

# Клинико-экономический анализ оригинальной и генерической форм клопидогрела при ишемической болезни сердца после эндоваскулярных вмешательств

Е.П. Дронова, Ю.М. Лопатин

*Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоградский областной кардиологический центр*

Клопидогрел — важнейшая часть фармакотерапии и профилактики острого коронарного синдрома — проявления ишемической болезни сердца (ИБС), в т.ч. и при проведении чрескожных коронарных вмешательств. Действительно, сама специфика интервенционных технологий обосновывает клиническую необходимость более агрессивной антиагрегантной терапии, чем просто применение ацетилсалициловой кислоты, для профилактики осложнений, как в ранние, так и в отдаленные сроки после вмешательства [1-3]. Согласно современным рекомендациям по лечению ИБС, патогенетическим направлением для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений является долгосрочная фармакотерапия лекарственными средствами, ингибирующими функцию тромбоцитов [1]. Особую важность антиагреганты приобретают при эндоваскулярном протезировании (стентировании) коронарных артерий.

Современная фармацевтическая промышленность предлагает большое количество различных по цене вариантов клопидогрела, начиная от оригинального препарата и заканчивая генериками (воспроизведенными копиями). Практических врачей беспокоит вопрос о тождественности генериков оригиналу, хорошо изученному в многочисленных многолетних мультицентровых клинических исследованиях [4]. Причем важным представляется не просто фармацевтическое соответствие, которое должны контролировать соответствующие органы, разрешающие регистрацию генериков, но и клиническое, которое изучить значительно сложнее. Практика показывает, что добиться полного химико-фармацевтического соответствия генериков ориги-

налу на этапе производства, как правило, не удается вследствие различных подходов разных производителей к процессу химического синтеза одного и того же вещества и к культуре производства лекарственных форм.

Сравнительное изучение состава и характеристик генериков оригинального клопидогрела (Плавикс, Sanofi-aventis, Франция) [5] показало, что большинство его копий содержит заниженное по массе количество клопидогрела в таблетке, имеет повышенное количество продуктов гидролиза, что свидетельствует о незавершенном процессе химического синтеза, большем содержании примесей (в 2-13 раз), влияние которых на организм пока не изучено. Немаловажно, что подтверждена высокая стабильность таблеток оригинала, изученная в течение 3 месяцев, в то время как по ряду генериков нарастало количество посторонних веществ, что свидетельствует о нестабильности произведенного продукта.

Все эти химические отличия генериков от оригинала создают предпосылки для проверки клинического соответствия препаратов и заявления о том, что генерик — это полный аналог оригинала, только дешевле. Не отрицая важности качественных генериков для системы здравоохранения, отсутствие данных о фармакотерапевтической эквивалентности «аналогов» делает невозможным достоверный прогноз заболевания и не позволяет в полной мере решать тактические и стратегические вопросы лечения. Кроме того, важно знать, какие расходы понесет общественное здравоохранение, больной, его семья в том случае, если более дешевый по сравнению с оригиналом препарат, окажется менее эффективным. Несомненно, если мы ведем речь об ИБС, по-

добная «экономия» на утилитарной стоимости может обернуться в реальности большими расходами, поскольку придется тратиться на лечение осложнений, что значительно дороже.

Экономическая составляющая применения Плавикса изучена достаточно подробно, в том числе и при ИБС и сводится она к следующему [6]:

- Клопидогрел в сравнении со стандартной антитромбоцитарной терапией снижает стоимость первичной и последующих госпитализаций при ИБС вследствие большей эффективности, несмотря на более высокую утилитарную стоимость (стоимость на курс лечения);
- Инкрементальная стоимость за предотвращенное тяжелое событие при ИБС не превышает таковую при использовании других лечебных стратегий препаратами меньшей стоимости;
- Антитромбоцитарная терапия острого коронарного синдрома с использованием клопидогреля в Российской Федерации экономически оправдана спасенными жизнями пациентов.
- Стоимость антиагрегантной терапии ИБС существенно меньше, чем затраты на лечение осложнений, возникающих при ее отсутствии.

Подтверждения экономической целесообразности применения клопидогреля при ИБС получены и за рубежом [7]. Однако, нам не удалось найти в литературе сопоставления экономических аспектов применения оригинального клопидогреля и его генериков. Поэтому цель данной работы — проведение клинико-экономического анализа «затраты/эффективность» оригинала (Плавикс, Sanofi-aventis, Франция) и генерика (Зилт, КРКА, Словения) у больных ИБС, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам — транслюминальной баллонной ангиопластике (ТЛБАП) со стентированием.

В анализ были включены данные историй болезней 212 пациентов ИБС (182 мужчины, 30 женщин) в возрасте от 30 до 76 лет (средний возраст  $55 \pm 7,4$  лет), проходивших стационарное лечение в Волгоградском областном кардиологическом центре, а затем наблюдавшихся в поликлинике этого же учреждения в течение года. Показаниями к проведению ТЛБАП со стентированием явились сохраняющиеся приступы стенокардии на фоне комплексной антиангинальной терапии, наличие распространенной зоны ишемии при неинвазивных методах исследования, гемодинамически значимое поражение коронарного русла.

Средний функциональный класс (ФК) тяжести стабильной стенокардии по классификации Канадской ассоциации кардиологов составил  $2,7 \pm 0,2$ , а средний ФК хронической сердечной недостаточности (ХСН) по классификации Нью — Йоркской ассоциации сердца —  $2,05 \pm 0,1$ .

Истории болезни были разделены на 2 равные группы по основному признаку — больные первой группы получали Плавикс, другой — Зилт. Группы были сопоставимы по половозрастному составу, длительности заболевания, характеру проведенного вмешательства (табл. 1) Больные получали клопидогрел (в одной группе Плавикс, в другой — Зилт) по одинаковой методике — сначала назначалась нагрузочная доза 300 мг как минимум за 6 часов до проведения эндоваскулярного вмешательства и в дальнейшем 75 мг/сут в течение года.

Продолжительность наблюдения составила один год, в течение которого осуществлялось динамическое наблюдение. Пациенты принимали базисную терапию основного заболевания (выбор лекарственных препаратов и их дозировок осуществлялся в соответствии с утвержденными внутрибольничными стандартами ведения данной категории пациентов), при этом допускался прием лекарственных средств, предназначенных для лечения сопутствующих заболеваний в процессе предоперационной подготовки. Регистрировались сведения о дозе и кратности назначения этих препаратов. Все коронарограммы выполнены на одной установке — оценивались локализация и степень поражения коронарных артерий, гемодинамически значимыми считалось сужение просвета коронарной артерии на 50 % и более.

Для получения показателей цены медицинской услуги использовались тарифы ОМС на услуги на декабрь 2009 г, стоимость медицинских услуг при оказании в ГУЗ «ВОКЦ» высокотехнологичной помощи в 2009 году Комитета по здравоохранению Администрации Волгоградской области, согласно стандартам по диагностике и оказанию медицинской помощи, разработанных МИАЦ РАМН.

Затраты на лечение пациентов с использованием таких групп лекарственных средств как  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы АПФ, нитраты, антагонисты кальция, аспирин, нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины, триметазидин при условии проведения ТЛБАП определялись по средневзвешенным ценам за 2009 год (на момент окончания исследования) по данным прайс — листа компании «Протек» и розничным ценам на лекарственные средства в аптечных сетях («Волгофарм», «Пересвет», «Аптека 36,6»). При анализе применения лекарствен-

Таблица 1

Характеристики больных, включенных в анализ

Показатель	Плавикс (n=106)	Зилт (n=106)
Возраст, лет	55,0±0,8	54,8±0,9
Мужской пол, n (%)	92 (86,8 %)	90 (84,9 %)
Средняя длительность заболевания, лет	3,7±0,4	3,7±0,4
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	76 (71,7 %)	76 (71,7 %)
Предшествующее КШ, n (%)	4 (3,8 %)	4 (3,8 %)
ФК стенокардии	2,7±0,1	2,6±0,1
Аневризма ЛЖ, n (%)	5 (4,7 %)	4 (3,8 %)
ФК ХСН	2±0,01	2±0,01
Артериальная гипертензия, n (%)	104 (98,1 %)	102 (96,2 %)
Сахарный диабет, n (%)	21 (19,8 %)	13 (12,3 %)
Ожирение, n (%)	44 (41,5 %)	35 (33 %)
Курение, n (%)	40 (37,7 %)	44 (41,5 %)
Атеросклероз периферических артерий, n (%)	10 (9,4 %)	9 (8,5 %)

Примечание. КШ — коронарное шунтирование; ЛЖ — левый желудочек

ных средств в стационаре проводилась выборка цен прайс-листов нескольких дистрибьютеров (ГУП «Волгофарм», ЗАО «Протек-2», ЗАО «АЭРОМЕД», ЗАО «Аптека-Холдинг», ЗАО «СИА Интернейшн Волгоград», ЗАО «Фармацевт» ЗАО «Рифарм», ООО «Аптека-Холдинг-1», ООО «Мелодия здоровья», ООО «Ниже-Волжская мед-компания», ООО «Экстрем-Фарм») и расчеты проводились по усредненным ценам.

Прямые немедицинские затраты не учитывались вследствие идентичности таковых для всех больных (доставка бригадой «Скорой помощи» в стационар по неотложным показаниям). Анализ непрямых затрат также не проводился.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета статистических программ Microsoft XH, StatSoft Statistica 6.0, программы BIOSTAT. Проводился дисперсионный анализ повторных измерений. Для определения степени значимости переменной в отношении непрерывных показателей использовался t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферони, для дискретных показателей — критерий  $\chi^2$ . Изменения считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

Клинико-демографические характеристики пациентов, истории болезни которых были включены в исследование, приведены в табл. 1. Достоверных различий между группами больных, принимавших Плавикс или Зилт, не было. По данным коронарной ангиографии не было выявлено достоверных различий по степени и характеру поражения коронарного русла в сравниваемых группах больных. Так, многососудистое поражение КА выявлено у 81 (76,4 %) пациентов ИБС, принимавших Плавикс (в группе

Зилт — у 69 (65,1 %), однососудистое поражение отмечалось, соответственно у 25 (23,6 %) и 37 (34,9 %) больных. В первой группе больных ИБС (группа Плавикса) поражения передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ), огибающей ветви (ОВ), диагональной ветви (ДВ), ветви тупого края (ВТК) и правой коронарной артерии (ПКА) наблюдались, соответственно, у 81 (76,4 %), 52 (49 %), 22 (20,7 %), 31 (29,2 %) и 68 (64,1 %) пациентов. В группе Зилта поражения ПМЖВ, ОВ, ДВ, ВТК и ПКА наблюдались в 89 (83,9 %), 46 (43,4 %), 13 (12,3 %), 22 (20,7 %) и 58 (54,7 %) случаях.

Среднее количество реваскуляризированных бассейнов на 1 пациента составило 1,5±0,07 (группа Плавикса) и 1,3±0,03 (группа Зилта). В группе больных ИБС, получавших Плавикс, было имплантировано 154 стента (в среднем 1,4±0,07 на 1 пациента), в группе Зилта — 128 и 1,2±0,04, соответственно.

Частота осложнений в раннем послеоперационном периоде приведена в табл. 2. Анализ выявил, что в раннем послеоперационном периоде инфаркт миокарда (ИМ) достоверно чаще встречался в группе Зилта, чем Плавикса (7,5 % и 2,8 % соответственно,  $p < 0,05$ ). Также в этой группе отмечались случаи ранних тромбозов стентов — 5,7 % против 0,9 % в группе Плавикса и случаи проведенных рестентирований коронарных артерий в раннем послеоперационном периоде — 2,8 % против 0,9 % в группе Плавикса.

Таким образом, налицо достоверно более высокая клиническая эффективность Плавикса в сравнении с Зилтом, выразившаяся в меньшем количестве периоперационных осложнений, часть из которых представляет угрозу жизни.

При анализе общих затрат в исследуемых группах общие прямые медицинские затраты в периопера-

Таблица 2

Осложнения в раннем послеоперационном периоде у больных ИБС подвергшихся ТЛБАП со стентированием

Осложнения	Количество (%)	
	Плавикс (n=106)	Зилт (n=106)
Острый инфаркт миокарда	3 (2,8%)	8 (7,5%)*
Тромбоз стента	1 (0,9%)	6 (5,7%)*
Рестентирование	1 (0,9%)	3 (2,8%)*
Нарушения ритма сердца, интраоперационно	4 (3,8%)	4 (3,8%)
Реперфузионный синдром	1 (0,9%)	3 (2,8%)
Диссекция КА	4 (3,8%)	3 (2,8%)
Диссекция ПБС	0	1 (0,9%)

Примечание: КА-коронарная артерия; ПБС-подвздошно-бедренный сегмент; \* - p<0,05

ционном периоде у пациентов, принимавших Плавикс, были меньше вследствие меньшей стоимости осложнений на 6 053 руб./больной, затраты на фармакотерапию были — 10 561 руб./больной в группе Плавикс и 12 438 руб./больной в группе Зилт (табл. 4, рис. 1).

Дополнительные расходы во время проведения эндоваскулярного вмешательства в группе Плавикса составили — 671 руб./больной (коронароангиография — у 3, имплантация ЭКС у 1 больного). В группе больных, получавших Зилт, дополнительные расходы

были больше в 4,4 раза и равнялись 2 938 руб./больной (рестентирование — у 2 пациентов, коронароангиография — у 1 пациента), что связано с большим количеством проведенных вмешательств вследствие возможно меньшей эффективности Зилта в сравнении с Плавиксом.

В группе Плавикса в течение 1 года наблюдения госпитализация потребовалась в 32 случаях, при этом средний койко-день составил 17,7 дня, выполнено всего 1 повторное вмешательство (табл. 3). За год наблюдения в среднем потребовалось 5 амбулатор-

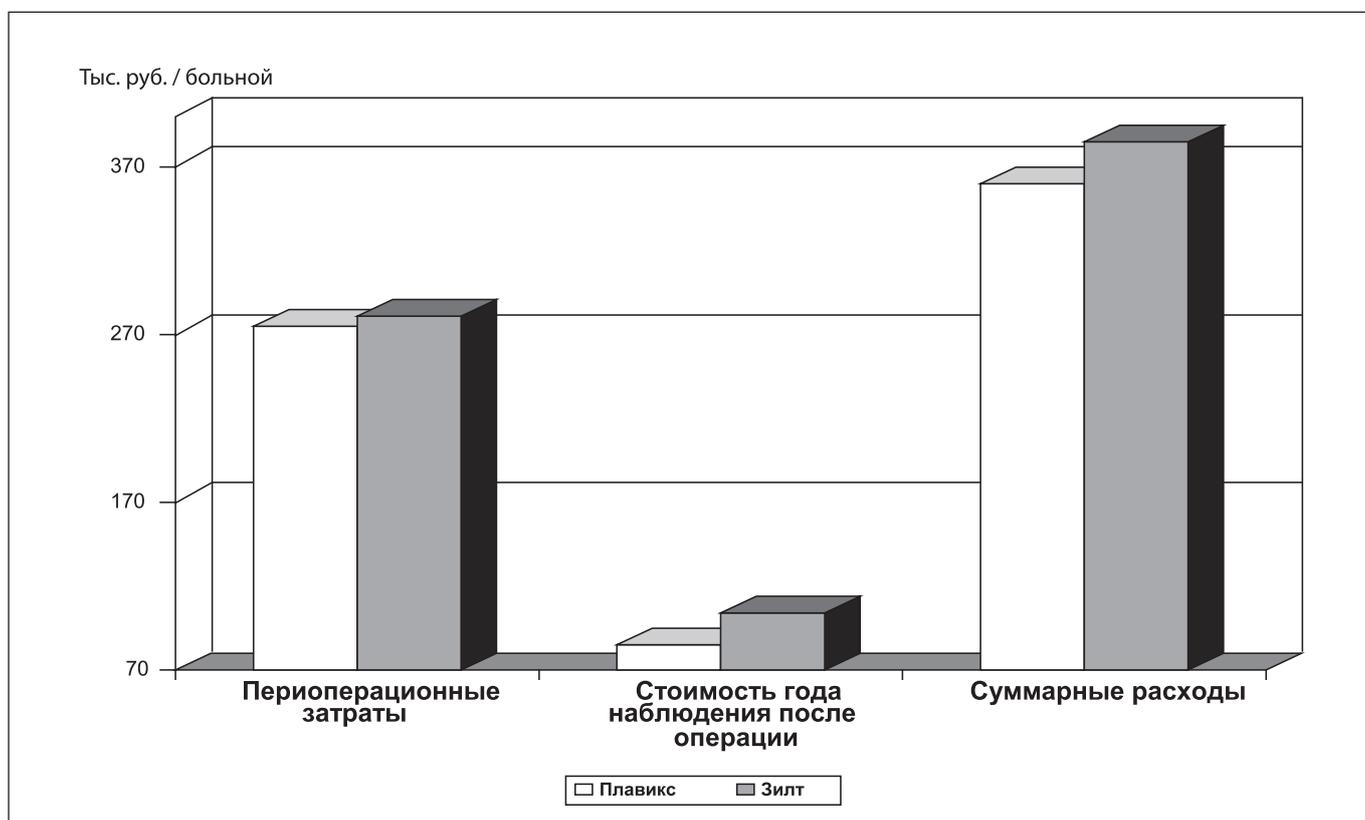
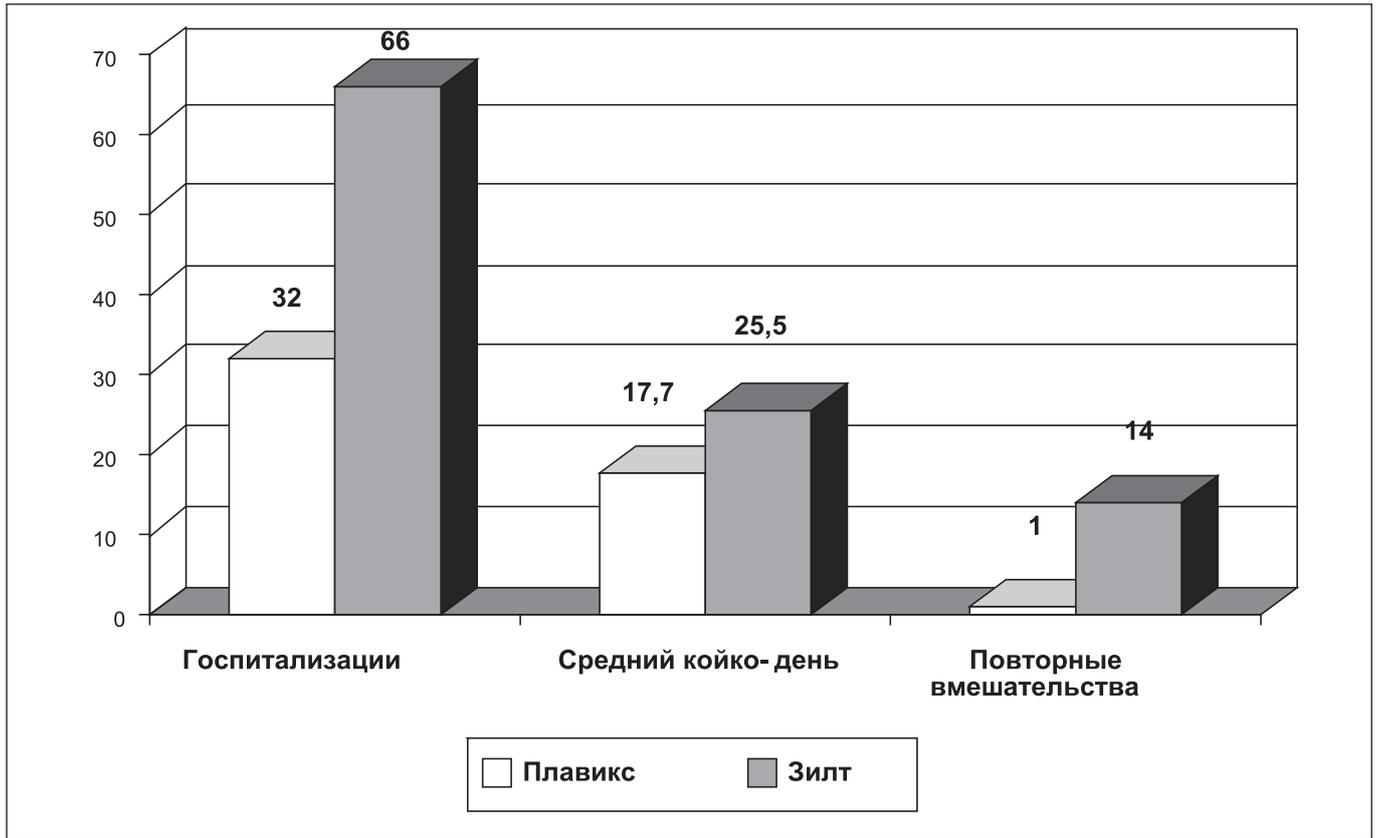


Рис. 1. Результаты клинико-экономического анализа в группах



**Рис. 2.** Частота госпитализаций, повторных хирургических вмешательств и средний койко-день в группах при анализе за год

ных визитов/больной. В то же время в группе больных, получавших Зилт, в течение года наблюдения госпитализация потребовалась в 2 раза чаще (66 случаев), при этом средний койко — день составил 25,5 дня (на 44,1 % больше, чем в группе Плавикса) (рис. 2).

Повторные вмешательства в группе Зилт потребовались большему числу пациентов, чем у тех, кто лечился Плавиксом, — выполнено 14 (13,2 %) повторных вмешательств. В семи (6,6 %) случаях выполнена ТЛБАП со стентированием, в 7 (6,6 %) — коронарное шунтирование. Всего же необходимость в оператив-

ных вмешательств в группе Зилта была 14 раз выше, чем в группе Плавикса, в течение года. Количество амбулаторных визитов в группе Зилта значительно не отличалось от такового в группе Плавикса.

*Таким образом, при применении Плавикса частота коронарных событий, госпитализаций и повторных хирургических вмешательств в течение года после выполнения операции у больных ИБС меньше, чем при использовании Зилта.*

Усредненные прямые медицинские затраты за весь период наблюдения за больными ИБС, вклю-

**Таблица 3**

**Диагностические группы и количество повторных госпитализаций**

Диагностические группы	Плавикс (n=106)	Зилт (n=106)
Нестабильная стенокардия	6 (5,6 %)	8 (7,5 %)
Острый инфаркт миокарда	1 (0,9 %)	4 (3,8 %)
Стабильная стенокардия	15 (14,1 %)	29 (27,3 %)
Коронароангиография	2 (1,9 %)	5 (4,7 %)
ТЛБАП со стентированием	1 (0,9 %)	7 (6,6 %)
Коронарное шунтирование	0	7 (6,6 %)
Сердечная недостаточность	0	1 (0,9 %)
НРС	2 (1,9 %)	2 (1,9 %)
Всего	32 (30,2 %)	66 (62,3 %)

**Примечание.** НРС — нарушения ритма сердца

Таблица 4

**Средние прямые медицинские затраты у больных ИБС, подвергшихся ТЛБАП со стентированием, в исследуемых группах за весь период наблюдения**

Параметры затрат (руб./больной)	Плавикс	Зилт
Периоперационные затраты	275 016	281 051
Стоимость года наблюдения, в т.ч.:	85 381	104 294
Стоимость госпитализаций	14 992	23 701**
Стоимость амбулаторных визитов	799	924*
Стоимость повторных операций	2 449	28 079**
Стоимость фармакотерапии	67 141	51 590*
<b>ИТОГО</b>	<b>360 397</b>	<b>385 345*</b>

Примечание. \*  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,001$

Таблица 5

**Стоимость базисной терапии у больных ИБС, в исследуемых группах за период наблюдения**

Стоимость препаратов (руб./больной/год)	Плавикс	% больных	Зилт	% больных
Клопидогрел +аспирин, руб.	33 514	100	15 913	100
Бета-блокаторы, руб.	2 916	98,1	2 899	86,8
Антагонисты кальция, руб.	4 655	53,8	5 455	63,2
Нитраты, руб.	3 197	54,7	4 334	67,9
Ингибиторы АПФ руб.	2 934	84,9	4 174	84
Статины, руб.	7 544	92,4	8 021	71,7
Триметазидин руб.	2 202	58,5	3 317	57,5

ченными в исследование, представлены в табл. 4. Установлено, что пациенты, получавшие Плавикс, достоверно реже госпитализировались, что привело к более низким расходам, связанным с госпитализациями и повторными оперативными вмешательствами, чем для больных, лечившихся Зилтом. Несмотря на меньшую утилитарную стоимость Зилта в сравнении с Плавиксом, понесенные расходы превышали 25 тыс. руб. на каждого больного. Это означает, что если средства, отпущенные на лечение 100 больных Зилтом, направить на приобретение Плавикса для таких пациентов, то можно в течение года лечить на 7 больных больше, причем с лучшей эффективностью.

Стоимость лечения на амбулаторном этапе наблюдения у пациентов в группе Плавикса в течение 1 года составила в среднем 56 580 руб./пациент (во 2 группе — 39 152 руб./пациент). Структура затрат на медикаментозную терапию представлена в Табл. 5.

При проведении сравнительного анализа затратной эффективности в исследуемых группах (в качестве положительных результатов рассматривались отсутствие летальных исходов, острых коронарных синдромов, повторных оперативных вмешательств, возобновление стенокардии), установлено, что в периоперационном периоде у пациентов группы Пла-

викса отмечалось увеличение положительных результатов, в сравнении с группой Зилта, на 29,2% ( $p < 0,05$ ) при снижении общих затрат. В периоперационном периоде для получения 1% результативности в группе пациентов, принимавших Плавикс, необходимо было затратить 4 351 руб. (показатель «стоимость-эффективность»), в то время как в группе Зилта почти в 2 раза больше — 8 266 руб., что подтверждает клинико-экономические преимущества Плавикса перед Зилтом.

Если стоимость фармакотерапии Плавиксом отнести к суммарной стоимости лечения одного больного, то коэффициент эффективности вложений будет в 2,27 раза выше, чем аналогично рассчитанный для Зилта (0,093 и 0,041 соответственно). Следовательно, Плавикс за счет своей большей эффективности создает дополнительную экономическую ценность, позволяя в конечном итоге экономить средства общественного здравоохранения, что имеет социальную значимость. Кроме того, гуманитарная составляющая Плавикса — меньшее количество повторных оперативных процедур — делает его более оправданным средством фармакотерапии больных ИБС, нежели Зилт.

Таким образом, вследствие большей эффективности Плавикс имеет экономические преимущества перед Зилтом при оценке годового наблюдения за

больными ИБС после оперативного вмешательства на коронарных сосудах.

В свете полученных нами результатов трудно не согласиться с мнением [5], что нельзя в полной мере экстраполировать клинические свойства оригинального препарата на воспроизводимый продукт без проведения клинических исследований генериков (как правило, такие исследования или отсутствуют, или число их ограничено, причем в большинстве случаев они являются локальными, нерандомизированными и небольшими). Фармакоэкономическое сравнение применения оригинальной и генерической формы клопидогрела в нашей работе было выполнено на относительно небольшом количестве пациентов, наблюдавшихся в одном медицинском учреждении, что может рассматриваться в качестве ограничения исследования. Однако, полученные нами результаты, могут составить базу для дальнейшего комплексного анализа генерических препаратов клопидогрела с последующим обсуждением этой важной для практического

здравоохранения проблемы на страницах специализированной печати.

#### Выводы:

1. Первое отечественное клинико-экономическое сравнение двух препаратов клопидогрела у больных с ИБС после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда продемонстрировало экономические преимущества Плавикса в сравнении с генериком Зилтом.
2. Экономические преимущества Плавикса складываются вследствие достоверно более эффективного снижения осложнений основного заболевания, уменьшения повторных оперативных вмешательств и ОКС. Оправданность вложений в Плавикс выше, чем в Зилт.
3. На одинаковые средства, отпущенные на лечение Плавиксом или Зилтом в течение года, можно эффективнее пролечить большее количество больных Плавиксом.

#### Заявление о конфликте интересов

Авторы заявляют о проведении анализа в рамках плановой научной работы и об отсутствии его спонсорства со стороны какой-либо компании.

#### Литература

1. Аверков О.В. Клопидогрель: новые способности антитромбоцитарной терапии при внутрикоронарных вмешательствах и возможные перспективы использования. Фарматека. 2003;3: 36-41.
2. Daemen J., Wenaweser P., Tsuchida K. et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. Lancet. — 2007; 369: 667-678.
3. Serruys P. W. Fourth annual American College of Cardiology international lecture: a journey in the interventional field. J. Am. Coll. Cardiol. 2006; 47: 1754-1768.
4. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Если Клопидогрел не Плавикс... Клин.фармакол. тер. 2009;8: 34-37.
5. Gomez Y., Adams E., Hoogmartens J. Analysis of purity in 19 drug product tablets containing clopidogrel: 18 copies versus original brand. J. Pharmaceut. Biomed. Analysis. 2004; 34: 341-348.
6. Белоусов Ю.Б., Быков А.В., Григорьев В.Ю., Белоусов Д.Ю. Фармакоэкономический анализ использования клопидогрела у пациентов с нестабильной стенокардией // Качественная Клиническая Практика 2003;2:48-64/
7. Thurston S.J., Heeg B., de Charro F., van Hout B. Cost-effectiveness of clopidogrel in STEMI patients in the Netherlands: a model based on the CLARITY trial // Cur Med Res Opin. — 2010; 26 (3): 641-651.