УДК 615:338.45 [616.127-005]

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВКЛЮЧЕНИЯ ОМЕПРАЗОЛА В СТАНДАРТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА БЕЗ ЗУБЦА Q

[1]Разин В.А., [1]Сапожников А.Н., [2]Чернышева Е.В., [2]Каюмова Г.Х., [1]Мазурова О.В., [1]Бурмистрова В.Г., [1]Марковцева М.В., [3]Сучков Е.П., [4]Трошина Н.В., [1]Авдеева И.В.

[1]ГОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, e-mail: ulsu.ru;
[2]ГУЗ «Центральная клиническая медико-санитарная часть», Ульяновск, e-mail: msch.vdnh.ru;
[3]Dr. Reddy's Laboratories Ltd, Москва, e-mail: suchkov@drreddys.com;
[4]Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи, Ульяновск, www.ul-travmcenter.mv.ru

В исследование включено 35 больных с острым инфарктом миокарда без зубца *Q*, получавших омепразол. В том числе 22 с проведенным чрескожным коронарным вмешательством. Вторую группу составили 35 пациентов с нестабильной стенокардией, не принимавших омепразол. Произведена оценка риска кровотечений по шкале CRUSADE. Исследована динамика клинических анализов крови. Выявлен хороший эффект ингибитора протонной помпы омепразола в плане профилактики тяжелых кровотечений. Изучены фармакоэкономические аспекты назначения омепразола для профилактики желудочных кровотечений у больных острым инфарктом миокарда без зубца *Q*. Посчитаны затраты на медикаментозное лечение омепразолом, стоимость случая желудочного кровотечения. Проведен расчет ущерба, предотвращенного в результате лечения. Назначение омепразола больным с острым инфарктом миокарда без зубца Q является целесообразным с экономической точки зрения.

Ключевые слова: инфаркт миокарда без зубца Q, омепразол, кровотечение, экономическая эффективность

THE PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF OMEPRAZOLE IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITHOUT ZUBZA Q TREATMENT STANDARDS

[1]Razin V.A., [1]Sapozhnikov A.N., [2]Chernysheva E.V., [2]Kayumova G.H., [1]Mazurova O.V., [1]Burmistrova V.G., [1]Markovtseva M.V., [3] Suchkov E.P., [4]Troshina N.V.,[1]Avdeeva I.V.

[1]Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, e-mail: ulsu.ru;
[2]Central Clinical medical unit, Ulyanovsk, e-mail:sch.vdnh.ru;
[3]Dr.Reddy's Laboratories Ltd., Moscow, e-mail: suchkov@drreddys.com;
[4]Ulyanovsk regional clinical center of specialized types of medical care, Ulyanovsk, www.ul-travmcenter.mv.ru

The study included 35 patients with acute myocardial infarction without zubza Q treated with omeprazole, including 22 patients with coronary intervention. The second group consisted of 35 patients with unstable angina who were not taking omeprazole. The risk of bleeding was estimated with scale CRUSADE. The clinical blood tests were investigated in dynamic. The proton pump inhibitor omeprazole showed good effect in prevention of severe bleeding. The omeprazole pharmacoeconomic aspects in prevention of gastric bleeding were studied in patients with acute myocardial infarction without Q. The cost of omeprazole medication and the event gastric bleeding cost were counted. The prevented damage as a result of treatment was calculated. The purpose of omeprazole in patients with acute myocardial infarction without Q is expedient from the economic point of view.

Keywords: myocardial infarction without Q tooth, omeprazol, bleeding, economic efficiency

Инфаркт миокарда может вызывать глубокое угнетение пролиферативной активности эпителия желез слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Для лечения больных с инфарктом миокарда используется антикоагулятная и антиагрегантная терапия. Особенно «серьезная» двойная антитромбоцитарная терапия клопидогрелем и аспирином является необходимой сердечно-сосудистой профилактикой у пациентов, перенесших ангиопластику и стентирование коронарных артерий. Однако такая комбинация ведет к существенному возрастанию риска желудочно-кишечных кровотечений. С целью гастропротекции представляется возможным назначать антисекреторные препараты, в частности, ингибиторы протонной помпы (ИПП). ИПП не только блокируют Н + К + -АТФазу париетальных клеток, но и восстанавливают пролиферативную активность эпителиоцитов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [1]. Вопрос о назначении ИПП в сочетании с клопидогрелем на сегодняшний день является спорным, учитывая их схожий путь метаболизма и возможную конкуренцию. Но по результатам 2 крупных исследований COGENT, TRITON-TIMI 38 для ингибитора протонной помпы омепразола: «комбинированное применение клопидогреля и омепразола не ухудшает результаты

антиагрегантной терапии и снижает риск желудочно-кишечных кровотечений» [2]; «взаимодействие [тиенопиридины-ИПП] остается необоснованным предположением в отношении большинства больных с профилем риска, таким же или близким к профилю риска пациентов, включенных в TRITON-TIMI 38; таких больных можно безопасно лечить ИПП одновременно с их тиенопиридином…» [3]. Омепразол в целом является наиболее изученным и широко используемым ингибитором протонной помпы. Об этом свидетельствует, в частности, разрешение на использование в США оригинального омепразола и дженерика Omez, выданное комитетом по контролю за лекарственными препаратами – FDA [4]. Аналогичное разрешение омепразол имеет также в РФ и странах Евросоюза. Другим фактором, препятствующим полномасштабному использованию ИПП у больных с инфарктом миокарда, является вопрос возрастания стоимости лечения. **Целью нашего исследования** стало изучение экономической целесообразности назначения и эффективности гастропротективного действия ингибиторов протонной помпы омепразола (Omez) у больных с острым инфарктом миокарда без зубца Q с целью предотвращения желудочно-кишечных кровотечений.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 35 больных с острым инфарктом миокарда без зубца Q. Инфаркты миокарда с передней локализацией – 18 случаев, 17 – не передние ИМ (задние, боковые). Возраст пациентов 53–75 лет (в среднем 63 ± 6 лет). Больных мужского пола 21 человек (60 %) и 14 женщин (40 %). Всем больным проводилось стандартное комплексное обследование, включающее ангиографическое исследование (ангиограф Simens Axion Artis) сосудов сердца. Осуществлялась оценка коронарного русла и возможность оперативного лечения. Баллонная ангиопластика со стентированием инфаркт-зависимых коронарных артерий выполнена у 22 больных. С целью предотвращения тромбоза стентов назначалась двойная антиагрегатная терапия: ацетилсалициловая кислота (АСК) и клопидогрел по 75 мг/сутки. Остальным пациентам назначалась только АСК. В качестве антикоагулянта пациенты получали подкожные инъекции эноксапарина.

Все пациенты имели высокий риск эрозивно-язвенных поражений желудка, который рассчитывался путем стратификации таких факторов риска, как пожилой возраст, инфаркт миокарда, мультифокальный стеноз коронарных артерий, наличие в анамнезе язвенной болезни 12-перстной кишки и/или желудка, длительный прием ацетилсалициловой кислоты, курение, сахарный диабет II типа и коагулопатии. Показанием к назначению антисекреторной терапии считается наличие 3 и более факторов риска [5]. С первого дня назначался ИПП омепразол (Omez) в дозе 20 мг/сутки. Для оценки вероятности кровотечений использовалась «шкала оценки риска кровотечений в период госпитализации у больных острым коронарным синдромом без подъемов ST CRUSADE». Анализировались такие параметры: исходный гематокрит; клиренс креатинина по Cockcroft-Gault; частота сердечных сокращений (уд/мин); пол; признаки застойной сердечной недостаточности; предшествующее заболевание сосудов; сахарный диабет; систолическое артериальное давление (мм рт.ст.) [6]. Согласно используемой в РФ рекомендации [7], определены 2 категории риска крупного кровотечения во время госпитализации. К группе «невысокого» риска мы определили пациентов с «очень низким», «низким» и «умеренным» риском. Их сумма баллов по CRUSADE не превышала 40. Категорию высокого (высокий, очень высокий) риск составили больные со значением > 40 баллов по шкале CRUSADE.

Клинический анализ крови проводился на гематологическом анализаторе «Beckman COULTER A$^{C\cdot}$T 5DIFF.CP, США» В первый час поступления и на 7 день госпитализации. Подсчитывались показатели: RBC – абсолютное содержание эритроцитов, HGB – концентрация гемоглобина в цельной крови, HCT – гематокрит. Анализировались эритроцитарные индексы: MCV (средний корпускулярный объем), MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците), MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроците), а также показатель распределения эритроцитов по объему – RDW.

Экономическая эффективность лечения омепразолом рассчитывалась следующим способом:

- Затраты на медикаментозное лечение омепразолом 1 больного инфарктом миокарда без зубца Q.
- Стоимость случая заболевания.
- Расчет ущерба, предотвращенного в результате лечения омепразолом.
- Определение экономической эффективности, сопоставление «результат» и «затраты».

Группу сравнения составили 35 больных с нестабильной стенокардией (НС). Группы были сопоставимые по возрасту, полу и исходным показателям клинического анализа крови. По данным ангиографии, в этой группе не обнаружено острой окклюзии/субокклюзии коронарных артерий и не проводились имплантации стентов. «Противосвертывающая» терапия, используемая в этой группе, заключалась в комбинации АСК и эноксапарина. Омепразол с учетом малого количества факторов риска пациентам не назначался.

В исследование не включались пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения; с требующим вмешательства кровотечением из места пункции сосуда и образованием ложных аневризм; те, у кого на дому применялся варфарин, симптоматическими гипертониями, острым и хроническим легочным сердцем, кардиомиопатиями, воспалительными заболеваниями оболочек сердца, расслоением аорты, злокачественными новообразованиями.

Статистическая обработка материала проведена с помощью русифицированного пакета «Статистика 6.0». Статистически значимыми считали различия, если вероятность абсолютно случайного их характера не превышала 5 % ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

С целью выявления кровопотери у больных проводились клинические анализы крови в динамике. В обеих группах

динамика оказалась аналогичной. Сколь либо значимого изменения показателей уровня эритроцитов, гемоглобина и гематокрита не отмечено ни в одной из групп. Имело место незначительное, но достоверное понижение MCHC и повышение RDW. Снижение средней концентрации гемоглобина в эритроците с увеличением показателя распределения эритроцитов по объему является одним из самых ранних признаков развития железодефицитной анемии (таблица).

Динамика показателей анализов крови у больных острым инфарктом миокарда без зубца Q и нестабильной стенокардией

Показатель анализа крови	Группа: инфаркт (n = 35)				Группа: стенокардия (n = 35)			
	Исходно		на 7-й день		исходно		на 7-й день	
	муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	жен
RBC, 10^{12} /л	4,8	4,4	4,8	4,4	4,9	4,3	4,9	4,3
HGB, г/л	143	132	142	131	145	130	145	129
HCT	0,42	0,38	0,42	0,38	0,42	0,39	0,42	0,38
MCV, фл	85 ± 3		85 ± 3		85 ± 2		85 ± 2	
MCH, пг	31 ± 1		30 ± 1		30 ± 1		29 ± 1	
MCHC, г/л	358 ± 12		332 ± 11*		361 ± 14		338 ± 12*	
RDW, %	12 ± 1		13 ± 1*		12 ± 1		13 ± 1*	

Примечание. * – p < 0,05 в сравнении с исходными данными.

Указанные минимальные изменения можно объяснить кровопотерей, связанной с пункцией бедренной артерии. Таким образом, можно утверждать, что в группе пациентов с ИМ без зубца Q на фоне приема омепразола объем кровопотери не отличался от такового в группе с нестабильной стенокардией.

Рассчитывался риск тяжелых кровотечений по шкале CRUSADE в группах. В группе больных ИМ без зубца Q 12 пациентов характеризовались как имеющие «высокий» риск кровотечений и у 23 пациентов рассчитан «невысокий» риск. Среди больных с нестабильной стенокардией «высокий» риск оказался у 4 больных, что достоверно (p = 0,04) меньше, чем у больных ИМ. «Невысокий» риск кровотечений у 31 больного НС. Учитывая, что кровотечения, связанные с пункцией бедренной артерии, и нарушения мозгового кровообращения являлись критериями исключения из исследования, подавляющее большинство других источников кровотечения могло быть связано с верхними отделами желудочно-кишечного тракта [8]. По данным исследования «прогностического значения шкалы CRUSADE» [7], среди больных с высоким риском по CRUSADE по сравнению с больными без высокого риска частота тяжелых кровотечений выше на 5% (6,9% против 1,9%). Используя наши данные в группе ИМ без зубца Q, риск тяжелого кровотечения на одного пациента равен 0,036: (12·6,9 + 23·1,9)/100/35. В группе с НС такой риск составил 0,025: (4·6,9 + 31·1,9)/100/35. Таким образом, использование омепразола у больных с инфарктом миокарда без зубца Q может снизить риск тяжелого кровотечения до уровня, сопоставимого с нестабильной стенокардией. Соответственно уменьшение риска кровотечения составляет 0,036 – 0,025 = 0,011.

Проведен подсчет затрат на медикаментозное лечение омепразолом 1 больного инфарктом миокарда без зубца Q. Продолжительность госпитализации утверждена для клинико-статистической группы (КСГ) инфаркт миокарда без зубца Q (КСГ № 14005), она составляет 21 койко/день. Для пациентов с проведенной баллонной ангиопластикой количество койко/дней уменьшено до 10 (КСГ № 14008). Расчетная средняя продолжительность госпитализации для соответствующей группы из 35 больных равна 14,1 койко/дней: (22·10 + 13·21)/35. С учетом назначения омепразола 20 мг×1 раз в день затраты на лечение 1 больного возрастают на стоимость 14,1 капсул омепразола 20 мг. Среднерозничная цена 1 упаковки (30 капсул) омепразола (Omez) по городу Ульяновску и Ульяновской области составляет 170 рублей [9]. Итого, удорожание стоимости лечения составляет 14,1/30·170 = 80 рублей.

Финансовые потери для желудочного-кишечного кровотечения (ЖКК) определены по Ульяновской области как произведение продолжительности госпитализации и стоимости 1 дня пребывания в стационаре (без учета оплаты по временной утрате трудоспособности или инвалидизации). Продолжительность госпитализации, утвержденная для кровотечения, не

требующего оперативного вмешательства, 12 дней (КСГ № 12415). Согласно статистике за последние 5 лет, процент больных, пролеченных консервативно, составлял 85–87, в среднем 86%. В 14% клинических случаев, когда проводиться операция (КСГ № 12416), длительность госпитализации увеличивается до 25 койко/дней. Таким образом, средняя продолжительность стационарного лечения ЖКК равна 13,8 койко/дней (14·25 + 86·12)/100. Из расчета стоимости одного койко/дня (1900р) в хирургическом отделении Ульяновской областной клинической больницы экономические затраты на 1 случай кровотечения составляют: 13,8·1900 = 26258 (рублей).

Ущерб, предотвращенный в результате лечения омепразолом на 1 больного ИМ без зубца Q, рассчитывался как произведение снижения риска кровотечения и стоимости случая заболевания. Итого, предотвращенный ущерб равен: 0,011·26258 = 289 (рублей).

Оценена экономическая эффективность от назначения омепразола 1 больному ИМ без зубца Q, у которого выявлен высокий риск эрозивно-язвенных поражений желудка. Она равна разнице между предотвращенным ущербом и повышением стоимости лечения: 289 – 80 = 209 (рублей).

Выводы

Инфаркт миокарда без зубца Q характеризуется достоверно более высоким риском кровотечений по сравнению с нестабильной стенокардией. Прием омепразола в дозе 20 мг в сутки определенно снижает риск возникновения желудочно-кишечных кровотечений у больных инфарктом миокарда без зубца Q. Назначение омепразола в дозе 20 мг в сутки с целью профилактики является экономически обоснованным.

Список литературы

1. Верткин А.Л., Шамуилова М.М., Наумов А.В. Острые поражения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта в общемедицинской практике // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 1. – С. 1–5.

2. Попутчикова Е.А. Острые эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненные кровотечением, у больных инфарктом миокарда: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 28 с.

3. Сапожников А.Н., Бурмистрова В.Г., Галявич А.С. Факторы риска, определяющие развитие эрозивно-язвенных гастропатий, у больных с острым коронарным синдромом // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9 (часть 6). – С. 1134–1138.

4. Фармацевтический Вестник. URL: http://www.pharmvestnik.ru/calcs/drugs/?regionId(дата обращения 23.12.13)

5. Харченко М.С., Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Оценка прогностического значения шкалы CRUSADE у больных с острым коронарным синдромом в стационаре, не имеющем возможности осуществить инвазивное лечение // Кардиология. – 2012. – № 8. – С. 27–32.

6. Bhatt D.L., Cryer B., Contant C.F. The COGENT Trial. URL: http://www.clinicaltrialresults.org September 24, 2009 (дата обращения: 12.12.13).

7. Регистрационное разрешение U.S. №№ N019810, A078490, 2012. Food and Drug Administration. Orange Book.

8. Sibbing D., Kastrati A. Risk of combining PPIs with thienopyridines: fact or fiction. Lancet 2009; published online Sep 1, 2009.

9. Subherwal S., Bach R.G., Chen A.Y. The CRUSADE Bleeding Score to Assess Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction// J. Amer. Coll Cardiol. – 2008. – № 51. – P. 806–809.

References

1. Vertkin A.L., Shamuilova M.M., Naumov A.V. Ostrye porazhenija slizistoj obolochki verhnih otdelov zheludochno-kishechnogo trakta v obshhemedicinskoj praktike // Russkij medicinskij zhurnal. 2009. no. 1. pp. 1–5.

2. Poputchikova E.A. Ostrye jerozii i jazvy zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki, oslozhnennye krovotecheniem, u bol'nyh infarktom miokarda: Avtoref. dis. kand. med. nauk. Moskva, 2003. 28 p.

3. Sapozhnikov A.N., Burmistrova V.G., Galjavich A.S.Faktory riska, opredeljajushhie razvitie jerozivno-jazvennyh gastropatij, u bol'nyh s ostrym koronarnym sindromom // Fundamental'nye issledovanija. 2013. no. 9 (6) 2013, pp. 1134–1138.

4. Farmacevticheskij Vestnik http://www.pharmvestnik.ru/calcs/drugs/?regionId.

5. Harchenko M.S., Jerlih A.D., Gracianskij N.A. Ocenka prognosticheskogo znachenija shkaly CRUSADE u bol'nyh s ostrym koronarnym sindromom v stacionare, ne imejushhem vozmozhnosti osushhestvit' invazivnoe lechenie // Kardiologija. 2012. no. 8. pp. 27–32.

6. Bhatt D.L., Cryer B., Contant C.F. The COGENT Trial. URL: http://www.clinicaltrialresults.org September 24, 2009 (data obrashhenija: 12.12.13).

7. Registratsyonnoe razreshenie no. N019810, A078490, 2012. U.S. Food and Drug Administration. Orange Book.

8. Sibbing D., Kastrati A. Risk of combining PPIs with thienopyridines: fact or fiction. Lancet 2009; published online Sep 1, 2009.

9. Subherwal S., Bach R.G., Chen A.Y. The CRUSADE Bleeding Score to Assess Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction// J. Amer. Coll Cardiol. 2008. no. 51. pp. 806–809.

Рецензенты:

Грачева Г.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Ульяновского государственного университета, г. Ульяновск;

Хамидов А.В., д.м.н., профессор кафедры общей хирургии Ульяновского государственного университета, главный кардиохирург Ульяновской области, г. Ульяновск.

Работа поступила в редакцию 15.01.2014.