

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Обоснование применения алирокумаба при остром коронарном синдроме с клинико-экономической точки зрения

С.В. Недогода, Е.В. Чумачек, А.С. Саласюк

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России.

Для корреспонденции:
Е.В. Чумачек,
Волгоградский государственный медицинский университет.
Волгоград, 400131, пл. Павших Борцов, 1. clin-pharmrussia@yandex.ru

Цель. Провести фармакоэкономическую оценку применения различных вариантов липидснижающей медикаментозной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) на основании рандомизированных клинических исследований.

Материал и методы. На основании данных исследований ODYSSEY OUTCOMES и IMPROVE-IT определены значения NNT (число пациентов, которых необходимо пролечить для профилактики одного исхода) при терапии алирокумабом+статином в высоких дозах и эзетимибом+статином для нефатального инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта (ИИ), смерти от всех причин и комбинированной конечной точки (все состояния). Произведен расчет прямых медицинских и немедицинских затрат на основе стоимости лекарственных препаратов, госпитализаций (по клинко-статистической группе), реабилитации в условиях российского здравоохранения, а также выплат по временной и стойкой утрате трудоспособности, недополучение ВВП.

Результаты. Оба варианта гиполлипидемической терапии являются затратными для профилактики. Менее затратной технологией была терапия эзетимибом+статином для ИМ (NNT 66, затраты 9 507 тыс. руб.) и комбинированной конечной точки (NNT 619, затраты 88 821 тыс. руб.) в общей популяции больных. Для больных с тяжелой гиперхолестеринемией (холестерин липопротеидов низкой плотности [ХС ЛНП] $\geq 2,59$ ммоль/л) NNT для терапии алирокумабом+статином составляет 29, что меньше более чем в 2 раза, чем в общей группе больных. При этом экономическая целесообразность применения этой комбинации возрастает в 11,1 раза по сравнению с популяцией больных с уровнем ХС ЛНП от 1,82 до $< 2,59$ ммоль/л.

Заключение. С учетом эффективности терапии алирокумабом+статином у больных с

ОКС и тяжелой гиперхолестеринемией, а также ее затратности целесообразно создание отдельной КСГ для пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и дополнительными факторами риска.

Ключевые слова. Алирокумаб, гиперхолестеринемия, клинко-экономический анализ.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) вносят значительный вклад не только в показатели преждевременной смертности, в том числе в трудоспособном возрасте, и инвалидизации, но и наносят существенный урон экономике. Ежегодно от ССЗ в Российской Федерации умирает около 1 млн человек (по данным Росстата в 2016 году – 904 055 чел.), что составляет 47,8% от всех зарегистрированных случаев смерти [1]. Смертность от ССЗ имеет позитивную динамику и за последние несколько лет снизилась с 653,9 (в 2010 г.) до 616,4 (в 2016 г.) на 100 тыс. населения. Однако за тот же период число больных ССЗ в нашей стране увеличилось в 1,24 раза [1]. Во многом это связано с улучшением диагностики, но тем не менее, существенный вклад вносят артериальная гипертензия (АГ), ожирение, сахарный диабет, гиперхолестеринемия и другие факторы риска. В одном из крупнейших эпидемиологических исследований последних лет ЭССЕ-РФ установлено, что распространенность гиперхолестеринемии в Российской Федерации среди жителей в возрасте 25–64 лет составила 57,6% [2]. Для населения России характерны недостаточная информированность об уровне общего холестерина (ОХС), большая доля людей с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, низкая частота лечения статинами и достижения целевых уровней ОХС. С возрастом отмечается существенный рост количества людей с высоким и очень высоким

Для цитирования:
Недогода С.В., Чумачек Е.В., Саласюк А.С.
Обоснование применения алирокумаба при остром коронарном синдроме с клинко-экономической точки зрения. Клин фармакол тер 2019;28(2):99-104.
DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-99-104.

риском, особенно в возрастной группе 55-64 лет, в которой их доля достигает 72,3%, в том числе 89,6% среди мужчин и 63,7% среди женщин ($p < 0,001$). Хотя в приеме липидснижающих средств нуждается около трети населения, частота их применения в популяции составила всего 3,7%, а среди мужчин и женщин, относящихся к группам высокого и очень высокого риска, достижение целевого уровня общего холестерина крови отмечено в 14,4% и 14,8% случаев, соответственно.

Приведенные результаты исследования ЭССЕ-РФ в значительной мере объясняют масштаб совокупного экономического ущерба от гиперхолестеринемии в Российской Федерации – не менее 1,29 трлн руб. в год, что эквивалентно 1,5% ВВП (2016 г.) [3,4]. Прямые затраты, включающие затраты системы здравоохранения и выплаты пособий по инвалидности, составили лишь 2,3% ущерба, в то время как 97,7% – это потери вследствие преждевременной смертности и снижения производительности труда. В структуре нозологий наибольшие затраты приходятся на ИБС, ассоциированную с гиперхолестеринемией (ГХС).

Мета-анализ результатов 26 рандомизированных клинических исследований статинов более чем у 170 000 пациентов [5-13] показали, что при снижении уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) на каждый 1 ммоль/л смертности от всех причин снижается на 10%, смертность от ССЗ – на 20%, риск развития коронарных осложнений – на 23%, инсульта – на 17%. Мета-анализ 19 исследований, опубликованный в обзоре Cochrane в 2013 г. [13], показал, что применение статинов для первичной профилактики способствует снижению смертности от всех причин на 14%, риска сердечно-сосудистых событий на 27%, нефатальных и фатальных коронарных осложнений на 27% и инсульта на 22% на каждый 1,0 ммоль/л снижения уровня ХС ЛНП.

В настоящее время ведущей стратегией сердечно-сосудистой профилактики при ГХС остается терапия статинами, что отражено в европейских рекомендациях по диагностике и лечению дислипидемий 2016 г. [14]. После перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) лечение статинами также считается стратегией выбора: рекомендуется начать или продолжить терапию высокими дозами статинов в ранние сроки после госпитализации у всех пациентов с ОКС без противопоказаний или непереносимости независимо от начальных значений ХС ЛНП (класс рекомендаций I, уровень доказанности A) [14].

Комбинация эзетимиба со статинами обеспечивает дополнительное снижение уровня ХС ЛНП на 15-20%. В исследовании IMPROVE-IT эзетимиб использовался в комбинации с симвастатином (40 мг) у пациентов, перенесших ОКС [15]. Относительный риск комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации, коронарная реваскуляризация спустя 30 дней после рандомизации или нефатальный инсульт) в груп-

пе комбинированной терапии снизился на 6%, а риск возникновения ишемического инсульта на 21% ($p = 0,008$). Исследования IMPROVE-IT и PRECISE-IVUS [16] показали, что эзетимиб может быть использован в качестве препарата второй линии в комбинации со статинами. В соответствии с действующими рекомендациями у пациентов, перенесших ОКС, целесообразно применять эзетимиб в сочетании со статинами, если применение последних в максимальной переносимой дозе не позволяет достичь целевого уровня ХС ЛНП (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности B) [14].

Недавно появился новый класс липидснижающих препаратов, которые ингибируют пропротеиновую конвертазу субтилизин-кексина типа 9 (PCSK9), участвующую в контроле экспрессии рецепторов к ХС ЛНП. К ним относятся алирокумаб и эволокумаб [17]. Эти препараты снижают уровень ХС ЛНП на 50-70% независимо от наличия фоновой терапии (статины, эзетимиб и т.д.) Согласно европейским рекомендациям по диагностике и лечению дислипидемий 2016 г. вопрос о назначении ингибитора PCSK9 следует рассматривать у пациентов с очень высоким риском (в том числе после ОКС) и стойко повышенным уровнем ХС ЛНП несмотря на применение статина в максимальной переносимой дозе в комбинации с эзетимибом, а также у пациентов с непереносимостью статинов (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности C) [14]. Препараты входят в Перечень жизненно важных и необходимых лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и Перечень ОНЛС, цена на них зарегистрирована в установленном порядке.

Целью исследования была фармакоэкономическая оценка применения различных вариантов липид-снижающей медикаментозной терапии на основе опубликованных рандомизированных клинических исследований.

Материал и методы

В качестве гипотезы исследования было принято допущение, что назначение алирокумаба со статином экономически обосновано для предотвращения развития сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт) у больных, перенесших ОКС.

Источником данных о клинической эффективности стали рандомизированные клинические исследования, в которых изучалась эффективность комбинированной гиполлипидемической терапии в профилактике смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смерти, фатального/нефатального инфаркта миокарда и инсульта. В качестве сравнимого показателя выбран интегральный показатель NNT (numbers needed to treat) [18]. NNT – это количество пациентов, которых необходимо пролечить в течение периода наблюдения для достижения одного результата (например, предотвращения одного события конечной точки). Существует два способа расчета NNT:

(1) $NNT = 1 / \text{снижение абсолютного риска} \cdot 100$;

(2) $NNT = 1 / [(\text{события/пациенты в контрольной группе}) - (\text{события/пациенты в основной группе})]$.

Для анализа использовали результаты следующих рандо-

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

ТАБЛИЦА 1. NNT для конечных точек в рандомизированных клинических исследованиях

Исследование	Конечная точка	NNT	
ODYSSEY OUTCOMES	инсульт	231	
	нефатальный ИМ	99	
	смерть от всех причин	163	
	смерть от всех причин, нефатальные ИМ и инсульт	62	
Исходный ХС ЛНП <1,82 ммоль/л	смерть от всех причин, нефатальные ИМ и инсульт	77	
	1,82 - <2,59 ммоль/л	смерть от всех причин, нефатальные ИМ и инсульт	330
	≥2,59 ммоль/л	смерть от всех причин, нефатальные ИМ и инсульт	29
IMPROVE-IT	смерть от всех причин	619	
	ИМ	66	
	инсульт	149	
	смерть от всех причин, нефатальные ИМ и инсульт	54	

мизированных клинических исследований ODYSSEY OUTCOMES (оценка влияния алирокумаба на сердечно-сосудистые исходы у пациентов, получающих высокоинтенсивную терапию аторвастатином 40-80 мг или розувастатином 20-40 мг после перенесенного ОКС) [19] и IMPROVE-IT (сравнительная оценка эффективности комбинированной терапии эзетимибом+симвастатином или симвастатином+плацебо) [20]. В обоих исследованиях оценивали одинаковые конечные точки, в том числе смерть от сердечно-сосудистых и от всех причин, инфаркт миокарда и инсульт. В табл. 1 представлены расчетные значения NNT для каждой конечной точки в двух исследованиях.

Расчитана стоимость каждого события конечной точки с поправкой на длительность конкретного исследования. В расчетах были учтены прямые и непрямые медицинские затраты на лечение одного события каждой конечной точки по формуле: $COI=DC(m)+DC(n)+IC$, где COI – показатель стоимости болезни (общие затраты); DC – прямые затраты (Direct Costs), включающие прямые медицинские (DCm) и прямые немедицинские (DCn) затраты; IC – непрямые затраты (Indirect Costs).

Прямые медицинские затраты включали:

- затраты на лечение одного нефатального сердечно-сосудистого события (ИМ, инсульт);
- затраты на реабилитацию после одного события;
- затраты на лекарственную терапию в каждом исследовании.

Для расчета затрат на лекарственную терапию были использованы режимы дозирования и длительность назначения в клинических исследованиях. Стоимость лекарственных препаратов определяли по данным Государственного реестра предельных отпускных цен с выбором наименьшей стоимости соответствующей (использовавшейся в рандомизированном клиническом исследовании) дозировки [21]:

- алирокумаб (Пралуэнт, Санофи Винтроп Индустрия, Франция) 75/150 мг/мл, 1 мл шприц-ручки, 2 шт. = 26 600,00 руб.
- симвастатин 20 мг 30 табл. = 120,10 руб.
- симвастатин 40 мг 28 табл. = 270,00 руб.
- аторвастатин 20 мг 30 табл. = 307,04 руб.
- аторвастатин 40 мг 30 табл. = 524,10 руб.
- аторвастатин 80 мг 30 табл. = 738,01 руб.

В связи с отсутствием зарегистрированной стоимости у препарата эзетимиб информация о его стоимости взята из розничной сети: эзетимиб 30 табл. = 1 722,4 руб. [22]

Для расчета прямых медицинских затрат на оказание стационарной помощи больным при плановой и экстренной госпитализации были использованы коэффициенты затратоемкости (КЗ), предусмотренные системой оплаты по клинико-статистическим группам (КСГ) [23], и базовая стоимость госпитализации больного в круглосуточный стационар (29 910,70 руб.) или в дневной стационар (12 442,1 руб.) [24].

Итоговую стоимость госпитализации рассчитывали по формуле: $COI_{ст} = Cost_{СД2} \cdot Kз$, где $COI_{ст}$ – затраты на оказание стационарной помощи; $Cost_{СД2}$ – базовая стоимость госпитализации больного; $Kз$ – коэффициент затратоемкости в зависимости от КСГ. В случае экстренной госпитализации к затратам прибавляли стоимость вызова машины скорой медицинской помощи, равную 2 224,60 руб.

Учитывали также стоимость последующей кардио- и

ТАБЛИЦА 2. КСГ, применяемые при лечении осложнений гиперхолестеринемии

КСГ	Наименование КСГ	КЗ	Код	Профиль	Условие оказания помощи	Нозология
69	Нестабильная стенокардия, ИМ, легочная эмболия (уровень 1)	1,42	13	Кардиология	КС	ОИМ без ТЛТ
70	Нестабильная стенокардия, ИМ, легочная эмболия (уровень 2)	2,81	13	Кардиология	КС	ОИМ без ТЛТ
71	ИМ, легочная эмболия, лечение с применением тромболитической терапии	3,48	13	Кардиология	КС	ОИМ с ТЛТ
91	Инфаркт мозга (уровень 1)	2,52	15	Неврология	КС	ОИИ без ТЛТ
92	Инфаркт мозга (уровень 2)	3,12	15	Неврология	КС	ОИИ с в/в ТЛТ
93	Инфаркт мозга (уровень 3)	4,51	15	Неврология	КС	ОИИ с в/в ТЛТ
215	Другие болезни сердца (уровень 1)	0,78	27	Терапия	КС	ХСН
216	Другие болезни сердца (уровень 2)	1,54	27	Терапия	КС	ХСН
206	Операции на сосудах (уровень 5)	7,12	25	Сердечно-сосудистая хирургия	КС	ЧКВ ОИМ
333	Медицинская реабилитация пациентов с соматическими заболеваниями (6 баллов по ШРМ)	1,10	37	Медицинская реабилитация	КС	ОИМ
325	Медицинская реабилитация пациентов с заболеваниями центральной нервной системы (4 балла по ШРМ)	1,82	37	Медицинская реабилитация	КС	ОИИ
326	Медицинская реабилитация пациентов с заболеваниями центральной нервной системы (5 баллов по ШРМ)	3,12	37	Медицинская реабилитация	КС	ОИИ
327	Медицинская реабилитация пациентов с заболеваниями центральной нервной системы (6 баллов по ШРМ)	8,60	37	Медицинская реабилитация	КС	ОИИ

Примечание: ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОИИ – острый ишемический инсульт, ТЛТ – тромботическая терапия, ШРМ – шкала реабилитационной маршрутизации, ЧКВ – чрескожное вмешательство, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ТАБЛИЦА 3. Стоимость лечения одного случая конечной точки в год, руб.*

	Затраты, руб.
Острый инфаркт миокарда	80 592,13
Ишемический инсульт, ОНМК	103 422,47
Медицинская кардиореабилитация (после ИМ)	32 901,77
Медицинская нейрореабилитация после ОНМК	134 996,96

Примечание: *С учетом данных в табл. 1., а также усредненных коэффициентов затратоемкости приведенных КСГ. ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения

нейрореабилитации у пациентов после перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ, КСГ №№ 69, 70, 71) или острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК, КСГ №№ 91,92,93), согласно КСГ “Медицинская реабилитация пациентов с соматическими заболеваниями” (КСГ №333) и “Медицинская реабилитация пациентов с заболеваниями центральной нервной системы” (КСГ №№ 325, 326, 327) (табл. 2).

При расчете стоимости одного случая лечения ОИМ учитывали распределение пациентов по типу инфаркта миокарда (с подъемом и без подъема сегмента ST), поскольку от этого зависит назначение тромболитической терапии, а также проведение стентирования коронарных артерий. Для определения соотношения пациентов по этому признаку использовали данные Российского регистра ОКС РЕКОРД-3, в котором доля пациентов с подъемом ST была равна 37% [25]. Итоговые затраты на лечение одного события представлены в табл. 3.

Анализ прямых немедицинских затрат (DCп) (расходы государства на выплаты пособий по инвалидности) рассчитывали на основании следующих показателей:

- размер ежемесячной пенсии по инвалидности: для I группы – 10068,53 руб., II группы – 5034,25 руб., III группы – 4279,14 руб.;
- ежемесячная единовременная денежная выплата без учета набора социальных услуг: для I группы – 2 551,79 руб., II группы – 1 515,05 руб., III группы – 998,32 руб.;
- ежемесячный набор социальных услуг – 1075,19 руб. [26].

Частота установления первичной стойкой нетрудоспособности различных групп после тех или иных сердечно-сосудистых событий была взята из литературных источников [27,28]. При расчете всех прямых немедицинских затрат (расходы государства на выплаты пособий по инвалидности) учитывали длительность каждого исследования (предполагаемая сумма выплат по инвалидности за весь период исследования).

Анализ не прямых (косвенных) затрат (IC) проводился для каждого сердечно-сосудистого события. Непрямые затраты рассчитывали по формуле: IC = IC1+IC2, где IC – не прямые затраты; IC1, IC2 – стоимость основных статей расходов одного пациента.

ТАБЛИЦА 4. Эффективность гиполипидемической терапии для предотвращения сердечно-сосудистых событий

	Алирокумаб 75/150 мг каждые 2 нед на фоне высоких доз статинов (аторвастатин 40-80 мг/сут, розувастатин 20-40 мг/сут)			Эзетимиб 10 мг/сут + симвастатин 40 мг/сут vs симвастатин 40 мг/сут		
	Инсульт	Инфаркт миокарда	Смерть	Инсульт	Инфаркт миокарда	Смерть
Срок наблюдения (мес.)	33,6	33,6	33,6	72,0	72,0	72,0
NNT	231	99	163	149	66	619
Стоимость предотвращения 1 события (тыс. руб.)	210 326	89 826	148 553	21 437	9 507	88 821
Стоимость 1 события (тыс. руб.)	634,8	261,265	5 700	976,8	392,5	5 700
Отношение стоимости предотвращения/лечения 1 события	331,3	343,8	26,1	21,9	24,2	15,6

Были выделены следующие не прямые затраты, обусловленные событиями конечной точки:

- расчет недополученного внутреннего валового продукта (ВВП) на душу населения вследствие потери заработка из-за временной нетрудоспособности граждан в трудоспособном возрасте (IC1);
- выплаты заработной платы по временной нетрудоспособности (IC2).

Недополученный ВВП вследствие потерь заработка из-за временной нетрудоспособности граждан в трудоспособном возрасте (IC1) для государства и общества в целом рассчитывали как упущенную выгоду в производстве ВВП, исходя из количества дней нетрудоспособности в случае наступления каждого сердечно-сосудистого события у работающих лиц трудоспособного возраста за прошедший год, умноженных на средний ВВП в сутки, равный 1946,58 руб. (объем ВВП на душу населения в 2017 г. составлял 710 502,38 руб.) [29].

При расчете выплаты по нетрудоспособности (IC2) величину средней начисленной заработной платы по стране за 2017 г. умножали на количество дней госпитализации в связи с развитием сердечно-сосудистых событий в соответствии со стандартами медицинской помощи при данном заболевании. При этом длительность пребывания в стационаре при ОКС без подъема ST равняется 9 дней, с подъемом ST – 12 дней, с острым инфарктом миокарда – 30 дней [30-32].

Средняя заработная плата в 2017 г. в РФ составляла 39 144 руб./мес., или 1 304,8 руб./сут [33]. Для определения экономических потерь, вызванных смертью, использовали данные Финансового университета при Правительстве РФ (2017 г.) – стоимость одного случая смерти оценена в 5,7 млн. рублей [34].

Результаты

Затраты на оба варианта гиполипидемической терапии превышали суммарные затраты на лечение возможных сердечно-сосудистых событий (табл. 4). Наименьшими затратами на профилактику одного случая инфаркта миокарда, инсульта и смерти были при комбинированной терапии эзетимибом и симвастатином.

В исследовании ODYSSEY OUTCOMES значения NNT для предотвращения одной комбинированной конечной точки, включавшей в себя смерть, инсульт и инфаркт миокарда, при применении алирокумаба отличались в зависимости от уровней ХС ЛНП (табл. 5). Экономическая целесообразность применения алирокумаба в сочетании со статином увеличивалась в 2,6 раза у пациентов с сохраняющимся высоким уровнем ХС ЛНП (>2,59 ммоль/л) на исходной статинотерапии.

ТАБЛИЦА 5. Эффективность и стоимость терапии алирокумабом и статином для предотвращения комбинированной конечной точки (ККТ)

Исследование	NNT	Стоимость лечения для предотвращения 1 ККТ, руб.	Экономические затраты, связанные с 1 случаем ККТ, руб.	Отношение затрат на предотвращение/лечение 1 ККТ
ODYSSEY OUTCOMES	62	56 361 965,16	6 596 148,32	8,54
ХС ЛНП <1,82 ммоль/л	77	70 167 366,42	6 596 148,32	10,6
ХС ЛНП 1,82 - <2,59 ммоль/л	330	300 556 027,30	6 596 148,32	45,6
ХС ЛНП ≥2,59 ммоль/л	29	26 788 291,98	6 596 148,32	4,1

При этом следует иметь в виду, что расчетное значение NNT для терапии эзетимибом и статином равняется 54, а расходы на один случай комбинированной конечной точки составляют 7 069 471,86 руб., что несколько выше, чем для группы алирокумаба. Однако стоимость предотвращения события при лечении эзетимибом и статином закономерно ниже, чем при лечении алирокумабом, в связи с большей стоимостью последнего.

Недоступность дополнительных данных исследования ODYSSEY OUTCOMES не позволяет построить модель прогнозирования для определения конкретного уровня ХС ЛНП, при котором применение алирокумаба будет полностью экономически оправдано. Требуются дальнейшие исследования.

Обсуждение

Необходимо принимать во внимание тот факт, что экономическая эффективность технологий в здравоохранении зависит от целого ряда факторов, в том числе от стоимости лекарственных препаратов. Комбинированная терапия алирокумабом и статином превосходит терапию эзетимибом и статином по эффективности в профилактике одного случая смерти (NNT=163 и NNT=619, соответственно) у больных с гиперхолестеринемией, которая не контролируется статинами. Эффективность терапии алирокумабом и статином в профилактике комбинированной конечной точки, включающей смерть, инфаркт миокарда и инсульт, сопоставима с таковой комбинированной терапии эзетимибом и статином у пациентов, перенесших ОКС (NNT=62 и NNT=54, соответственно), однако первая стратегия более затратна в общей популяции пациентов с ОКС.

Дифференцированный подход к назначению алирокумаба пациентам высокого риска, не достигших целевых уровней ХС ЛНП при использовании статинов в средней/высокой дозах, может позволить достичь максимального клинического эффекта. Результаты проведенного анализа показали, что терапия алирокумабом и статином является наиболее эффективной стратегией профилактики развития комбинированной конечной точки, включающей смерть, нефатальные инсульт и инфаркт миокарда, в группе пациентов с уровнем ХС ЛНП более 2,59 ммоль/л, принимающих статины в средней/максимальной дозе. В этом случае значение NNT для лечения алирокумабом и статином составляет 29, а при применении той же комбинации у больных с уровнем ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л оно увеличивается до 77. При этом затраты на лечение алирокумабом и

статином у больных с высоким уровнем ХС ЛНП снижаются в 2,6 раза по сравнению с таковыми у больных с любым уровнем ХС ЛНП.

Приведенные выше данные подтверждают мнение ведущих отечественных экспертов в области кардиологии и эндокринологии о необходимости создания отдельной КСГ и проведения коррекции (в том числе на региональном уровне) существующих КСГ для пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и дополнительными факторами, повышающими степень риска, в том числе тяжелой гиперхолестеринемии. Для этого целесообразно рассчитать коэффициент затратоемкости, учитывающий затраты на ингибиторы PCSK9 за счет средств обязательного медицинского страхования [35].

Ограничения исследования

Сравниваемые клинические исследования различались по дизайну, сравниваемым режимам терапии, конечным точкам и продолжительности наблюдения. В исследовании IMPROVE IT терапию эзетимибом и статином сравнивали с терапией статинами в средних дозах, а в исследовании ODYSSEY OUTCOMES алирокумаб и статин сравнивали с терапией статинами в высоких дозах.

Конфликт интересов: спонсором исследования было АО “Санофи Россия”, что не оказало влияния на полученные результаты.

1. Российский статистический ежегодник. 2017: Стат.сб./Росстат. P76 М., 2017, 686 с. <http://www.gks.ru>. Дата обращения к ресурсу 12.12.2018
2. Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А. и соавт. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2016;15(4):29–37. [Shalnova SA, Deev AD, Metelskaya VA, et al. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*;15(4):29-37. (In Russ.)].
3. Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А. и др. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. Рациональная Фармакотерапия в кардиологии 2018;14(2):156–66. [Kontseva AV, Drapkina OM, Balanova YA, et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2016. *Racional'naya Farmako terapiya v kardiologii* = Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2018;14(2):156-166. (In Russ.)].
4. Баланова Ю.А., Концевая А.В., Имаева А.Э. и др. Экономические потери, обусловленные низким охватом гиплипидемической терапией пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2018;14(5):716–24. [Balanova YA, Kontseva AV, Imaeva AE, et al. Economic losses due to low coverage of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular diseases in the Russian Federation. *Racional'naya Farmakoterapiya v kardiologii* = Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2018;14(5):716-724. (In Russ.)].
5. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials. *Lancet* 2010;376:1670–81.
6. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomized trials. *Lancet* 2015;385:1397–405.
7. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL chole-

- sterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomized trials. *Lancet* 2012;380:581–90.
8. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1769–81.
 9. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–78.
 10. Genser B, Marz W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2006;95:393–404.
 11. Mills EJ, Wu P, Chong G, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM* 2011;104:109–24.
 12. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 2010;170:1024–31.
 13. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD004816.
 14. Catapano AL, Graham I, Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias 2016. *Europ Heart J* 2016;37(39):2999–3058.
 15. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes: a network meta-analysis. *N Engl J Med* 2015;372:2387–97.
 16. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRE-CISE-IVUS trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:495–507.
 17. Abifadel M, Varret M, Rabé's JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154–6.
 18. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология – практика приемлемых решений. Ред. В.Б.Герасимов, А.Л.Хохлов, О.И.Карпов. М.: Медицина, 2005, 352 с.
 19. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174.
 20. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–97.
 21. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей <https://grls.rosminzdrav.ru>. Обращение к ресурсу 12.12.2018.
 22. <https://apteka.ru>, дата обращения к ресурсу 28.12.2018.
 23. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств ОМС на 2018 г. (протокол заседания от 14.11.2017г №66/11/19) Министерство здравоохранения РФ, Федеральный фонд обязательного медицинского страхования).
 24. Постановление Правительства Российской Федерации от 8 декабря 2017 г. № 1492 “О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов”.
 25. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Российский регистр острого коронарного синдрома “РЕКОРД-3” характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология* 2016;4:16–24. [
 26. Пенсионный фонд Российской Федерации <http://www.pfrf.ru>, дата обращения к ресурсу 12.11.2018
 27. Домбровский В.С., Омеляновский В.В. Клинико-экономический анализ эффективности программ нейрореабилитации пациентов, перенесших черепно-мозговую травму и острые нарушения мозгового кровообращения. *Медицинские технологии. Оценка и выбор* 2015;4(22):62–70.
 28. Давидович И.М., Малай Л.Н., Кутишенко Н.П. Отдаленные результаты и приверженность терапии у пациентов после острого инфаркта миокарда: данные регистра (Хабаровск). *Клиницист* 2017;10/11:37–44. [Davidovich IM, Malay LN, Kutishenko NP. The analysis of long-term outcomes and adherence to treatment in patients after myocardial infarction: Khabarovsk Register data. *The Clinician* 2017;11(1):36–44. (In Russ.)].
 29. Международный Валютный Фонд <https://www.imf.org>. Обращение к ресурсу 12.12.2018.
 30. Приказ Минздрава России от 1 июля 2015 года № 404н “Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром инфаркте миокарда (с подъемом сегмента ST электрокардиограммы) (с изменениями на 1 сентября 2017 года)”.
 31. Приказ Минздрава России от 1 июля 2015 года № 405н “Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при нестабильной стенокардии, остром и повторном инфаркте миокарда (без подъема сегмента ST электрокардиограммы) (с изменениями на 1 сентября 2017 года)”.
 32. Приказ Минздрава России от 29.12.2012 № 1740н “Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга”.
 33. Федеральная служба государственной статистики http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/wages/. Обращение к ресурсу 10.05.2018.
 34. http://www.old.fu.ru/dep/press/about-us/Documents/49_Life_value_2017.pdf. Обращение к ресурсу 14.09.2018.
 35. Галстян Г.Р., Галаявич А.С., Гринева Е.Н. и др. Возможности липидснижаю-

щей терапии в улучшении прогноза у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом: роль ингибиторов PCSK9. *Российский кардиологический журнал* 2018;12:103–6. [Galstyan GR, Galyavich AS, Grineva EN, et al. Lipid-lowering treatment in the improvement of outcomes in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and diabetes mellitus: the role of PCSK9 inhibitors. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2018;(12):103–6. (In Russ.)].

Pharmacoeconomic rationale for alirocumab administration in acute coronary syndrome

S.V. Nedogoda, E.V. Chumachek, A.S. Salasyuk

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Aim. Pharmacoeconomics evaluation of the different lipid lowering treatment options based on the published randomized clinical trials.

Material and methods. Numbers needed to treat (NNT) with alirocumab+high doses statins or ezetimibe+statins for prevention of non-fatal myocardial infarction (MI), ischemic stroke, death from all causes and combined end-point were calculated based on ODYSSEY OUTCOMES and IMPROVE-IT trials. Direct medical and non-direct non-medical costs were calculated including drugs costs, hospitalizations, rehabilitation, and payments for temporary and permanent disability, GDP losses for the Russian population.

Results. Both treatment options were associated with high costs for prevention of unfavorable events. Treatment with ezetimibe + statins was less expensive for prevention IM (NNT 66, costs RUR 9 507) and combined endpoint (NNT 619, costs RUR 88 821) in all populations of patients. NNT for alirocumab + statins in patients with severe hypercholesterolemia ($LDL \geq 2,59$ mmol/l) was two-fold lower than in the total population of patients, and eleven-fold lower than in patients with $LDL \geq 1,82$ and $< 2,59$ mmol/l).

Conclusion. Special diagnosis-related group for patients with atherosclerotic illness and additional risks factors is needed, given the efficacy and cost of alirocumab + statins combination in acute coronary syndrome.

Key words. *Alirocumab, hypercholesterolemia, clinical-economic analysis.*

Conflict of interests: Sanofi has sponsored this project without influence on results.

Correspondence to: E.V.Chumachek, Volgograd State Medical University. Sq Pavshih Bortsov, 1, 400131, Volgo grad, Russia. clinpharmrussia@yandex.ru.

To cite: Nedogoda SV, Chumachek EV, Salasyuk AS. Pharmacoeconomic rationale for alirocumab administration in acute coronary syndrome. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2019;28(2):99–104. DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-99-104.