ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЗАТРАТ НА АНАЛИЗ РЕАКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДИКИ VERIFYNOW P2Y₁₂ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

А.В. Рудакова^{1*}, Н.В. Ломакин^{2,3}

¹ Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия
197376 Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, 14

² Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации
121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19 стр. 1А

³ Центральная Клиническая Больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации. 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

Двойная антиагрегантная терапия, включающая клопидогрел и аспирин, у существенной доли пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС) характеризуется высоким уровнем реактивности тромбоцитов, ассоциирующимся с увеличением частоты сердечно-сосудистых событий. Возможно, это сделает целесообразным назначение новых антитромбоцитарных препаратов, в частности, комбинации тикагрелора с аспирином.

Цель. Оценить эффективность затрат на тестирование реактивности тромбоцитов с помощью метода VerifyNow P2Y₁₂ у пациентов после ОКС.

Материал и методы. Анализ осуществляли для пациентов в возрасте 55 лет после ОКС с помощью моделирования на основе результатов исследования PLATO с учетом российских эпидемиологических данных. Временной горизонт моделирования – 5 лет. Предполагали, что в течение 1 года пациенты получали терапию или дженерическими препаратами клопидогрела, или тикагрелором, или же перед началом поддерживающей терапии проводили тестирование с помощью метода VerifyNow P2Y₁₂, после чего пациенты с показателем реактивности тромбоцитов >230 (PRU-platelet reactivity units) через 24-48 часа после ОКС получали тикагрелор, а остальные – дженерический клопидогрел. Предполагали, что через 1 год пациенты прекратят терапию клопидогрелом и тикагрелором, и в дальнейшем дополнительный терапевтический эффект от их применения будет отсутствовать. Затраты на антитромбоцитарные препараты в базовом варианте соответствовали средневзвешенной цене госзакупок за 2013 г. в РФ. Затраты на терапию осложнений соответствовали тарифам обязательного медицинского страхования по Санкт-Петербургу на 2014 г. Затраты и продолжительность жизни дисконтировали на 3,5% в год.

Результаты. В расчете на 1000 пациентов анализ реактивности тромбоцитов и назначение по его результатам комбинации клопидогрел+аспирин или тикагрелор+аспирин может предотвратить 5 случаев инфаркта миокарда и 6 летальных исходов дополнительно по сравнению с назначением всем пациентам комбинации клопидогрел+аспирин. Затраты на 1 дополнительный год жизни по сравнению с комбинацией клопидогрел+аспирин – 376,5 и 373,2 тыс. руб., соответственно, затраты на 1 дополнительный год жизни с учетом качества (Quality Adjusted Life Year, QALY) – 433,8 и 509,8 тыс. руб., соответственно. Общая прогнозируемая величина затрат в расчете на 1 пациента с ОКС при использовании теста на 32% ниже, чем при рутинном назначении всем пациентам тикагрелора.

Заключение. Оценка реактивности тромбоцитов с помощью метода VerifyNow P2Y₁₂ у пациентов с ОКС и модификация с учетом полученных результатов антитромботической терапии может рассматриваться в качестве экономически эффективного вмешательства, позволяющего снизить затраты на лечение по сравнению с рутинным назначением новых антитромботических препаратов.

Ключевые слова: острый коронарный синдром; антитромбоцитарная терапия; анализ реактивности тромбоцитов; анализ эффективности затрат.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(4):359-364

Evaluation of cost-effectiveness of platelet reactivity analysis using the VerifyNow P2Y₁₂ assay in patients after acute coronary syndrome

A.V. Rudakova^{1*}, N.V. Lomakin^{2,3}

¹ St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy. Professora Popova ul. 14, St. Petersburg, 197376 Russia

² Teaching and Research Medical Center, Administrative Department of the President of the Russian Federation. Timoshenko ul. 21, Moscow, 121359 Russia

³ Central Clinical Hospital and Outpatient Clinic, Administrative Department of the President of the Russian Federation. Timoshenko ul. 15, Moscow, 121359 Russia

Dual antiplatelet therapy, including clopidogrel and aspirin, in a significant share of patients after acute coronary syndrome (ACS) is characterized by high level of platelet reactivity, which is associated with an increased incidence of cardiovascular events. Perhaps it will make reasonable the prescription of new antiplatelet drugs, particularly the combination of ticagrelor with aspirin.

Aim. To assess the cost-effectiveness of VerifyNow P2Y₁₂ platelet reactivity testing in patients after ACS.

Material and methods. The analysis was performed for patients aged 55 years after ACS by modeling based on the results of the PLATO trial considering Russian epidemiological data. The time horizon of simulation was 5 years. It was assumed that the patients were receiving either generic clopidogrel or ticagrelor for 1 year, or before maintenance treatment VerifyNow P2Y₁₂ assay had been performed, and the patients with platelet reactivity index >230 24-48 hours after ACS were receiving ticagrelor and the remaining patients - generic clopidogrel. It was expected that after 1 year the patients would discontinue treatment with clopidogrel or ticagrelor, and hereafter additional therapeutic effect of their use would be absent. The costs of antiplatelet agents in the reference case corresponded to the weighted average price of public procurement in 2013 in Russia. The costs of treatment of complications corresponded to the compulsory health insurance rates for St. Petersburg in 2014. The cost and life expectancy were discounted at 3.5% per year.

Results. The platelet reactivity test and the prescription by its results of the combination of clopidogrel plus aspirin or ticagrelor plus aspirin can prevent 5 myocardial infarction and 6 deaths per 1000 patients additionally as compared with the prescription of clopidogrel plus aspirin combination to all patients. The costs for one additional year of life as compared with the combination of clopidogrel plus aspirin were 376.5 and 373.2 thousand rubles, respectively, the costs for one additional quality adjusted life year (QALY) were 433.8 and 509.8 thousand rubles, respectively. The total predictive value of costs per 1 patient with ACS using the test was 32% lower than in the routine use of ticagrelor in all patients.

Conclusion. Assessment of platelets reactivity using VerifyNow P2Y₁₂ assay in patients with ACS and modification of antithrombotic therapy in accordance with the received data can be considered as a cost-effective intervention which can reduce treatment costs as compared with the routine use of new antithrombotic drugs.

Key words: acute coronary syndrome; antithrombotic therapy; analysis of platelet reactivity; cost-effectiveness analysis

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(4):359-364

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

Сведения об авторах:

Рудакова Алла Всеволодовна – д. фарм.н., профессор

кафедры управления и экономики фармации СПХФА

Ломакин Никита Валерьевич – к.м.н., доцент кафедры кардиологии и общей терапии УНМЦ УДП РФ, руководитель отделения кардиореанимации ЦКБП УДП РФ, руководитель антитромботической клиники поликлиники ЦКБП УДП РФ

Антитромбоцитарные препараты – неотъемлемый элемент комплексной терапии пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС). В настоящее время в РФ рекомендуется назначение двойной терапии, включающей аспирин и клопидогрел [1, 2]. Объем госзакупок дженерических препаратов клопидогрела в последнее время неуклонно возрастает, причем средняя стоимость годового курса терапии снижается ежегодно на 16-17% (табл. 1).

Однако у значительной части пациентов реактивность тромбоцитов при терапии клопидогрелом остается достаточно высокой, и это, по данным ряда исследований, имеет неблагоприятное прогностическое значение и влечет за собой увеличение частоты ишемических событий [3, 4, 25]. В частности, метаанализ когортных исследований показал, что резистентность к клопидогрелу составляет около 25%, при этом риск повторных ишемических событий у резистентных пациентов по сравнению с реагирующими на клопидогрел увеличивается в 3,5 раза ($p < 0,0001$) [25]. В дальнейшем метаанализ 13 когортных исследований, включавших 6478 пациентов, получавших клопидогрел, позволил уточнить эти выводы и показал, что риск ишемических событий не зависит от уровня реактивности тромбоцитов у пациентов из группы низкого риска (отсутствие таких факторов риска, как ОКС, диабет, артериальная гипертензия, возраст >75 лет), но увеличивается в 3,2 раза при высоком уровне реактивности тромбоцитов у пациентов с 1 фактором риска, и в 3,7 раза – у пациентов с 2 и более факторами риска [12].

Пациентам с высоким уровнем реактивности тромбоцитов является оправданным назначение не тииенопиридинового селективного и обратимого антагониста P2Y₁₂ рецепторов к аденозиндифосфату тикагрелора, который, как показало исследование RESPOND, эффективен у пациентов как отвечающих, так и не отвечающих на терапию клопидогрелом [6].

Сравнительную эффективность и безопасность комбинированной терапии аспирин+тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг, поддерживающая доза 90 мг 2 р/д) или аспирин+клопидогрел (нагрузочная доза 300-600 мг, поддерживающая доза 75 мг 1 р/д) у пациентов с

ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST оценивали в многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании PLATO [5].

Результаты исследования показали, что через 12 мес частота комбинированной конечной точки, включающей инфаркт миокарда, инсульт и смерть от сердечно-сосудистых причин, в группе тикагрелора была значительно ниже, чем в группе клопидогрела (9,8% и 11,7%, соответственно; $p < 0,001$). При этом терапия тикагрелором обеспечивала статистически значимое снижение частоты инфаркта миокарда (5,8 против 6,9%; $p = 0,005$), а также общей смертности (4,5% и 5,9%, соответственно; $p < 0,001$). Значимых различий по частоте инсульта в группах тикагрелора и клопидогрела выявлено не было (1,5 против 1,3%; $p = 0,22$). Более высокая эффективность тикагрелора была продемонстрирована у пациентов как получавших, так и не получавших инвазивное лечение.

Что касается безопасности, частота больших кровотечений между группами значимо не различалась (11,6 против 11,2%; $p = 0,43$), не было выявлено и различий в частоте фатальных и опасных для жизни кровотечений (5,8% в каждой группе; $p = 0,7$), однако в группе тикагрелора была значимо выше общая частота больших и малых кровотечений (16,1% и 14,6%; $p = 0,01$), статистически значимо увеличивалась и частота кровотечений, не связанных с процедурой аортокоронарного шунтирования (ОШ – 1,19; 1,02–1,38). Кроме того, при терапии тикагрелором отмечалось существенное увеличение частоты одышки (13,8% и 7,8%; $p < 0,001$), которая, впрочем, имела слабый или умеренно выраженный характер и не была связана с изменениями эффективности терапии или других показателей ее безопасности [21].

Поскольку затраты на терапию тикагрелором существенно выше, чем на терапию дженерическими препаратами клопидогрела, измерение реактивности тромбоцитов с помощью тест-системы VerifyNow P2Y₁₂ может оптимизировать оказание медицинской помощи пациентам с ОКС путем выявления тех из них, кто получит от терапии тикагрелором максимальную пользу [7].

Таблица 1. Госзакупки дженерических препаратов клопидогрела в 2010-2013 гг. (по данным ЦМИ «Фармэксперт»)

Показатели	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.
Количество годовых курсов дженерического клопидогрела, п	38695	73059	118486	160777
Увеличение количества годовых курсов клопидогрела за год, %	-	88,9	62,2	35,7
Средняя стоимость годового курса дженерического клопидогрела, руб.	10629	8917	7365	6202
Снижение средней стоимости годового курса клопидогрела за год, %	-	16	17	16

Целью исследования являлась оценка эффективности затрат на тестирование реактивности тромбоцитов с помощью метода VerifyNow P2Y₁₂ у пациентов после ОКС.

Материал и методы

Анализ осуществляли с позиции системы здравоохранения с помощью двухступенчатого моделирования с применением программы TreeAge Pro на основе результатов исследования PLATO. Временной горизонт моделирования – 5 лет. Средний возраст пациентов в момент начала терапии в базовом варианте – 55 лет. Модель включала дерево решения для оценки затрат и клинической эффективности терапии в течение 1 года после ОКС, после чего пациенты входили в марковскую модель, в которой анализировали исходы терапии на протяжении последующих 4-х лет.

Предполагали, что пациенты получали терапию или дженерическими препаратами клопидогрела, или тикагрелором, или же перед началом поддерживающей терапии проводили тестирование с помощью метода VerifyNow P2Y₁₂, после чего пациенты с показателем реактивности тромбоцитов >230 PRU через 24-48 час после ОКС получали тикагрелор+аспирин, а остальные – дженерический клопидогрел+аспирин. При моделировании предполагали, что доза клопидогрела составляет 75 мг/сут, доза тикагрелора – 90 мг 2 р/сут, доза аспирина – 100 мг/сут. Уровень реактивности тромбоцитов, ассоциированный с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, соответствовал данным клинических испытаний [8-10].

При моделировании предполагали, что все пациенты получали клопидогрел перед процедурой реваскуляризации и в периоперационном периоде, что необходимо для выполнения оценки реактивности тромбоцитов с помощью метода VerifyNow P2Y₁₂ (PRU-тест). Таким образом, модель касалась только выбора поддерживающей антитромботической терапии.

При моделировании предполагали, что у пациентов с высокой реактивностью тромбоцитов, принимавших клопидогрел, эффективность и безопасность были сопоставимы с эффективностью и безопасностью у пациентов, принимавших плацебо в исследовании CURE [11]. В связи с тем, что состояние ОКС само по себе может сопровождаться временным увеличением реактивности тромбоцитов [8], при моделировании предполагали, что частота возникновения высокой реактивности тромбоцитов в ходе поддерживающей терапии через 1 мес после ОКС составляет 13% [9]. Однако, поскольку PRU-тест, как правило, выполняется во время поступления пациента с ОКС, предполагали, что терапию тикагрелором будут получать 32% пациентов [10].

Предполагали, что через 1 год пациенты прекратят терапию клопидогрелом и тикагрелором, и в даль-

нейшем дополнительный терапевтический эффект от их применения будет отсутствовать. Частота нефатального ИМ и нефатального инсульта, начиная со 2 года, соответствовала результатам опубликованных эпидемиологических исследований [13-14]. Смертность пациентов рассчитывалась на основе данных по РФ [15] с учетом относительного риска при развитии различных сердечно-сосудистых событий. Смертность в остром периоде инфаркта миокарда была принята равной 16% в соответствии с данными федеральной отчетности по РФ, при инсульте – 29% [19-20].

Затраты на терапию инсульта рассчитывались на основе тарифов ОМС по Санкт-Петербургу на 2014 г. с учетом тяжести заболевания в российской популяции (легкий инсульт, mRS 0-2 – 51%; инсульт умеренной тяжести, mRS 3-4 – 19%; тяжелый инсульт, mRS 5 – 1%; инсульт с летальным исходом – 29%), и составили 44043 руб. [17,19]. Затраты на терапию нефатального инфаркта миокарда с учетом раннего восстановительного периода были приняты равными 73212 руб., средняя стоимость терапии кровотечения с учетом как амбулаторной, так и стационарной помощи – 7367 руб.

Стоимость дженерического клопидогрела и тикагрелора в базовом варианте соответствовала средневзвешенной цене госзакупок за 2013 г. (затраты в течение 1 года на клопидогрел – 6202 руб., на тикагрелор – 36681 руб.). Стоимость проведения PRU-теста при моделировании составила 2500 руб.

Влияние сердечно-сосудистых событий на качество жизни пациентов соответствовало опубликованным данным [14,18]. Затраты и продолжительность жизни дисконтировали на 3,5% в год. Основные параметры моделирования представлены в табл. 2.

Результаты и обсуждение

Количество сердечно-сосудистых событий при различных подходах к выбору антитромбоцитарных препаратов представлено в табл. 3.

Очевидно, что в расчете на 1000 пациентов анализ реактивности тромбоцитов и назначение по его результатам комбинации клопидогрел+аспирин или тикагрелор+аспирин приводит к предотвращению 5 случаев инфаркта миокарда и 6 летальных исходов дополнительно по сравнению с назначением всем пациентам комбинации клопидогрел+аспирин. Результаты оценки эффективности затрат на антитромбоцитарную терапию представлены в табл. 4.

Из табл. 4 видно, что при назначении тикагрелора без PRU-теста всем пациентам объем затрат увеличивается более чем в 2 раза по сравнению с применением дженерического клопидогрела. Проведение PRU-теста и назначение тикагрелора только пациентам с высокой реактивностью тромбоцитов обеспечивает не только как минимум сопоставимую эффективность затрат

Таблица 2. Основные параметры моделирования, использованные при оценке эффективности затрат на анализ реактивности тромбоцитов с помощью метода VerifyNow P2Y₁₂ (по [16])

Параметры	Базовый вариант	Диапазон значений, использованный при проведении анализа чувствительности
Качество жизни пациентов в течение года после ОКС в зависимости от развития сердечно-сосудистых событий		
Нефатальный ИМ	0,77	0,75-0,80
Нефатальный инсульт	0,70	0,63-0,76
Отсутствие сердечно-сосудистых событий	0,84	0,84-0,85
Кровотечение	-0,02	-0,04-0
Одышка	-0,01	-0,02-0
Вероятность развития событий в течение 1 года после ОКС		
Нефатальный ИМ на фоне приема аспирина	0,1223	0,1191-0,1255
Нефатальный инсульт на фоне приема аспирина	0,013	0,0045-0,0403
Нефатальный инсульт на фоне приема клопидогрела и аспирина	0,0112	0,0039-0,0347
Любое кровотечение на фоне приема аспирина	0,1745	0,1712-0,1781
Смерть от любых причин на фоне приема аспирина	0,0619	0,0562-0,0681
Относительный риск развития осложнений при терапии клопидогрел+аспирин по сравнению с монотерапией аспирином		
Нефатальный ИМ	0,77	0,67-0,89
Нефатальный инсульт	0,86	0,63-1,18
Кровотечение	1,69	1,47-1,94
Смерть	0,91	0,78-1,06
Отношение шансов развития осложнений при терапии тикагрелор+аспирин по сравнению с терапией клопидогрел+аспирин		
Нефатальный ИМ	0,84	0,75-0,95
Нефатальный инсульт	1,17	0,91-1,52
Кровотечение	1,05	0,96-1,15
Одышка	1,84	1,68-2,02
Смерть	0,78	0,69-0,89
Качество жизни пациентов, начиная со второго года после ОКС		
Нефатальный ИМ	0,78	0,76-0,80
Нефатальный инсульт	0,7	0,52-0,87
Отсутствие сердечно-сосудистых событий	0,84	0,84-0,85
Состояние после ИМ	0,82	0,80-0,84
Состояние после инсульта	0,70	0,63-0,78
Вероятность развития сердечно-сосудистых событий, начиная со второго года после ОКС		
Ежегодная частота ИМ	0,0428	0,0403-0,0454
Ежегодная частота инсульта	0,0102	0,0072-0,0145
Риск смерти при отсутствии сердечно-сосудистых событий после ОКС по сравнению с общей популяцией	2,21	0,18-4,24
Риск смерти при нефатальном ИМ по сравнению с общей популяцией	5,84	3,72-7,97
Риск смерти после ИМ по сравнению с общей популяцией	2,21	0,18-4,24
Риск смерти при нефатальном инсульте по сравнению с общей популяцией	7,43	6,50-8,50
Риск смерти после инсульта по сравнению с общей популяцией	2,07	1,30-3,32

ОКС – острый коронарный синдром; ИМ – инфаркт миокарда

по сравнению с терапией тикагрелором всех пациентов с ОКС, но и снижение затрат на лечение на 32%.

Что касается величины коэффициента «затраты/эффективность», в соответствии с рекомендациями ВОЗ приемлемый уровень дополнительных затрат на 1 год жизни с учетом качества (QALY) не должен превышать

утроенной величины валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения [22]. Если же величина дополнительных затрат в расчете на 1 QALY не превышает ВВП на душу населения, предлагаемое вмешательство рассматривается как экономически высокоэффективное и должно широко применяться в клини-

Таблица 3. Количество сердечно-сосудистых событий за 5 лет после ОКС при различных подходах к выбору антитромбоцитарных препаратов

Сердечно-сосудистое осложнение	Клопидогрел	Тикагрелор	PRU-тест→ Клопидогрел/тикагрелор
Инфаркт миокарда, %	22,0	20,6	21,5
Инсульт, %	4,0	4,2	4,0
Количество летальных исходов, %	22,2	21,2	21,8

Таблица 4. Эффективность затрат на анализ реактивности тромбоцитов с помощью метода VerifyNow P2Y₁₂ у пациентов после ОКС

Параметры	Клопидогрел	Тикагрелор	PRU-тест→ Клопидогрел/тикагрелор
Затраты, тыс. руб.	25,97	55,23	37,64
Средняя продолжительность жизни, лет	4,1561	4,2345	4,2035
Средняя продолжительность жизни с учетом качества, QALY	3,4525	3,5099	3,4830
Дополнительные затраты по сравнению с клопидогрелом, тыс. руб.		29,26	11,67
Дополнительная продолжительность жизни по сравнению с клопидогрелом, лет		0,0784	0,031
Дополнительная продолжительность жизни с учетом качества по сравнению с клопидогрелом, QALY		0,0574	0,0269
Эффективность дополнительных затрат по сравнению с клопидогрелом, тыс. руб./год жизни		373,2	376,5
Эффективность дополнительных затрат по сравнению с клопидогрелом, тыс. руб./QALY		509,8	433,8

ческой практике. В РФ ВВП на душу населения составил в 2013 г. 465 тыс. руб. Таким образом, осуществление при ОКС PRU-теста и назначение в зависимости от результатов анализа тикагрелора или дженерического клопидогрела может рассматриваться как экономически высокоэффективная стратегия.

При проведении анализа необходимо учитывать тенденцию к увеличению доли недорогих дженерических препаратов клопидогрела, в том числе отечественного производства, на российском фармацевтическом рынке, тогда как средневзвешенная цена тикагрелора, который закупался в 2012 и 2013 гг., осталась за это время практически неизменной (37073 и 36681 руб. в расчете на 1 пациента в год, соответственно, т.е. снижение за год – на 3,4%). В связи с этим, анализ проводили и для варианта со стоимостью клопидогрела на 20% ниже средневзвешенной цены госзакупок в 2013 г. В этом случае анализ реактивности тромбоцитов и назначение тикагрелора только пациентам с показателем >230, как и в базовом варианте, характеризуется несколько более высокой эффективностью затрат в расчете на 1 QALY, чем рутинное назначение тикагрелора всем пациентам (затраты в расчете на 1 год жизни дополнительно по сравнению с клопидогрелом – 388,5 и 388,1 тыс. руб., соответственно; затраты на 1 QALY дополнительно по сравнению с клопидогрелом – 447,7 и 530,1 тыс. руб., соответственно). При этом затраты на терапию при ис-

пользовании PRU-теста снизятся по сравнению с рутинным назначением тикагрелора на 33%.

Необходимо отметить, что проведенное исследование имеет ряд ограничений, обусловленных, в частности, особенностями дизайна исследования PLATO, положенного в основу модели. Так, нужно учитывать, что в данное исследование не включались пациенты с ОКС без подъема сегмента ST из группы низкого риска, а больные с ОКС с подъемом сегмента ST включались в исследование только в том случае, если им планировалось первичное чрескожное коронарное вмешательство. Вследствие этого в настоящее время весьма сложно экстраполировать полученные результаты на всех пациентов с ОКС. Кроме того, в группе тикагрелора до рандомизации 46% больных получали клопидогрел, а в течение 24 час до или после рандомизации 34% больных этой группы получали нагрузочную дозу клопидогрела (300-675 мг), что также могло повлиять на эффективность и безопасность сравниваемых вариантов антитромботической терапии.

Необходимо также учитывать, что пока результаты рандомизированных исследований, в частности, исследования ARCTIC, в которое включались пациенты, нуждавшиеся в стентировании коронарных артерий, в отличие от когортных исследований, не подтвердили пользу мониторинга реактивности тромбоцитов во время антитромбоцитарной терапии и ее модифика-

ции на основании результатов мониторинга [23]. Тем не менее, российские специалисты считают, что концепция индивидуализированной антитромбоцитарной терапии, подобранной на основании результатов оценки степени подавления агрегации тромбоцитов на фоне лечения, представляет интерес и требует дальнейшего изучения [24].

Еще одним ограничением проведенного нами исследования являлось то, что анализ осуществлялся для дженерических препаратов клопидогрела, присутствующих на российском фармацевтическом рынке, причем предполагалось, что они терапевтически эквивалентны оригинальному препарату, использовавшемуся в исследовании PLATO.

Литература

1. National guidelines on the diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2007; 6 (8) suppl 1: 1-28. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6 (8) Приложение 1: 1-28).
2. National guidelines for the treatment of acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2006; 8 (5) suppl 1: 1-34. Russian (Национальные рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема ST на ЭКГ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006; 8 (5) Приложение 1: 1-34).
3. Aradi D., Komosi A., Vorobcsuk A., et al. Prognostic significance of high on-clopidogrel platelet reactivity after percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2010; 160:543-51.
4. Brar S., ten Berg J., Marcucci R., et al. Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1945-54.
5. Combescure C., Fontana P., Mallouk N., et al. Clinical implications of clopidogrel non-response in cardiovascular patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8(5): 923-33.
6. Reny J.-L., Fontana P., Hochholzer W., et al. Vascular risk levels affect the predictive value of platelet reactivity for the occurrence of major adverse cardiovascular events in patients on clopidogrel: Systematic review and collaborative meta-analysis of individual patient data. *Circulation* 2014; 130: A19827.
7. Gurbel P., Bliden K., Butler K., et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: The RESPOND Study. *Circulation* 2010; 121: 1188-99.
8. Wallentin L., Becker R., Budaj A. et al. for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-57.
9. Storey R., Becker R., Harrington R., et al. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J* 2011; 32: 2945-53.
10. Bonello L., Tantry U., Marcucci R., et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 919-33.
11. Fileti L., Campo G., Valgimigli M. Latest clinical data on testing for high on-treatment platelet reactivity. *Rev Cardiovasc Med* 2011; 12: S14-S22.
12. Campo G., Parrinello G., Ferraresi P., et al. Prospective evaluation of on-clopidogrel platelet reactivity over time in patients treated with percutaneous coronary intervention relationship with gene polymorphisms and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2474-83.
13. Marcucci R., Gori A.M., Paniccia R., et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up. *Circulation* 2009; 119: 237-42.
14. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R., et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
15. Crespin D.J., Federspiel J.J., Biddle A.K., et al. Ticagrelor versus genotype-driven antiplatelet therapy for secondary prevention after acute coronary syndrome: a cost-effectiveness analysis. *Value Health* 2011; 14: 483-91.

Заключение

Оценка реактивности тромбоцитов с помощью метода VerifyNow P2Y₁₂ у пациентов с ОКС и модификация антитромботической терапии с учетом полученных результатов может рассматриваться в условиях системы здравоохранения РФ в качестве экономически эффективного вмешательства, позволяющего снизить затраты на терапию по сравнению с рутинным назначением новых антитромботических препаратов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

16. Greenhalgh J., Bagust A., Bolland A., et al. Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes: A single technology appraisal. Liverpool: LRIg, University of Liverpool; 2011.
17. Life tables for WHO Member States. Russian Federation. 2012. Available at: <http://www.who.int/health-info/paper09.pdf>. Retrieved 08/12/2015.
18. Rudakova AV, Parfenov VA. Pharmacoeconomic aspects of prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: the use of apixaban compared with warfarin and acetylsalicylic acid. *Ration Pharmacother Cardiol* 2014; 10 (3): 275-82. Russian (Рудакова А.В., Парфенов В.А. Фармакоэкономические аспекты профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий: применение апиксана по сравнению с варфарином и ацетилсалициловой кислотой. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014; 10 (3): 275-82).
19. Secrieru EM, Moravian SV, Zakharova AB. Some features of formation of a hundred-hospital morbidity statistics according to federal reports. *Social Aspects of Health of the Population in 2009*; (3). Available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/130/30/lang.ru/>. Retrieved 08/12/2015. Russian (Секриеру Е.М., Моравская С.В., Захарова А.Б. Некоторые особенности формирования статистики госпитальной заболеваемости по данным федеральной отчетности. Социальные Аспекты Здоровья Населения 2009; (3). Доступно на: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/130/30/lang.ru/>. Проверено 12.08.2015).
20. Applications to the General Agreement on Tariffs tariff for medical care (medical services) and the terms of payment for medical care provided in the framework of the existing Territorial program of compulsory health insurance for citizens of the Russian Federation in St. Petersburg in 2014. Available at: http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338. Retrieved 08/12/2015. Russian (Приложения к Генеральному тарифному соглашению по тарифам на медицинскую помощь (медицинские услуги) и условиям оплаты медицинской помощи, оказываемой в рамках действующей Территориальной программы обязательного медицинского страхования граждан Российской Федерации в Санкт-Петербурге на 2014 г. Доступно на: http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338. Проверено 12.08.2015).
21. Tengs T.O., Lin T.H. A meta-analysis of quality-of-life estimates for stroke. *Pharmacoeconomics* 2003; 21: 191-200.
22. Coleman C., Limone B. Cost-effectiveness of universal and platelet reactivity assay-driven antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2013; 112(3):355-62.
23. World Health Organization. Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2001.
24. Collet J.-P., Cayla G., Elhabad S. et al. for the ARCTIC Investigators. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 2012; 367: 2100-9.
25. Moiseev SV. The evolution of antiplatelet therapy: yesterday, today and tomorrow. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya* 2013; 22 (3): 12-9. Russian (Моисеев С.В. Эволюция антитромбоцитарной терапии: вчера, сегодня и завтра. Клиническая Фармакология и Терапия 2013; 22 (3): 12-9).

Поступила: 01.07.2015

Принята в печать: 18.07.2015