дозы, руб. |
|-------------------------------------|---|---|--|---|---|--|
| Клопидогрел (дженерич. формы) | 75 мг, #14 | 14 | 444,20 | 537,48 | 38,39 | 30,96 |
| | 75 мг, #28 | 28 | 696,28 | 842,49 | 30,09 | |
| | 300 мг, #10 | 10 | 1 460,00 | 1766,60 | 176,66 | 208,99 |
| Тикагрелор Брилинта® | 90 мг, #56 | 56 | 3 969,80 | 4803,46 | 171,55 | 171,55 |
| | 90 мг, #168 | 168 | 11 909,40 | 14410,37 | 171,55 | |

Примечание: * медианное значение для дженерических форм клопидогрела

Вариант 2. Затраты на применение тикагрелора + АСК или схемы лечения клопидогрел + АСК у пациентов с ОКС, получающих лечение с применением процедуры коронарного шунтирования были рассчитаны, исходя из средневзвешенных цен на оригинальный клопидогрел (Плавикс®) и препарат Брилинта® по результатам монокомпонентных тендеров, проведённых в 4ом квартале 2015 г. и в 1ом квартале 2016 г., с учётом распределения по формам выпуска, на основании сведений об объёмах продаж соответствующих препаратов в льготном и госпитальном сегментах согласно данным сайта Единой информационной системы в сфере закупок (таблица 5.3.).

Таблица 5.3.

Расчёт стоимости средневзвешенной суточной и нагрузочной дозы по варианту 2

| МНН (Торговое название) | Форма выпуска таб. | Количество в потребит. упаковке | Средневз вешенная конечная цена за упаковку, руб. | Общее кол-во упако- вок | Средняя оптовая ст-ть суточной дозы, руб. | Средневз вешенная оптовая ст-ть суточной/ нагрузоч ной дозы, руб. |
|-------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|--|----------------------------------|--|--|
| Клопидогрел (Плавикс®) | 75 мг, #14 | 14 | 1 634,31 | 1 129 | 116,74 | 87,80 |
| | 75 мг, #28 | 28 | 2 363,68 | 9 666 | 84,42 | |
| | 300 мг, #10 | 10 | 2 061,49 | 7 039 | 206,15 | 243,87 |
| Тикагрелор (Брилинта®) | 90 мг, #56 | 56 | 4 554,59 | 15 049 | 162,66 | 146,69 |
| | 90 мг, #168 | 168 | 7 329,56 | 4 044 | 87,26 | |

Исходя из цены суточных доз препаратов сравнения, получены следующие величины годового курса терапии (таблица 5.4. и 5.5.).

Таблица 5.4.

**Средние затраты на одного пациента с ОКС в год при лечении
клопидогрелом, руб.**

| Затраты на антитромбоцитарную терапию пациента с ОКС | Нагрузочная доза, дни | Нагрузочная доза, цена в руб. | Поддерживающая доза, дни | Поддерживающая доза, цена в руб. | Общая стоимость, руб. |
|--|-----------------------|-------------------------------|--------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| исходя из медианы зарегистрированных цен на дженерические препараты клопидогрела | 1 | 208,99 | 364 | 30,96 | 11 477,46 |
| исходя из цен аукционов на оригинальный клопидогрел | 1 | 243,87 | 364 | 87,80 | 32 202,12 |

Таблица 5.5.

**Средние затраты на одного пациента с ОКС в год при лечении
тикагрелором, руб.**

| Затраты на антитромбоцитарную терапию пациента с ОКС | Нагрузочная доза, дни | Нагрузочная доза, цена в руб. | Поддерживающая доза, дни | Поддерживающая доза, цена в руб. | Общая стоимость, руб. |
|--|-----------------------|-------------------------------|--------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| исходя из зарегистрированной цены на тикагрелор | 1 | 171,55 | 364 | 171,55 | 62 616,51 |
| исходя из цен аукционов на тикагрелор | 1 | 146,69 | 364 | 146,69 | 53 542,71 |

5.1.2. Анализ остальных прямых затрат при терапии препаратами сравнения пациентов ОКС, перенесших коронарное шунтирование

Прямые медицинские затраты на оказание медицинских услуг, таких как стоимость вызова скорой помощи, стоимость реанимационного пособия и других рассчитывались на основании нормативов финансовых затрат, заложенных в Территориальной программе государственных гарантий (ТПГГ) бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в городе Москве на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов [42]. Поскольку в работе Held et.al. 2011 [99] не указано были ли массивными интракраниальные кровотечения и, принимая во внимание, что в обоих случаях отмечалось намного больше случаев желудочно-кишечных (ЖКТ) кровотечений (1 к 362 на клопидогреле и 1 к 375 на тикагрелоре) то, делалось допущение, что все кровотечения являлись ЖКТ кровотечениями и для расчетов брался тариф по ТПГГ для ЖКТ кровотечений. Кроме того, интракраниальные кровотечения учитывались в данной работе при расчете затрат на инсульт.

В связи с отсутствием детальных данных о причинах смерти пациентов в исследовании PLATO, в настоящем анализе было сделано допущение, что затраты на смерть от сердечно-сосудистых причин равны затратам на смерть от осложнённого инфаркта миокарда. Затраты на смерть от других причин (не сердечно-сосудистых) были приняты равными стоимости вызова скорой помощи.

Расчёт затрат на медицинскую помощь пациентам, умершим от сердечно-сосудистых причин, был проведён основываясь на данных, полученных путём опроса 6 экспертов кардиологов и кардиореаниматологов на предмет определения частоты смертей на дому, в машине скорой помощи и в стационаре, а также на предмет распределения умерших больных по длительности пребывания в стационаре. Результаты опроса приведены в таблице 5.6.

Таблица 5.6.

Распределение пациентов, умирающих от инфаркта миокарда, по месту смерти и средней длительности пребывания в стационаре до момента смерти (средние значения по итогам экспертного опроса)

| Показатель | Значения |
|--|----------|
| Доля пациентов, умирающих дома, % | 30 |
| Доля пациентов, умирающих на этапе оказания скорой помощи, % | 20 |
| Доля пациентов, умирающих в реанимации стационара, % | 40 |
| Доля пациентов, умирающих в отделении стационара, % | 10 |
| Длительность пребывания фактическая в случае смерти, дни | |
| <i>в реанимации</i> | 5 |
| <i>в отделении</i> | 15 |

Затраты на оказание медицинской помощи пациентам, умирающим от сердечно-сосудистых причин на тикагрелоре и клопидогреле оказались равны 938,58 руб. и 1 808,49 руб., соответственно. Затраты на оказание медицинской помощи пациентам, умирающим от не сердечно-сосудистых причин, оказались равны 58,18 руб. и 166,22 руб. в расчёте на 1 пациента на тикагрелоре и клопидогреле, соответственно.

Общие прямые медицинские затраты, на одного пациента с ОКС, перенёвшего АКШ, в расчёте на год терапии, представлены в таблице 5.7.

Таблица 5.7.

**Прямые медицинские затраты на одного пациента с ОКС
принимающего клопидогрел + АСК или препарат Брилинта® + АСК и
перенёсшего АКШ, руб.**

| Средние прямые медицинские затраты, руб. | Клопидогрел | Тикагрелор | Разница |
|--|------------------|-------------------|-------------------|
| Антитромбоцитарная терапия на пациента с ОКС, исходя из медианы зарегистрированных цен на дженерические препараты клопидогрела и зарегистрированной цены на тикагрелор | 11 477,46 | 62 616,51 | -51 139,04 |
| Антитромбоцитарная терапия на пациента с ОКС, исходя из аукционных цен на оригинальный клопидогрел и тикагрелор | 32 202,12 | 53 542,71 | -21 340,59 |
| Терапия острого инфаркта миокарда | 5 001,04 | 5 264,25 | -263,21 |
| Терапия инсульта | 1 512,84 | 1 512,84 | - |
| Терапия массивных кровотечений | 31 645,73 | 32 579,72 | -933,99 |
| Медицинская помощь пациентам, умершим от сердечно-сосудистых причин | 1 808,49 | 938,58 | 869,91 |
| Медицинская помощь пациентам, умершим от других причин | 166,22 | 58,18 | 108,04 |
| Суммарные затраты, исходя из медианы зарегистрированных цен на дженерические препараты клопидогрела и зарегистрированной цены на тикагрелор | 51 611,78 | 102 970,08 | -51 358,29 |
| Суммарные затраты, исходя из аукционных цен на оригинальный клопидогрел и тикагрелор | 72 336,44 | 93 896,28 | -21 559,85 |

Анализ прямых затрат показывает, что средние прямые медицинские затраты на одного пациента, перенёсшего АКШ, ниже на клопидогреле, за счёт более высокой стоимости антитромбоцитарной терапии на тикагрелоре.

5.2. Анализ косвенных затрат при терапии препаратами сравнения пациентов ОКС, перенесших коронарное шунтирование

Расчёт косвенных немедицинских затрат – потерь ВВП по причине преждевременной смерти пациентов с ОКС, перенёсших АКШ, проводился на основе метода человеческого капитала («human capital approach»).

Величину потерь ВВП по причине преждевременной смерти рассчитывали, как разницу между средней величиной ВВП, производимой каждым экономически активным человеком в течение жизни, за вычетом ВВП, произведённого на момент преждевременной смерти. За исходную точку в настоящих расчётах принимался средний возраст проведения операций АКШ, который согласно исследованию, проведённому Петровым В.И., Дроновой Е.П. Лопатиным Ю.М. составил 55,1 год, что практически исключало женщин трудоспособного возраста из рассмотрения. Таким образом, потери в экономике, ассоциированные с пациентами ОКС, перенёсшими АКШ включают потери ВВП, вызванные преждевременной смертью мужчин трудоспособного возраста и работающих пенсионеров обоих полов. Расчёт косвенных затрат проводился отдельно для всех перечисленных групп пациентов. Популяционное распределение пациентов в моделировании соответствовало таковому в группе пациентов, перенёсших АКШ в исследовании Петрова В.И. и соавт.: доля мужчин составляла 71,64%. Длительность временной утраты трудоспособности бралась равной 101 дню согласно данным Атькова О.Ю., Полубенцевой Е.И. Доля пациентов, возвращающихся к работе, в анализе составила 60% и была принята одинаковой для пациентов трудоспособного возраста и работающих пенсионеров. Доля работающих пенсионеров (в год достижения общеустановленного пенсионного возраста), а также среднее число лет продолжительности трудовой деятельности (трудового стажа) после назначения пенсии, были взяты из данных государственной статистики РФ – 18% и 4,3 года, соответственно.

Размер ВВП на душу экономически активного населения рассчитывался как размер ВВП, делённый на количество экономически активного населения, и согласно данным Росстата составил в 2014 году 980 031 руб. на одного работника.

Параметры для расчёта потерь ВВП представлены в таблице 5.8.

Таблица 5.8.

Параметры для расчёта потерь ВВП

| Показатели | Значения | Источники / Примечания |
|---|----------------|---|
| Численность населения РФ в 2013, тыс. чел. | 146 267 | [49] |
| Численность экономически активного населения, тыс. чел. | 75 428 | [49] |
| <i>из них занятых в экономике, тыс. чел.</i> | 71 539 | [49] |
| <i>стоящих на бирже труда, тыс. чел.</i> | 883 | [49] |
| Размер ВВП в 2013 году, тыс. руб. (в текущих рыночных ценах) | 70 975 800 000 | [49] |
| Размер ВВП на душу экономически активного населения, руб. | 980 031 | Рассчитывается как размер ВВП, делённый на кол-во занятых в экономике + зарегистрированных на бирже труда |
| Средний возраст проведения операции АКШ, лет | 55,1 | [3] |
| Возраст выхода на пенсию у мужчин, лет | 60 | |
| Возраст выхода на пенсию у женщин, лет | 55 | |
| Мужчины, % | 71,64% | [3] |

Продолжение таблицы 5.8

| Показатели | Значения | Источники / Примечания |
|--|----------|---------------------------|
| Длительность временной нетрудоспособности, обусловленная проведением АКШ, дни | 101 | [5] |
| Работающих пенсионеров (в год достижения общеустановленного пенсионного возраста), % | 18% | [43] |
| Возвращаются к работе после АКШ, % | 60% | [3] |
| Среднее число лет продолжительности трудовой деятельности (трудового стажа) после назначения пенсии (пенсионеры, получающие пенсию, назначенную в год достижения общеустановленного пенсионного возраста), лет | 4,3 | [43] |

Потери ВВП от одного летального исхода для каждой категории пациентов представлены в таблице 5.9.

Таблица 5.9.

Потери ВВП на один летальный исход для разных категорий пациентов

| Категория пациентов | Потери на один летальный исход, руб. |
|----------------------------------|--------------------------------------|
| мужчины трудоспособного возраста | 1 867 173,40 |
| женщины трудоспособного возраста | -- |
| мужчины пенсионного возраста | 266 277,97 |
| женщины пенсионного возраста | 105 391,09 |

Косвенные затраты на 1 пациента с ОКС, перенёвшего АКШ, исходя из частоты летальных исходов в группах клопидогрела и тикагрелора представлены в таблице 5.10.

Таблица 5.10.

Косвенные затраты по причине преждевременной смерти пациентов с ОКС, перенёвших АКШ и получающих терапию препаратом тикагрелор + АСК или клопидогрел + АСК

| Параметр | Клопидогрел | Тикагрелор |
|--|-------------------|-------------------|
| Общая смертность, % | 9,9 | 4,8 |
| мужчины трудоспособного возраста, руб. | 184 850,17 | 89 624,32 |
| мужчины пенсионного возраста, руб. | -- | -- |
| женщины трудоспособного возраста, руб. | 26 361,52 | 12 781,34 |
| женщины пенсионного возраста, руб. | 10 433,72 | 4 716,45 |
| Всего, руб. | 221 645,40 | 107 122,11 |

Из полученных результатов следует, что усреднённые потери ВВП по причине преждевременной смерти, в расчёте на одного пациента с ОКС, перенёвшего АКШ, на терапии клопидогрелем + АСК оказались более чем вдвое выше средних потерь на одного пациента, принимающего препарат тикагрелор в комбинации с АСК.

5.3. Анализ «влияния на бюджет» терапии препаратами сравнения пациентов ОКС, перенесших коронарное шунтирование

Результаты анализа общих затрат, включающего прямые медицинские затраты, а также потери ВВП по причине преждевременной смерти при применении препарата тикагрелор (Брилинта®) в комбинации с АСК или клопидогрела в комбинации с АСК, в расчёте на одного пациента, перенёвшего ОКС, представлены в таблицах 5.11. и 5.12.

Таблица 5.11.

Средние общие затраты на одного пациента с ОКС, перенёвшего АКШ, исходя из медианы зарегистрированных цен на воспроизведённые препараты клопидогрела и зарегистрированной цены на тикагрелор

| Средние затраты, руб. | Клопидогрел | Тикагрелор | Разница |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|
| Антитромбоцитарная терапия | 11 477,46 | 62 616,51 | -51 139,04 |
| Терапия острого инфаркта миокарда | 5 001,04 | 5 264,25 | -263,21 |
| Терапия инсульта | 1 512,84 | 1 512,84 | 0 |
| Терапия массивных кровотечений | 31 645,73 | 32 579,72 | -933,99 |
| Медицинская помощь пациентам, умершим от сердечно-сосудистых причин | 1 808,49 | 938,58 | 869,91 |
| Медицинская помощь пациентам, умершим от других причин | 166,22 | 58,18 | 108,04 |
| Прямые медицинские затраты | 51 611,78 | 102 970,08 | -51 358,29 |
| Косвенные затраты | 221 645,40 | 107 122,11 | 114 523,29 |
| Суммарные затраты | 273 257,19 | 210 092,19 | 63 165,00 |

Таблица 5.12.

Средние общие затраты на одного пациента с ОКС, перенёвшего АКШ, исходя из аукционных цен на тикагрелор и оригинальный клопидогрел

| Средние затраты, руб. | Клопидогрел | Тикагрелор | Разница |
|---|-------------|------------|------------|
| Антитромбоцитарная терапия | 32 202,12 | 53 542,71 | -21 340,59 |
| Терапия острого инфаркта миокарда | 5 001,04 | 5 264,25 | -263,21 |
| Терапия инсульта | 1 512,84 | 1 512,84 | 0 |
| Терапия массивных кровотечений | 31 645,73 | 32 579,72 | -933,99 |
| Медицинская помощь пациентам, умершим от сердечно-сосудистых причин | 1 808,49 | 938,58 | 869,91 |

Продолжение таблицы 5.12.

| Средние затраты, руб. | Клопидогрел | Тикагрелор | Разница |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|
| Медицинская помощь пациентам, умершим от других причин | 166,22 | 58,18 | 108,04 |
| Прямые медицинские затраты | 72 336,44 | 93 896,28 | -21 559,85 |
| Косвенные затраты | 221 645,40 | 107 122,11 | 114 523,29 |
| Суммарные затраты | 293 981,84 | 201 018,39 | 92 963,44 |

Результаты анализа (таблицы 5.11. и 5.12.) показывают, что использование тикагрелора является более экономически выгодным с клинико-экономической точки зрения: более высокая стоимость терапии тикагрелором компенсировалась меньшими затратами на помощь пациентам, умершим от сердечно-сосудистых и других причин и значительно меньшими экономическими потерями государства при применении схемы терапии тикагрелор + АСК. Общие затраты на одного пациента с ОКС, перенёвшего АКШ, принимающего препарат тикагрелор в комбинации с АСК оказались ниже общих затрат на пациента, принимающего клопидогрел в комбинации с АСК. Значительная часть экономии затрат образуется за счёт разницы в потерях ВВП по причине преждевременной смерти среди мужчин работоспособного возраста:

- вариант 1 (исходя из медианы зарегистрированных цен на воспроизведённые препараты клопидогрела и зарегистрированной цены на тикагрелор) – 63 165 руб./ пациент (107 122 и 221 645 руб. соответственно);
- вариант 2 (исходя из аукционных цен на тикагрелор и оригинальный клопидогрел) – 92 963 руб./ пациент (201 018 и 293 982 руб. соответственно).

Результаты настоящего клинико-экономического анализа, демонстрируют, что тикагрелор по сравнению с клопидогрелом приводит к экономии финансовых ресурсов.

5.4. Анализ чувствительности

При пошаговом $\pm 5\%$ изменения стоимости терапии тикагрелором и клопидогрелом до $\pm 25\%$, показатель экономии затрат изменялся линейно. При уменьшении стоимости терапии клопидогрелом на 25% показатель экономии затрат составил 60 296 и 84 913 руб./пациент для вариантов 1 и 2, соответственно; при увеличении стоимости терапии тикагрелором на 25% показатель экономии затрат составил 47 511 и 79 578 руб./пациент для вариантов 1 и 2, соответственно. При этом при любых рассмотренных изменениях стоимости терапии, комбинированная терапия тикагрелором + АСК оставалась наиболее экономически выгодной схемой лечения пациентов с ОКС, перенёсших АКШ.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Заболевания сердечно-сосудистой системы занимают лидирующую позицию среди причин смертности в России. Связано это с широким распространением факторов риска развития БСК среди населения, таких как, курение, артериальная гипертония, гиперхолестеринемия.

Острый коронарный синдром (ОКС) – это временный диагноз, который после верификации объединяет в себе инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, нестабильную стенокардию.

Связь между факторами риска и развитием ОКС изучалась в исследовании INTERHEART [31]. В тройку лидеров среди факторов, способствующих развитию ОКС, вошли дислипидемия, курение и депрессия/стресс. Широкая распространенность факторов риска привела к тому, что смертность от сердечно-сосудистых причин уже сейчас занимает ведущее место среди причин смертности в индустриально развитых странах, и к 2020 г., как ожидается, станет основной причиной смерти и в большинстве развивающихся стран [90].

Проблема высокой заболеваемости и сердечно-сосудистой смертности заставляет организаторов здравоохранения подходить к проблеме лечения ОКС и профилактики ИБС как с точки зрения изменения алгоритмов ведения таких больных, так и рационального обеспечения их лекарственными препаратами. В результате, в 2015 году были обновлены алгоритмы специализированной медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом, в них нашли отражение современные рекомендации по ведению пациентов с ОКС, в которых подчеркивается важность своевременного проведения инвазивных вмешательств и применения современных антитромбоцитарных препаратов (тикагрелора или прасугрела).

Современные антитромбоцитарные препараты (тикагрелор и прасугрел) превосходят клопидогрел в эффективности профилактики повторных ишемических событий при сопоставимом риске больших и жизнеугрожающих

кровотечений. При этом, отличаются от клопидогреля и большой стоимостью, а это значит, что в случае применения современных антитромбоцитарных препаратов, прямые затраты на лекарственную терапию возрастут.

Проблема рационального обеспечения антитромбоцитарными препаратами пациентов с ОКС решается с помощью методов фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии.

Не смотря на стагнирующую ситуацию на фармацевтическом рынке России в период 2014 - 2016 гг., связанную главным образом со снижением покупательской способности населения, и как следствие снижения числа реализованных упаковок через аптеки, потребление антитромбоцитарных препаратов увеличивается как в натуральном, так и в стоимостном выражении. Основная доля потребления антитромбоцитарных препаратов приходится на коммерческий сектор. Последний динамично развивается на протяжении 2014 - 2017 гг., демонстрируя максимальный рост в 2016 году (+22,2% в рублях и +21,9% в натуральном выражении). Особенно возросла роль государственного сектора потребления антитромбоцитарных препаратов: в 2015 году этот сектор увеличил свой объём на 18,9% по сравнению с 2014 годом в стоимостном эквиваленте и на 29,7% в натуральном выражении, что подтверждает государственную поддержку этого сектора рынка. В 2016 и 2017 годах объём финансирования этой области закупок стабилизировался с процентным распределением средств: 60% на закупки в лечебно-профилактические учреждения, 40% на льготное лекарственное обеспечение.

Результаты проведенного нами ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования потребления антитромбоцитарных препаратов согласуются с результатами ранее проведенных исследований мировой практики.

В первую очередь мы оценили потребность в антитромбоцитарных препаратах пациентов с ОКС, и получили, что по состоянию на 2016 год, для обеспечения всех пациентов с ОКС антитромбоцитарными препаратами

необходимо 160 742 тысяч таблеток клопидогреля (1 607 420 упаковок №100), или 318 864 тысяч таблеток тикагрелора (1 898 000 упаковок №168).

Во-вторых, на основании анализа объема потребления антитромбоцитарных препаратов в России можно сделать вывод, что число пациентов, принимающих данную группу лекарственных средств, с каждым годом увеличивается.

Фармакоэпидемиологические ретроспективные исследования реальной клинической практики, базирующиеся на данных регистров стран Европы, США, Канады, Австралии, Кореи, а также данных отчетов FDA, показали, что новые антитромбоцитарные препараты используются недостаточно широко, особенно у пациентов высокого риска развития повторных ишемических событий. Так, в Канаде пациенты с ОКС после ЧКВ в стационаре получали в 10,1% случаев прасугрел и 16,5% - тикагрелор [74, 87, 129].

В нашей стране наиболее раннюю (2003 г.) оценку потребления антитромбоцитарных препаратов в России провели Белоусов Д. Ю. и Медников О.И. Они выявили крайне низкое их потребление: только 2,8-3,7% больных старше 35 лет получают антиагреганты после перенесенного когда-либо инфаркта миокарда [7].

Со временем изменялась частота рекомендаций ДАТ больным с ОКС, так к 2015 году, по данным наблюдательного исследования EPICOR-RUS [73], пациенты с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в 85% случаев получали ДАТ.

В настоящее время российская действительность коррелирует с мировыми данными: согласно регистру, РЕКОРД-3 по состоянию на 2015 год пациенты с ОКС с подъемом сегмента ST на стационарном этапе в 14% случаев получали тикагрелор [66].

В нашем ретроспективном анализе потребления антитромбоцитарных препаратов за 2014 - 2016 гг., основанном на данных аналитического агентства IMS, мы обнаружили схожие результаты. В России реальная клиническая практика идет в разрез с рекомендациями, и применение современного антиагреганта тикагрелора ограничивается 5-13% (2014 - 2016 гг.) от всей

популяции больных с инфарктом миокарда, тогда как рекомендации отдают предпочтение в назначении именно этому ЛС (таблица 6.1.).

Таблица 6.1.

Доля пациентов с инфарктом миокарда, использующих тикагрелор за период 2014-2016 гг.

| Показатель | 2014 | 2015 | 2016 |
|--|-------|-------|-------|
| Количество пациентов, принимающих тикагрелор ежегодно, тысяч человек | 7,3 | 13,6 | 19,9 |
| Заболеваемость острым инфарктом миокарда, тысяч человек [19] | 152,5 | 159,7 | 159 |
| Доля пациентов, принимающих тикагрелор | 4,8% | 8,6% | 12,6% |

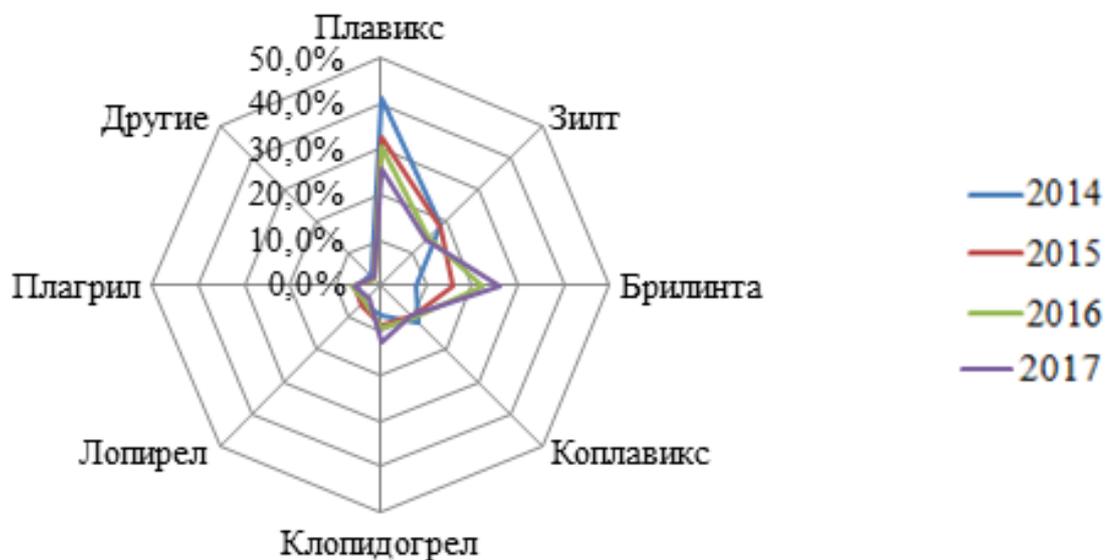
Кроме того, учитывая данные регистра РЕКОРД-3, согласно которому, в 2015 году с рекомендацией тикагрелора из стационаров выписывалось до 14% больных с инфарктом миокарда, а согласно нашим расчетам продолжили прием тикагрелора только 8,6% больных с инфарктом миокарда, следует предположение, что на амбулаторном этапе эти пациенты переводятся на клопидогрел или прекращают прием ДАТ, а значит встает проблема преемственности и комплаентности терапии антитромбоцитарными препаратами пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

Проблема приверженности к терапии антитромбоцитарными препаратами и длительность ДАТ изучалась во многих [74, 75, 83, 140] зарубежных ретроспективных фармакоэпидемиологических исследованиях. Так, в Канаде 1 из 5 пациентов с ОКС ЧКВ не выдерживает 12 месячного курса терапии ДАТ. Всё больше публикаций появляется в США, посвященные анализу влияния модели финансирования лекарственного обеспечения на приверженность к терапии, в том числе и ДАТ

В России изучению приверженности и потребительских предпочтений посвящено исследование реальной клинической практики Пчелинцева М.В. и Белоусова Д.Ю., охватившее 2415 пациентов с ОКС из разных регионов страны в

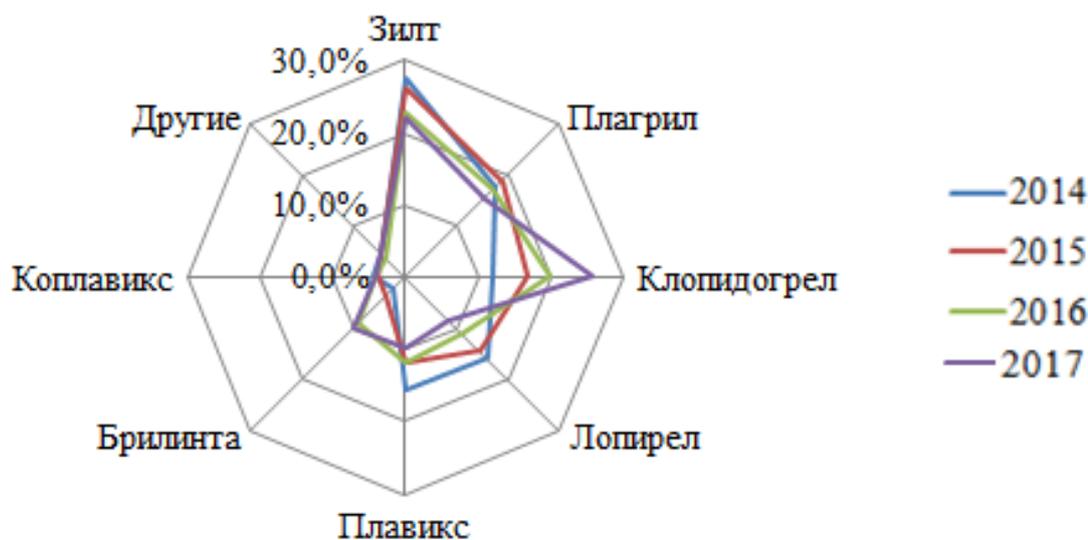
период с 2008 по 2011 гг. Исследователи отмечают высокую приверженность пациентов к ДАТ в течение 12 месяцев после выписки из стационара, а также предпочтение врачей и пациентов оригинальных форм клопидогреля.

Наше исследование не ставило целью определения приверженности пациентов к ДАТ, однако результаты исследования потребления антитромбоцитарных препаратов позволили выявить потребительские предпочтения населения (рисунок 6.1. и 6.2.).



| Год | Плавикс | Зилт | Брилинга | Коплавикс | Клопидогрел | Лопирел | Плагрил | Другие |
|------|---------|-------|----------|-----------|-------------|---------|---------|--------|
| 2014 | 41,4% | 18,6% | 7,5% | 11,9% | 6,6% | 5,6% | 5,0% | 3,2% |
| 2015 | 32,9% | 18,1% | 15,8% | 9,7% | 9,0% | 6,1% | 6,0% | 2,3% |
| 2016 | 30,3% | 14,9% | 22,4% | 9,8% | 9,3% | 5,0% | 6,4% | 1,9% |
| 2017 | 25,8% | 14,1% | 26,0% | 9,4% | 12,6% | 3,9% | 5,8% | 2,4% |

Рис. 6.1. Потребительские предпочтения на рынке антитромбоцитарных препаратов выраженные в стоимостном выражении, %



| Год | Зилт | Плагрил | Клопидогрел | Лопирел | Плавикс | Брилинта | Коплавикс | Другие |
|------|-------|---------|-------------|---------|---------|----------|-----------|--------|
| 2014 | 27,5% | 17,6% | 12,0% | 15,9% | 15,7% | 2,4% | 4,3% | 4,8% |
| 2015 | 26,3% | 18,8% | 16,8% | 14,4% | 11,9% | 3,8% | 3,6% | 4,6% |
| 2016 | 22,8% | 17,2% | 20,1% | 11,0% | 11,9% | 9,1% | 4,1% | 3,9% |
| 2017 | 21,9% | 15,5% | 25,7% | 8,4% | 9,8% | 10,2% | 3,9% | 4,6% |

Рис. 6.2. Потребительские предпочтения на рынке антитромбоцитарных препаратов выраженные в натуральном выражении, %

Таким образом, потребительские предпочтения на рынке антитромбоцитарных препаратов склоняются в пользу дженерических препаратов в силу их ценовой доступности. По состоянию на 2017 год, 76% населения принимают дженерики клопидогреля, отдавая предпочтения препарату Зилт и небрендированному клопидогрелю. Среди оригинальных препаратов лидерами потребления являются Плавикс[®] и Коплавикс[®]: 14% населения принимают именно эти препараты. Препарат Брилинта[®] (тикагрелор), несмотря на позиции в рекомендациях как препарата выбора у пациентов, перенесших ОКС, принимают 10% населения.

Одной из задач нашего исследования явилось изучение особенностей потребления антитромбоцитарных препаратов в государственном сегменте, который объединяет в себе льготное лекарственное обеспечение и реализацию через лечебно-профилактические учреждения. Ранее проведенных подобных исследований на уровне страны нами не обнаружено.

По результатам исследования, потребление антитромбоцитарных препаратов в государственном сегменте в 2015 году увеличилось на 19% в стоимостном выражении и на 30% в натуральном. Этот рост связан с увеличением реализации антитромбоцитарных препаратов через канал ЛЛО, а также с увеличением доли дорогостоящих препаратов в ЛЛО. В 2016 году объем государственного сектора сохранился на уровне 2015 года, при этом ЛЛО возросло на 37% и 40% в стоимостном и натуральном выражении, соответственно. В 2017 году государственный сектор остался на уровне 2016 года в стоимостном выражении, однако резко сократилось потребление антитромбоцитарных препаратов в натуральном выражении. Явных причин для этого не прослеживается, возможно, это связано с неравномерностью государственных закупок.

Структура потребления каждого канала государственного сегмента изображена на рисунках 6.3., 6.4. в стоимостном выражении и на рисунках 6.5., 6.6. в натуральном выражении.

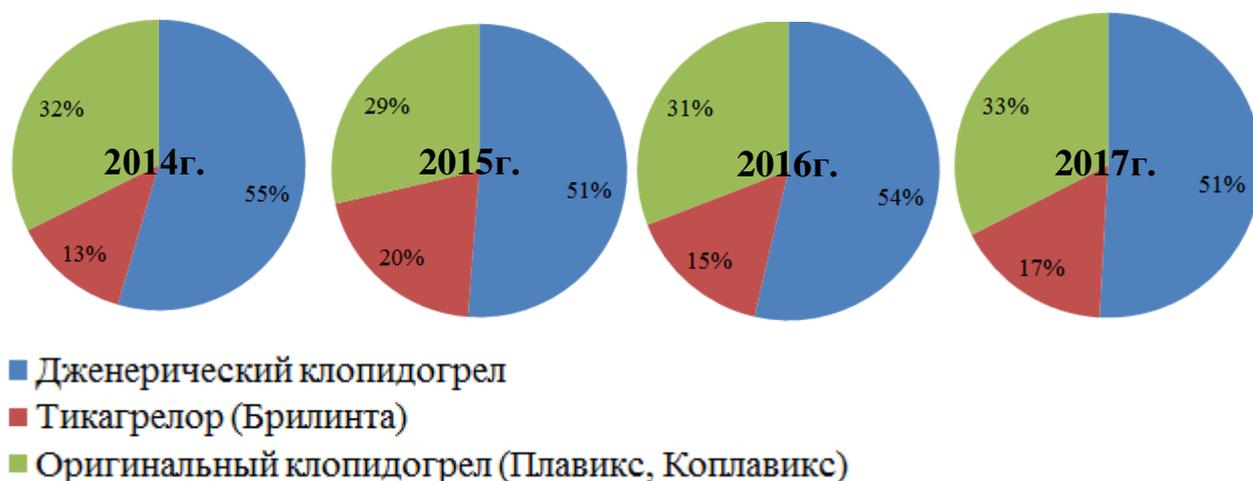


Рис. 6.3. Анализ структуры потребления антитромбоцитарных препаратов в лечебно-профилактических учреждениях, млн руб, %

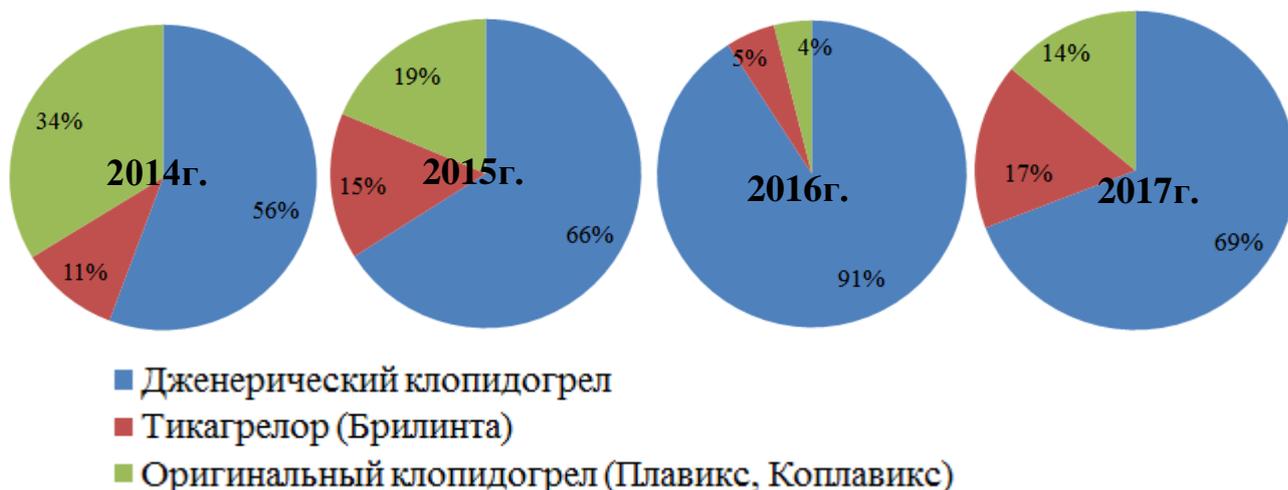


Рис. 6.4. Анализ структуры потребления антитромбоцитарных препаратов в сегменте льготного лекарственного обеспечения, млн руб, %

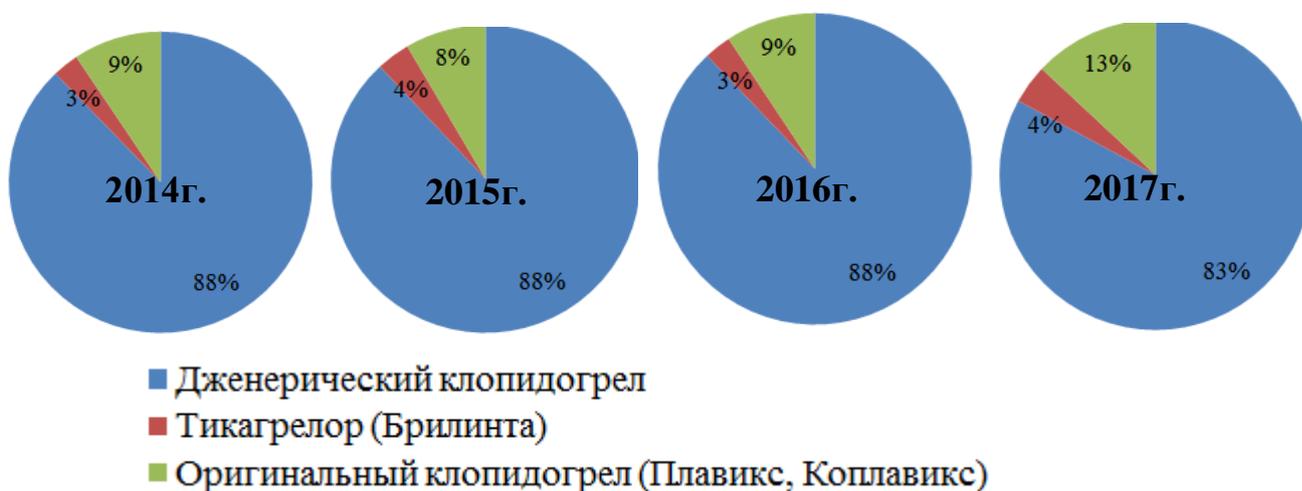


Рис. 6.5. Анализ структуры потребления антитромбоцитарных препаратов в лечебно-профилактических учреждениях, тыс уп №30, %

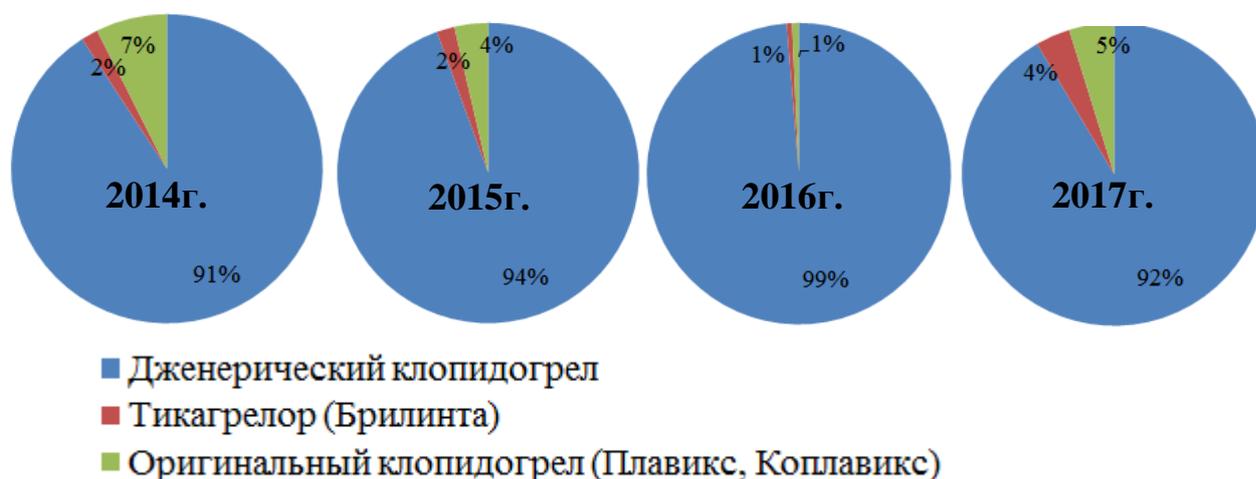


Рис. 6.6. Анализ структуры потребления антитромбоцитарных препаратов в сегменте льготного лекарственного обеспечения, тыс уп №30, %

Таким образом, если проанализировать особенности потребления в разных сегментах рынка, можно сделать вывод, что через государственные закупки проходят в основном дженерические препараты клопидогреля (59% в стоимостном выражении и 90% в натуральном выражении). В 2015 году снизилось потребление оригинальных препаратов в натуральном выражении от всех антитромбоцитарных препаратов, без изменения объёма финансирования на эту статью госзакупок. При этом весь дополнительный бюджет 2015 года был вложен на приобретение дженериков клопидогреля с целью обеспечения большего количества пациентов льготными лекарственными препаратами. На долю тикагрелора приходится 4%, при этом закупки оригинального клопидогреля растут, а это ведёт в двум выводам:

1. Стационарные врачи по-прежнему предпочитают клопидогрел.
2. Большая часть оригинальных препаратов приобретается пациентами через розничную аптечную сеть, несмотря на их высокую стоимость.

Проведенный ABC – анализ подтвердил, что большая часть денежных средств идёт на закупку небрендированного дженерического клопидогреля, как на уровне стационаров, так и на уровне ЛЛО, это отражается и на назначениях – более 80% (группа А) в назначениях занимает именно небрендированные формы дженерического клопидогреля. Однако, врачи стационаров отдают предпочтения оригинальным препаратам (Плавикс, Коплавикс, Брилинта), эти препараты входят в группу А по затратам денежных средств на их приобретение стационарами и группу В по назначениям пациентам, тогда как в льготе большинство из них вошли в группу В по затратам и группу С по назначениям врачами. Поэтому пациенты, получившие назначение в стационаре оригинальных антитромбоцитарных препаратов, в большинстве случаев вынуждены приобретать их самостоятельно, либо переходить на дженерики клопидогреля, которые они могут получить в рамках ЛЛО.

Для вычисления доли пациентов с ОКС, принимающих тикагрелор на стационарном этапе, нами был определен показатель потребления NDDD/ 100 койко-дней (таблица 6.2.).

Таблица 6.2.

**Объем потребления антитромбоцитарных препаратов у больных с ОКС
на госпитальном этапе, 2014-2016 гг.**

| № | Торговое название | МНН | АТС код | DDD | Ед. измерения | Год | NDDD | NDDD / 100 койко-дней |
|---|-------------------|-------------|---------|-----|---------------|------|------------|-----------------------|
| 1 | Брилинта® | Тикагрелор | B01AC24 | 180 | мг | 2014 | 639 380 | 12,9 |
| | | | | | | 2015 | 1 007 227 | 20,0 |
| | | | | | | 2016 | 686 280 | 14,2 |
| 2 | Плавикс® | Клопидогрел | B01AC04 | 75 | мг | 2014 | 678 053 | 13,7 |
| | | | | | | 2015 | 799 650 | 15,9 |
| | | | | | | 2016 | 934 384 | 19,3 |
| 3 | Коплавикс® | Клопидогрел | B01AC04 | 75 | мг | 2014 | 1 464 684 | 29,6 |
| | | | | | | 2015 | 1 620 532 | 32,1 |
| | | | | | | 2016 | 1 352 692 | 27,9 |
| 4 | Зилт® | Клопидогрел | B01AC04 | 75 | мг | 2014 | 537 985 | 10,9 |
| | | | | | | 2015 | 740 003 | 14,7 |
| | | | | | | 2016 | 964 650 | 19,9 |
| 5 | Клопидогрел | Клопидогрел | B01AC04 | 75 | мг | 2014 | 17 983 969 | 363,8 |
| | | | | | | 2015 | 21 691 603 | 430,0 |
| | | | | | | 2016 | 16 579 481 | 342,0 |
| 6 | БДК | Клопидогрел | B01AC04 | 75 | мг | 2014 | 1 551 662 | 31,4 |
| | | | | | | 2015 | 2 798 028 | 55,5 |
| | | | | | | 2016 | 4 158 822 | 85,8 |

К сожалению, обнаружить международные литературные источники по показателям потребления тикагрелора в разных странах, не удалось, поэтому мы можем лишь сопоставлять между собой данные о потреблении в нашей стране за период 2014-2016 гг., изучаемые в данной работе.

При анализе показателя потребления различных антиагрегантов для стационарных пациентов с ОКС (NDDD/ 100 койко-дней), было установлено, что потребление тикагрелора с 2014 г. по 2016 г. возросло с 12,9 до 16 DDD/ 100 койко-дней (среднее значение за 2015 - 2016 гг.), это значение всё ещё остается достаточно низким и не соответствует основным положениям рекомендаций по антитромботической терапии пациентов с ОКС. Мы рассчитали средний показатель NDDD/ 100 койко-дней для тикагрелора за 2015 - 2016 гг. из-за неравномерности закупок препарата в стационар, так, препарат, закупленный в конце 2015 года, использовался в течение 2016 года.

Показатели потребления оригинального клопидогреля (Плавикс®) резко возросли с 13,7 до 19,3 DDD/ 100 койко-дней (с 2014 по 2016 гг. соответственно), при этом потребление его комбинированной с АСК формы (Коплавикс®) стабильно 30 DDD/ 100 койко-дней (среднее значение с 2015 по 2016 гг.).

Оценить потребление дженериков клопидогреля у пациентов с ОКС путем расчета NDDD/ 100 койко-дней не представляется возможным, так как данный показатель у небрендируемого клопидогреля превышает 100% в 3,8 раз, что говорит о том, что клопидогрел на стационарном этапе назначается не только больным с ОКС, но и после перенесенных коронарных событий до 1 года для профилактики повторных тромбоэмболических осложнений, после ишемического инсульта, у пациентов с фибрилляцией предсердий и с окклюзионной болезнью периферических артерий.

Таким образом, потребление современных антитромбоцитарных препаратов у пациентов с ОКС на госпитальном этапе идет в разрез с современными рекомендациями, только 12,9% в 2014 году и 16% (среднее значение) в 2015 - 2016 гг. принимали тикагрелор, остальные пациенты получали назначение клопидогреля. Изучение вопроса удовлетворенности потребности в антитромбоцитарных препаратах больных, перенесших инфаркт миокарда, даёт возможность оценить не только количественную сторону, но и качество лечения.

Таким образом, данные литературного обзора и нашего фармакоэпидемиологического анализа потребления антитромбоцитарных

препаратов позволяют проследить тенденцию, что в течение последних 10 лет наблюдается улучшение в обеспечении пациентов с ОКС антитромбоцитарными препаратами, как в стационаре, так и при выписке на амбулаторное лечение в течение 12 месяцев [65, 66, 72, 73]. При этом в мировой практике современные антиагреганты (прасугрел и тикагрелор) назначаются пациентам в два раза чаще [74], чем в России (26,6% против 13%), а это значит, что данный вопрос требует дальнейшего изучения и улучшения.

Для изучения причин сложившейся ситуации в применении современных антитромбоцитарных препаратов нами было проведено анкетирование стационарных врачей г. Москвы и Московской области. Оно показало, что выбор современных антитромбоцитарных препаратов ограничивается доступностью их в стационаре (12%) и на амбулаторном этапе (7%). Тем не менее, 21,7% респондентов считают клопидогрел препаратом предпочтительного выбора у пациентов с ОКС согласно современным европейским рекомендациям. Это всё отражается в структуре потребительских предпочтений среди антитромбоцитарных препаратов: 67,8% госпитальных врачей выбирают современные антиагреганты (50,9% выбирают тикагрелор, 16,9% прасугрел), остальные (32,2%) по-прежнему выбирают клопидогрел, даже при отсутствии противопоказаний к назначению современных антиагрегантов и наличию их в стационаре.

Полученные результаты в большей степени относятся к вопросам оптимизации лекарственного обеспечения больных, перенесших ОКС, и обучению работников здравоохранения современным подходам по выбору антитромботической терапии. Следует отметить необходимость совместной работы врача и фармацевтического работника в обеспечении потребности в антитромботических препаратах. Провизор стационара вместе с врачом участвует в создании медикаментозного плана лечения пациента с ОКС, учитывая цели терапии. Для облегчения этой задачи нами разработана памятка для фармацевтического работника стационара по медикаментозному плану лечения пациента с ОКС (Приложение 5). Фармацевтический работник розничной

аптечной сети помимо предоставления пациенту лекарственных препаратов надлежащего качества, в соответствии с Федеральным законом № 389 от 29.12.2015 должен осуществлять профессиональное консультирование пациентов в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препаратов. Памятка по консультированию пациента с рецептом на антиагрегант представлена в Приложении 6.

Как правило, использование современных препаратов, новых технологий, сопряжено с более высокими затратами, что препятствует их широкому распространению, поэтому для организаторов здравоохранения важны данные фармакоэкономической обоснованности их применения.

Фармакоэкономическую оценку применения тикагрелора вместо клопидогреля выполняли исследователи многих стран основные показатели, полученные в ходе исследований, представлены в приложении 1.

Сравнение схем терапии тикагрелором в комбинации с АСК в 81% случаев происходило с дженерическим клопидогрелем (17 из 21 исследования), что отражает не только российскую, но и мировую действительность. С оригинальным клопидогрелем провели сравнение исследователи России, Германии и Тайланда. Канадские исследователи предприняли попытку сравнения всех трех антиагрегантов (клопидогреля, тикагрелора, прасугреля) у пациентов с ОКС ЧКВ.

Направленность 20 из 21 исследования была ретроспективной и основана на данных о клинической эффективности и безопасности тикагрелора перед клопидогрелем, полученных из исследования PLATO. Одно российское исследование является проспективным, оно посвящено применению тикагрелора у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST в реальной клинической практике [16].

Анализ эффективности затрат применения тикагрелора в 81% случаев проводился без деления на тактики лечения пациентов с ОКС. Экономическую эффективность тикагрелора перед клопидогрелем в зависимости от стратегии лечения изучили 19% исследователей (4 из 21 исследования), из них 2 (Канада

[69], Россия [28]) касаются использования тикагрелора при ОКС ЧКВ, еще 2 (Швеция [104], Россия [27]) при консервативной тактике лечения (рисунок 6.7).

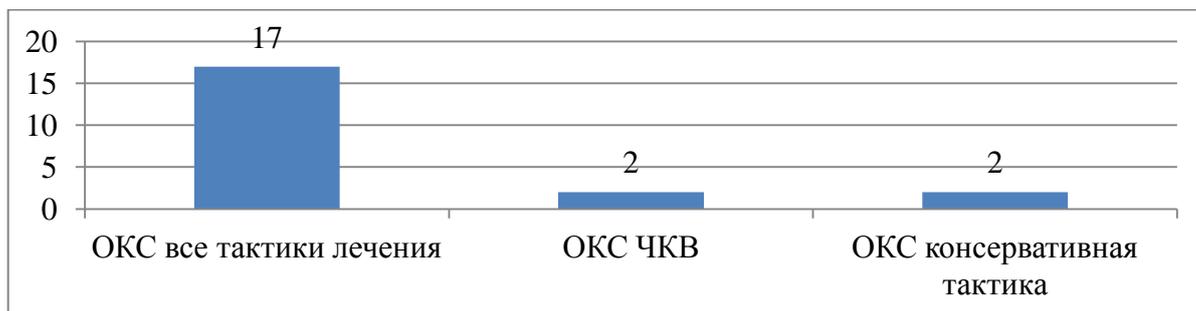


Рис. 6.7. Распределение числа исследований экономической эффективности тикагрелора перед клопидогрелом по тактикам лечения пациентов с ОКС.

Обзор фармакоэкономических исследований антитромбоцитарных препаратов в России и мире позволяет сделать вывод, что применение тикагрелора, вместо клопидогрела у пациентов с ОКС связано с меньшими расходами.

В мировых исследованиях экономия наступала благодаря невысокому значению показателя приращения затрат (ICER) и всегда более высокому показателю QALY. В российских исследованиях экономия наступала благодаря более низким косвенным затратам, которые включали в себя потери ВВП по причине временной или полной нетрудоспособности, либо преждевременной смерти. Кроме этого литературный поиск не выявил мировых данных о экономической целесообразности применения тикагрелора вместо клопидогрела у пациентов с ОКС, перенесших АКШ, поэтому это явилось целью нашего исследования.

В проведённом нами фармакоэкономическом анализе оценивалось «влияние на бюджет» применения на протяжении 12 месяцев тикагрелора в комбинации с АСК в сравнении с клопидогрелом в комбинации с АСК у пациентов с ОКС, перенёсших операцию АКШ.

Для проведения клинико-экономического анализа была разработана модель принятия решений, на основании результатов прямого сравнительного исследования эффективности и безопасности тикагрелора в комбинации с АСК и клопидогрела в комбинации с АСК (субанализ РКИ PLATO [136]).

Структура модели приведена на рисунке 6.8. Модель рассчитывает прямые медицинские затраты при применении препаратов тикагрелор и клопидогрел в течение 12 месяцев у пациентов с ОКС, перенесших АКШ, с учетом эффективности терапии. Модель также рассчитывает косвенные немедицинские затраты, связанные с потерей ВВП по причине преждевременной смерти пациентов, вовлеченных в экономическую деятельность.

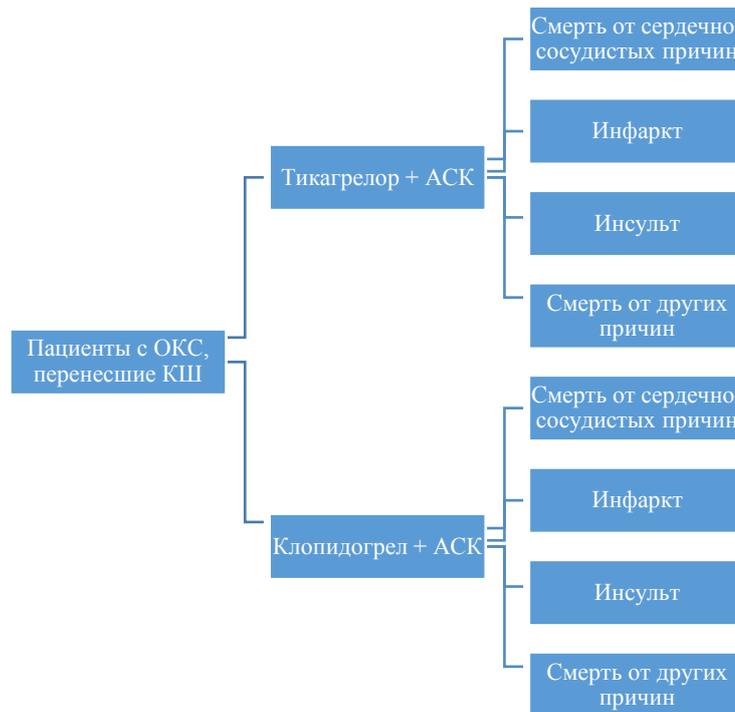


Рис. 6.8. Структура модели оценки альтернативных схем антитромбоцитарной терапии у пациентов с ОКС, перенесших АКШ.

Результаты анализа общих затрат, включающего прямые медицинские затраты, а также потери ВВП по причине преждевременной смерти при применении препарата тикагрелор (Брилинта®) в комбинации с АСК или клопидогрела в комбинации с АСК, в расчёте на одного пациента, перенёсшего ОКС, представлены в таблицах 6.4. и 6.5.

Таблица 6.4.

Средние общие затраты на одного пациента с ОКС, перенёвшего АКШ, исходя из медианы зарегистрированных цен на воспроизведённые препараты клопидогрела и зарегистрированной цены на тикагрелор

| Средние затраты, руб. | Клопидогрел | Тикагрелор | Разница |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|
| Антитромбоцитарная терапия | 11 477,46 | 62 616,51 | -51 139,04 |
| Терапия острого инфаркта миокарда | 5 001,04 | 5 264,25 | -263,21 |
| Терапия инсульта | 1 512,84 | 1 512,84 | 0 |
| Терапия массивных кровотечений | 31 645,73 | 32 579,72 | -933,99 |
| Медицинская помощь пациентам, умершим от сердечно-сосудистых причин | 1 808,49 | 938,58 | 869,91 |
| Медицинская помощь пациентам, умершим от других причин | 166,22 | 58,18 | 108,04 |
| Прямые медицинские затраты | 51 611,78 | 102 970,08 | -51 358,29 |
| Косвенные затраты | 221 645,40 | 107 122,11 | 114 523,29 |
| Суммарные затраты | 273 257,19 | 210 092,19 | 63 165,00 |

Таблица 6.5.

Средние общие затраты на одного пациента с ОКС, перенёвшего АКШ, исходя из аукционных цен на тикагрелор и оригинальный клопидогрел

| Средние затраты, руб. | Клопидогрел | Тикагрелор | Разница |
|---|------------------|------------------|-------------------|
| Антитромбоцитарная терапия | 32 202,12 | 53 542,71 | -21 340,59 |
| Терапия острого инфаркта миокарда | 5 001,04 | 5 264,25 | -263,21 |
| Терапия инсульта | 1 512,84 | 1 512,84 | 0 |
| Терапия массивных кровотечений | 31 645,73 | 32 579,72 | -933,99 |
| Медицинская помощь пациентам, умершим от сердечно-сосудистых причин | 1 808,49 | 938,58 | 869,91 |
| Медицинская помощь пациентам, умершим от других причин | 166,22 | 58,18 | 108,04 |
| Прямые медицинские затраты | 72 336,44 | 93 896,28 | -21 559,85 |

Продолжение таблицы 6.5

| Средние затраты, руб. | Клопидогрел | Тикагрелор | Разница |
|--------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| <i>Косвенные затраты</i> | 221 645,40 | 107 122,11 | 114 523,29 |
| Суммарные затраты | 293 981,84 | 201 018,39 | 92 963,44 |

Результат анализа «влияния на бюджет» использования данной технологии в лечении пациентов с ОКС, которым проведено АКШ, показал, что применение тикагрелора является экономически выгодным с клинико-экономической точки зрения. Более высокая стоимость терапии тикагрелором компенсировалась меньшими затратами на помощь пациентам, умершим от сердечно-сосудистых и других причин и значительно меньшими экономическими потерями государства при применении схемы терапии тикагрелор + АСК. Общие затраты на одного пациента с ОКС, перенёвшего АКШ, принимающего препарат тикагрелор в комбинации с АСК оказались ниже общих затрат на пациента, принимающего клопидогрел в комбинации с АСК. Значительная часть экономии затрат образуется за счёт разницы в потерях ВВП по причине преждевременной смерти среди мужчин работоспособного возраста.

Таким образом, имеющиеся в литературе данные по фармакоэкономике тикагрелора, и проведенное нами фармакоэкономическое исследование применения тикагрелора у пациентов с ОКС, перенесшим АКШ, позволяют рекомендовать его как затратно-эффективную технологию у пациентов с ОКС, независимо от его клинической формы и методов лечения. Тем не менее, фармакоэпидемиологическая ситуация по применению современных антиагрегантов требует дальнейшего улучшения с целью снижения сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ОКС, что в свою очередь обернется экономией финансовых затрат для государства.

ВЫВОДЫ

1. Исследование фармацевтического рынка России за период 2014 – 2016 гг. выявило отрицательную динамику в натуральном потреблении лекарственных средств, при этом рост в стоимостном выражении составил не более 10%, более успешным стал 2017 год (рост рынка составил 16,7% в рублевом эквиваленте и 22,9% в натуральном выражении). На этом фоне, рынок антитромбоцитарных препаратов в 2014 – 2017 гг. демонстрирует рост, как в стоимостном, так и натуральном выражении. Основная доля потребления антитромбоцитарных препаратов приходится на коммерческий сектор. Последний динамично развивается на протяжении 2014 - 2017 гг., демонстрируя максимальный рост в 2016 году (+22,2% в рублях и +21,9% в натуральном выражении).

2. В структуре потребления антитромбоцитарных препаратов 61% в стоимостном выражении и 24% в натуральном выражении приходится на долю оригинальных препаратов, при этом на долю тикагрелора приходится 26% и 10,2% соответственно (2017 г.).

2.1. Через государственный сегмент проходят в основном дженерические препараты клопидогреля (59% в стоимостном выражении и 90% в натуральном выражении), а это значит, большая часть оригинальных препаратов приобретается пациентами через розничную аптечную сеть, несмотря на их высокую стоимость.

2.2. 45% - 49% бюджета закупок лечебно-профилактических учреждений приходится на оригинальные препараты (клопидогрел и тикагрелор), с тенденцией вытеснения тикагрелором клопидогреля. При этом в натуральном выражении это составляет 12% (2014-2016 гг.). В 2017 году возросло потребление оригинального клопидогреля до 13%, что обеспечило рост суммарной доли потребления оригинальных антитромботических препаратов до 17%.

2.3. В сегменте ЛЛО лидирует потребление дженерического клопидогреля как в стоимостном (среднее значение 70%), так и натуральном выражении

(среднее значение 87%). Тем не менее, доля оригинальных антитромбоцитарных препаратов в сегменте ЛЛО имеет тенденцию к увеличению.

2.4. Согласно ABC – анализу госпитального сегмента потребления антитромбоцитарных препаратов большая часть денежных средств идёт на закупку небрендируемого дженерического клопидогреля как на уровне стационаров, так и на уровне ЛЛО, это отражается и на назначениях – более 80% (группа А) в назначениях занимает именно небрендируемые формы дженерического клопидогреля. Однако, врачи стационаров отдают предпочтения оригинальным препаратам (Плавикс, Коплавикс, Брилинта), эти препараты входят в группу А по затратам денежных средств на их приобретение стационарами и группу В по назначениям пациентам, тогда как в льготе большинство из них вошли в группу В по затратам и группу С по назначениям врачами. Поэтому пациенты, получившие назначение в стационаре оригинальных антитромбоцитарных препаратов, в большинстве случаев вынуждены приобретать их самостоятельно, либо переходить на дженерики клопидогреля, которые они могут получить в рамках ЛЛО.

3. По состоянию на 2016 год, для обеспечения всех пациентов с ОКС антитромбоцитарными препаратами необходимо 160 742 тысяч таблеток клопидогреля (1 607 420 упаковок №100), или 318 864 тысяч таблеток тикагрелора (1 898 000 упаковок №168). Изучение потребления антитромбоцитарных препаратов в России за период 2014 -2016 гг. показало, что реальная клиническая практика идет в разрез с рекомендациями, и применение современного антиагреганта тикагрелора ограничивается 12,6% от всей популяции больных с инфарктом миокарда (2016 г.), кроме того, в силу экономических причин, лидерами потребления являются дженерики клопидогреля.

4. Оценка потребления современных антитромбоцитарных препаратов на госпитальном этапе по АТС/DDD-методологии подтверждает недостаточно частое их применение и несоответствие основным положениям рекомендаций по антитромботической терапии пациентов с ОКС. Тем не менее, потребление

современных антитромботических препаратов с 2014 г. по 2016 г. возросло: для тикагрелора с 12,9 до 16 DDD/ 100 койко-дней (среднее значение за 2015 - 2016 гг.), для оригинального клопидогреля (Плавикс®) с 13,7 до 19,3 DDD/ 100 койко-дней, потребление его комбинированной с АСК формы (Коплавикс®) стабильно 30 DDD/ 100 койко-дней (среднее значение с 2015 по 2016 гг.).

5. Факторы, влияющие на выбор современных антитромбоцитарных препаратов:

- доступность в стационаре (12%) и на амбулаторном этапе (7%);
- использование современных рекомендаций при выборе антитромбоцитарной терапии (21,7% респондентов считают клопидогрел препаратом предпочтительного выбора у пациентов с ОКС согласно современным европейским рекомендациям и 32,2% врачей по-прежнему выбирают клопидогрел, даже при отсутствии противопоказаний к назначению современных антиагрегантов и наличию их в стационаре).

6. Для улучшения обеспечения антитромбоцитарными препаратами, а также улучшения профессионального консультирование пациентов, перенесших ОКС, фармацевтические специалисты могут использовать разработанные нами памятки (Приложения 5, 6).

7. Фармакоэкономическое исследование «влияние на бюджет» применения тикагрелора вместо клопидогреля у пациентов с ОКС после перенесенной операции коронарного шунтирования показало, что такая технология является экономически выгодной с клинико-экономической точки зрения.

При первом варианте расчета, исходя из зарегистрированных цен на дженерики клопидогреля, экономия составляет 63 165 руб/ пациент. При втором варианте расчета, исходя из аукционных цен на оригинальный клопидогрел, экономия составит 92 963 руб/ пациент. Экономия достигалась за счет снижения не прямых затрат при применении схемы терапии тикагрелор + АСК.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При оценке качества назначения ДАТ пациентам с ОКС врачами практического здравоохранения считаем целесообразным рекомендовать принимать во внимание результаты проведенного фармакоэпидемиологического исследования и включать в образовательные программы для врачей современные рекомендации Европейского общества кардиологов, а также национальные алгоритмы ведения пациентов с ОКС.

2. Руководителям лечебных учреждений, заведующим профильных отделений усилить контроль за назначением антиагрегантов пациентам с ОКС: все пациенты с ОКС должны получать ДАТ, при отсутствии противопоказаний. При выборе антитромбоцитарной терапии следовать клиническим рекомендациям и алгоритмам ведения пациентов с ОКС.

3. Организаторам здравоохранения включать в комплекс мер по улучшению качества лекарственного обеспечения пациентов с ОКС планирование закупок, как на уровне стационара, так и на уровне государственных закупок в канале ЛЛО, с учетом современных рекомендаций и неудовлетворительных данных регистров пациентов с ОКС и настоящего фармакоэпидемиологического исследования о потреблении антитромбоцитарных препаратов.

4. Рекомендовать фармацевтическим специалистам использовать специально разработанные Памятки (Приложения 5, 6) для улучшения обеспечения пациентов антитромбоцитарными препаратами на уровне стационаров и повышения уровня профессионального консультирования при отпуске антиагрегантов из аптек.

5. Организаторам здравоохранения учитывать данные фармакоэкономического исследования «влияние на бюджет» применения тикагрелора вместо клопидогреля у пациентов с ОКС, перенесших операцию коронарного шунтирования, при разработке протоколов ведения пациентов с

ОКС. Отдавать предпочтение тикагрелору в лечении таких пациентов, при отсутствии противопоказаний к его назначению.

6. Данные об экономической эффективности тикагрелора могут быть полезны при пересмотре национальных рекомендаций по ведению пациентов с ОКС, с учетом региональных отличий в заболеваемости, смертности, доступности высокотехнологичной медицинской помощи, возможностей льготного обеспечения и др.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время применение двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с ОКС с целью профилактики повторных тромботических осложнений заняло прочные позиции в практике врачей. Появление новых антитромбоцитарных препаратов тикагрелора и прасугрела повлекло за собой обновление клинических рекомендаций, стандартов оказания медицинской помощи больным с ОКС. Все эти изменения требуют пересмотра подходов к ведению пациентов с ОКС в реальной клинической практике. Оценить динамику этих изменений, скорость адаптации практического здравоохранения к новым схемам фармакотерапии, соответствие реальной практики клиническим рекомендациям, смогут помочь новые фармакоэпидемиологические исследования.

Внедрение новых схем фармакотерапии сопряжено с оценкой эффективности затрат. Появление в 2018 году на российском фармацевтическом рынке нового антиагреганта прасугрел (Эффиент[®], Франция, Servier) открывает новые возможности для проведения ДАТ у пациентов с ОКС не только с позиций доказательной медицины, но и возможного снижения прямых затрат на антитромботическую терапию. Это позволит расширить применение современных антитромбоцитарных препаратов, повысит эффективность проводимой фармакотерапии, напрямую влияя на частоту неблагоприятных исходов у пациентов с ОКС и снижая сердечно-сосудистую смертность.

Проведение фармакоэкономических исследований по изучению различных схем лечения пациентов с ОКС с использованием прасугреля и клопидогреля, прасугреля и тикагрелора в условиях российской действительности может представлять большой интерес для российского практического здравоохранения с точки зрения экономии затрат и повышения эффективности проводимой терапии.

ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АДФ - аденозиндифосфат

АКШ – аортокоронарное шунтирование

АСК – ацетилсалициловая кислота

БСК – болезни системы кровообращения

БДК - брендируванный дженерический клопидогрел

ВВП – валовый внутренний продукт

ВМП – высокотехнологичная медицинская помощь

ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДАТ – двойная антитромбоцитарная терапия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИПП – ингибитор протонной помпы

ИР – изменения рынка

КАГ – коронароангиография

ЛЛО – льготное лекарственное обеспечение

ЛП – лекарственный препарат

ЛС – лекарственное средство

ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение

МНН – международное непатентованное название

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОКС – острый коронарный синдром

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЭКГ – электрокардиограмма

ESC – Европейское общество кардиологов

ICER - инкрементальный коэффициент эффективности затрат, который представляет собой прирост стоимости одной дополнительной единицы эффективности (LY или QALY)

LY – годы жизни

QALY – годы качественной жизни

WTP - порог готовности общества платить, рассчитанный как размер трехкратного валового внутреннего продукта на душу населения в расчетном году.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акафьева Т. И., Землянова М. А. Анализ фармацевтического рынка российской федерации // Вестник Пермского Университета. – 2013. - № 1. – с. 63-64.
2. Аналитический отчет «Тенденции и практические аспекты развития российского фармацевтического рынка [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www2.deloitte.com/ru/ru/pages/life-sciences-and-healthcare/articles/russian-pharmaceutical-industry-2015.html> (дата обращения: 15.10.2016).
3. Антошина И.Н. Клинико-психологические и социально-трудовые особенности больных, перенёсших аортокоронарное шунтирование, в амбулаторном периоде реабилитации: автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2002. - с. 177.
4. Атлас здоровья в Европе – WHO/Europe – World Health Organization [Электронный ресурс]. - Режим доступа: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf (дата обращения: 10.08.2016).
5. Атьков О.Ю., Полубенцева Е.И. Планы ведения больных. Терапия. – М.: Гэотар-медиа, 2011.
6. Белоусов Ю. Б., Андреев Б. В., Афанасьева Е. В., Балыкина Ю. Е., Белоусов Д. Ю., Зырянов С. К., Колбин А. С., Курылёв А. А., Павлыш А. В., Проскурин М. А., Пугач И. М. Оценка медицинских технологий. – М.: ОКИ, 2013. - с. 16-37.
7. Белоусов Д. Ю., Медников О. И. Потребность и потребление антитромбоцитарных препаратов у постинфарктных больных в РФ // Качественная клиническая практика. – 2003. - № 1. - с. 66-69.
8. Бойцов С. А., Ипатов П. В., Калинина А. М., Вергазова Э. К., Ткачева О. Н., Гамбарян М. Г., Еганян Р. А., Медик Я. В., Бабаева С. В., Соловьева С. Б., Старинский В. В., Биличенко Т. Н., Федоров Е. Д. Организация проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения. Методические рекомендации по практической реализации приказа Минздрава России от 3 февраля 2015 г. №№36 ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения». – Москва, 2015. – 111 с.

9. Бондарева Т. М., Парфейников С. А., Зайчук Д. М., Бережная Е. С., Рогов О. А. Анализ сегмента антиагрегантных препаратов, применяемых в терапии острого коронарного синдрома // Ремедиум. – 2015. - № 12. – с. 45-47.
10. Гиляров М. Ю. Место ацетилсалициловой кислоты в международных рекомендациях // РМЖ. – 2007. - № 15. – с. 1151.
11. Гороховская Г. Н., Юн В. Л. Антитромбоцитарная терапия: современное представление и комплексный подход к проблеме атеротромбоза // РМЖ. - 2013. - № 34. - с. 1737.
12. Государственные закупки лекарственных средств // DSM Group [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.dsm.ru/news/343/> (дата обращения: 5.12.2016).
13. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx (дата обращения 12.05.2016).
14. Государственный реестр предельных отпускных цен [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx> (дата обращения: 05.05.2016).
15. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации. Разработаны по поручению Минздрава России, утверждены Обществом специалистов по неотложной кардиологии и профильной комиссией по кардиологии [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii> (дата обращения: 10.08.2016).
16. Долотовская П. В., Решетько О. В., Малинова Л. И., Фурман Н. В. Соотношение «затраты-эффективность» клопидогрела и тикагрелора при остром коронарном синдроме с подъёмом сегмента ST в реальной клинической практике // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2016. - № 1. - с. 206.
17. Долотовская П. В., Решетько О. В., Малинова Л. И., Фурман Н. В. Фармакоэпидемиология блокаторов P2Y12 рецепторов при остром коронарном синдроме подъемом сегмента ST в реальной клинической практике.

Фармакоэкономика: теория и практика. – М.: Московское фармацевтическое общество, 2016. - с. 207.

18. Жилевич Л. А., Мигаль Т. Ф.; Адаменко Е. И., Гавриленко Л. Н., Кожанова И. Н., Романова И. С. Применение фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических методов при разработке лекарственного формуляра государственной организации здравоохранения. Инструкция по применению. Учреждение-разработчик: Управление организации медицинской помощи Министерства здравоохранения Республики Беларусь. – Минск: УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2010. - 18 с.

19. Здравоохранение в России. Статистический сборник. - М.: Росстат, 2017. - 172 с.

20. Здравоохранение: некоторые важные результаты и показатели 2015 года [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://government.ru/info/22698/> (дата обращения: 08.08.2016).

21. Зырянов С. К. Фармакоэпидемиология вчера, сегодня и завтра // Качественная клиническая практика. – 2004. - № 1. – с. 17-27.

22. Инструкция по медицинскому применению препарата Ацетилсалициловая кислота [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_375.htm (дата обращения: 05.03.2016).

23. Инструкция по медицинскому применению препарата Брилинта® [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_49700.htm (дата обращения: 05.03.2016).

24. Инструкция по медицинскому применению препарата Плавикс® [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_9139.htm (дата обращения: 05.03.2016).

25. Каграманян И. Н., Хохлов А. Л., Курочкина О. Н. Фармакоэпидемиологический анализ и исходы острого коронарного синдрома. Проблемы стандартизации в здравоохранении. – М.: ООО "Медико-технологическое предприятие "Ньюдиамед", 2013. - с. 15.

26. Карпов Ю.А. Программа «Сосудистый центр»: этапы, результаты и перспективы. Фокус на снижение смертности // Конференция ФГБУ «РКНПК» Минздрава РФ. – Москва, 2013.
27. Колбин А. С., Курылев А. А., Балыкина Ю. Е., Проскурин М. А. Сравнительный экономический анализ клопидогрела и тикагрелора при остром коронарном синдроме // Качественная клиническая практика. - 2012. - № 2. - с. 2-12.
28. Куликов А. Ю. Фармакоэкономический анализ двойной антитромбоцитарной терапии ацетилсалициловой кислотой и тикагрелором у пациентов с острым коронарным синдромом, получающих лечение с применением процедуры чрескожной коронарной васкуляризации // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2016. - № 1. - с. 23-28.
29. Курс валют ЦБ РФ [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.cbr.ru/> (дата обращения: 26.12.16).
30. Лагута П. С., Карпов Ю. А. Тикагрелор при остром коронарном синдроме: новые возможности повышения эффективности и безопасности лечения // РМЖ. - 2012. - № 25. - с. 1288.
31. Мамедов М. Н., Чепурина Н. А. Суммарный сердечно-сосудистый риск: от теории к практике: пособие для врачей [под ред. Оганова Р.Г.]. - Москва, 2007. – 40 с.
32. Мировая статистика здравоохранения отчет ВОЗ за 2015 год [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/en/ (дата обращения: 10.08.2016).
33. Мировая статистика здравоохранения отчет ВОЗ за 2016 год [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/en/ (дата обращения: 10.08.2016).
34. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» 91500.14.0001-2002.

35. Петров В.И., Дронова Е.П., Лопатин Ю.М. Реваскуляризация миокарда в лечении больных ишемической болезнью сердца с точки зрения клинико-экономических аспектов эффективности // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2010. - №4 (36). - с. 18-22.
36. Петров В. И., Недогода С. В., Сабанов А. В. Фармакоэпидемиологические исследования в России: основные направления и особенности // Лекарственный вестник. – 2005. - №3. – с. 11-13.
37. Поздняков О. Н. Клинико-фармакологическое значение генов CYP2D6, ENOS и AGTR2 у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца: дис. канд. мед. наук. – Ярославль, 2016. – с. 84-85.
38. Показатели фармацевтического рынка антитромбоцитарных препаратов за 2014 // IMS Market share chart [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.imshealth.com> (дата обращения: 21.09.2016).
39. Показатели фармацевтического рынка антитромбоцитарных препаратов за 2015 // IMS Market share chart [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.imshealth.com> (дата обращения: 21.09.2016).
40. Показатели фармацевтического рынка антитромбоцитарных препаратов за 2016 // IMS Market share chart [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.imshealth.com> (дата обращения: 10.05.2017).
41. Постановление Правительства Москвы № 163-ПП от 24.02.2010 г. «Об установлении торговых надбавок к ценам на лекарственные средства».
42. Постановление Правительства Москвы от 23 декабря 2014 г. N 811-ПП «О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в городе Москве на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов».
43. Продолжительность трудового стажа после назначения пенсии по возрасту назначения и виду назначенной пенсии в Российской Федерации в 2011 году // Данные сайта Федеральной службы государственной статистики [Электронный ресурс]. – Режим доступа:

http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/generation (дата обращения: 02.03.2016).

44. Пчелинцев М. В., Белоусов Д. Ю. Фармакоэпидемиология острого коронарного синдрома Отечественный анализ реальной практики назначений // Фармакоэкономика. - 2012. - № 2. – с. 33-43.

45. Пядушкина Е. А., Герасимова К. В., Омеляновский В. В., Авксентьева М. В., Крысанов И. С. Фармакоэкономический анализ применения антитромбоцитарной терапии тикагрелором и клопидогрелем с целью профилактики сосудистых явлений и смерти у пациентов с острым коронарным синдромом // Медицинские технологии. Оценка и выбор. - 2012. - № 4 (10). - с. 35-45.

46. Результаты за 9 месяцев 2016 г. по программе льготного лекарственного обеспечения: аналитический обзор // Фармвестник [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.pharmvestnik.ru/publs/lenta/obzory/dsm-group-za-9-mesjatsev-2016-goda-po-programme-ljgotnogo-lekobespechenija.html> (дата обращения: 15.12.16).

47. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. Клинические рекомендации. Разработаны рабочей группой по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS), при участии Европейской ассоциации по чрескожным сердечно-сосудистым вмешательствам (EAPCI) [Электронный ресурс]. - Режим доступа: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/recomend_2_rkj_15.pdf (дата обращения: 09.09.2018).

48. Решетько О. В. Оптимизация фармакотерапии больных с сердечно-сосудистой патологией на основании технологий фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии: автореф. дис. док. мед. наук. – Волгоград, 2004. - с. 4, 21-22.

49. Россия 2015. Статистический справочник. – М.: Росстат, 2015. – 64 с.

50. Сайт Единой информационной системы в сфере закупок // Электронная площадка для размещения торгов zakupki.gov.ru [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://zakupki.gov.ru> (дата обращения: 05.02.2017).

51. Сайт интернет аптеки// Eapteka.ru [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.eapteka.ru/goods/drugs/pain/fever/atsetilsalitsilovaya_kislota_farmstandart/ (дата обращения: 28.12.16).
52. Сведения о смертности населения Федеральной службы государственной статистики [Электронный ресурс]. - Режим доступа: http://gks.ru/free_doc/2015/demo/t3_3.xls - (дата обращения: 08.08.2016).
53. Смусева О. Н., Шаталова О. В., Соловкина Ю. В. Анализ потребления лекарственных средств при лечении стенокардии // Сибирский медицинский журнал. – 2012. - № 4. - с. 80.
54. Соляник Е. В., Елисеева Е. В., Гельцер Б. И. Роль фармакоэпидемиологических исследований в стандартизации подходов к терапии сердечно-сосудистых заболеваний // Дальневосточный медицинский журнал. 2008. - №4. - с. 116–119.
55. Тарифное соглашение на оплаты медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2016 год от 25.12.2015. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.mgfoms.ru/system/files/tarifnoe_soglashenie_na_oplatu_medicinskoy_pomoshchi_okazyvaemoj_po_territorialnoj_programme_oms_g._moskvy_na_2016_god.pdf (дата обращения: 26.03.16).
56. Третье универсальное определение инфаркта миокарда // Российский кардиологический журнал. - 2013. - № 2 (100), приложение 1. - с. 1-17.
57. Фармацевтический рынок России. Итоги 2015 года: аналитический обзор // DSM Group [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.dsm.ru/docs/analytics/Annual_report_2015_DSM_web.pdf (дата обращения: 15.10.2016).
58. Фармацевтический рынок России. Итоги 2016 года: аналитический обзор // DSM Group [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://dsm.ru/docs/analytics/Annual_Report_2016_rus.pdf (дата обращения: 15.04.2017).

59. Численность населения России // Данные сайта Федеральной службы государственной статистики [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/# (дата обращения: 08.10.2016).
60. Шальнова С. А., Оганов Р. Г., Стэг Ф. Г., Форд Й. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY // Кардиология. – 2013. - № 8. – с. 28-33.
61. Шахнович П. Г., Черкашин Д. В., Ткаченко К. Н. и др. Антиагрегантная терапия острого коронарного синдрома: семь практических вопросов // Сердце: журнал для практикующих врачей. - 2014; 79 (5). – с. 303–307.
62. Шилов А. М., Мельник М. В., Князева С. А. Антиагреганты в практике профилактики и лечения коронарных болезней сердца // РМЖ. – 2007. - № 9. – с. 713.
63. Шляхто Е. В., Галявич А. С. Острый коронарный синдром // Новости кардиологии. – 2013. - № 2. – с. 3.
64. Эрлих А. Д., Грацианский Н.А. Острый коронарный синдром без подъемов ST в реальной практике российских стационаров. Сравнительные данные регистров «РЕКОРД-2» и «РЕКОРД» // Кардиология. – 2012. - № 10. – с. 9–16.
65. Эрлих А.А., Грацианский Н.А. Результаты шестимесячного наблюдения за больными с острыми коронарными синдромами в Российском регистре РЕКОРД // Кардиология 2011. - № 12. – с. 11–16.
66. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара // Кардиология. – 2016. - №4, т.56. - с.16-24.
67. Эрлих А. Д., Харченко М. С., Барбараш О. Л. и соавт. Степень приверженности к выполнению руководств по лечению острого коронарного синдрома в клинической практике российских стационаров и исходы в период госпитализации (данные регистра РЕКОРД-2) // Кардиология. – 2013. - №2. - с. 14-22.

68. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Крысанов И. С., Литвиненко М. М., Морозов А. Л. Особенности методологии фармакоэкономических исследований в условиях здравоохранения Российской Федерации (обзор публикаций за период с 1995 по 2007 гг.) // Фармакоэкономика. – 2009. - №1. – с. 3-6.
69. Abdel-Qadir H., Roifman I., Wijeyesundera H. C. Cost-effectiveness of clopidogrel, prasugrel and ticagrelor for dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: a decision-analytic model // CMAJ Open. - 2015. - № 3(4). – p. 438-446.
70. AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes // Amsterdam EA et al . Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – p. 139-228.
71. Asimwe A., Li J. J., Weerakkody G., Vangerow H., Delisle F., Benoit K., Heath L., Wernicke J., Motsko S. Diagnoses of gastrointestinal cancers after gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel or warfarin // Curr Drug Saf. – 2013. - № 8 (4). – p. 261-269.
72. Averkov O. V., Khomitskaya Yu., Ruda M. Ya. Pre-hospital antiplatelet treatment of acute coronary syndrome in Russia (EPICOR-RUS study) // European Heart Journal. – 2013; Suppl. 1 (S2). – p. 130.
73. Averkov O. V., Khomitskaya Yu., Ruda M. Ya. Quality of key acute antithrombotic care in ST-elevation myocardial infarction in urban Russia (EPICOR-RUS study) // Atherosclerosis. – 2015. – Vol. 241. – p.88.
74. Bagai A., Wang T. Y., Goodman S. G., Fisher H. N., Welsh R. C., Dery J. P., Zhang X., Zhu Y. E., Cheema A. N., Dehghani P., Kassam S. A., Ducas J., Brass N., Kim H. H., Fung A., Schampaert E., Quraishi A. U., Mehta S. R., Canadian Observational AntiPlatelet sTudy (COAPT) Investigators. Longitudinal treatment patterns with ADP receptor inhibitors after myocardial infarction: Insights from the Canadian Observational AntiPlatelet sTudy // Int J Cardiol. - 2016; 228. – p. 459-464.
75. Barilla F., Pelliccia F., Borzi M., Camici P., Cas L. D., Di Biase M., Indolfi C., Mercurio G., Montemurro V., Padeletti L., Filardi P. P., Vizza C. D., Romeo F., 2015–2016 Board of the Italian Society of Cardiology. Optimal duration of dual anti-platelet

therapy after percutaneous coronary intervention: 2016 consensus position of the Italian Society of Cardiology // *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. – 2017. - № 1. – p. 1-9.

76. Beigel R., Iakobishvili Z., Shlomo N., Segev A., Witberg G., Zahger D., Atar S., Alcalai R., Kapeliovich M., Gottlieb S., Goldenberg I., Asher E., Matetzky S. Real-World Use of Novel P2Y₁₂ Inhibitors in Patients with Acute Myocardial Infarction: A Treatment Paradox // *Cardiology*. - 2017; 136 (1). – p. 21-28.

77. Brice A. E., Hernandez G. A., Sanchez M., Haynick M., Mendoza C. E. In-stent thrombosis when switching ticagrelor to clopidogrel after percutaneous coronary intervention // *Platelets*. – 2016. - № 1. – p. 5.

78. Bykov K., Schneeweiss S., Donneyong M. M., Dong Y. H., Choudhry N. K., Gagne J. J. Impact of an Interaction Between Clopidogrel and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors // *Am J Cardiol*. - 2017; 119 (4). – p. 651-657.

79. Capel M., Lopez-Sendon J. L., Heras M., Carrera F. J., Brosa M. Cost Effectiveness Analysis Of Ticagrelor Versus Generic Clopidogrel In The Treatment Of Patients With Acute Coronary Syndrome In Spain // *Value in Health*. – 2014. Vol. 17, № 7, p. 491.

80. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://eurheart.oxfordjournals.org/content/early/2016/08/10/eurheartj.ehw334#sec-3> (дата обращения: 10.08.2016).

81. Chin C. T., Mellstrom C., Chua T. S., Matchar D. B. Lifetime cost-effectiveness analysis of ticagrelor in patients with acute coronary syndromes based on the PLATO trial: a Singapore healthcare perspective // *Singapore Med J*. – 2013. - № 54 (3). – p. 169-175.

82. COMMIT collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial // *Lancet*. – 2005. Vol. 366. - p. 1607–1621.

83. Choudhry N. K., Fischer M. A., Avorn J. L., Lee J. L., Schneeweiss S., Solomon D. H., Berman C., Jan S., Lii J., Mahoney J. J., Shrank W. H. The impact of reducing cardiovascular medication copayments on health spending and resource utilization // *J Am Coll Cardiol*. – 2012; 60 (18). – p. 1817-1824.

84. Cowper P. A., Pan W., Anstrom K. J., Kaul P., Wallentin L., Davidson-Ray L., Nikolic E., Janzon M., Levin L. A., Cannon C. P., Harrington R. A., Mark D. B. Economic analysis of ticagrelor therapy from a U.S. perspective: results from the PLATO study // JACC. – 2015. Vol. 65, № 5. - p. 465-476.
85. Danchin N., Lettino M., Zeymer U., Widimsky P., Bardaji A., Barrabes J. A., Cequier A., Claeys M. J., De Luca L., Dörler J., Erlinge D., Erne P., Goldstein P., Koul S. M., Lemesle G., Lüscher T. F., Matter C. M., Montalescot G., Radovanovic D., Lopez Sendón J., Tousek P., Weidinger F., Weston C. F., Zaman A., Andell P., Li J., Jukema J. W., PIRAEUS group. Use, patient selection and outcomes of P2Y12 receptor inhibitor treatment in patients with STEMI based on contemporary European registries // Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. – 2016. - № 2 (3). – p. 152-167.
86. Dariush Mozaffarian, Emelia J. Benjamin Alan S. Go et al. Heart Disease and Stroke Statistics // Circulation. – 2016. - № 124. – p. 46-68.
87. Déry J. P., Mehta S. R., Fisher H. N., Zhang X., Zhu Y. E., Welsh R. C., Lavi S., Cieza T., Henderson M. A., Lutchmedial S., Siega A. J., Cheema A. N., Wong B. Y., Kokis A., Dehghani P., Goodman S. G., Canadian Observational AntiPlatelet sTudy (COAPT) Investigators. Baseline characteristics, adenosine diphosphate receptor inhibitor treatment patterns, and in-hospital outcomes of myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention in the prospective Canadian Observational AntiPlatelet sTudy (COAPT) // Am Heart J. – 2016; 181. - p. 26-34.
88. Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST elevation. The CURE trial investigators // N. Engl. J. Med. – 2001. Vol. 345. - p. 494–502.
89. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) // European Heart Journal. – 2018. - № 39. – p. 119–177.
90. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation, The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST

segment elevation of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* – 2011. Vol. 32. - p. 2999–3054.

91. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *European Heart Journal.* – 2015. – p. 267-315.

92. Gagne J. J., Bykov K., Choudhry N. K., Toomey T. J., Connolly J. G., Avorn J. Effect of smoking on comparative efficacy of antiplatelet agents: systematic review, meta-analysis, and indirect comparison // *BMJ.* – 2013; 347.

93. Gagne J. J., Rassen J. A., Choudhry N. K., Bohn R. L., Patrick A. R., Sridhar G., Daniel G. W., Liu J., Schneeweiss S. Near-real-time monitoring of new drugs: an application comparing prasugrel versus clopidogrel // *Drug Saf.* – 2014. - № 37 (3). – p. 151-161.

94. Gasche D., Ulle T., Meier B., Greiner R. A. Cost-effectiveness of ticagrelor and generic clopidogrel in patients with acute coronary syndrome in Switzerland. // *Swiss Med Wkly.* – 2013; 143.

95. Gouveia M., Borges M., Trindade R., Rikner K. Economic evaluation of ticagrelor for secondary prevention following acute coronary syndromes // *Rev Port Cardiol.* – 2015. – № 34 (1). – p. 17-25.

96. Grima D. T., Brown S. T., Kamboj L., Bainey K. R., Goeree R., Oh P., Ramanathan K., Goodman S. G. Cost-effectiveness of ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes in Canada // *Clinicoecon Outcomes Res.* – 2014. - №6. – p. 49-62.

97. Guidelines for ATC classification and DDD assignment // WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 6th ed. - Oslo. - 2003.

98. Gunnell A. S., Hung J., Knuiman M. W., Nedkoff L., Gillies M., Geelhoed E., Hobbs M. S., Katzenellenbogen J. M., Rankin J. M., Ortiz M., Briffa T. G., Sanfilippo F. M. Secondary preventive medication use in a prevalent population-based cohort of

acute coronary syndrome survivors // *Cardiovasc Ther.* – 2016. - № 34 (6). – p. 423-430.

99. Held C., Asenblad N., Bassand J. P. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery, results from the PLATO // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2011. Vol. 57. - p. 672–684.

100. Henriksson M., Janzon M. Cost-effectiveness of ticagrelor in acute coronary syndromes // *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* – 2013. - № 13 (1). – p. 9-18.

101. Henriksson M., Nikolic E., Ohna A., Wallentin L., Janzon M. Ticagrelor treatment in patients with acute coronary syndrome is cost-effective in Sweden and Denmark // *Scand Cardiovasc J.* – 2014; 48 (3). – p. 138-147.

102. Hicks B. M., Murray L. J., Hughes C., Cardwell C. R. Clopidogrel use and cancer-specific mortality: a population-based cohort study of colorectal, breast and prostate cancer patients // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2015. - № 24 (8). – p. 830-840.

103. James S. K., Roe M. T., Cannon C. P., et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial // *BMJ.* – 2011; 342.

104. Janzon M., James S., Cannon C. P., Storey R. F., Mellström C., Nicolau J. C., Wallentin L., Henriksson M. Health economic analysis of ticagrelor in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive therapy // *Heart.* – 2015; 101 (2). – p. 119-125.

105. Kazi D. S., Hlatky M. A. A delicate balance: the cost effectiveness of new antiplatelet agents // *JACC (Journal of the American College of Cardiology).* – 2015. Vol. 65, № 5. – p. 477-479.

106. Kei A. A., Florentin M. et. al. Antiplatelet Drugs: What comes next? Clinical and Applied Thrombosis // *Hemostasis.* – 2011. Vol. 17 (1). – p. 9–26.

107. Larmore C., Effron M. B, Molife C., DeKoven M., Zhu Y., Lu J., Karkare S., Lieu H. D., Lee W. C., Vetrovec G. W. "Real-World" Comparison of Prasugrel With Ticagrelor in Patients With Acute Coronary Syndrome Treated With Percutaneous

Coronary Intervention in the United States // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2016. - № 88 (4). – p. 535-544.

108. Leonard C. E., Bilker W. B., Brensinger C. M., Flockhart D. A., Freeman C. P., Kasner S. E., Kimmel S. E., Hennessy S. Comparative risk of ischemic stroke among users of clopidogrel together with individual proton pump inhibitors // *Stroke.* - 2015; 46 (3). – p. 722-731.

109. Levine G. N., Bates E. R., Blankenship J. C., et al. ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions // *J Am Coll Cardiol.* – 2011. – 58 (24). – p. 44–122.

110. Libby P. Mechanisms of Acute Coronary Syndromes and Their Implications for Therapy // *N Engl J Med.* - May 2013. – p. 2004-2011.

111. Liew D., De Abreu Lourenço R., Adena M., Chim L., Aylward P. Cost-effectiveness of 12-month treatment with ticagrelor compared with clopidogrel in the management of acute coronary syndromes // *Clin Ther.* – 2013. - № 35 (8). - p. 1110-1117.

112. Mackenzie I. S., Coughtrie M. W., MacDonald T. M., Wei L. Antiplatelet drug interactions // *J Intern Med.* - 2010; 268 (6). – p. 516-529.

113. Mahoney E. M., Chu H. Cost-effectiveness analysis alongside clinical trials: statistical and methodological issues // *Cardiovascular Health Care Economics.* Totowa: Humana Press. - 2003. - p. 123–156.

114. Mejía A., Senior J.M., Ceballos M., Atehortúa S., Toro J.M., Saldarriaga C., Mejía M.E., Ramírez C. Cost-effectiveness analysis of ticagrelor compared to clopidogrel for the treatment of patients with acute coronary syndrome in Colombia // *Biomedica.* – 2015; 35 (4). – p. 531-540.

115. Molina-Cuadrado E., Mateo-Carrasco H., Nieto-Guindo P., Rodríguez-Gómez P. Long-term cost-effectiveness of ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndrome in Spain // *Farm Hosp.* – 2014; 38 (4). – p. 266-275.

116. Nikolic E., Janzon M., Hauch O., Wallentin L., Henriksson M., PLATO Health Economic Substudy Group. Cost-effectiveness of treating acute coronary syndrome patients with ticagrelor for 12 months: results from the PLATO study // *Eur Heart J.* – 2013. - № 34 (3). - p. 220-228.
117. Polinder S., Toett H., Panemann M., Beek E. Methodological approaches for CEA and CUA of injury prevention measures. World Health Organization, 2011.
118. Park K. H., Jeong M. H., Ahn Y., Ahn T. H., Seung K. B., Oh D. J., Choi D. J., Kim H. S., Gwon H. C., Seong I. W., Hwang K. K., Chae S. C., Kim K. B., Kim Y. J., Cha K. S., Oh S. K., Chae J. K., KAMIR-NIH registry investigators. Comparison of short-term clinical outcomes between ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute myocardial infarction undergoing successful revascularization; from Korea Acute Myocardial Infarction Registry-National Institute of Health // *Int J Cardiol.* – 2016; 215. – p. 193-200.
119. Patrick A. R., Franklin J. M., Weinstein M. C., Glynn R. J., Schneeweiss S. Sequential value-of-information assessment for prospective drug safety monitoring using claims databases: the comparative safety of prasugrel vs clopidogrel // *Med Decis Making.* – 2013. - № 33 (7). – p. 949-960.
120. Pawęska J., Macioch T., Perkowski P., Budaj A., Niewada M. Direct healthcare costs and cost-effectiveness of acute coronary syndrome secondary prevention with ticagrelor compared to clopidogrel: economic evaluation from the public payer's perspective in Poland based on the PLATO trial results // *Kardiol Pol.* – 2014; 72 (9). – p. 823-830.
121. Pourdjabbar A., Hibbert B., Chong A. Y., Le May M. R., Labinaz M., Simard T., Ramirez F. D., Lugomirski P., Maze R., Froeschl M., Glover C., Dick A., Marquis J. F., Bernick J., Wells G., So D. Y., CAPITAL Investigators. A randomised study for optimising crossover from ticagrelor to clopidogrel in patients with acute coronary syndrome. The CAPITAL OPTI-CROSS Study // *Thromb Haemost.* – 2016; 117 (1).
122. Quilliam B. J., Manag J. Suboptimal utilization of secondary drug prevention in acute coronary syndrome: measurement issues and managed care opportunities // *Care Pharm.* – 2008. - № 14 (3). - p. 312.

123. Rassen J. A., Choudhry N. K., Avorn J., Schneeweiss S. Cardiovascular outcomes and mortality in patients using clopidogrel with proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention or acute coronary syndrome // *Circulation*. - 2009; 120 (23). – p. 2322-2329.
124. Sabatine M. S., Cannon C. P., Gibson C. M. et, al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST–segment elevation // *N. Engl. J. Med.* - 2005. Vol. 352. – p. 1179 – 1189.
125. Sahlén A., Varenhorst C., Lagerqvist B., Renlund H., Omerovic E., Erlinge D., Wallentin L., James S. K., Jernberg T. Outcomes in patients treated with ticagrelor or clopidogrel after acute myocardial infarction: experiences from SWEDHEART registry // *Eur Heart J.* - 2016; 37 (44). – p. 3335-3342.
126. Sakaeda T., Tamon A., Kadoyama K., Okuno Y. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System // *Int J Med Sci.* -2013. - № 10 (7). – p. 796-803.
127. Salvo F., Bezin J., Bosco-Levy P., Letinier L., Blin P., Pariente A., Moore N. Pharmacological treatments of cardiovascular diseases: Evidence from real-life studies // *Pharmacol Res.* – 2016.
128. Sanchis-Gomar F., Perez-Quilis C., Leischik R., Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome // *Annals of Translational Medicine.* - 2016. Vol 4, № 13. – p. 1-12.
129. Sra S., Tan M. K., Mehta S. R., Fisher H. N., Déry J. P., Welsh R. C., Eisenberg M. J., Overgaard C. B., Rose B. F., Siega A. J., Cheema A. N., Wong B. Y., Henderson M. A., Lutchmedial S., Lavi S., Goodman S. G., Yan A.T., Canadian Observational AntiPlatelet sTudy (COAPT) Investigators. Ischemic and bleeding events in patients with myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention who require oral anticoagulation: Insights from the Canadian observational AntiPlatelet Study // *Am Heart J.* - 2016; 180. – p. 82-89.
130. Stephen D., Wiviott, M. D., Eugene Braunwald, M. D., Carolyn H. McCabe et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes // *N Engl J Med.* – 2007. – p. 2001-2015.

131. Tavassoli N., Voisin S., Carrie D., Lapeyre-Mestre M., Galinier M., Montastruc J. L., Pathak A. High maintenance dosage of clopidogrel is associated with a reduced risk of stent thrombosis in clopidogrel-resistant patients // *Am J Cardiovasc Drugs*. – 2010. - № 10 (1). – p. 29-35.
132. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.outcomes-umassmed.org/grace/> (дата обращения: 10.12.2016).
133. Theidel U., Asseburg C., Giannitsis E., Katus H. Cost-effectiveness of ticagrelor versus clopidogrel for the prevention of atherothrombotic events in adult patients with acute coronary syndrome in Germany // *Clin Res Cardiol*. – 2013. - № 102 (6). – p. 447-458.
134. Turgeon R. D., Fernandes K. A., Juurlink D., Tu J. V., Mamdani M. Ticagrelor and bradycardia: a nested case-control study // *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. – 2015. - № 24 (12). – p. 1281-1285.
135. Use of ATC/DDD [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.whocc.no/use_of_atc_ddd/ (дата обращения: 11.09.2016).
136. Wallentin L., Becker R. C., Budaj A., Cannon C. P., Emanuelsson H., Held C., Horrow J., Husted S., James S., Katus H., Mahaffey K. W., Scirica B. M., Skene A., Steg P. G., Storey R. F., Harrington R. A.; PLATO Investigators, Freij A., Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // *N Engl J Med*. – 2009; 361 (11). – p. 1045-1057.
137. Weintraub W. S., Mandel L., Weiss S. A. Antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: economic considerations // *Pharmacoeconomics*. – 2013; 31 (11). – p. 959-970.
138. Wu D. B., Lee B. S., Lee K.K. Cost-Effectiveness Analysis Of Ticagrelor In Treating Patients With Acute Coronary Syndrome In Hong Kong // *Value Health*. – 2014. - № 17 (7). – p. 487.
139. Yamwong S., Permsuwan U., Tinmanee S., Sritara P. Long-term cost effectiveness of ticagrelor in patients with acute coronary syndromes in Thailand // *Health Econ Rev*. - 2014. - № 4 (1). - p. 17.

140. Yasmina A., de Boer A., Deneer V. H., Souverein P. C., Klungel O. H. Patterns of antiplatelet drug use after a first myocardial infarction during a 10-year period // *Br J Clin Pharmacol.* – 2016.
141. Yasmina A., de Boer A., Klungel O. H., Deneer V. H. Pharmacogenomics of oral antiplatelet drugs // *Pharmacogenomics.* – 2014. - № 15 (4). – p. 509-528.
142. Zeymer U., Widimsky P., Danchin N., Lettino M., Bardaji A., Barrabes J. A., Cequier A., Claeys M. J., De Luca L., Dörler J., Erlinge D., Erne P., Goldstein P., Koul S. M., Lemesle G., Lüscher T. F., Matter C. M., Montalescot G., Radovanovic D., Sendón J. L., Tousek P., Weidinger F., Weston C. F., Zaman A., Andell P., Li J., Jukema J. W., PIRAEUS group. P2Y12 receptor inhibitors in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome in the real world: use, patient selection, and outcomes from contemporary European registries // *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* – 2016. - № 2 (4). – p. 229-243.

Приложение 1. Обзор фармакоэкономических исследований сравнения эффективности затрат тикагрелора перед клопидогрелем

| Данные исследования | Препараты сравнения | Тип терапии | Затраты | Временной горизонт, года | Валюта | ICER QALY | | ΔLY | $\Delta QALY$ |
|---|---------------------|-------------|---------|--------------------------|--------|-----------|-------|-------------|---------------|
| | | | | | | Т/КД | Т/КО | | |
| Колбин А.С., Курылев А.А. (2012), Россия [27] | Т, КО | ОКС КТ | DC | 1 | RUB | | | | |
| Пядушкина Е.А., Герасимова К.В. (2012), Россия [45] | Т, КО | ОКС | DC+IC | 1 | RUB | | | | |
| Nikolic E, Janson M (2013), Швеция [116] | Т, КД | ОКС | DC | 1> | EUR | 2 753 | | | 0,13 |
| Chin CT, Mellstrom C (2013), Сингапур [81] | Т, КД | ОКС | DC | 1> | SGD | 10 136 | | | 0,13 |
| Theidel U, Asseburg C (2013), Германия [133] | Т, КД, КО | ОКС | DC+IC | 1> | EUR | 2 728 | 3 567 | 0,1796 | 0,157 |
| Liew D, De Abreu Lourenço R (2013), Австралия [111] | Т, КД | ОКС | НД | 10 лет | AUD | 9 031 | | 0,06 | |
| Gasche D, Ullé T (2013), | Т, КД | ОКС | DC | 1> | CHF | 1 536 | | 0,1999 | 0,1694 |

| | | | | | | | | | |
|---|-----------|-----|-------|----|-----|--------|-------|--------|--------|
| Швейцария [94] | | | | | | | | | |
| Grima DT, Brown ST (2014), Канада [96] | Т, КД | ОКС | DC | 1> | CAD | 9 745 | | 0,097 | 0,084 |
| Pawęska J, Macioch T (2014), Польша [120] | Т, КД | ОКС | DC | 1> | PLN | 24 965 | | | |
| Henriksson M, Nikolic E (2014), Швеция [101] | Т, КД | ОКС | DC+IC | 1 | SEK | 24 290 | | | |
| Henriksson M, Nikolic E (2014), Дания [101] | Т, КД | ОКС | DC+IC | 1 | DKK | 25 051 | | | |
| Molina-Cuadrado E, Mateo-Carrasco H (2014), Испания [115] | Т, КД | ОКС | DC | 1> | EUR | 8 997 | | 0,1652 | 0,1365 |
| Capel M, Lopez-Sendon JL (2014), Испания [79] | Т, КД | ОКС | НД | 1> | EUR | 4 374 | | 0,1586 | |
| Wu DB, Lee BS (2014), Гонконг [138] | Т, КД | ОКС | НД | 5 | USD | 19 493 | | | |
| Yamwong S, Permsuwan U (2014), Тайланд | Т, КД, КО | ОКС | DC | 1> | USD | 9 476 | 1 946 | 0,122 | 0,109 |

| | | | | | | | | | |
|--|---------|------------|-------|----|-----|------------|--|--------|--------|
| [139] | | | | | | | | | |
| Gouveia M, Borges M (2015), Португалия [95] | Т, КД | ОКС | DC+IC | 1> | EUR | 5 517 | | 0,1276 | 0,1106 |
| Janzon M, James S (2015), Швеция [104] | Т, КД | ОКС КТ | DC | 1> | EUR | 2 747 | | | |
| Janzon M, James S (2015), Великобритания [104] | Т, КД | ОКС КТ | DC | 1> | EUR | 3 395 | | | |
| Janzon M, James S (2015), Германия [104] | Т, КД | ОКС КТ | DC | 1> | EUR | 4 419 | | | |
| Janzon M, James S (2015), Бразилия [104] | Т, КД | ОКС КТ | DC | 1> | EUR | 4 471 | | | |
| Cowper PA, Pan W (2015), США [84] | Т, КД | ОКС | DC | 1> | USD | 29 665 | | 0,16 | 0,14 |
| Mejía A, Senior JM (2015), Колумбия [114] | Т, КД | ОКС | DC | 10 | COP | 28 411 503 | | | 0,072 |
| Abdel-Qadir H, Roifman I (2015), Канада (Онтарио) [69] | Т, К, П | ОКС ЧКВ | DC | 1 | CAD | 12 205 | | | 0,09 |

| | | | | | | | | | |
|---|-----------|------------|-------|--------|-----|--|--|------|--|
| Долотовская П.В., Решетько О.В. (2016), Россия [16] | Т, КД, КО | ОКС пST | DC | 7 дней | RUB | | | | |
| Куликов А.Ю. (2016), Россия [28] | Т, КО | ОКС ЧКВ | DC+IC | 1 | RUB | | | 0,01 | |

Т – тикагрелор

КД – дженерический клопидогрел

КО – оригинальный клопидогрел

П – прасугрел

ОКС КТ – консервативная тактика лечения ОКС

ОКС ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство у пациентов с ОКС

DC – прямые медицинские затраты

IC – косвенные затраты

НД – нет данных

ВВП - валовой внутренний продукт на душу населения в расчётном году

ΔLY – прирост LY на тикагрелоре в сравнении с клопидогрелем

$\Delta QALY$ - прирост QALY на тикагрелоре в сравнении с клопидогрелем

Приложение 2. Закупки антитромбоцитарных препаратов в государственном сегменте (2014 - 2017 гг.), руб

| Торговое название | Форма выпуска | Госпитальный сегмент | | | | ЛЛО | | | |
|-------------------|---|----------------------|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
| Брилинта® | Таблетки, покрытые п/о 90МГ № 168 | 13 084 705 | 42 972 579 | 27 828 849 | 28 886 280 | 0 | 117 468 | 159 153 | 17 023 595 |
| | Таблетки, покрытые п/о 90МГ № 56 | 68 652 614 | 103 490 714 | 75 490 807 | 85 273 080 | 22 731 293 | 41 756 882 | 19 237 732 | 50 254 112 |
| Плавикс® | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 100 | 0 | 0 | 8 676 330 | 7 205 156 | 0 | 0 | 0 | 1 476 224 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 14 | 8 085 831 | 3 529 103 | 6 003 588 | 7 478 902 | 755 910 | 76 967 | 0 | 2 146 963 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 28 | 27 679 136 | 50 026 582 | 50 881 649 | 66 783 857 | 9 200 975 | 13 872 568 | 1 335 667 | 21 878 341 |
| | Таблетки, покрытые п/о 300МГ № 10 | 33 300 143 | 30 816 518 | 41 548 326 | 54 530 712 | 0 | 0 | 0 | 11 172 490 |
| Ко-плавикс® | Таблетки, покрытые п/о 100МГ/75МГ № 100 | 23 553 492 | 47 729 064 | 30 196 229 | 30 639 320 | 1 165 277 | 3 537 000 | 0 | 6 642 261 |
| | Таблетки, покрытые п/о 100МГ/75МГ № 14 | 7 610 608 | 2 595 972 | 3 113 275 | 3 417 785 | 908 325 | 0 | 0 | 740 937 |
| | Таблетки, покрытые п/о 100МГ/75МГ № 28 | 102 684 736 | 73 470 434 | 65 867 747 | 54 957 875 | 60 742 276 | 33 616 911 | 13 492 812 | 11 914 251 |
| Зилт® | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 14 | 1 437 012 | 990 016 | 1 599 695 | 1 850 302 | 218 635 | 1 555 | 0 | 3 002 918 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 28 | 12 824 722 | 18 305 754 | 14 746 441 | 19 718 028 | 5 349 770 | 3 679 408 | 614 694 | 34 212 596 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 84 | 3 743 300 | 7 544 300 | 15 042 504 | 15 639 658 | 0 | 0 | 0 | 19 635 610 |

| | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------|------------|------------|------------|------------|-----------|-------------|
| Клопидо- грел | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 10 | 133 123 | 1 921 573 | 4 289 189 | 10 154 382 | 5 593 | 0 | 275 884 | 4 067 506 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 100 | 17 732 | 121 465 | 5 032 559 | 6 193 538 | 3 201 | 0 | 0 | 0 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 14 | 41 903 626 | 37 958 183 | 17 875 108 | 35 420 181 | 9 039 345 | 5 895 313 | 4 950 718 | 6 623 231 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 20 | 53 691 | 332 594 | 470 825 | 223 900 | 53 691 | 0 | 0 | 0 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 28 | 192754033 | 203 947 984 | 169227908 | 140 732515 | 82 485 785 | 130654901 | 158969707 | 149 562 661 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 30 | 32 703 463 | 45 405 164 | 29 604 893 | 39 066 770 | 18 927 214 | 26 799 141 | 172680035 | 57 107 442 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 56 | 89 482 | 0 | 332 601 | 536 562 | 25 566 | 0 | 226 275 | 0 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 7 | 938 031 | 1 375 323 | 3 098 821 | 2 063 156 | 0 | 0 | 416 298 | 448 822 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 84 | 25 409 736 | 21 411 756 | 18 115 377 | 20 423 045 | 0 | 510 225 | 850 053 | 0 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 90 | 2 887 635 | 4 261 231 | 5 593 686 | 6 713 521 | 210 927 | 367 402 | 0 | 1 302 726 |
| | Таблетки, покрытые п/о 300МГ № 10 | 10 275 514 | 1 285 841 | 8 612 727 | 39 901 695 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Таблетки, покрытые п/о 300МГ № 28 | 0 | 0 | 0 | 462 105 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | БДК | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 100 | 0 | 14 771 | 3 867 261 | 6 599 | 0 | 0 | 0 |
| Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 14 | | 276 766 | 3 865 731 | 1 915 704 | 741 641 | 84 676 | 83 734 | 367 400 | 0 |
| Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 28 | | 5 334 826 | 7 288 011 | 20 573 310 | 7 760 189 | 2 348 250 | 1 332 840 | 1 260 007 | 139 421 |

| | | | | | | | | | |
|--|-------------------------------------|-----------|-------------|------------|-----------|-----------|------------|---------|-------------|
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 30 | 7 560 823 | 13 475 259 | 22 291 942 | 1 333 841 | 1 361 750 | 10 743 172 | 364 673 | 105 725 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 90 | 2 985 252 | 2 857 001 | 15 440 582 | 2 714 083 | 0 | 418 256 | 0 | 0 |
| | | 625 980 | | 667 337 | 690 828 | 215 618 | 273 463 | 375 201 | |
| | ИТОГО | 033 | 726 992 925 | 930 | 677 | 459 | 743 | 108 | 399 457 833 |

Таблетки, покрытые п/о – таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Приложение 3. Закупки антитромбоцитарных препаратов в государственном сегменте (2014 - 2017 гг.), уп

| Торговое название | Форма выпуска | Госпитальный сегмент | | | | ЛЛО | | | |
|----------------------------------|---|----------------------|---------|--------|---------|--------|--------|---------|--------|
| | | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
| Брилинта® | Таблетки, покрытые п/о 90МГ № 168 | 1 097 | 3 536 | 2 185 | 2 598 | 0 | 10 | 14 | 1 642 |
| | Таблетки, покрытые п/о 90МГ № 56 | 19 544 | 25 365 | 17 955 | 23 362 | 6 921 | 10 410 | 4 337 | 14 546 |
| Плавикс® | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 100 | 0 | 0 | 1 024 | 1 237 | 0 | 0 | 0 | 254 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 14 | 10 315 | 4 528 | 7 476 | 9 849 | 972 | 0 | 0 | 2 824 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 28 | 12 456 | 20 986 | 19 240 | 32 734 | 3 974 | 5 342 | 529 | 10 822 |
| | Таблетки, покрытые п/о 300МГ № 10 | 36 975 | 29 730 | 37 720 | 46 805 | 0 | 0 | 0 | 10 474 |
| Ко-плавикс® | Таблетки, покрытые п/о 100МГ/75МГ № 100 | 3 369 | 8 332 | 5 809 | 7 036 | 150 | 450 | 0 | 1 643 |
| | Таблетки, покрытые п/о 100МГ/75МГ № 14 | 5 728 | 2 637 | 2 748 | 2 803 | 826 | 0 | 0 | 524 |
| | Таблетки, покрытые п/о 100МГ/75МГ № 28 | 37 414 | 26 801 | 26 190 | 22 536 | 23 759 | 12 778 | 5 036 | 4 211 |
| Зилт® | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 14 | 3 314 | 1 773 | 2 854 | 3 360 | 424 | 3 | 0 | 5 669 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 28 | 13 502 | 17 850 | 14 811 | 19 140 | 5 280 | 3 860 | 584 | 35 525 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 84 | 1 352 | 2 564 | 6 071 | 5 493 | 0 | 0 | 0 | 6 796 |
| Клопидогрел | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 10 | 890 | 3 393 | 30 903 | 42 617 | 10 | 0 | 3 565 | 13 639 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 100 | 440 | 231 | 9 468 | 9 192 | 9 | 0 | 0 | 0 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 14 | 125 821 | 120 215 | 74 982 | 117 855 | 53 601 | 37 075 | 37 942 | 26 902 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 20 | 428 | 8 113 | 7 500 | 2 625 | 1 060 | 0 | 0 | 0 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 28 | 428 | 535 | 374 | 297 | 274 | 362 | 357 | 299 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 28 | 775 | 572 | 818 | 382 | 630 | 869 | 954 | 757 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 30 | 62 772 | 110 387 | 54 596 | 88 280 | 30 933 | 79 766 | 340 793 | 98 315 |
| Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 56 | 196 | 0 | 542 | 1 095 | 56 | 0 | 388 | 0 | |

| | | | | | | | | | |
|--------------|-----------------------------------|----------------|----------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 7 | 483 | 197 | 30 309 | 105 203 | 0 | 0 | 7 560 | 6 596 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 84 | 16 647 | 10 452 | 14 406 | 6 667 | 0 | 226 | 1 191 | 0 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 90 | 8 876 | 5 876 | 4 812 | 5 360 | 104 | 150 | 0 | 530 |
| | Таблетки, покрытые п/о 300МГ № 10 | 12 122 | 14 698 | 21 084 | 23 385 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Таблетки, покрытые п/о 300МГ № 28 | 0 | 0 | 0 | 360 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| БДК | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 100 | 0 | 14 | 2 447 | 1 620 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 14 | 852 | 477 | 44 880 | 76 | 670 | 633 | 1 000 | 0 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 28 | 9 533 | 20 500 | 10 009 | 4 860 | 7 650 | 3 880 | 2 614 | 90 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 30 | 17 677 | 40 931 | 49 305 | 10 307 | 8 032 | 37 195 | 4 170 | 200 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 90 | 8 250 | 10 978 | 16 960 | 1 342 | 0 | 130 | 0 | 0 |
| ИТОГО | | 838 827 | 1 026 136 | 891 104 | 895 179 | 419 061 | 554 777 | 767 677 | 540 962 |

Таблетки, покрытые п/о – таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Приложение 4. Расчет NDDD антитромбоцитарных препаратов в государственном сегменте (2014 -2016 гг.).

| Торговое название | Форма выпуска | закупки ЛПУ | | | NDDD в 1 упаковке | NDDD | | |
|---------------------------|---|---------------|---------------|---------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|
| | | 2014 | 2015 | 2016 | | 2014 | 2015 | 2016 |
| Брилинта® | Таблетки, покрытые п/о 90МГ № 168 | 1 097 | 3 536 | 2 185 | 84 | 92 148 | 296 997 | 183 540 |
| | Таблетки, покрытые п/о 90МГ № 56 | 19 544 | 25 365 | 17 955 | 28 | 547 232 | 710 230 | 502 740 |
| Брилинта® , итого | | 20 641 | 28 901 | 20 140 | | 639 380 | 1 007 227 | 686 280 |
| Плавикс® | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 100 | 0 | 0 | 1 024 | 100 | 0 | 0 | 102 400 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 14 | 10 315 | 4 528 | 7 476 | 14 | 144 410 | 63 392 | 104 664 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 28 | 12 456 | 20 986 | 19 240 | 28 | 348 768 | 587 608 | 538 720 |
| | Таблетки, покрытые п/о 300МГ № 10 | 36 975 | 29 730 | 37 720 | 5 | 184 875 | 148 650 | 188 600 |
| Плавикс® , итого | | 59 746 | 55 244 | 65 460 | | 678 053 | 799 650 | 934 384 |
| Ко-плавикс® | Таблетки, покрытые п/о 100МГ/75МГ № 100 | 3 369 | 8 332 | 5 809 | 100 | 336 900 | 833 200 | 580 900 |
| | Таблетки, покрытые п/о 100МГ/75МГ № 14 | 5 728 | 2 637 | 2 748 | 14 | 80 192 | 36 918 | 38 472 |
| | Таблетки, покрытые п/о 100МГ/75МГ № 28 | 37 414 | 26 801 | 26 190 | 28 | 1 047 592 | 750 414 | 733 320 |
| Коплавикс® , итого | | 46 511 | 37 770 | 34 747 | | 1 464 684 | 1 620 532 | 1 352 692 |
| Зилт® | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 14 | 3 314 | 1 773 | 2 854 | 14 | 46 396 | 24 827 | 39 956 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 28 | 13 502 | 17 850 | 14 811 | 28 | 378 049 | 499 800 | 414 696 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 84 | 1 352 | 2 564 | 6 071 | 84 | 113 540 | 215 376 | 509 998 |
| Зилт® , итого | | 18 167 | 22 187 | 23 736 | | 537 985 | 740 003 | 964 650 |

| | | | | | | | | |
|---------------------------|-----------------------------------|----------------|------------------|----------------|-----|-------------------|-------------------|-------------------|
| Клопидогрел | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 10 | 890 | 3 393 | 30 903 | 10 | 8 900 | 33 930 | 309 030 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 100 | 440 | 231 | 9 468 | 100 | 44 000 | 23 100 | 946 800 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 14 | 125 821 | 120 215 | 74 982 | 14 | 1 761 494 | 1 683 010 | 1 049 748 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 20 | 428 | 8 113 | 7 500 | 20 | 8 560 | 162 260 | 150 000 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 28 | 428 775 | 535 572 | 374 818 | 28 | 12 005 700 | 14 996 016 | 10 494 904 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 30 | 62 772 | 110 387 | 54 596 | 30 | 1 883 160 | 3 311 610 | 1 637 880 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 56 | 196 | 0 | 542 | 56 | 10 976 | 0 | 30 352 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 7 | 483 | 197 | 30 309 | 7 | 3 381 | 1 379 | 212 163 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 84 | 16 647 | 10 452 | 14 406 | 84 | 1 398 348 | 877 968 | 1 210 104 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 90 | 8 876 | 5 876 | 4 812 | 90 | 798 840 | 528 840 | 433 080 |
| | Таблетки, покрытые п/о 300МГ № 10 | 12 122 | 14 698 | 21 084 | 5 | 60 610 | 73 490 | 105 420 |
| Клопидогрел, итого | | 657 450 | 809 134 | 623 420 | | 17 983 969 | 21 691 603 | 16 579 481 |
| БДК | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 100 | 0 | 14 | 2 447 | 100 | 0 | 1 400 | 244 700 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 14 | 852 | 477 | 44 880 | 14 | 11 928 | 6 678 | 628 320 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 28 | 9 533 | 20 500 | 10 009 | 28 | 266 924 | 574 000 | 280 252 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 30 | 17 677 | 40 931 | 49 305 | 30 | 530 310 | 1 227 930 | 1 479 150 |
| | Таблетки, покрытые п/о 75МГ № 90 | 8 250 | 10 978 | 16 960 | 90 | 742 500 | 988 020 | 1 526 400 |
| БДК, итого | | 36 312 | 72 900 | 123 601 | | 1 551 662 | 2 798 028 | 4 158 822 |
| ИТОГО | | 838 827 | 1 026 136 | 891 104 | | 22 855 733 | 28 657 043 | 24 676 309 |

Таблетки, покрытые п/о – таблетки, покрытые пленочной оболочкой

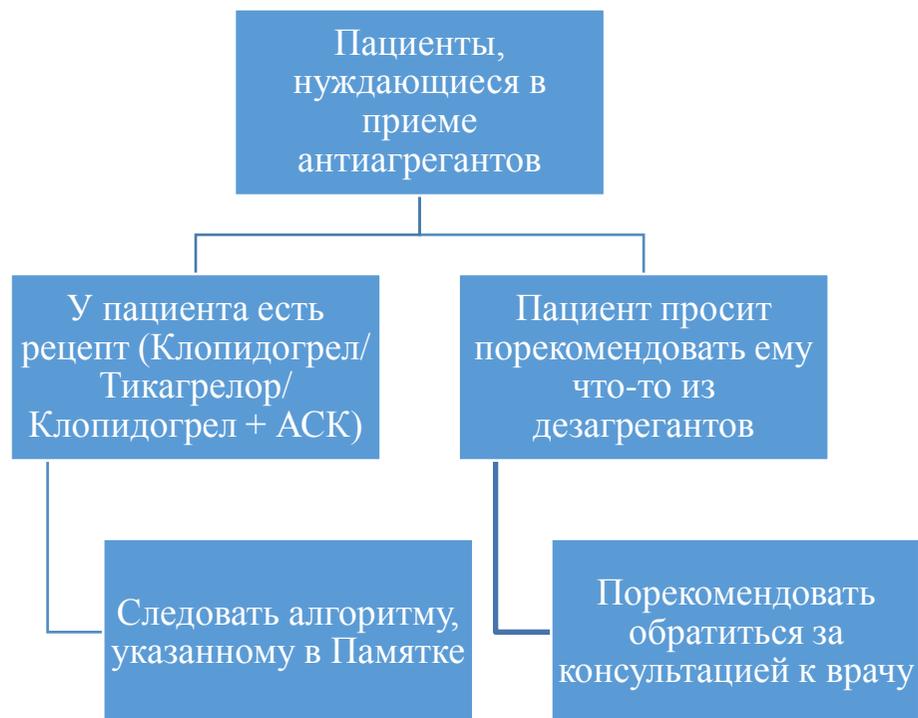
**Приложение 5. Памятка для фармацевтических работников внутрибольничных аптечных учреждений,
занимающихся обеспечением антитромбоцитарными препаратами.**

| Показатель | | Клопидогрел | Тикагрелор | Прасугрел |
|---|--------------------------|---|-------------------|-------------------|
| 1. Класс | | Тиенопиридин | Триазолопиримидин | Тиенопиридин |
| 2. Необходимость активации в печени | | Да (пролекарство) | Нет | Да (пролекарство) |
| 3. Скорость наступления антитромбоцитарного действия | | 2-4 часа | 30 минут | 30 минут |
| 4. Продолжительность действия | | 3-10 дней | 3-4 дня | 5-10 дней |
| 5. Обратимость действия | | Необратимое | Обратимое | Необратимое |
| 6. Отмена перед операцией | | 7 дней | 7 дней | 5 дней |
| 7. Полиморфизм CYP2C19 ABCB1 | | Влияет | Нет | Влияет |
| 8. Возможность введения через зонд | | Нет | Да | Нет |
| Показатель | Тактика лечения | Клопидогрел | Тикагрелор | Прасугрел |
| 9. Может применяться | Тромболитическая терапия | Да | Нет | Нет |
| | ЧКВ | Да, только если Т. или П. недоступны/противопоказаны, либо требуется пероральная антикоагуляция | Да | Да |
| | Медикаментозная терапия | То же | Да | Нет |
| 10. Нагрузочная доза | Тромболитическая терапия | 300мг (4 таб.) | - | - |
| | ЧКВ | 600мг (8 таб.) | 180мг (2 таб.) | 60мг (6 таб.) |
| | Медикаментозная терапия | 300мг (4 таб.) | 180мг (2 таб.) | - |

| | | | | | |
|--|--------------------------|--|---|----------------------|--|
| 11. Поддерживающая доза | | 75мг х 1 р/д (1таб.) | 90мг х 2 р/д (2 таб.) | 10мг х 1 р/д (1таб.) | |
| <i>Продолжение</i> | | | | | |
| Показатель | Тактика лечения | Клопидогрел | Тикагрелор | Прасугрел | |
| 12. Расчет на 1 пациента (койко-день 7), таблеток | Тромболитическая терапия | 10 | - | - | |
| | ЧКВ | 14 | 14 | 12 | |
| | Медикаментозная терапия | 10 | 14 | - | |
| Показатель | | Клопидогрел | Тикагрелор | Прасугрел | |
| 13. Возможные лекарственные взаимодействия | | Нестероидные противовоспалительные препараты, антикоагулянты - увеличивают риск возникновения кровотечений. | | | |
| | | Совместный приём с карбамазепином снижает эффективность терапии клопидогрелом и тикагрелором | | | |
| | | Отказаться от совместного приёма с омепразолом или эзомепразолом, так как они снижают антиагрегантную активность клопидогрела, лучше предпочесть пантопразол или лансопразол | Следует ограничить употребление грейпфрутового сока при приёме тикагрелора, так как он увеличивает содержание тикагрелора в крови | | |
| | | Совместный приём с флуконазолом или ципрофлоксацином | Совместный приём тикагрелора с кетоконазолом или кларитромицином | | |

| | | | |
|---|---|---|--------------------|
| | снижает эффективность терапии клопидогрелом | противопоказано | |
| 14. Возможные побочные эффекты | Все антитромбоцитарные препараты повышают риск геморрагических осложнений. К частым осложнениям ($\geq 1/100$, $< 1/10$) относятся: подкожные или кожные геморрагии, синяки, носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, кровотечение в месте проведения процедуры. | | |
| | | На фоне приёма тикагрелора частым побочным эффектом является одышка, поэтому препарат следует назначать с осторожностью больным с ХОБЛ. | |
| 15. Формы выпуска | На 1 и 3 месяца лечения | На 1 и 3 месяца лечения | На 1 месяц лечения |
| | Есть комбинированная форма с АСК: Коплавикс | | |
| 16. Наличие дженериков | Да: Зилт, Плагрил, Лопирел и другие. | Нет | Нет |
| 17. Условия хранения | Антитромбоцитарные препараты хранятся при температуре не выше 30°C | | |
| 18. Изменение или отмена терапии | Проводится только лечащим врачом | | |

Приложение 6. Памятка для фармацевтических работников аптечных учреждений, занимающихся розничной реализацией антитромбоцитарных препаратов.



| Показатели | Клопидогрел | Тикагрелор | Прасугрел |
|---|-------------|------------|-----------|
| Предупредить пациента! Антитромбоцитарные препараты относятся к группе рецептурного отпуска | | | |
| Объяснить действие препарата: действие препарата направлено на предотвращение образования тромбов в крови и развития инфаркта миокарда | | | |

Продолжение

| Показатели | Клопидогрел | Тикагрелор | Прасугрел |
|---|---|--|---|
| 1. Правила приёма, схема терапии, действия в случае пропуска таблетки | <p>1) Клопидогрел принимают вне зависимости от приёма пищи, 1 раз в день по 1 таблетке.</p> <p>2) В случае пропуска очередного приема препарата, ориентируются на время: если прошло менее 12 часов с момента пропуска, то таблетку следует принять незамедлительно, если более 12 часов, то следует принять следующую 1 таблетку в намеченное время, не удваивая дозу.</p> | <p>1) Тикагрелор принимают вне зависимости от приёма пищи, 2 раза в день по 1 таблетке.</p> <p>2) В случае пропуска очередного приема препарата, необходимо принять следующую 1 таблетку в намеченное время, не удваивая дозу.</p> | <p>1) Прасугрел принимают вне зависимости от приёма пищи, 1 раз в день по 1 таблетке.</p> <p>2) В случае пропуска очередного приема препарата, необходимо принять прасугрел немедленно. В случае если препарат не был принят в течение всего дня, необходимо возобновить прием обычной дозы прасугрела на следующий день. Нельзя принимать две таблетки препарата в день.</p> |
| 2. Возможные лекарственные взаимодействия | Нестероидные противовоспалительные препараты, антикоагулянты - увеличивают риск возникновения кровотечений. | | |
| | Совместный приём с карбамазепином снижает эффективность терапии клопидогрелом и тикагрелором | | |
| | Следует отказаться от совместного приёма клопидогрела с омепразолом или эзомепразолом, так как они снижают антиагрегантную активность клопидогрела, лучше | Следует ограничить употребление грейпфрутового сока при приёме тикагрелора, так как он увеличивает содержание тикагрелора в крови | |

| | | | |
|---------------------------------|---|---|--------------------|
| | предпочесть пантопразол или ланзопразол | | |
| | Совместный приём с флуконазолом или ципрофлоксацином снижает эффективность терапии клопидогрелом | Совместный приём тикагрелора с кетоконазолом или кларитромицином противопоказано | |
| 3. Возможные побочные эффекты | Все антитромбоцитарные препараты повышают риск геморрагических осложнений. К частым осложнениям ($\geq 1/100$, $< 1/10$) относятся: подкожные или кожные геморрагии, синяки, носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, кровотечение в месте проведения процедуры. | | |
| | | На фоне приёма тикагрелора частым побочным эффектом является одышка, поэтому препарат следует назначать с осторожностью больным с ХОБЛ. | |
| 4. Формы выпуска | На 1 и 3 месяца лечения | На 1 и 3 месяца лечения | На 1 месяц лечения |
| | Есть комбинированная форма с АСК: Коплавикс | | |
| 5. Наличие дженериков | Да: Зилт, Плагрил, Лопирел и другие. | Нет | Нет |
| 6. Условия хранения | Антитромбоцитарные препараты хранятся при температуре не выше 30°C | | |
| 7. Изменение или отмена терапии | Проводится только лечащим врачом | | |