

На правах рукописи

Шаталова Ольга Викторовна

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА
ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН**

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Волгоград, 2017

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

академик РАН, заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Петров Владимир Иванович

Официальные оппоненты:

Вёрткин Аркадий Львович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Воробьёва Надежда Александровна - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Кетова Галина Григорьевна - доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2017 г. в ____ часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.008.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (www.volgmed.ru) ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России.

Автореферат разослан «__» _____ 2017 г.

Ученый секретарь
Диссертационного Совета,
доктор биологических наук

Бугаева Любовь Ивановна

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования

В настоящее время венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), вследствие высокой распространенности и весомого вклада в заболеваемость и смертность населения, остаются значимой клинической и медико-социальной проблемой, затрагивающей врачей различных специальностей (JCS, 2010; ACCP (CHEST), 2012, 2016; Goldhaber S.Z., 2012; ESC, 2014; NICE, 2014; Raskob G., et al., 2014; ISTH, 2014; Al-Badri A, 2014; Martinez C., et al., 2014; ASCO, 2015; Heit J.A., et al., 2015; Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, 2015; Heit J.A., et al., 2016; Delluc A, et al., 2016).

Экспертами – аналитиками Global Data прогнозируется ежегодный темп роста до 2% заболеваемости тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоза глубоких вен (ТГВ) во всем мире. К 2025 году ожидается рост диагностированных случаев заболевания до 377 612 (GlobalData, [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://www.pharmaetrack.com/> (дата обращения: 01.11.16).

В структуре смертности от сердечно-сосудистых осложнений, ВТЭО занимают третью позицию после острого коронарного синдрома и острого нарушения мозгового кровообращения (Hunter D.J., 2014; ISTH, 2014; Nichols M., et al., 2013), ежегодно являясь причиной смерти приблизительно 300 000 и 450 000 жителей США и стран Европы соответственно (Tagalakakis V., et al., 2013; Cohen A.T., et al., 2007).

Являясь потенциально обратимым и предотвратимым состоянием, ВТЭО входят в число основных причин смертности населения в развитых странах, что определяет поиск новых терапевтических подходов к лечению и профилактике данной группы заболеваний.

Основой лечения ВТЭО является антикоагулянтная терапия, которая должна быть начата до верификации диагноза при подозрении на венозный тромбоз (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, 2015; ACCP (CHEST), 2012, 2016; Goldhaber S.Z., 2012; ESC, 2014; NICE, 2014; Sandén P et al., 2016; Riva N., 2015).

Последнее десятилетие ознаменовалось появлением на фармацевтическом рынке новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) - селективных ингибиторов фактора Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) и прямых ингибиторов фактора IIa (дабигатран этексилат), которые обеспечили возможность дальнейшего совершенствования антитромботической терапии.

На сегодняшний день НОАК заняли определенное место в клинической практике в качестве средств профилактики и лечения ТГВ и ТЭЛА. Благодаря стабильной фармакокинетике, быстрому началу и окончанию действия, отсутствию необходимости постоянного лабораторного контроля, а также благоприятному профилю эффективности и безопасности, убедительно продемонстрированному в масштабных клинических исследованиях III фазы, они представляют собой достойную альтернативу варфарину и низкомолекулярным гепаринам (Schulman S, et al., 2009; Schulman S, et al., 2014; Prins MH et al. 2013; Agnelli G., et al., 2013; ACCP (CHEST), 2012, 2016; ESC, 2014; ISTH, 2014; Holbrook A, 2012; Frost C, 2013; Schulman S., 2014; Chang M, 2016).

Однако, проведение исследований на популяции пациентов, ограниченной достаточно жесткими критериями включения/исключения, а также строгость условий наблюдения за пациентами в условиях клинического исследования не всегда позволяют экстраполировать их результаты на ситуацию в реальной клинической практике.

Поэтому важнейшим этапом в формировании доказательной базы лекарственных препаратов является накопление и анализ результатов применения препарата в условиях реальной клинической практики.

В качестве правовой нормы в РФ введено определение «комплексная оценка лекарственного препарата», в рамках которой проводится оценка зарегистрированного ЛС, включающая в себя анализ информации о сравнительной клинической эффективности, безопасности ЛС и оценку экономических последствий его применения (Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 29.12.2015) «Об обращении лекарственных средств»).

Таким образом, выбор медицинской технологии в современном здравоохранении необходимо рассматривать не только по результатам клинических, но и экономических факторов. Новые технологии зачастую требуют дополнительных расходов, поэтому их фармакоэкономическая оценка на основе всестороннего анализа стала необходимым условием принятия решений о необходимости изменения сложившейся практики.

Степень научной разработанности проблемы

Степень научной разработанности проблемы эффективной, безопасной и экономически обоснованной терапии ТГВ остается недостаточно высокой и основывается, в основном, на работах зарубежных ученых.

Опубликованы результаты III фазы РКИ по эффективности и безопасности НОАК в лечении ВТЭО (EINSTEIN, RE-COVER, AMPLIFY), которые показали схожую эффективность НОАК и стандартной терапии с достоверным снижением частоты больших кровотечений (Schulman S, et al., 2009; Schulman S, et al., 2014; The EINSTEIN, 2010; 2012; Prins MH et al. 2013; Agnelli G., et al., 2013; Kakkos S.K., Kirkilesis G.I., Tsolakis I.A., 2014; Gómez-Outes A., Lecumberri R., Suárez-Gea M.L., et al., 2015; Mantha S., Ansell J., 2015). Пострегистрационные исследования эффективности и безопасности НОАК активно продолжаются.

Применение НОАК сопряжено с вопросами лабораторного мониторинга. На сегодняшний день стандартизированных лабораторных показателей состояния системы свертывания крови и доступного универсального антидота для НОАК в РФ нет. Именно поэтому интерес представляют исследования, посвященные оценке прогностической возможности специальных шкал по определению риска развития повторных тромбозов или геморрагических осложнений.

Выполненные зарубежные исследования за разные промежутки времени однозначно показывают, что наблюдается устойчивый рост расходов на лечение венозных тромбозов (Fernandez MM., et al., 2015). Эксперты - аналитики GlobalData (GlobalData, [Электронный ресурс] //Режим доступа: <http://www.pharmaetrack.com/> (дата обращения: 01.11.16), к 2025 году прогнозируют как рост числа заболеваемости, так и рост затрат на лечение ВТЭО на 2,89%, достигнув объема 3,7 млрд \$. Ежегодные прямые затраты на лечение и профилактику ВТЭО в странах Европы, США и Великобритании оцениваются в сумму от 1,5 до 10 млрд. \$. (Dobesh PP., 2009; Beckman MG., 2010; Grosse SD., 2012; Grosse SD., et al., 2015; Yusuf H.R., et al., 2014). Львиная доля прямых затрат при этом принадлежит НОАК.

На данный момент НОАК одобрены к применению и зарегистрированы в РФ (Государственный реестр лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru/>). Это, в свою очередь, открывает новые возможности для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний как для практических врачей, так и для организаторов здравоохранения.

Данное диссертационное исследование является оригинальным и позволяет оценить комплексную клинико-экономическую целесообразность применения новых оральных антикоагулянтов при ТГВ и выработать стратегию эффективного их использования при ограниченных финансовых ресурсах.

Цель исследования - на основании комплексной, всесторонней оценки эффективности, безопасности и результатов фармакоэкономического анализа применения новых пероральных антикоагулянтов (ривароксабана и дабигатрана) предложить пути оптимизации фармакотерапии тромбоза глубоких вен.

Задачи исследования:

1. оценить структуру назначения, потребления антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен в условиях реальной клинической практики;
2. оценить эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен в условиях реальной клинической практики;

3. оценить объем розничных продаж в денежном и натуральном выражении в РФ и на региональном уровне АТС-группы [B] подгруппы [B01] «Антикоагулянты», а также ассортиментные позиции ЛС изучаемой группы;
4. выполнить мета-анализ РКИ по изучению эффективности и безопасности НОАК при венозных тромбозах;
5. оценить прогностическое значение шкалы HAS-BLED для стратификации пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей по риску развития геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии;
6. оценить частоту развития кровотечений, охарактеризовать кровотечения по степени тяжести, локализации при назначении НОАК (ривароксабана и дабигатрана) и стандартной терапии (эноксапарин/варфарин) у пациентов с тромбозом глубоких вен;
7. выполнить фармакоэкономический анализ «затраты-эффективность», анализ «влияние на бюджет» и анализ чувствительности с целью выявления доминирующей схемы лечения тромбоза глубоких вен;
8. разработать алгоритм тактики назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен на основании всесторонней оценке эффективности, безопасности и фармакоэкономического исследования.

Научная новизна

Впервые выполнено фармакоэпидемиологическое исследование с целью изучения структуры назначения, потребления, эффективности и безопасности фармакотерапии при тромбозе глубоких вен на региональном уровне.

Впервые выполнено фармакоэпидемиологическое исследование с целью изучения существующих «моделей» применения новых оральных антикоагулянтов после регистрации на территории РФ.

Впервые с целью определения объема соответствующего сегмента рынка (в натуральном и денежном выражении); определения доли производителя в соответствующем сегменте рынка; прослеживания динамики доли производителя проанализирован объем розничных продаж АТС-группы [B] подгруппы [B01] «Антикоагулянты» на региональном уровне.

Впервые в РФ выполнен мета-анализ эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов при венозных тромботических осложнениях.

Впервые в условиях реальной клинической практики выполнено проспективное сравнительное исследование эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов (ривароксабана и дабигатрана) в сравнении со стандартной терапией при тромбозе глубоких вен с определением взаимосвязи между развитием геморрагических осложнений и степенью риска возникновения кровотечений с использованием валидизированной шкалы HAS-BLED.

Впервые выполнен комплексный фармакоэкономический анализ (анализ «затраты-эффективность», анализ «влияние на бюджет» и анализ чувствительности) применения новых пероральных антикоагулянтов при тромбозе глубоких вен.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Полученные данные имеют существенную научную ценность, поскольку всесторонняя клинико-экономическая оценка применения новых пероральных антикоагулянтов позволила научно обосновать методические подходы к выбору антикоагулянтного препарата при тромбозе глубоких вен.

Результаты диссертационного исследования послужили обоснованием внедрения в практику работы сосудистых хирургов, хирургов, клинических фармакологов г. Волгограда алгоритма назначения антикоагулянтной терапии для пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

Результаты работы включены в лекционные курсы на кафедре клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета и используются на семинарских занятиях для практических врачей и курсантов ФУВ.

Методология и методы исследования

Выполнение научной работы состояло из двух этапов - теоретического и экспериментального. Теоретический этап исследования посвящен сбору и анализу литературных данных об эпидемиологии заболевания, эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии, применении новых пероральных антикоагулянтов (ривароксабана и дабигатрана), возможности и эффективности использования прогностических шкал для оценки риска развития повторных тромбозов и геморрагических осложнений при назначении антикоагулянтной терапии, а также фармакоэкономической оценке антикоагулянтной терапии у пациентов с ТГВ. Методологической основой проведения исследования послужили труды зарубежных и отечественных ученых в области проведения фармакоэпидемиологических исследований, клинической фармакологии, доказательной медицины, фармакоэкономического анализа, медицинской статистики. При проведении исследования были применены философские и общенаучные методы научного познания (метод абстрагирования, индукции и дедукции, наблюдения и сравнения).

Экспериментальный этап выполнен с применением двух базовых гносеологических методов - научного наблюдения и эксперимента. Задачей научного наблюдения стало изучение эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии при ретроспективном анализе данных. В ходе экспериментального этапа изучен риск развития геморрагических осложнений при назначении антикоагулянтных препаратов у пациентов с тромбозом глубоких вен. Планирование и проведение экспериментальной части было основано на принципах биоэтики и стандартах «Надлежащей клинической практики» с использованием специальных медицинских методов (ретроспективный анализ медицинской документации, мета-анализ РКИ, проведение проспективного рандомизированного клинического исследования, фармакоэкономический анализ).

Выводы сделаны на основании статистически обработанных результатов, полученных в ходе наблюдений и экспериментов.

Положения, выносимые на защиту

1. Мета-анализ РКИ указывает на сопоставимую эффективность НОАК по сравнению со стандартной терапией при тромбозе глубоких вен, при этом анализ безопасности свидетельствует о статистически значимом снижении риска развития массивных кровотечений.
2. Применение прогностической шкалы HAS-BLED у пациентов с тромбозом глубоких вен позволяет оценить риск развития геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии.
3. По данным проспективного исследования, применение НОАК (ривароксабан, дабигатран) по сравнению со стандартной терапией при тромбозе глубоких вен сопряжено с меньшей частотой развития геморрагических осложнений.
4. Однократный режим дозирования ривароксабана, отсутствие необходимости лабораторного мониторинга, улучшенный профиль безопасности обеспечивает максимальную приверженность лечению пациентов с тромбозом глубоких вен.
5. Назначение НОАК (ривароксабан или дабигатран) по сравнению со стандартной терапией (эноксапарин натрия / варфарин) при тромбозе глубоких вен в условиях стационара экономически более целесообразно и позволяет сократить расходы бюджета на лечение этих больных.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов, полученных в экспериментальной части исследования, обеспечена использованием достаточного числа наблюдений, формированием однородных по клинικο-демографическим характеристикам групп наблюдения, сравнения и контроля, использованием современных методов лабораторных и инструментальных исследований, а также методов статистической обработки данных. Степень достоверности результатов достигнута за счет применения в качестве методологической и теоретической базы фундаментальных трудов отечественных и зарубежных ученых в области доказательной медицины, клинической фармакологии, сердечно-сосудистой хирургии, а также за счет отсутствия внутренней противоречивости результатов.

Полученные данные полностью согласуются с опубликованными ранее результатами исследований со сходными целями и задачами.

По теме диссертации опубликовано 51 работа, из них 22 статьи в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Материалы диссертации были представлены в виде тезисов и докладов на Всероссийском совещании «Актуальные вопросы клинической фармакологии и лекарственного обеспечения» (Смоленск, 2013; Саратов, 2014; Пятигорск 2016); VIII, IX, X национальном конгрессе с международным участием «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации» (Ростов-на-Дону, 2014; Уфа, 2015; Нижний Новгород, 2016), Всероссийском Форуме Антикоагулянтной Терапии (ФАКТ-2016; ФАКТ-2017) (Москва, 2016; Москва, 2017); 24th Biennial International Congress on Thrombosis-EMLTD Congress 2016 (Istanbul, Turkey, 2016); Всероссийской конференции по клинической гемостазиологии и гемореологии совместно 3Congress on Controversies in Thrombosis and Hemostasis (Москва, 2016); Научно-практической конференции «Современные возможности лечения и профилактики ТГВ и ТЭЛА» (Волгоград, 2014); II Евразийском конгрессе кардиологов (Москва, 2014); X юбилейной научно – практической конференции Ассоциации флебологов России (Нижний Новгород, 2014); Научно-практическом семинаре «Лечение и профилактика венозных тромбозов в хирургической практике» (Волгоград, 2016); XVII, XXI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2010; 2014); Российско-Украинском венозном форуме «от Днепра до Дона» (Ростов-на Дону, 2013); VI Всероссийской конференции «Функциональная диагностика - 2014» (Москва, 2014); 68-й, 70-й, 71-й, 72-й, 73-й и 74-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2010; 2012; 2013; 2014; 2015; 2016); 74-й Всеукраинской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием "Современные аспекты медицины и фармации" (Запорожье, Украина, 2014); Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции (54 ежегодной сессии Российского кардиологического научно-производственного комплекса) «Достижения современной кардиологии» (Москва, 2014); XVIII Региональной конференции молодых исследователей Волгоградской области (Волгоград, 2013); Всероссийской научной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения профессора А.А. Никулина «Экспериментальная и клиническая фармакология: научные чтения» (Рязань, 2013);.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В **главе 1** проанализированы и представлены современные данные о проблеме венозных тромбозомболических осложнений. Первая часть обзора литературы посвящена эпидемиологическим данным и социальной значимости венозных тромбозов во всем мире. Во второй части рассматриваются основные принципы антикоагулянтной терапии, критерии оценки эффективности и безопасности применения НОАК и стандартной терапии (эноксапарин/варфарин), основываясь на результатах РКИ, мета-анализов; приводятся прогностические шкалы вероятности рецидива венозных тромбозов и геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии; рассматриваются вопросы приверженности больных лечению. В заключительной части обзора литературы обоснована важность проведения фармакоэкономического анализа внедрения новой медицинской технологии (в данном случае НОАК) с позиции системы здравоохранения.

В **главе 2** представлены материалы и методы, использованные для проведения исследования. В основу работы положены клинические наблюдения и исследования, выполненные на кафедре клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ ФГБОУ ВО Волгоградского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации в сотрудничестве с отделениями сосудистой хирургии ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница №1» и ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №25» в соответствии с перспективным планом научно-исследовательских работ. Проведение исследования одобрено на заседании Комиссии по

экспертизе диссертационных исследований Регионального Независимого Этического Комитета (протокол № 169-2013 заседания РНЭК от 13 февраля 2013 года). Утвержденный протокол исследования не содержал замечаний, изменений и дополнений. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики Good Clinical Practice (GCP), этическими принципами Хельсинкской Декларации и Правилами проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации.

На первом этапе с целью изучения структуры назначения, потребления, эффективности и безопасности фармакотерапии тромбоза глубоких вен выполнено комплексное фармакоэпидемиологическое исследование, состоящее из двух частей:

- сравнительное описательное фармакоэпидемиологическое исследование методом ретроспективного анализа данных первичной медицинской документации до и после регистрации НОАК на территории РФ по показанию лечение и профилактика ТГВ;
- фармакоэпидемиологический анализ объема розничных продаж пероральных антикоагулянтов на региональном уровне.

Проведение ретроспективного описательного фармакоэпидемиологического исследования позволило оценить исходный уровень подготовки врачей к внедрению современных международных рекомендаций по фармакотерапии венозных тромбоэмболических осложнений и определить пути повышения эффективности лечения.

В первой части проведен анализ данных, предоставленных Территориальным фондом обязательного медицинского страхования (ТФОМС) Волгоградской области по страховым случаям оказания стационарной медицинской помощи взрослому населению с основными диагнозами по МКБ-10: I80.1, I80.2, I80.3, за период с 01.01.2012 по 31.12.2012. За исследуемый период в стационары города Волгограда и области госпитализировано 916 пациентов для оказания медицинской помощи. В городе Волгограде госпитализирован 371 больной с ТГВ.

Индивидуальную регистрационную карту (ИРК) заполняли на каждую вторую историю болезни госпитализированных пациентов, отобранную случайным образом, которые соответствовали следующим критериям:

1. пациенты 18 лет и старше;
2. первичный окклюзионный ТГВ одно - и/или двусторонней локализации, подтвержденный по данным компрессионного дуплексного сканирования вен.

В каждой ИРК (n=200) детально отображалась вся лекарственная терапия, указанная в листах назначений (МНН, ТН, лекарственная форма, разовая/ суточная доза ЛС, кратность приема; продолжительность терапии). Среди лабораторных показателей гемостаза фиксировались: количество тромбоцитов в общем анализе крови (ОАК), протромбиновое время и протромбиновый индекс (ПТИ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО). В ИРК фиксировали все внесенные изменения в фармакотерапию в зависимости от показателей лабораторных тестов.

Основные изучаемые показатели:

1. Частота, структура назначения ЛС для лечения ТГВ в стационаре и степень достижения целевых значений показателей коагулограммы на фоне терапии прямыми и непрямими антикоагулянтами.

Эффективность терапии НФГ/НМГ/АВК оценивали на основании следующих критериев: кратность назначения НФГ/НМГ/АВК; суточная доза НФГ/НМГ/АВК, и ее титрование; достижение целевых значений АЧТВ при назначении парентеральных антикоагулянтов (НФГ); достижение терапевтического диапазона МНО (2,0-3,0) для АВК; время достижения целевого МНО (длительность этапа подбора дозы). Неэффективность терапии определялась как количество значений МНО ниже терапевтического диапазона (<2,0). Безопасность терапии оценивали по следующим показателям: частота развития кровотечений (на основании данных медицинской документации), частота и

количество выхода значений АЧТВ выше 2,5 раз от верхней границы нормы; частота и количество значений МНО > 3,0.

2. Показатели потребления ЛС для лечения ТГВ в стационаре:
 - > Объем потребления Defined Daily Dose (DDD);
 - > Показатель потребления DDD/100 койко-дней;
 - > Анализ «DU-90 %».

Для определения фактического потребления ЛС, в качестве международного стандарта для качественной характеристики лекарственных назначений, использовалась АТC/DDD-методология ВОЗ. В ее основе лежит классификационная система АТC (Anatomic Therapeutic Chemical Classification System), которая служит средством для предоставления статистических данных о потреблении ЛС и специально разработанная единица измерения DDD (Guidelines for ATC classification and DDD assignment [Электронный ресурс] // Режим доступа: http://www.whocc.no/filearchive/publications/2015_guidelines.pdf (дата обращения 10.01.2014/ 01.06.2016). Показатели потребления оценивали по МНН ЛС, которые имели семизначный АТC-код (пятый уровень классификации) и показатель DDD (WHОCC-ATC/DDD Index [Электронный ресурс] // Режим доступа: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (дата обращения 10.01.2014/ 01.06.2016). Общую дозу препарата за весь период госпитализации рассчитывали по формуле: $Q = \text{Суточная доза} \times \text{число пациентов} \times \text{число дней приема препарата}$. С помощью DDD рассчитывали отношение DDD/100 койко-дней. Далее анализировали сегмент DU90 % и определяли соответствие действующему на момент госпитализации Перечню ЖНВЛП.

С целью изучения существующих «моделей» применения НОАК после регистрации на территории РФ инициировано повторное сравнительное одномоментное описательное фармакоэпидемиологическое исследование методом ретроспективного анализа данных первичной медицинской документации за период с 01.01.2015 по 31.12.2015. Для сопоставления полученных данных было отобрано случайным образом 200 историй болезни больных ТГВ. Критерии включения/исключения, все основные изучаемые параметры (частота, структура назначения ЛС для лечения ТГВ в стационаре и степень достижения целевых значений показателей коагулограммы на фоне терапии прямыми и непрямыми антикоагулянтами, показатели потребления ЛС для лечения ТГВ в стационаре) были аналогичны первой части исследования.

Во второй части с целью определения объема соответствующего сегмента рынка (в натуральном и денежном выражении); определения доли производителя в соответствующем сегменте рынка; прослеживания динамики доли производителя в соответствующем сегменте рынка проанализирован объем розничных продаж АТC-группы [B] подгруппы [B01] «Антикоагулянты» за 2012 и 2015 гг. на региональном уровне.

Источник информации - база данных розничного аудита России (Маркетинговое агентство IMS Health) о продажах лекарственных средств [Электронный ресурс] // Режим доступа: http://www.imshealth.com/ru_RU

Группу изучаемых лекарственных препаратов составили антагонисты витамина К (код по АТХ классификации - B01AA): фениндион (B01AA02), варфарин (B01AA03), аценокумарол (B01AA07); прямые ингибиторы тромбина (B01AE): дабигатрана этексилат (B01AE07) и прямые ингибиторы Ха фактора свертывания (B01AF): ривароксабан (B01AF01) и апиксабан (B01AF02).

Оценивались: доля розничных продаж в денежном (российский рубль) и в натуральном выражении (количество упаковок).

На втором этапе выполнен мета-анализ эффективности и безопасности новых оральных антикоагулянтов и стандартной терапии венозных тромбозмболических осложнений.

Методология проведения данного этапа исследования выполнена в соответствии с положениями инструкции «Предпочтительные параметры отчетности для систематических обзоров и мета-анализа (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses PRISMA)» (Moher D., 2009).

В поисковых системах PubMed, Embase U.S., MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, eLibrary.ru, EPAR был проведен поиск по ключевым словам: рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), клиническое испытание, ривароксабан, дабигатран, апиксабан, ВТЭО, новые пероральные антикоагулянты, новые оральные антикоагулянты, randomized controlled trials (RCTs), rivaroxaban, dabigatran, apixaban, Deep Vein Thrombosis, new oral anticoagulants (NOAs). Ограничения по дате и языку публикаций отсутствовали. Списки литературы проверялись вручную, а электронные архивы клинических исследований использовались для поиска дополнительных исследований по данной теме.

Идентифицированы все РКИ, посвященные эффективности и безопасности НОАК, зарегистрированных на территории РФ при лечении ВТЭО, ТГВ, ТЭЛА.

Риск систематической ошибки и качество методологии включенных в анализ исследований оценивался с помощью разработанного организацией «Кокрановское Сотрудничество» инструмента оценки риска систематической ошибки на основе принципов Кокрановского руководства по систематическим обзорам медицинских вмешательств (Cochrane Handbook for Systematic Reviews. <http://www.cochrane-handbook.org> (дата обращения: сентябрь 2015)).

Для оценки устойчивости результатов, полученных в мета-анализе проводился анализ чувствительности.

На третьем этапе выполнено простое открытое рандомизированное сравнительное исследование по оценке эффективности и безопасности терапии ингибитора фактора Ха свертывающей системы крови – ривароксабана, ингибитора IIa фактора свертывающей системы крови – дабигатрана этексилат по сравнению со стандартной терапией (эноксапарин натрия/варфарин) у пациентов с ТГВ. Прямое сравнение эффективности и безопасности ривароксабана и дабигатрана при ТГВ не проводилось.

Диагноз ТГВ определяли согласно действующим на момент включения больных в исследование Российским клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозамболических осложнений, 2010 года:

1. Для клинической диагностики использован индекс Wells, отражающий вероятность наличия у пациента ТГВ нижних конечностей.
2. Лабораторная диагностика - определение уровня Д-димера в крови (количественный метод).
3. Инструментальная диагностика – выполнение ультразвукового компрессионного дуплексного сканирования.

Процедуру скрининга с целью определения возможности включения в исследование в соответствии с критериями включения/исключения прошли 172 пациента. Все скрининговые процедуры проводились в течение 24-48 часов.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. мужчины и женщины старше 18 лет на момент включения в исследование;
2. диагноз окклюзионного ТГВ одно- и/или двусторонней локализации, подтвержденный по данным компрессионного дуплексного сканирования вен нижних конечностей;
3. длительность заболевания не более 2 недель;
4. подписанное информированное согласие больного на участие в исследовании;

Критерии не включения пациентов в исследование:

1. изолированный тромбоз поверхностных вен;
2. тромбэктомия, постановка кава-фильтра или проведение тромболитической терапии для лечения ТГВ;
3. тромбоз кава-фильтра или хроническая окклюзия нижней полой вены;
4. рецидивирующая ТЭЛА у больных с высокой легочной гипертензией;
5. ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой, требующая немедленного проведения тромболизиса и постановки кава-фильтра;
6. лечение терапевтическими дозами НФГ, НМГ более 48 часов до рандомизации, или более чем однократный прием варфарина перед рандомизацией;

7. клиренс креатинина менее 30 мл/мин по Кокрофту-Голту;
8. клинически значимое заболевание печени, протекающее с коагулопатией (острый гепатит, хронический активный гепатит, цирроз), или повышение АлАТ в 3 раза и больше верхней границы нормы;
9. клинически значимое активное кровотечение любой локализации;
10. непереносимость или повышенная чувствительность к НФГ, НМГ, варфарину или ривароксбану;
12. злокачественные новообразования;
13. противопоказания для назначения АВК (варфарина);
14. систолическое артериальное давление более 180 мм. рт. ст., диастолическое артериальное давление более 110 мм. рт. ст.;
15. одновременное использование сильных ингибиторов СYP3A4 (ингибиторы ВИЧ протеазы, азоловые антимикотики – кетоконазол, итраконазол, вориконазол, посаконазол), умеренных ингибиторов СYP3A4 (флуконазол, эритромицин, кларитромицин, амиодарон, верапамил) у пациентов с патологией почек и повышенным риском кровотечения;
16. одновременное использование сильных индукторов СYP3A4 (рифампицина, фенобарбитала, фенитоина, карбамазепина, травы зверобоя)
17. алкоголизм, наркотическая зависимость;
18. женщины фертильного возраста (при отсутствии адекватных методов контрацепции);
19. беременность и/или период грудного вскармливания;
20. психические, физические и прочие причины, не позволяющие пациенту адекватно оценивать свое поведение и правильно выполнять условия протокола исследования.
21. пациенты, являющиеся военнослужащими или сотрудниками правоохранительных органов, отбывающие наказание в местах лишения свободы или находящиеся под стражей.

Прошли скрининг и приняли непосредственное участие в исследовании 105 пациентов.

После подтверждения диагноза, прохождения процедуры скрининга и подписания информированного согласия все пациенты рандомизированы на три группы:

Группа I. Ривароксбан (Ксарелто®, Байер Фарма АГ, Германия)

- ривароксбан по 1 таблетке 15 мг два раза в день (с первого дня лечения) в течение первых 3 недель, затем по 1 таблетке 20 мг один раз в день;

Группа II. Стандартная терапия (НМГ/варфарин) –контрольная группа

- эноксапарин натрия (Клексан®, Санофи, Франция): подкожно 1 мг/кг два раза в день не менее 5 дней;
- варфарин (Варфарин, Никомед): таблетки вместе с эноксапарином натрия, в стартовой дозе 5 мг с последующей титрацией, необходимой для поддержания МНО в терапевтическом диапазоне (2,0-3,0) и далее после отмены эноксапарина.

Группа III. Дабигатран этексилат (Прадакса®, Берингер Ингельхайм ЛТД)

- эноксапарин натрия подкожно 1 мг/кг два раза в день (не менее 5 дней),
- далее (начиная с шестого дня) дабигатран по 150 мг два раза в день;

Длительность терапии в каждой группе составила 24 недели.

После проведения процедуры рандомизации в каждой группе была проведена стратификация по риску развития геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии с использованием шкалы HAS-BLED.

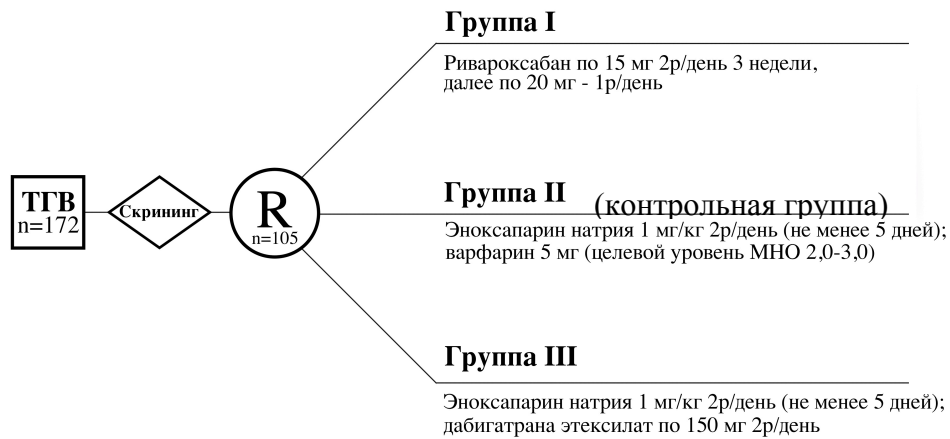


Схема 1. Рандомизация пациентов

Все больные стратифицированы на подгруппы (страты) с высоким и низким риском развития кровотечений.

- 1-2 балла по шкале HAS-BLED – страта низкого риска;
- 3 и более баллов по шкале HAS-BLED – страта высокого риска.

Таким образом, в группе пациентов, получавших ривароксабан для лечения ТГВ (n=35), было сформировано две страты: страта 1 - высокого риска кровотечений (n=17); страта 2 - низкого риска кровотечений (n=18). В группе стандартной терапии (контрольная группа): страта 3 - высокого риска кровотечений (n=18); страта 4 - низкого риска кровотечений (n=17). В группе пациентов, получавших дабигатран: страта 5 - высокого риска кровотечений (n=17); страта 6 - низкого риска кровотечений (n=18).

Критерии оценки эффективности:

1. развитие повторного тромбоза;
2. развитие тромбоэмболических осложнений (ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, тромбоэмболия ветвей легочной артерии);

Все возникшие эпизоды кровотечений были разделены на два типа - большое кровотечение и клинически значимое небольшое кровотечение (EINSTEIN-DVT Investigators, 2010).

Большое кровотечение включало в себя:

- снижение гемоглобина на 20 г/л и более, или
- необходимость в трансфузии 2 или более единиц эритроцитарной массы или цельной крови, или
- кровотечение определенной локализации (внутричерепное, субарахноидальное, интраокулярное, перикардальное, внутрисуставное, внутримышечное, приведшее к компартмент-синдрому, ретроперитонеальное)

Клинически значимое небольшое кровотечение определено как кровотечение, не отвечающее критериям большого кровотечения, но приведшее к медицинскому вмешательству, незапланированному контакту с врачом (по телефону, или при личной встрече), временному прекращению лечения, или связанное с причинением дискомфорта пациенту (боль, снижение качества жизни).

Исследование *приверженности лечению* проводилось с использованием специализированного опросника Мориски - Грина и включало в себя оценку приверженности к назначенному лечению через 4, 12 и 24 недели лечения.

Всем пациентам при включении в исследование выполнялся комплекс лабораторных методов исследования (ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови, креатинин сыворотки крови, исследование свертывающей системы, определение Д-димера) и инструментальная диагностика ТГВ и его осложнений (комплексное дуплексное сканирование вен нижних конечностей и ЭКГ).

На четвертом этапе выполнен фармакоэкономический анализ применения НОАК (ривароксабана и дабигатрана) по сравнению со стандартной терапией у больных ТГВ.

Экономическая оценка проводилась с перспективы российской системы здравоохранения. Все виды фармакоэкономического анализа выполнены в соответствии с требованиями и рекомендациями по

методике проведения клинико-экономического анализа (Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации. Отраслевой стандарт клинико-экономического исследования. Общие положения 91500.14.0001-2002. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 27.05.2002г. №163; Методические рекомендации по многокритериальному анализу принятия решений в здравоохранении ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России». Приказ от 23.12. 2016 г. № 145-од; Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России». Приказ от 23.12. 2016 г. № 145-од; Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России». Приказ от 23.12. 2016 г. № 145-од), руководствуясь методологическими основами проведения фармакоэкономических исследований (Хабриев Р.У. и соавт, 2011), а также в соответствии с рекомендациям ISPOR по проведению анализа влияния на бюджет (Sullivan S., et al., 2012).

Целевой аудиторией результатов данного исследования являются клинические фармакологи, сосудистые хирурги, терапевты, специалисты по экономике здравоохранения и лица, принимающие решение о лекарственном обеспечении.

Выполнен анализ затрат, анализ «затраты – эффективность», анализ «влияния на бюджет» и анализ чувствительности. При проведении клинико-экономического анализа учитывались только прямые затраты системы здравоохранения: стоимость лекарственной терапии ТГВ: ривароксабан (Ксарелто®, Байер Фарма АГ, Германия), дабигатран (Прадакса®, Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия); эноксапарин натрия (Клексан® Санофи, Франция); варфарин (Варфарин Никомед, Никомед Дания АпС, Дания); стоимость стационарного лечения ТГВ;

Расчет показателя «затраты/эффективность» производится по формуле:

$CER = Cost / Ef$, где: CER-коэффициент «затраты-эффективность»; Cost – затраты на ЛС, руб; Ef – показатель эффективности лекарственного средства.

Все изучаемые лекарственные препараты входят в перечень ЖНВЛП. Поэтому анализ прямых затрат основывался на зарегистрированных предельных отпускных ценах производителя Государственного реестра предельно-отпускных цен (Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/>. (дата обращения 01.12.2016)

Сравнительная оценка эффективности и безопасности НОАК (ривароксабана и дабигатрана) и стандартной терапии ТГВ была выполнена на втором этапе нашего исследования при выполнении систематического обзора.

Критерием эффективности был процент пациентов, получивших эффективную терапию ТГВ (EINSTEIN DVT, RE-COVER), то есть процент пациентов, у которых в течении 6 месяцев не наблюдалось смерти от любых причин; рецидива и развития фатальной/ нефатальной ТЭЛА.

Анализ влияния на бюджет (Budget impact analysis – BIA).

Результаты анализа влияния на бюджет выражены формулой:

$BIA = S(1) - S(2)$, где: BIA – результат анализа влияния на бюджет, в денежном выражении; S (1) – эффект влияния на бюджет от применения ЛС сравнения, в денежном выражении; S (2) – эффект влияния на бюджет от применения исследуемого ЛС, в денежном выражении; $S = \Sigma Cost - \Sigma CS$, где: S – эффект влияния на бюджет от применения ЛС, в денежном выражении; Cost- затраты, связанные с ЛС, в денежном выражении; CS (costs saving) – экономия средств, возникающая благодаря использованию ЛС, в денежном выражении.

Предпочтительней с позиции анализа влияния на бюджет считается ЛС, эффект влияния на бюджет которого, то есть общие затраты на ЛС, ниже.

Чтобы проверить устойчивость полученных результатов к изменениям ключевых параметров, был выполнен анализ чувствительности к вариациям в стоимости лекарственных средств.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ STATISTICA'10, Excel 2007 и Medcalc.

Для характеристики количественных переменных был применен унивариантный дескриптивный анализ с определением средних значений (M), стандартных отклонений (SD), 95-процентного доверительного интервала (95% ДИ), медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR): 25-го и 75-го перцентилей. Для характеристики качественных переменных применялись абсолютные (истинное значение качественного признака) и относительные (процентное выражение) частоты. Для качественных признаков межгрупповое сравнение проводилось с расчетом относительного риска (ОР) с определением 95% доверительного интервала (95%). Пороговая величина значимости различий в двусторонних тестах была принята за 0,05.

При выполнении мета-анализа для синтеза количественных данных использовалось программное обеспечение RevMan (Review Manager /Cochrane Collaboration).

Если существенной неоднородности не обнаруживалось, то обобщенные относительные риски (ОР) с соответствующим 95% доверительным интервалом (ДИ) рассчитывались с помощью модели постоянных эффектов (метод Мантеля–Хэнзеля). Предположение об однородности эффектов лечения в разных РКИ проверялась с помощью Q – теста χ^2 . На отсутствие существенной неоднородности исследований указывало $p > 0,100$ в Q -тесте. Это означает, что исследования существенно неоднородны. В подобной ситуации, использовалась модель случайных эффектов вместо модели с фиксированными эффектами. Степень неоднородности измерялась при помощи статистического (Higgins J.P., Thompson S.G., 2002) индекса I^2 . Значение I^2 меньше 25% соответствовало низкому уровню неоднородности, I^2 в диапазоне от 25 до 50% считалось показателем умеренной неоднородности, а I^2 больше 50% отражало высокую неоднородность. Достоверность обобщенных ОР определялась в соответствии с Z-тестом; при этом $p < 0,050$ считалось статистически достоверным.

Предположение об однородности эффектов лечения в разных РКИ проверялась с помощью Q и I^2 статистик. Степень неоднородности измерялась при помощи статистического (Higgins J.P., Thompson S.G., 2002) индекса I^2 :

$I^2=0\%$ - отсутствие гетерогенности между исследованиями;

$I^2 > 0\%$ - растущая гетерогенность;

$I^2 > 50\%$ - существенная неоднородность.

В подобной ситуации, использовалась модель случайных эффектов вместо модели с фиксированными эффектами. Достоверность обобщенных ОР определялась в соответствии с Z-тестом; при этом $p < 0,050$ считалось статистически достоверным.

Для сравнения двух групп использовали U-критерий Манна-Уитни для количественных переменных, двусторонний точный тест Фишера, критерий χ -квадрат – для качественных. Для сравнения количественных показателей в нескольких группах (более двух) применяли критерий Крускала-Уоллиса. Динамику количественных показателей внутри группы на фоне терапии оценивали при помощи критерия Вилкоксона.

В главе 3 представлены результаты фармакоэпидемиологического исследования.

На момент проведения одномоментного ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования в 2012 году, НОАК (ривароксабан, дабигатран, апиксабан) были одобрены управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA, США) для профилактики и лечения ТГВ и ТЭЛА, но в РФ еще не были разрешены к применению по данному показанию. Поэтому, с целью изучения существующих «моделей» применения НОАК после регистрации на территории РФ в 2015 году инициировано повторное одномоментное описательное фармакоэпидемиологическое исследование.

При проведении частотного анализа установлено, что как до, так и после регистрации НОАК на территории РФ по показанию ТГВ, среди назначаемых антикоагулянтов прямого действия в подавляющем большинстве случаев назначался НФГ (рисунок 1), который является неотъемлемой частью терапии, так как его быстрое начало действия, возможность внутривенного или подкожного введения позволяют в короткие сроки достичь необходимой концентрации для обеспечения эффективной гипокоагуляции.

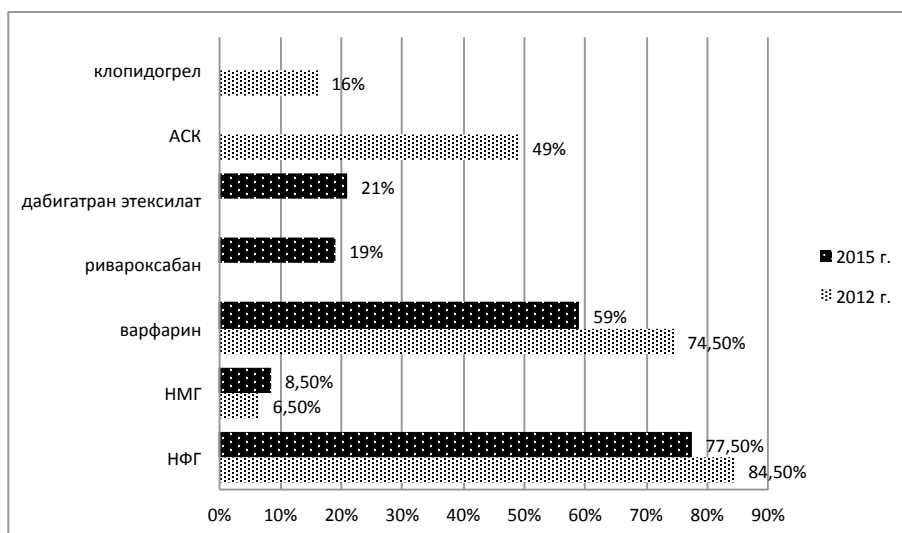


Рис. 1. Частота назначения ЛС, влияющих на гемостаз при ТГВ (%)

Несмотря на то, что в 2004 году результаты крупного мета-анализа (14 рандомизированных исследований ТГВ и 12 рандомизированных исследований ТЭЛА) подтвердили наличие определенных преимуществ НМГ перед НФГ по влиянию на смертность, количество рецидивов ВТЭО и кровотечений (Quinlan DJ, et al., 2004), частота назначения НМГ остается крайне низкой - 6,5% (2012г.) и 8,5% (2015г.). В результате расширения показаний для НОАК в качестве профилактики и лечения ТГВ и ТЭЛА в августе 2013 года для Ксарелто (МНН - ривароксабан), а с февраля 2014 года – для Прадаксы (дабигатрана этексилат), стало возможным назначение данных ЛС в качестве альтернативы стандартной терапии ВТЭО. В 2015 году частота назначения ривароксабана составила 19% (38/200), а дабигатрана – 21 % (42/200).

Учитывая то, что селективный ингибитор фактора Ха - ривароксабан может быть назначен при венозном тромбозе как с первого дня лечения, так и через 2-3 дня фармакотерапии парентеральными антикоагулянтами, все назначения данного препарата выполнены в соответствии с инструкцией по применению.

Врачи чаще отдавали предпочтение селективному конкурентному прямому ингибитору тромбина – дабигатрану. Вероятно, это обусловлено в первую очередь тем, что данный препарат назначается строго после 5-дневного парентерального введения НФГ или НМГ, что для клиницистов более «привычно».

Среди АВК препаратом выбора остается варфарин. Частота назначения последнего в 2012г. составила 75,5 % (151/200) случаев. Практика назначения варфарина сопряжена со значительными клиническими трудностями, связанными с высокой вариабельностью фармакокинетики и фармакодинамики, а также необходимостью лабораторного мониторинга с целью избежать ретромбоза и чрезмерной гипокоагуляции. Однако, несмотря на появление НОАК, частота назначения варфарина остается достаточно высокой и составляет 59% (59/200) в 2015г.

Эффективность терапии НФГ зависит от дозы и способа введения (АССР, 2012). При подкожном введении НФГ оказывает свое терапевтическое действие в дозе 20 000 – 30 000 МЕ в сутки и больше (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений, 2015; АССР (CHEST), 2012; Kearon C. et al., 2006; Prandoni P. et al., 2004). При выполнении фармакоэпидемиологического исследования отчетливо прослеживается положительная тенденция (в 2015г.) к назначению адекватных лечебных доз у 62% пациентов против 32% в 2012г. Согласно данным Smith S. et al., 2010, при назначении низкой дозы НФГ, риск рецидива тромбоза значительно выше, в сравнении с пациентами, которым назначаются рекомендованные лечебные дозы НФГ (Smith S. et al., 2010).

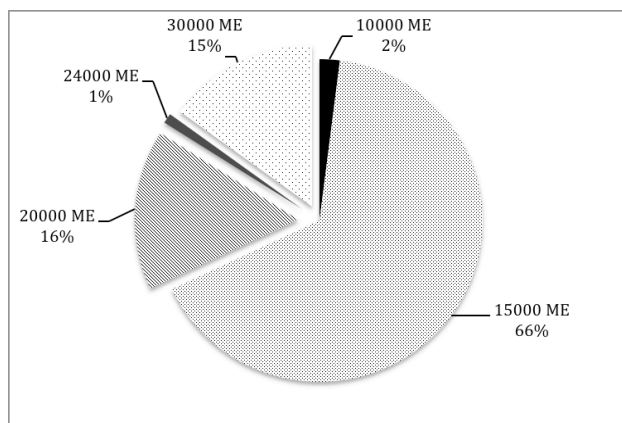


Рис.2А. Диапазон назначения суточных доз НФГ в 2012г.

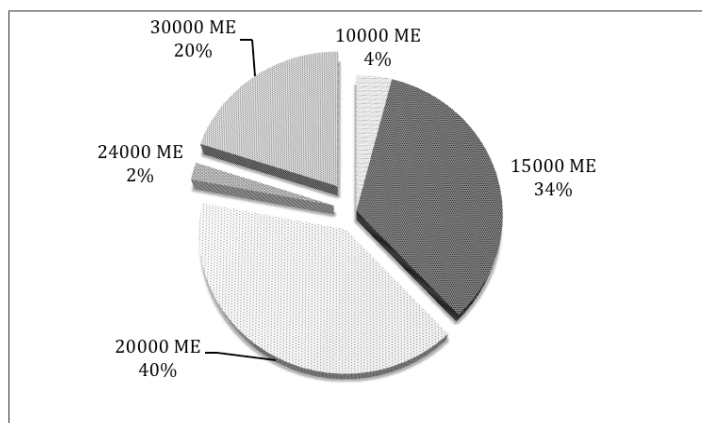


Рис.2В. Диапазон назначения суточных доз НФГ 2015г.

При проведении исследования выявлено, что лабораторный мониторинг АЧТВ осуществлялся лишь у 36% (2012г.) и у 51,6% (2015г.) пациентов, получавших НФГ, что не соответствует современным российским и зарубежным рекомендациям (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, 2015; ACCP (CHEST), 2012; ESC, 2014).

Все назначения варфарина проводились без фармакогенетического исследования (). Стартовая доза варфарина назначалась согласно инструкции по медицинскому применению ЛС Варфарин Никомед. В 2015 г. в 90% (106/118) случаев стартовая доза варфарина составила 5 мг однократно в сутки против 64% (97/200) в 2012 г., с последующей коррекцией в зависимости от показателей МНО.

Несмотря на то, что лабораторный мониторинг МНО проводился в 97% vs 100% случаях (2012 vs 2015 г.), нахождение МНО в терапевтическом диапазоне (2,0 – 3,0) наблюдалось лишь у 27,8% vs 40,7% пациентов, получавших варфарин. В то время, как 46,35% vs 56,8% пациентов, принимавших варфарин, не достигли целевой гипокоагуляции (МНО<2,0).

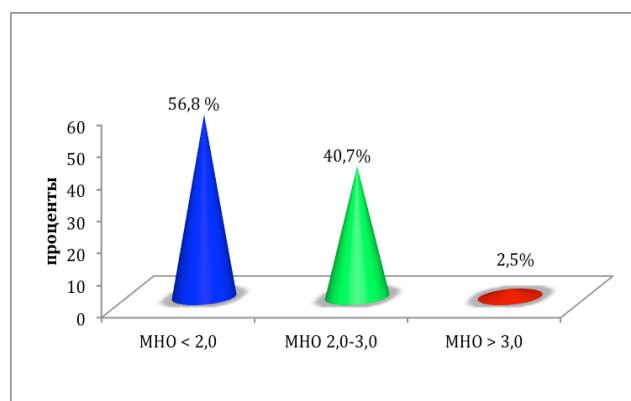
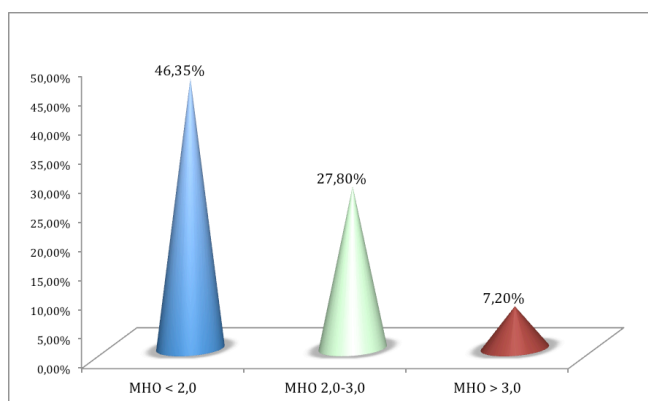


Рис. 3. Достижение целевой гипокоагуляции 2012 vs 2015гг.

Таким образом, среди пациентов с ТГВ эффективная антикоагулянтная терапия с достижением целевых значений МНО была достигнута лишь у 27,8% (2012г.) и 40,7% (2015г.) пациентов. В остальных случаях отмечалась чрезмерная гипо- и гиперкоагуляция с увеличением риска геморрагических и тромботических осложнений.

Адекватный лабораторный мониторинг с достижением целевых значений, по-прежнему остается одной из актуальных проблем назначения АВК. Рекомендованный контроль МНО 2 – 3 раза в неделю в первые две недели лечения до достижения целевого значения не проводился.

Антикоагулянтная терапия сопряжена с большим количеством осложнений, в частности с развитием кровотечений. В первичной медицинской документации информация о возникших кровотечениях (больших, клинически значимых небольших и малых) отсутствовала.

При анализе объема потребления препаратов различных групп для стационарных пациентов (DDD/100 к/дней), который отражает процент больных ежедневно получающих 1 DDD препарата во время всего периода госпитализации, было установлено, что потребление НФГ и НМГ в 2012 г. составило 71,9 DDD/100 к/дней и 20,4 DDD/100 к/дней и соответствовало частоте их назначения (91%). В 2015 году отмечается тенденция к увеличению процента больных ежедневно получающих 1 DDD препарата во время всего периода госпитализации, составляя для НФГ 74,1 DDD/100 к/дней, для НМГ 35,9 DDD/100 к/дней.

Объем потребления АВК - варфарина в 2012 году составил 36,93 DDD/100 к-дней, а в 2015 году 45,9 DDD/100 к-дней. Это свидетельствует о том, что объем потребления значительно меньше частоты его назначения (74,5% в 2012 г. и 59% в 2015 г.). Выявленный факт свидетельствует о том, что назначенные среднесуточные дозы варфарина ($4,93 \pm 1,02$ мг) были меньше 1 DDD (1 DDD=7,5мг). Таким образом, недостаточное назначение АВК для лечения ВТЭО сопровождалось их ежедневным потреблением в дозах меньших условной единицы потребления.

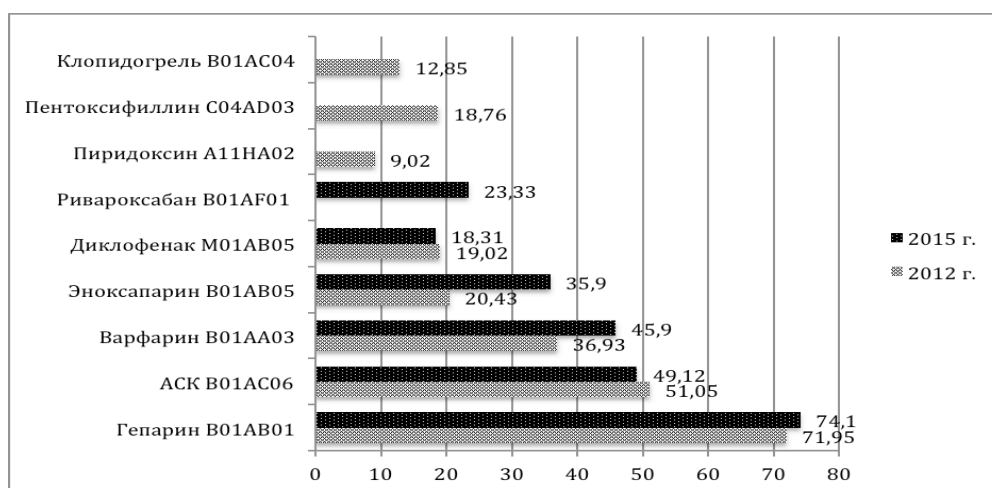


Рис. 4. Объем потребления DDD/ 100 к-дней (в сегменте DU-90%) ЛС для лечения ТГВ

Сравнительный анализ объема потребления DDD антикоагулянтов за 2012 и 2015 гг. показал тенденцию в увеличении качественного и количественного уровня применения данной группы лекарственных средств.

На основании полученных данных, сегмент DU90% объема потребления лекарственных средств соответствует списку ЖНВЛП на момент проведения фармакоэпидемиологического исследования как в 2012, так и в 2015 гг. и представлен в основном патогенетическими лекарственными средствами.

Система лекарственного обеспечения не является изолированной, отдельно существующей структурой, а находится под влиянием целого комплекса динамических факторов, обусловленных работой системы здравоохранения, общества и государства в целом.

Среди важных показателей по реализации антикоагулянтов на фармацевтическом рынке РФ, отражающих совершенствование подходов к лекарственной терапии тромбоэмболических состояний, является увеличение доли НОАК.

Объем розничных продаж в денежном выражении в РФ АТС-группы [B] подгруппы [B01] «Антикоагулянты» в 2012 и 2015 гг. составил 389 085 651 и 3 754 555 692 рублей соответственно. Таким образом, отмечается увеличение розничных продаж практически в десятикратном размере. Основной объем продаж составляют НОАК (ривароксабан, дабигатран и апиксабан) – 3 267 284 128 рублей.

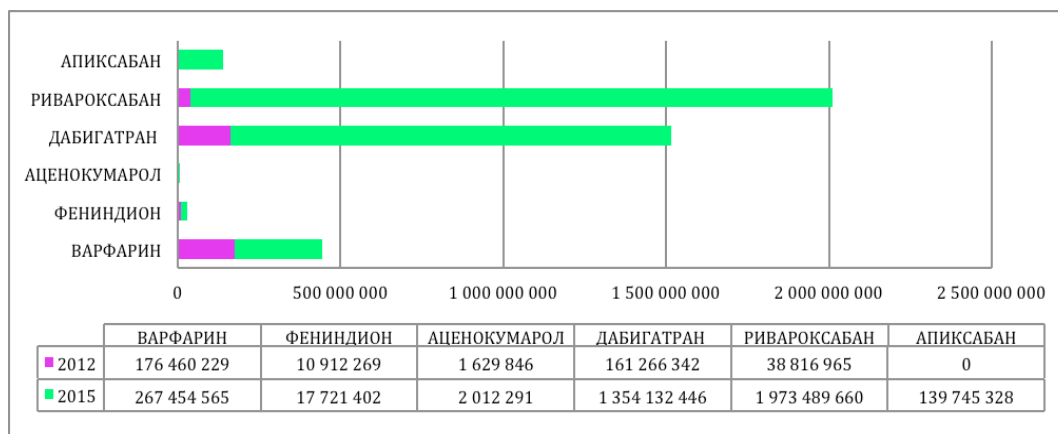


Рис. 5. Объем розничных продаж в РФ ЛС АТС-группы [B] подгруппы [B01] «Антикоагулянты» в 2012 и 2015 гг. (в денежном выражении, рублей)

Учитывая то, что в 2015 году основное влияние на развитие фармацевтического рынка оказывала общая экономическая ситуация в стране, а именно продолжившаяся девальвация национальной валюты, необходимо отметить, что рынок продаж антикоагулянтов показывает значительный прирост не только в денежном, но и в натуральном выражении (рисунок 6).

Объем рынка антикоагулянтов в натуральном выражении отражает прирост (+18,38%) в 2015г. по сравнению с 2012г.

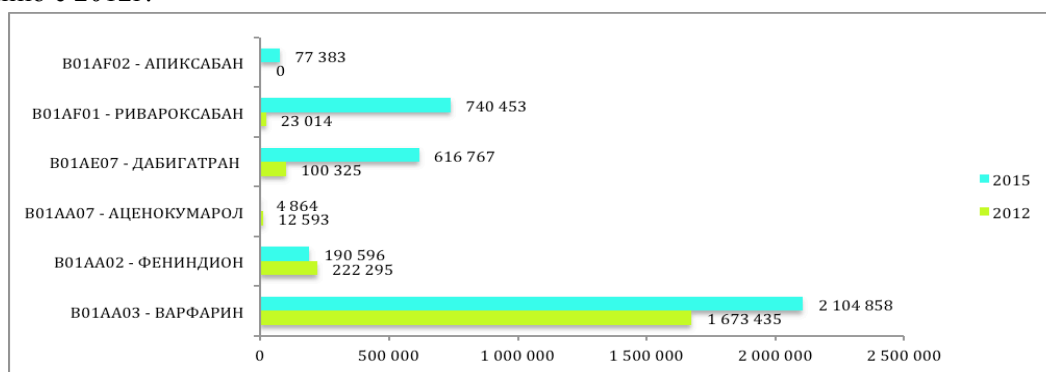


Рис. 6. Объем розничных продаж в РФ АТС-группы [B] подгруппы [B01] «Антикоагулянты» в 2012 и 2015 гг. (количество упаковок)

На региональном уровне (г.Волгоград) в 2015 году по сравнению с 2012 г. (рисунок 7) отмечается прирост (+28,54%) объема продаж пероральных антикоагулянтов в натуральном выражении (29236 и 8354 упаковок).

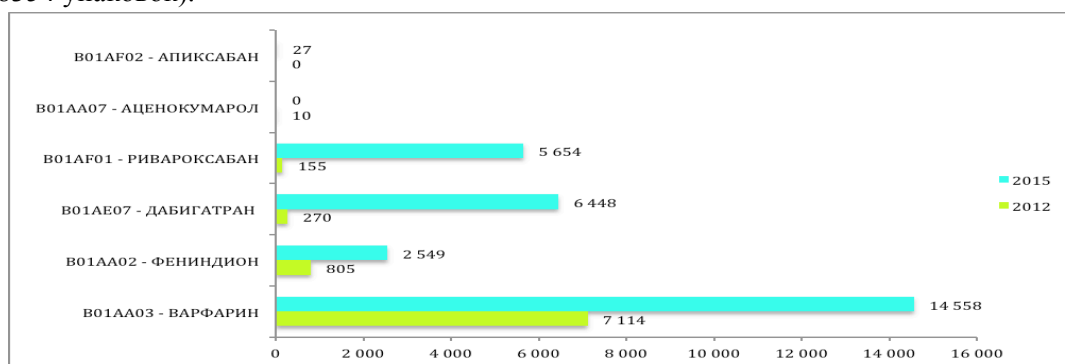


Рис. 7. Объем розничных продаж в г.Волгограде АТС-группы [B] подгруппы [B01] «Антикоагулянты» в 2012 и 2015 гг. (количество упаковок)

Если в 2012 г. на долю НОАК - дабигатрана и ривароксабана пришлось 425 упаковок от общего количества (5,1%), а основной сектор занимал варфарин, составляя 85% всего сегмента, фениндион – 9,7%, аценокумарол -0,1%, то в 2015 году отмечается увеличение доли рынка НОАК (дабигатран,

ривароксабан и апиксабан) до 41,34% от общего объема продаж (12129/29236), но по-прежнему, варфарин занимает лидирующие позиции - 49,8% (рисунок 8).

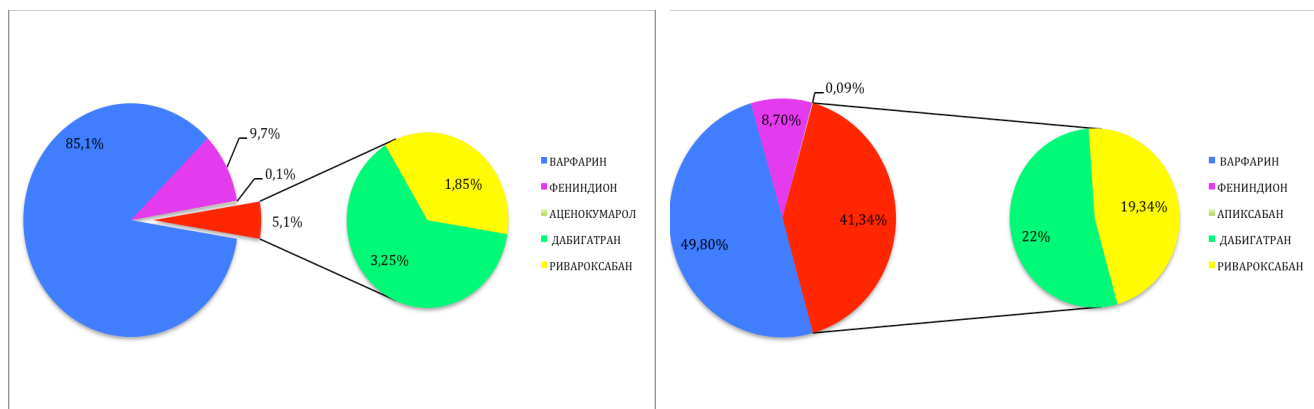


Рис.8. Структура продаж пероральных антикоагулянтов в 2012 г. и в 2015г.(г. Волгоград)

Объем розничных продаж пероральных антикоагулянтов прямого и непрямого действия в 2012 г. в денежном выражении составил 1 463 521,435 рублей, при этом на долю варфарина пришлось 47,9%, дабигатрана этексилат – 31,56%, ривароксабана - 17,65%, фениндиона – 2,77% и аценокумарола - 0,08%.

Объем розничных продаж пероральных антикоагулянтов прямого и непрямого действия в 2015г. также значительно вырос до 29 510 564,09 рублей (в 2012г. - 1 463 521,435 рублей). Львиная доля рынка принадлежит НОАК: ривароксабан - 47,98%, дабигатрана этексилат - 44,9%, апиксабан - 0,17%.

Таким образом, объем продаж отражает доступность медицинской помощи для широких слоев населения, снабжение ЛС, а также компетентность врачей при назначении данного класса препаратов. Полученные данные свидетельствуют о значительном росте объема розничных продаж пероральных антикоагулянтов, как на уровне РФ, так и на региональном уровне.

В главе 4 представлены результаты мета-анализа эффективности и безопасности НОАК при ВТЭО. В соответствии с концепцией доказательной медицины научно обоснованными признаются результаты клинических исследований, которые проведены на основе принципов клинической эпидемиологии, позволяющие свести к минимуму как систематические, так и случайные ошибки. Эффективность и безопасность использования НОАК по сравнению со стандартным режимом антикоагулянтной терапии (НМГ/варфарин) была оценена в рамках РКИ III фазы. После того, как были опубликованы результаты исследований для дабигатрана (RE-COVER, RE-COVER II), апиксабана (AMPLIFY) и ривароксабана (EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE), появилась возможность сделать обобщающие выводы с оценкой и интеграцией результатов в мета-анализе.

Проанализировано 1746 систематических обзоров по названиям и резюме для исключения статей, однозначно не относящихся к предмету обзора. В итоге, после ознакомления с названием и аннотацией, исключено из дальнейшей работы 1537 работ. Оставшиеся публикации (209 обзоров) изучались полностью для отбора необходимых исследований. В соответствии с критериями включения и исключения, из анализа были исключены все исследования, не относящиеся к фармакотерапии ВТЭО (n=194).

В итоге, для выполнения количественного синтеза данных (мета-анализа) включено 5 РКИ, в которых оценивали эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов (ривароксабана, дабигатрана и апиксабана) для профилактики и лечения ВТЭО:

1. EINSTEIN-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic Deep Vein Thrombosis);
2. EINSTEIN-PE (Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism);
3. RE-COVER (Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism);

4. RE-COVER II (Dabigatran Etexilate versus Warfarin for 6 m Treatment for Acute Symptomatic Venous Thromboembolism);
5. AMPLIFY (Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy).

В общей сложности для анализа эффективности включено 18632 пациента, для анализа безопасности - 18718 пациентов.

Результаты РКИ EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE, RE-COVER, RE-COVER II и AMPLIFY представлены в форме абсолютных и относительных частот, относительного риска, отношения шансов, разности абсолютных рисков, их 95% доверительного интервала (ДИ).

По сравнению со стандартной терапией (эноксапарин/варфарин), НОАК были одинаково эффективны в предотвращении рецидива симптоматических ВТЭО (ОР=0,93; 95% ДИ 0,77 - 1,12, $p=0,44$, рис. 9.).

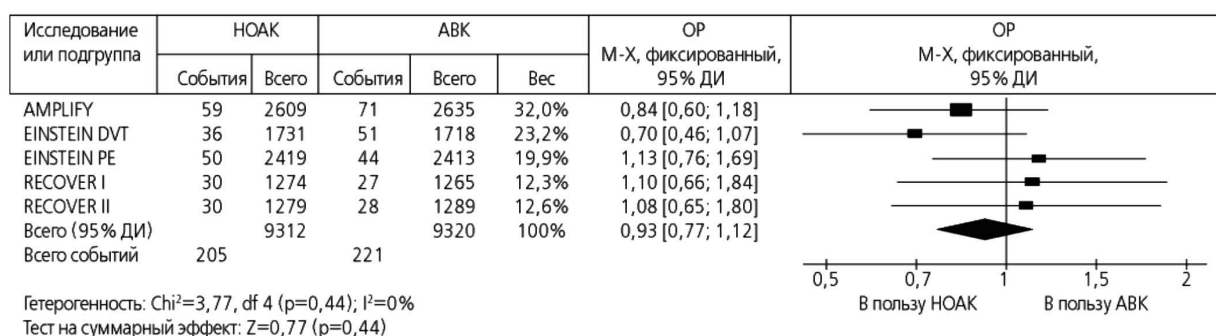


Рис. 9. Частота развития ВТЭО

Аналогичные результаты получены при оценке частоты развития повторного тромбоза (ОР=0,82; 95% ДИ 0,63 - 1,08, $p=0,16$, рис. 10.), а также частоты развития ТГВ ± фатальная или нефатальная ТЭЛА (ОР=1,06; 95% ДИ 0,81 - 1,40, $p=0,66$, рис. 11.).

При количественном анализе летальности от всех причин, различия практически нет. Полученные данные сопоставимы (ОР=0,93; 95% ДИ 0,76-1,13, $p=0,46$, рис. 12.)



Рис. 10. Частота развития повторного тромбоза

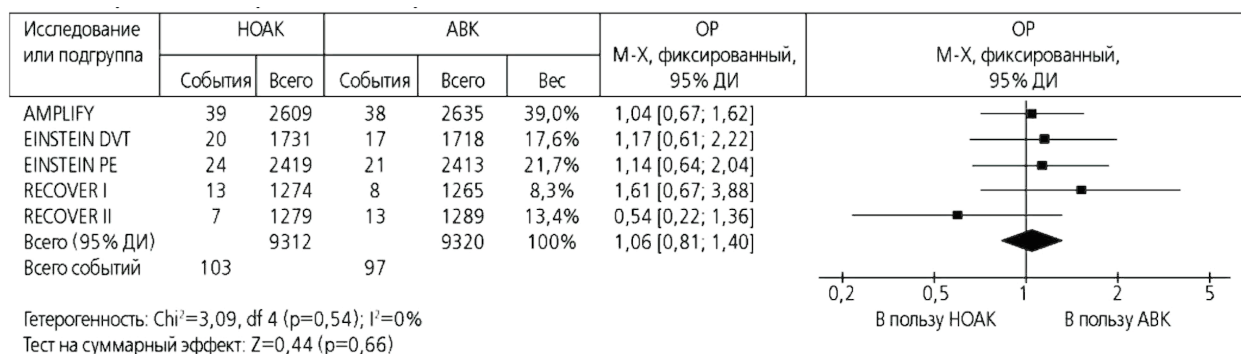


Рис. 11. Частота развития ТГВ ± фатальная или нефатальная ТЭЛА

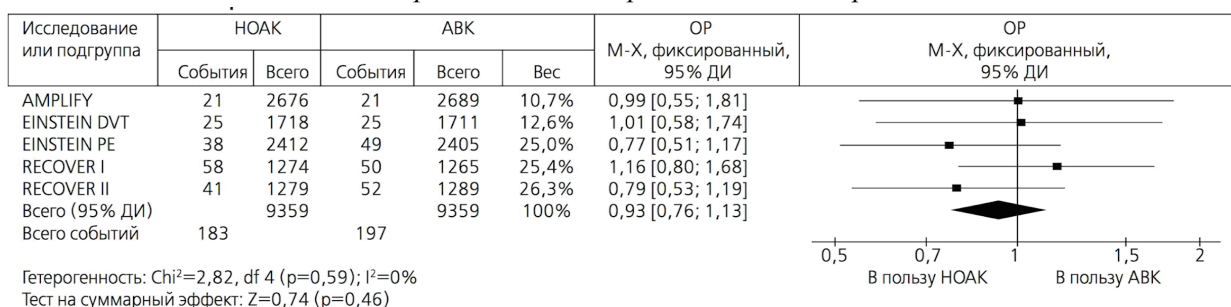


Рис. 12. Летальность от всех причин

На фоне назначений НОАК (ривароксабан, дабигатран и апиксабан) риск развития массивного кровотечения достоверно уменьшается в сравнении со стандартной терапией (ОР=0,54; 95% ДИ 0,42-0,69, $p<0,00001$, рис. 13.).

Частота развития всех кровотечений на фоне приема НОАК также достоверно меньше (ОР=0,70; 95% ДИ 0,51-0,95, $p=0,02$, рис. 14.).

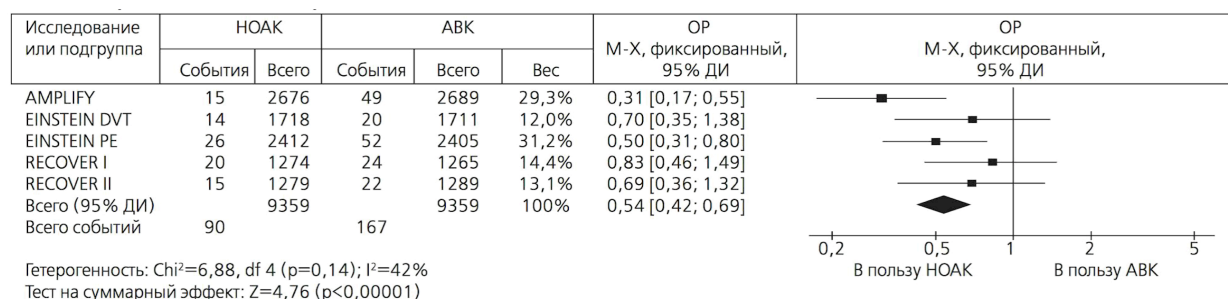


Рис. 13. Частота развития массивных кровотечений

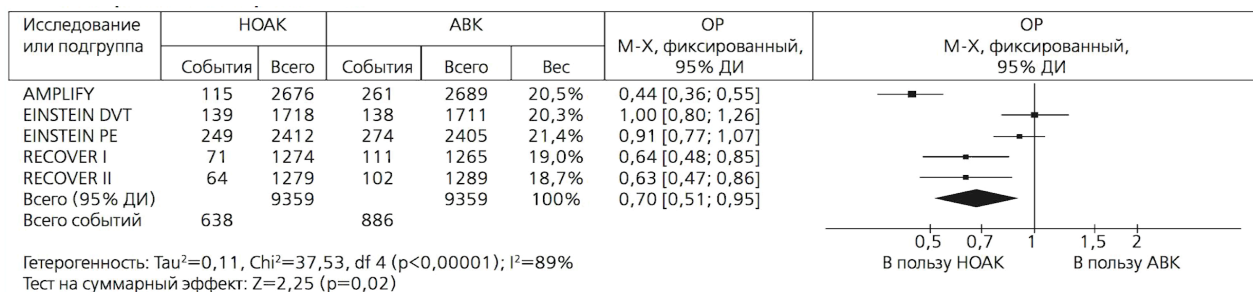


Рис. 14. Частота развития всех кровотечений

Таким образом, результат мета-анализа пяти РКИ (EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE, RE-COVER, RE-COVERII, AMPLIFY), включающий в общей сложности 18853 пациента показал, что НОАК (ривароксабан, дабигатран, апиксабан) по сравнению со стандартной терапией (эноксапарин / варфарин) венозных тромбоемболий сопоставимы по эффективности.

Анализ безопасности, в свою очередь, свидетельствует о статистически значимом снижении риска кровотечений в случае применения НОАК (ривароксабана, дабигатрана и апиксабана) по сравнению со стандартной терапией (эноксапарином/ АВК). Результаты мета-анализа демонстрируют достоверное уменьшение частоты самых тяжёлых кровотечений – интракраниальных и желудочно-кишечных.

Условия проведения РКИ отличаются от реальной (обычной) практики, в том числе за счет жестких критериев отбора пациентов, регулярных визитов, обеспечивающих более высокую приверженность и постоянного мониторингирования безопасности. В связи с этим важное значение для изучения ЛС имеют проспективные исследования, которые позволяют дополнить данные, полученные в контролируемых исследованиях.

В главе 5 представлены результаты проспективного сравнительного исследования эффективности и безопасности применения ривароксабана, дабигатрана и стандартной (эноксапарин/варфарин) терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен.

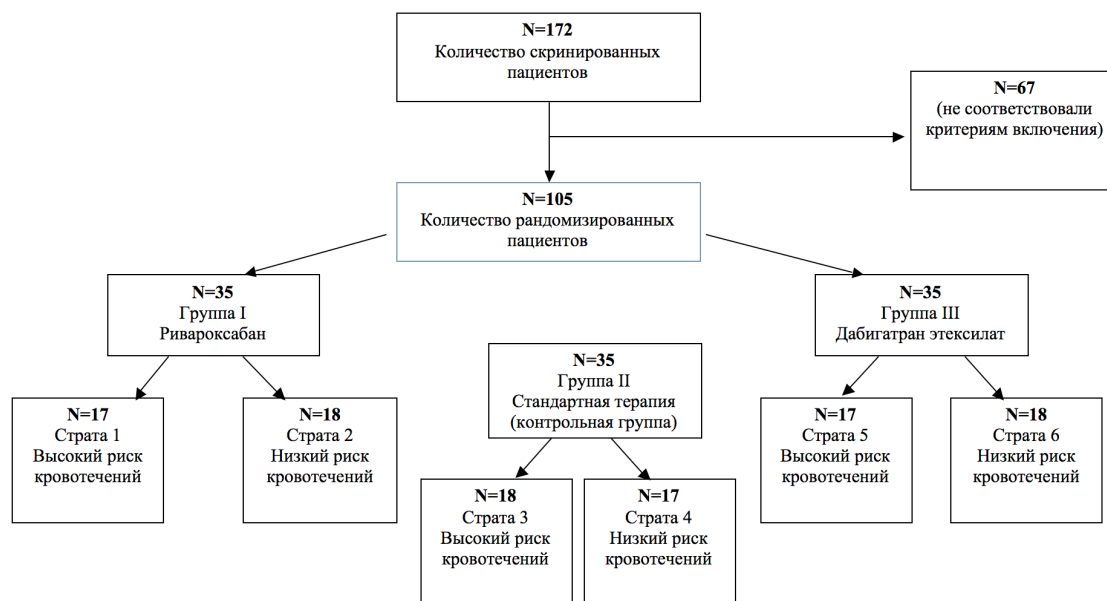


Схема 2. Стратификация пациентов

Исследование завершили 92 пациента. В группе ривароксабана 32 пациента (страта 1 –15; страта 2 – 17); в группе стандартной терапии 30 человек (страта 3 – 15; страта 4 – 15); в группе дабигатрана 30 пациентов (страта 5 – 17; страт 6 – 13). Основная причина выведения из исследования (8/13) - отсутствие необходимого сотрудничества больного с исследователем.

Пациенты, включенные в исследование, были сопоставимы по полу и возрасту между собой.

Таблица 1. Демографические характеристики групп

Характеристики	Группа I		Группа II		Группа III	
	Страта 1, (n=15)	Страта 2, (n=17)	Страта 3, (n=15)	Страта 4, (n=15)	Страта 5, (n=17)	Страта 6, (n=13)
Средний возраст, Me (IQR 25; 75)	67 (61; 78)	68 (59; 75)	69 (62; 77)	68 (63; 79)	66 (48; 78)	64 (56; 72)
До 65 лет, n (%)	6 (40%)	10 (59%)	5 (33%)	7 (47%)	7 (41%)	9 (69%)
Старше 65 лет, n (%)	9 (60%)	7 (41%)	10 (77%)	8 (53%)	10 (59%)	4 (31%)
Пол:						
Мужчины, n (%)	9 (60%)	9 (53%)	6 (40%)	8 (53%)	8 (47%)	8 (62%)
Женщины, n (%)	6 (40%)	8 (47%)	9 (60%)	7 (47%)	9 (53%)	5 (38%)
ИМТ, кг/м ² , Me (IQR 25; 75)	28,7 (26;32,1)	27,9 (24,2;28)	28,2 (24,4;29)	27,1 (23;29,3)	29,7 (26;33,2)	26,8 (24,1;28)

Для стратификации пациентов по риску развития кровотечений применялась шкала HAS-BLED, согласно которой пациенты в группе ривароксабана, стандартной терапии и в группе дабигатрана были разделены на страты высокого (1, 3 и 5) и низкого (2, 4 и 6) риска развития кровотечений (рисунок 15). Средние значения суммы баллов были наибольшими в стратах высокого риска кровотечений (1,3 и 5), которые статистически значимо отличались от результатов в стратах низкого риска.

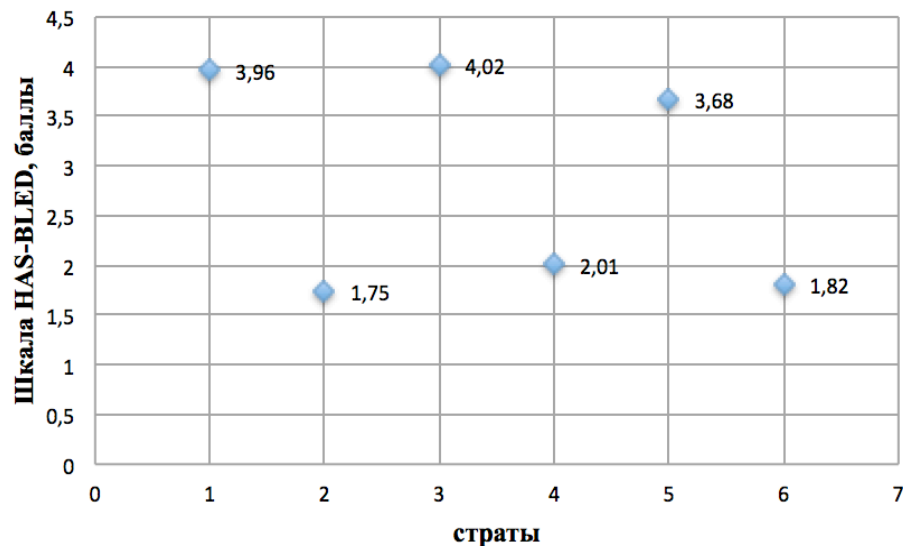


Рис. 15. Сумма баллов по шкале HAS-BLED

Сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы отмечалась у всех пациентов, включенных в исследование. Наиболее часто встречалась гипертоническая болезнь у 76,5% (70/92) пациентов и ишемическая болезнь сердца у 60,5% (55/92) больных. ВТЭО в анамнезе у 5 пациентов в Группе I (ривароксабан), у 4 пациентов в Группе II (эноксапарин/варфарин) и в Группе III (дабигатран) 4 больных с рецидивом ТГВ. В стратах высокого риска (1, 3 и 5) недостоверно чаще встречались заболевания печени и почек (критерий Фишера, $p > 0,05$).

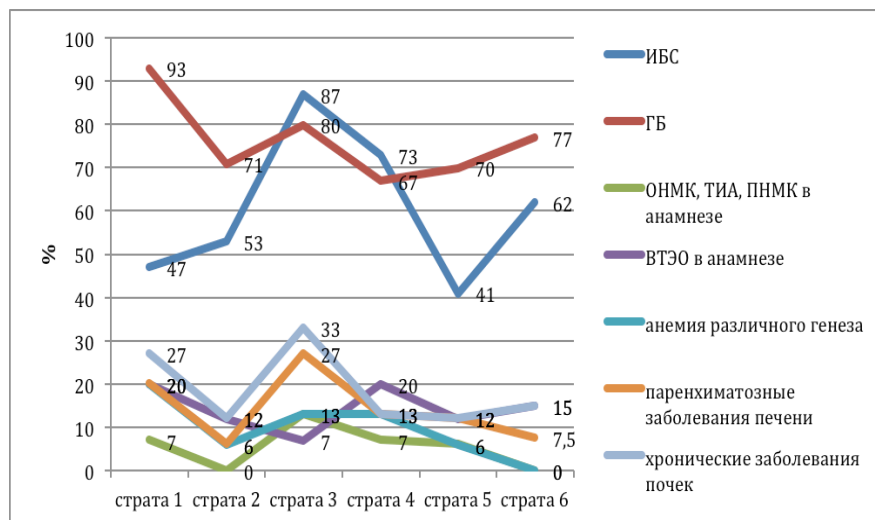


Рис. 16. Сопутствующая патология у больных ТГВ

При включении пациентов в исследование значения лабораторных показателей ОАК и ОАМ находились в пределах референсных значений у всех пациентов.

В биохимическом анализе крови в группе ривароксабана отмечено статистически достоверное различие в значении креатинина ($p=0,042$) в его абсолютных значениях и при расчете СКФ по Кокрофту-Голту ($p=0,039$) между стратами высокого и низкого риска. В группе пациентов, получавших стандартную терапию ТГВ, отмечено статистически значимое повышение уровня креатинина ($p=0,0472$) и снижение СКФ ($p=0,043$) в страте пациентов высокого риска развития кровотечений. В группе дабигатрана отмечено статистически достоверное различие в значении креатинина ($p=0,048$) в его абсолютных значениях и при расчете СКФ по Кокрофту-Голту ($p=0,049$) между стратами высокого и низкого риска.

Таблица 2. Результаты биохимического анализа крови на этапе скрининга пациентов

показатель	Группа I		Группа II		Группа III	
	Страта 1, n=15	Страта 2, n=17	Страта 3, n=15	Страта 4, n=15	Страта 5 n=17	Страта 6 n=13
<i>Биохимический анализ крови</i>						
Креатинин, мкмоль/л, Me (IQR 25; 75)	120 (61; 167)*	86 (59; 126)*	115 (67; 151) [#]	95 (75; 132) [#]	119 (90; 137) [§]	88 (51; 106) [§]
СКФ, мл/мин/1,7 м ² , Me (IQR 25; 75)	67 (58; 90) [£]	80 (68; 99) [£]	75 (63; 96) [¥]	82 (72; 88) [¥]	76 (51; 90) ^{&}	64 (55; 81) ^{&}
<i>Коагулограмма</i>						
ПВ, с, Me (IQR 25; 75)	12,7 (8,1; 15,2)	16,5 (8; 20,5)	14,1 (9,2; 17)	13,8 (9,3; 18,6)	13,4 (9,7; 17,3)	15,4 (11; 19,4)
МНО, Me (IQR 25; 75)	1,24 (0,9; 1,5)	1,3 (1,0; 1,63)	1,29 (1,14; 1,61)	1,4 (1,09; 1,57)	1,2 (1,1; 1,4)	1,4 (1,1; 1,6)
АЧТВ, с, Me (IQR 25; 75)	25 (19; 31)	27 (20; 34)	24 (21; 32)	25,5 (20; 32)	26,3 (20; 31,7)	25,5 (21; 29,8)

Примечание: * - р страта 1 vs страта 2 0,042; # - р страта 3 vs страта 4 0,047; £ - р страта 1 vs страта 2 0,039; ¥ - р страта 3 vs страта 4 0,043; § - р страта 5 vs страта 6 0,048; & - р страта 5 vs страта 6 0,049;

Статистически достоверные различия между стратами по показателям коагулограммы (протромбиновое время, МНО и АЧТВ) отсутствовали.

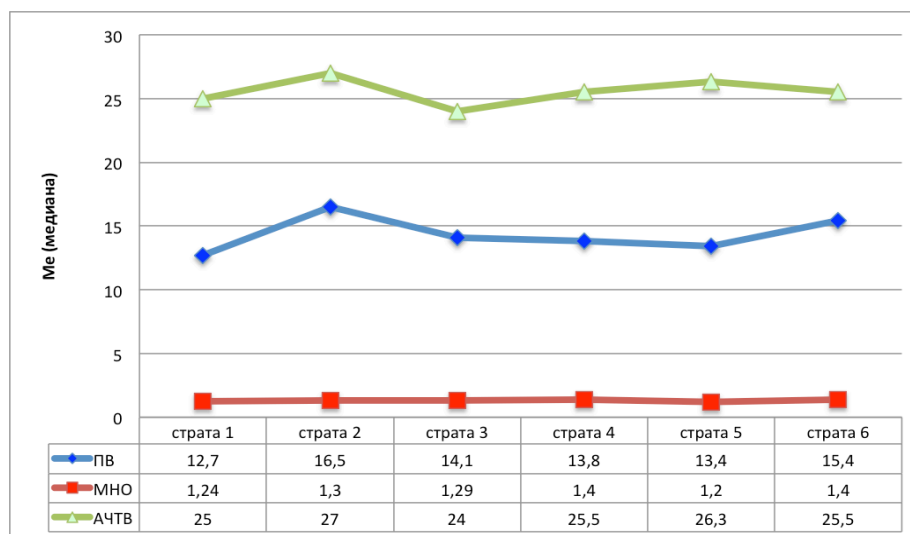


Рис.17. Показатели коагулограммы (протромбиновое время, МНО и АЧТВ) на этапе скрининга

Мониторинг показателей гемостаза в группе ривароксабана (страты 1 и 2) включал в себя определение протромбинового времени с использованием реактива Neoplastin. Показатель МНО у пациентов, получавших ривароксабан, не использовался в виду его неинформативности. В группе стандартной терапии (страты 3 и 4) производилось определение протромбинового времени с использованием реактива Neoplastin и последующим расчетом МНО, согласно инструкции по медицинскому применению.

При определении протромбинового времени отмечалось дозозависимое увеличение протромбинового времени во всех стратах, что говорит о достижении гипокоагуляции на фоне терапии антикоагулянтами (как варфарина, так и ривароксабана) (рисунок 18).

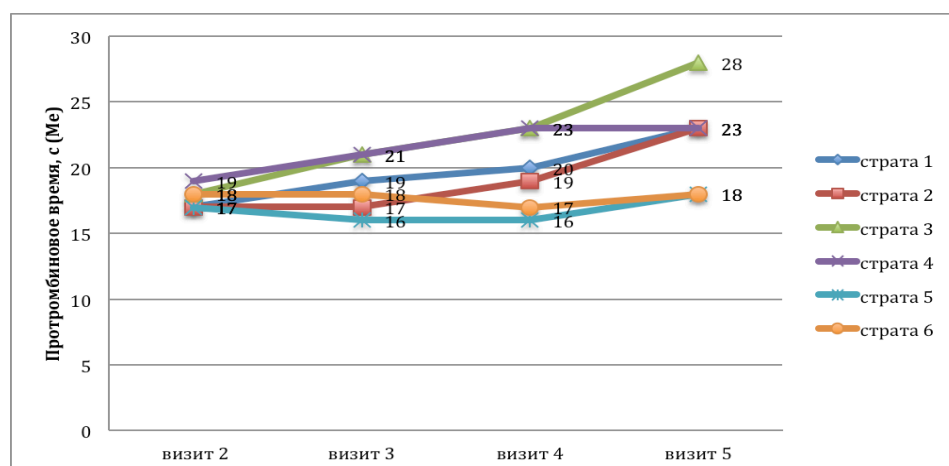


Рис. 18. Динамика протромбинового времени на протяжении исследования

Максимальное удлинение протромбинового времени было характерно для пациентов, получавших варфарин (страты 3 и 4) (таблица 3).

Таблица 3. Средние значения протромбинового времени на протяжении исследования

Показатель	Страта 1, n=15	Страта 2, n=17	Страта 3, n=15	Страта 4, n=15	Страта 5 n=17	Страта 6 n=13
Протромбиновое время, с, Me (IQR 25; 75)	20,3 (13; 25,3)	18,8 (10,8;23,4)	21,5 (15,2; 28,6)	21 (14,7; 25,8)	16,7 (14,8; 18,5)	15,4 (14,3; 18,4)

Лабораторный контроль МНО осуществлялся в группе стандартной терапии (страты 3 и 4) из расчета и контроля поддерживающей дозы варфарина для поддержания целевого диапазона 2,0-3,0. Время нахождения МНО в «терапевтическом окне» для страты 3 составило 52%, для страты 4 - 55%.

Медиана продолжительности госпитализации пациентов Группы I (ривароксабан) составила 12 (9; 15) дней, в Группе II (стандартной терапии) - 16 (10; 19) дней, в Группе III (дабигатран) - 12 (9; 16) дней ($p=0,02$). Таким образом, продолжительность госпитализации пациентов Группы II (НМГ/АВК) была статистически значимо дольше, чем пациентов Группы I (ривароксабан) и Группы III (дабигатран этексилат).

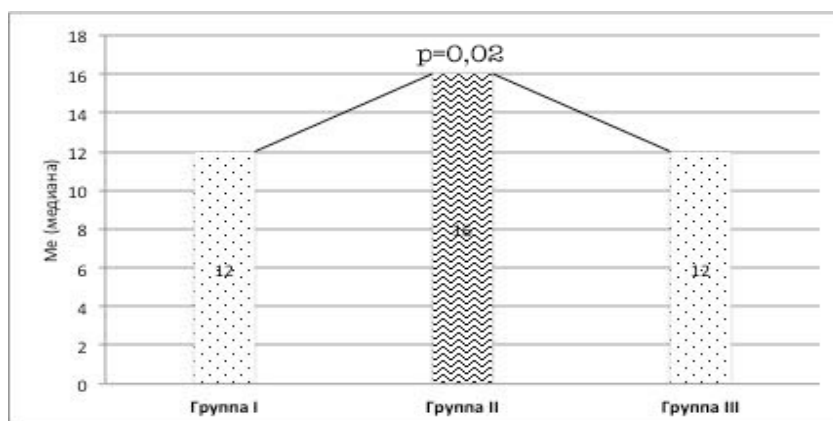


Рис. 19. Медиана продолжительности госпитализации

Частота и структура геморрагических осложнений

Фатальных геморрагических осложнений или внутричерепных кровоизлияний не зарегистрировано. В течение всего периода наблюдения за пациентами геморрагические осложнения развились у 14,1% (13/92) пациентов.

Большие кровотечения развились у 3,2% (3/92), клинически значимые небольшие кровотечения – у 10,9% (10/92). В Группе I (ривароксабана) суммарное количество кровотечений (больших и клинически значимых небольших) составило 6,25% (2/32), в Группе II (эноксапарин/варфарин) – 30% (9/30), в Группе III (дабигатрана) – 6,7% (2/30).

Таким образом, за весь период наблюдения у пациентов, которые получали НОАК (ривароксабан и дабигатран), частота геморрагических осложнений была статистически меньше, чем в группе варфарина (ОР=0,208; 95% ДИ 0,048-0,89, $p=0,034$ (ривароксабан vs варфарин)) и (ОР=0,22; 95% ДИ 0,052-0,94, $p=0,04$ (дабигатран vs варфарин)).

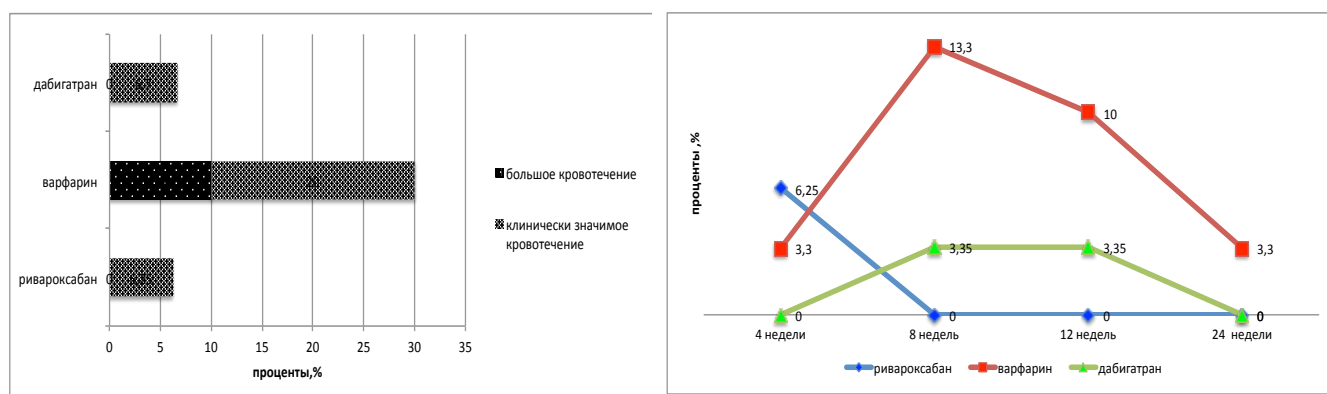


Рис.20. Частота геморрагических осложнений за весь период наблюдения

Наибольшее количество случаев геморрагических осложнений зарегистрировано на фоне приема варфарина. Больным постоянно проводился мониторинг лабораторных показателей (МНО), коррекция дозы в зависимости от полученных значений. Но, несмотря на это, начиная с 4 недели риск развития геморрагических осложнений достоверно увеличивался к 8 неделе приема варфарина (ОР=1,69; 95%ДИ 1,006 – 2,84), $p=0,047$.

Таблица 4. Частота развития геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии у пациентов высокого риска

Геморрагическое осложнение	Высокий риск			
	Страта 1, n (%)	Страта 3, n (%)	Страта 5, n (%)	ОР; 95%ДИ; p
Большие кровотечения, из них	0 (0%)*	3 (20%)	0 (0%) ^{&}	1vs3 0,14; (0,008-2,55); $p^*=0,19$; 5vs3 0,13; (0,071-2,27); $p^{\&}=0,16$
Определенной локализации		1 (6,5%)		
С снижением гемоглобина ≥ 20 г/л,		2 (13%)		
Клинически значимые небольшие кровотечения	2 (13%)	3 (20%)	2 (11,8%)	1vs3 0,67; (0,129-3,43); $p^*=0,63$ 5vs3 0,11; (0,11-3,06); $p^{\&}=0,52$
Ректальное кровотечение	1 (6,5%)			
Гематурия (макроскопическая)			2 (11,8%)	
Носовое кровотечение	1 (6,5%)	2 (13%)		
Десневое кровотечение		1 (6,5%)		
Все кровотечения	2 (13%)	6 (40%)	2 (11,8%)	1vs3 0,33; (0,08-1,39); $p^*=0,13$ 5vs3 0,3; (0,07-1,24); $p^{\&}=0,096$

Среди пациентов высокого риска геморрагических осложнений была выявлена тенденция большей частоты развития больших кровотечений на фоне приема варфарина (Группа II), в сравнении с ривароксабаном и дабигатраном. Эпизоды больших кровотечений в страте 1 (больные принимали

ривароксабан) и 5 (дабигатран) зарегистрированы не были. Антикоагулянтная терапия варфарином в страте 3 осложнилась развитием больших кровотечений у каждого пятого пациента. Таким образом, относительный риск развития больших кровотечений в страте 1 по сравнению с третьей стратой составил 0,14; 95% ДИ 0,008-2,55; $p=0,19$, а в страте 5 по сравнению с третьей стратой 0,13; 95%ДИ 0,071-2,27; $p=0,16$.

Клинически значимые небольшие кровотечения среди пациентов высокого риска характеризовались сопоставимой частотой развития у пациентов, получавших ривароксабан (страта 1), варфарин (страта 3) и дабигатран (страта 5). Относительный риск развития клинически значимых небольших кровотечений в страте 1 (ривароксабан) по сравнению с третьей стратой (варфарин) составил 0,67; 95% ДИ 0,129-3,43; $p=0,63$, а в страте 5 (дабигатран) 0,11; 95%ДИ 0,11-3,06; $p=0,52$.

Таким образом, среди пациентов высокого риска все эпизоды геморрагических осложнений (больших и клинически значимых небольших) характеризовались тенденцией к более частому развитию у пациентов, получавших варфарин: ОР=0,33; 95% ДИ 0,08-1,39; $p=0,13$ (ривароксабан vs варфарин), ОР=0,3; 95% ДИ 0,07-1,24; $p=0,096$ (дабигатран vs варфарин).

У пациентов с низким риском развития кровотечений эпизоды больших кровотечений зарегистрированы не были (ОР 0,89; 95% ДИ 0,02-42,26; $p=0,95$). Частота встречаемости небольших клинически значимых кровотечений характеризовалась тенденцией к увеличению их у пациентов, принимающих варфарин (страта 4): ОР= 0,13; 95% ДИ 0,007-2,27; $p=0,16$ (ривароксабан vs варфарин), ОР=0,16; 95%ДИ 0,092-2,89; $p=0,21$ (дабигатран vs варфарин).

Таблица 5. Частота развития геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии у пациентов низкого риска

Геморрагическое осложнение	Низкий риск кровотечений			
	Страта 2, n (%)	Страта 4, n (%)	Страта 6, n (%)	p
Большие кровотечения, из них	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,89; (0,02-42,26); $p=0,95$
Клинически значимые небольшие кровотечения, из них	0 (0%)	3 (20%)	0 (0%)	2vs4 0,13; (0,007-2,27); $p^*=0,16$ 6vs4 0,16; (0,092-2,89); $p^{\&}=0,21$
Гематурия (макроскопическая)		1 (6,5%)		
Десневое кровотечение		1 (6,5%)		
Подкожная гематома		1 (6,5%)		
Все кровотечения	0 (0%)	3 (20%)	0 (0%)	2vs4 0,13; (0,007-2,27); $p^*=0,16$ 6vs4 0,16; (0,092-2,89); $p^{\&}=0,21$

Приверженность лечению

Приверженность лечению оценивали через 4, 12 и 24 недели фармакотерапии.

По данным валидизированного теста Мориски-Грина через 24 недели терапии приверженными лечению (4 балла по тесту) были 74% (68/92) пациента, недостаточно приверженными (3 балла) - 17,4% (16/92), не привержены лечению (2 и < балла) - 8,6% (8/92) больных ТГВ, принимающие пероральные антикоагулянты. Наиболее часто пациенты отмечали, что относились невнимательно к часам приема лекарственных средств или забывали когда-либо принять препарат.

В течение первых четырех недель терапии была максимальная приверженность к антикоагулянтной терапии во всех группах (от 93,3% -в Группе II и III до 100% - в Группе I).

Через 24 недели антикоагулянтной терапии при анализе по группам сравнения было показано, что в Группе I (ривароксабан) привержены к лечению 81,2% (26/32) больных (4 балла), недостаточно привержены - 18,75% (6/32) пациентов (3 балла). В Группе II (варфарин) привержены к лечению (4 балла) 66,7% (20/30) больных, недостаточно привержены (3 балла) 16,7% (5/30), не привержены к лечению 16,7% (5/30) пациентов. В Группе III (дабигатран) привержены к лечению (4 балла) 77,3% (22/30) больных, недостаточно привержены (3 балла) 16,7% (5/30), не привержены к лечению 10% (3/30) пациентов.

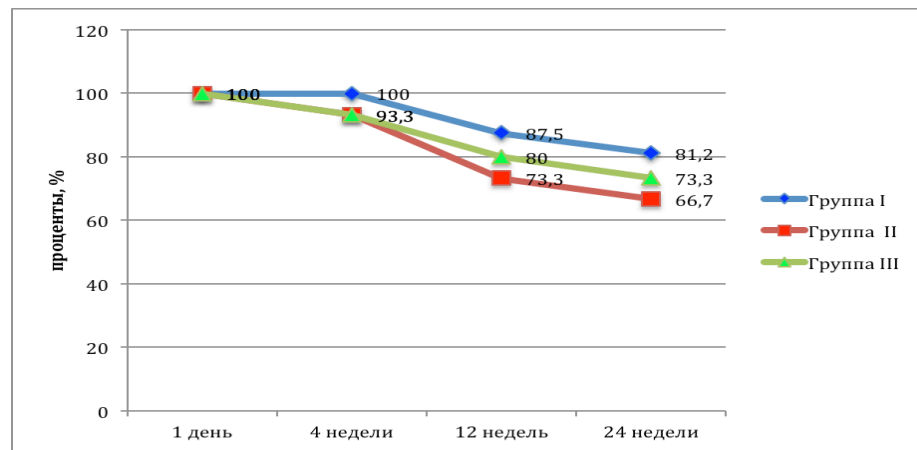
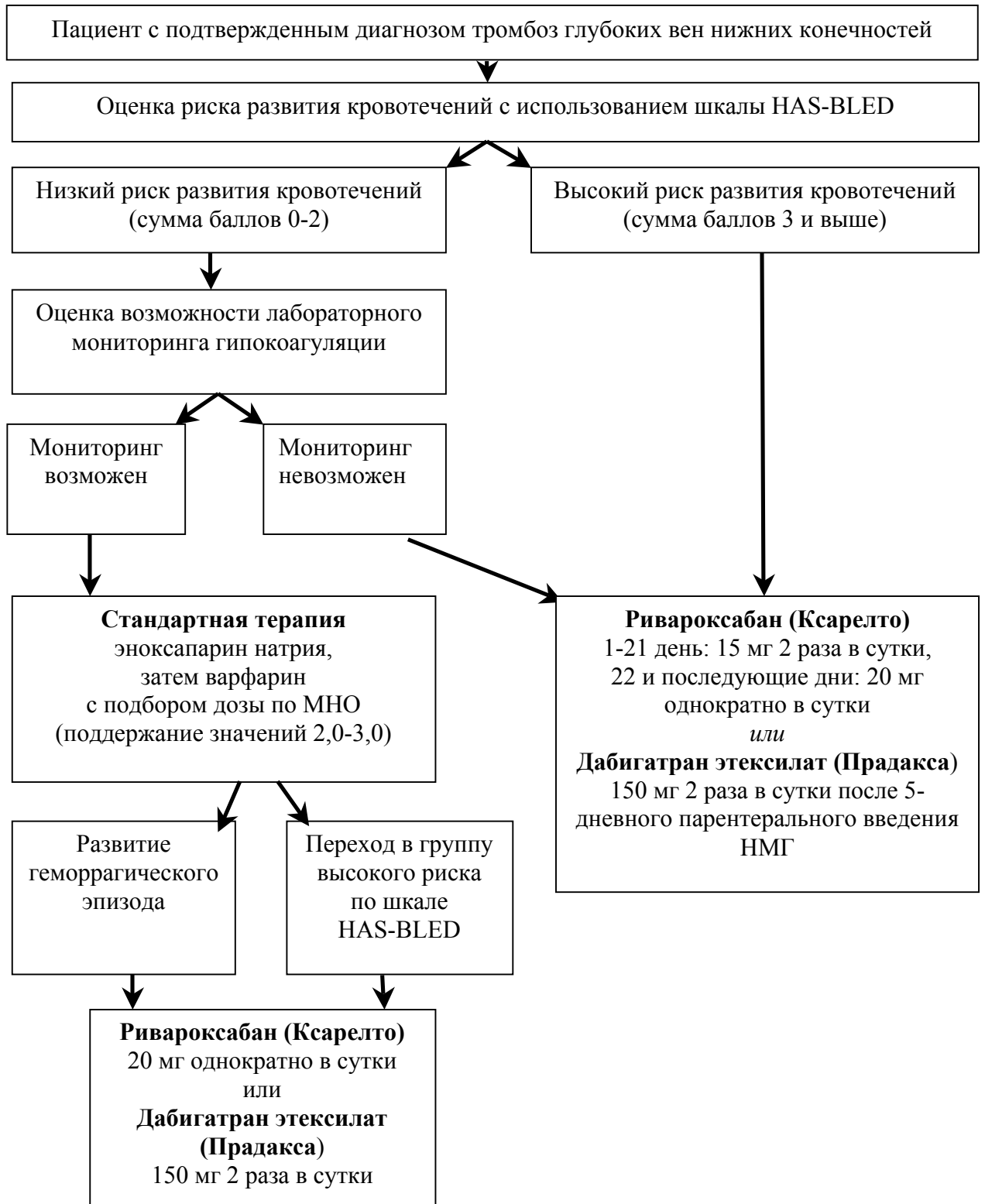


Рисунок 21. Приверженность к лечению

К 24 неделе терапии достоверного различия между I (ривароксабан) и II группой (варфарин) в частоте недостаточной приверженности по различным причинам не наблюдалось (ОШ 0,462; 95% ДИ 0,144-1,484), $p=0,2$. При сравнении III (дабигатрана) и II группы (варфарин) также нет достоверного различия в частоте прекращения и/или пропуска очередной дозы лекарственного препарата (ОШ 0,727; 95%ДИ 0,240-2,206), $p=0,57$.

Максимальная приверженность лечению (от 100% до 81,2%) сохранялась на протяжении всего периода наблюдения в Группе I (ривароксабана). Вероятно, это обусловлено простотой режима дозирования (однократный режим дозирования с 21 дня терапии), а также отсутствием необходимости в регулярном мониторинговании лабораторных показателей.

На основании полученных данных предложен алгоритм назначения антикоагулянтной терапии для лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей с учетом возможного риска развития геморрагических осложнений.



Алгоритм выбора режима антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей

Фармацевтическая индустрия постоянно выводит на рынок все новые дорогостоящие, инновационные и более эффективные ЛС. Все это требует от лиц принимающих решение, действий. Комплексный клинико-экономический анализ целесообразности применения медицинских технологий предполагает взаимосвязанную оценку последствий (результатов) применения и стоимости медицинских вмешательств. С точки зрения практической реализации это означает, что целью является не поиск наиболее дешевых вмешательств, а расчет затрат, необходимых для достижения желаемой эффективности, и соотнесение этих затрат с возможностями. Именно поэтому фармакоэпидемиологическое и фармакоэкономическое исследование являются важной составляющей системы российского здравоохранения. Они дают новую информацию, позволяющую проводить организационные мероприятия, направленные на улучшение лекарственного обеспечения населения и улучшение показателей общественного здоровья.

В главе 6 представлены результаты фармакоэкономического анализа. Клиническая эффективность и безопасность ривароксабана и дабигатрана для лечения острого ТГВ была изучена в крупных международных многоцентровых РКИ EINSTEIN DVT и RE-COVER.

Анализ эффективности

Целью исследования EINSTEIN-DVT (n=3449) было оценить эффективность и безопасность ривароксабана в лечении пациентов с ТГВ. В качестве первичной конечной точки эффективности принят показатель рецидива венозной тромбоэмболии (комбинация ТГВ, фатальной и нефатальной ТЭЛА). В качестве вторичной конечной точки эффективности были приняты: общая смертность, сосудистые события (острый коронарный синдром, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака или системная эмболия), а также общая клиническая выгода, состоящая из первичной конечной точки эффективности в сочетании с большим кровотечением. В ходе исследования у пациентов с острым ТГВ ривароксабан, принимаемый перорально при оценке первичной конечной точки эффективности (суммарная частота симптомных повторных ТГВ, фатальной и нефатальной ТЭЛА) был не менее эффективен, чем стандартная терапия (2,1% vs 3,0%, соответственно; OR=0,68; 95% ДИ 0,44-1,04; p<0,001).

По другим дополнительным конечным точкам: общая смертность (2,2 vs 2,9% соответственно; OR=0,67; 95%ДИ 0,44-1,02), частота кардиоваскулярных событий (0,7 против 0,8% соответственно; OR=0,85; 95% ДИ 0,39-1,85) группы статистически не различались.

Клиническая эффективность и безопасность дабигатрана для лечения венозных тромбоэмболий была изучена в крупном международном многоцентровом РКИ RE-COVER (n=2564). Первичная конечная точка эффективности включала в себя случаи симптоматических, объективно подтвержденных рецидивов венозных тромбоэмболий и связанных с ними смертей в течение 6 месяцев лечения, которая в группе дабигатрана составила 2,4%, в группе варфарина-2,1% (OR=1,10; 95%ДИ 0,65-1,84; p<0,001). Исследования RE-COVER и RE-COVER II подтвердило, что дабигатран не уступает по эффективности варфарину в лечении венозных тромбоэмболий. В РКИ RE-COVER II (n=2568) конечные точки эффективности и безопасности были идентичными исследованию RE-COVER. В группе дабигатрана у 30 пациентов подтвержден рецидив венозных тромбоэмболий (2,4%) и 28 в группе варфарина (2,2%) (OR=1,08; 95%ДИ, 0,64-1,80; p<0,0001).

В качестве критерия эффективности был использован параметр процент пациентов, получивших эффективную терапию без рецидивов.

Анализ затрат

При проведении фармакоэкономического анализа учитывались только прямые затраты системы здравоохранения:

1. Стоимость лекарственной терапии ТГВ:
 - ривароксабан (Ксарелто®, Байер Фарма АГ, Германия),
 - дабигатран (Прадакса®, Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия);
 - эноксапарин натрия (Клексан® Санофи, Франция);
 - варфарин (Варфарин Никомед, Никомед Дания АпС, Дания);

Стоимость лекарственной терапии была рассчитана исходя из стоимости лекарственных средств, зарегистрированных в Государственном реестре предельных отпускных цен

(<http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.) на момент проведения фармакоэкономического анализа (28 октября 2016 года).

2. Рассчитаны затраты на лекарственные средства стационарного лечения ТГВ;

Таблица 6. Затраты на лечение ТГВ ривароксабаном в условиях стационара

Лекарственные препараты	эноксапарин натрия (Клексан)	варфарин (Варфарин)	ривароксабан (Ксарелто)
Дозировка	8000 анти Ха МЕ	2,5 мг	15 мг
Кратность	2	1	2
Путь введения	п/к	per os	per os
Упаковка (№)	№10	№100	№14
Стоимость упаковки (руб)	3696,19	194,31	1310,13
Стоимость одного дня терапии (руб)	739,2	3,88	187,16
Затраты (руб)	5913,6	62,08	2994,58

Стоимость одного дня стандартной терапии (эноксапарин/варфарин) составляет 743,08 рублей, при этом основная доля приходится на парентеральные антикоагулянты. Стоимость одного дня терапии ривароксабаном не превышает 200,00 рублей в сутки. В условиях реальной клинической практики прямые медицинские затраты (на лекарственные препараты) при назначении ривароксабана в условиях стационара для лечения ТГВ составляют 2994,58 рублей (16 дней - в соответствии со стандартом РФ №835н), в то время как затраты при назначении стандартной терапии - 5975,68 рублей, что в два раза превышает расходы системы здравоохранения по сравнению с терапией ривароксабаном.

Таблица 7. Затраты на лечение ТГВ дабигатраном в условиях стационара

Лекарственные препараты	эноксапарин натрия (Клексан)	варфарин (Варфарин)	дабигатран (Прадакса)
Дозировка	8000 анти Ха МЕ	2,5 мг	150 мг
Кратность	2	1	2
Путь введения	п/к	per os	per os
Упаковка (№)	№10	№100	№10
Стоимость упаковки (руб)	3696,19	194,31	552,50
Стоимость одного дня терапии (руб)	739,2	3,88	110,5

Затраты на лекарственную терапию в случае назначения дабигатрана в стационаре составляют 4911,5 рублей (эноксапарин натрия в течение 5 дней, далее дабигатран). Затраты на стандартную терапию составили 6695,5 рублей (Ме назначения эноксапарина 9 дней)

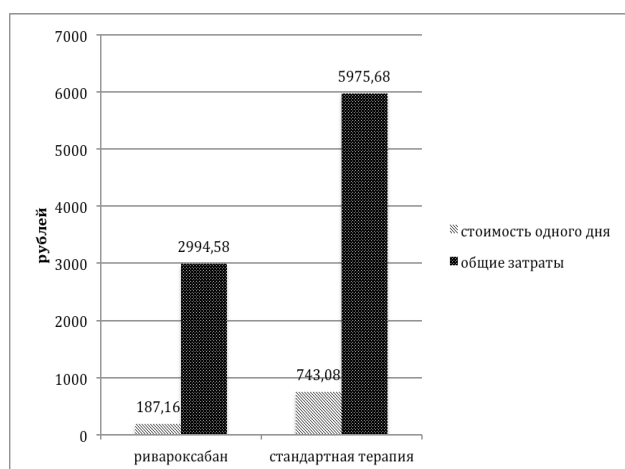


Рис. 22. Прямые затраты на терапию ривароксабаном и эноксапарином/варфарином

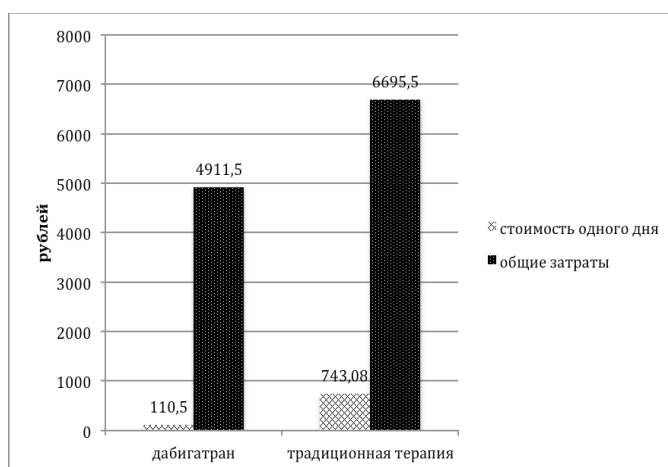


Рис. 23. Прямые затраты на терапию дабигатраном и эноксапарином/варфарином

Таким образом, прямые медицинские затраты при назначении ривароксабана или дабигатрана в условиях стационара требуют меньших расходов (рисунок 22, 23), чем стандартная терапия (эноксапарин/варфарин). Рассчитанная экономия на одного больного составляет от 1784,4 рублей (в случае назначения дабигатрана) до 2981,1 рублей (в случае назначения ривароксабана).

Анализ «затраты – эффективность» позволяет соотнести расходы и клиническую эффективность медицинских вмешательств. Чем меньше величина показателя «затраты/эффективность», тем менее значимых затрат требует достижение эффекта, и тем более целесообразным можно считать применение вмешательства.

При выполнении анализа «затраты/эффективность», терапия пероральными антикоагулянтами ривароксабаном и дабигатраном является наиболее экономически эффективной по сравнению со стандартной терапией, поскольку характеризуется меньшими затратами и большей эффективностью (рисунок 24, 25).

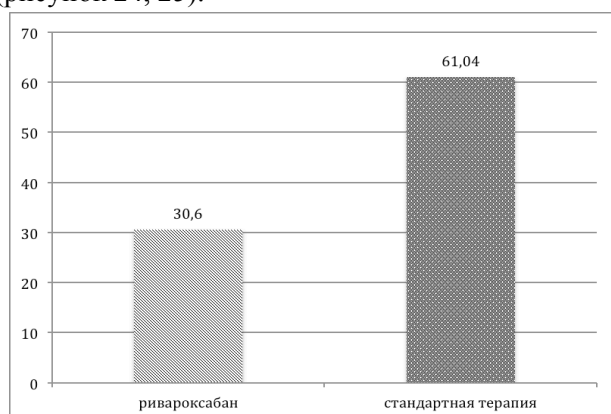


Рис. 24. Коэффициент «затраты/эффективность» ривароксабан vs эноксапарин/варфарин

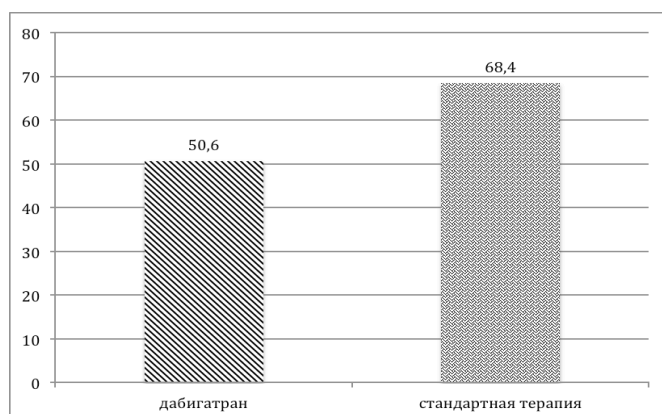


Рис. 25. Коэффициент «затраты/эффективность» дабигатран vs эноксапарин/варфарин

При выполнении анализа «затраты-эффективность» коэффициент «затраты/эффективность» значительно меньше при назначении ривароксабана (30,6 vs 61,04), чем при назначении стандартной терапии (эноксапарин/варфарин). Достижение эффекта от лечения ривароксабаном требует в два раза меньших затрат, то есть является альтернативной для фармакотерапии ТГВ в условиях здравоохранения. В случае назначения дабигатрана также показаны меньшие затраты (50,6 vs 68,4) на единицу эффективности по сравнению с терапией эноксапарином и варфарином.

Поскольку схемы терапии ТГВ ривароксабаном и дабигатраном являются доминирующими перед стандартной терапией, выполнен анализ влияния на бюджет.

Анализ «влияния на бюджет» (*budget impact analysis – BIA*) предоставляет информацию организаторам здравоохранения о необходимом для внедрения лекарственных средств объеме финансирования. Этот метод является важным дополнением к анализу «затраты-эффективность» (CEA) и позволяет провести более полную экономическую оценку новой технологии. Анализ «влияния на бюджет» выполнен посредством построения математической модели, которая позволит лицам, принимающим решение (Комиссии Минздрава России по формированию перечней лекарственных препаратов и минимального ассортимента, экспертным организациям и др.) оценить возможные экономические последствия включения ривароксабана или дабигатрана в перечни лекарственных препаратов для медицинского применения с учетом изменения частоты использования стандартной схемы лечения ТГВ (НМГ/варфарина). Результат данного анализа выражается в виде денежной суммы, которую можно либо сэкономить, либо наоборот дополнительно потратить на использование оцениваемой медицинской технологии.

Если предположить, что в РФ регистрируется минимально 143 000 случаев ВТЭ (из них 75% ТГВ и 25% ТЭЛА), то можно оценить величину экономии при увеличении доли назначения ривароксабана по сравнению со стандартной терапией (эноксапарин/варфарин). Расчеты выполнены на

107 250 случаев (75% от 143 000 случаев). В том случае, если всем пациентам назначается стандартная терапия (эноксапарин /варфарин), затраты для системы здравоохранения составят 640 891 680 рублей (рисунок 27). Если наращивать долю назначений ривароксабана, то можно добиться экономии бюджета от 2,5% в случае 5% частоты назначения ривароксабана до 12,5% в том случае, если пациентам ривароксабан назначается с 25% частотой. Таким образом, наращивая долю назначений ривароксабана до 100%, можно добиться экономии бюджета до 50,1%.

При наращивании доли назначений дабигатрана, можно добиться экономии бюджета от 1,5% в случае 5% частоты назначения дабигатрана до 7,5% в том случае, если пациентам дабигатран назначается с 25% частотой. Наращивая долю назначений дабигатрана до 100%, экономия для системы здравоохранения достигнет экономии бюджета до 26,7% (рисунок 28).

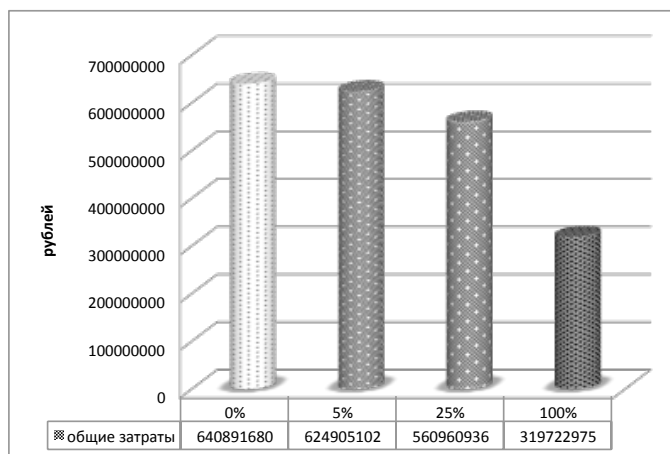


Рис. 27. Анализ «влияние на бюджет» для ривароксабана

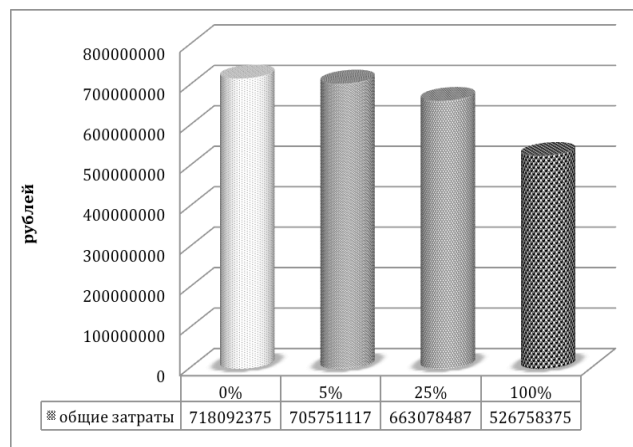


Рис. 28. Анализ «влияние на бюджет» для дабигатрана

Анализ чувствительности позволил выявить диапазон изменения цен на препараты, при которых НОАК (ривароксабан и дабигатран) перестанут приводить к экономии:

- снижение стоимости эноксапарина минимум на 30% (в случае сравнения с дабигатраном) и более, чем на 46% (в случае сравнения с ривароксабаном);
- увеличение стоимости ривароксабана более, чем на 101% или увеличение стоимости дабигатрана более, чем на 50%

По результатам анализа чувствительности можно сделать вывод, что небольшие изменения стоимостей отдельных препаратов незначительно влияют на конечный результат. Это доказывает устойчивость и значимость полученных при фармакоэкономической оценке результатов.

Таким образом, проведенный фармакоэкономический анализ показал, что целесообразно использовать НОАК (ривароксабан и дабигатран) для лечения ТГВ как альтернатива стандартной терапии.

В главе 7 проведено обобщение и обсуждение результатов, полученных в ходе исследования. Проводится интерпретация полученных данных и сравнение с результатами других исследователей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ВЫВОДЫ

1. По данным ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования за анализируемый период времени (2015г. vs 2012г.) отмечается положительная тенденция в структуре назначения антикоагулянтных ЛС. При проведении частотного анализа установлено, что патогенетическая антикоагулянтная терапия проводится в соответствии с рекомендациями в 100% случаев против 91% (2012г.). Частота назначения НФГ и АВК уменьшилась (77,5% vs 84,5% и 59% vs 75,5% соответственно) в пользу НМГ 8,5% vs 6,5% и НОАК (ривароксабан и дабигатран) 40% назначений.
2. Мониторинг лабораторных показателей по данным фармакоэпидемиологического исследования свидетельствует о том, что по-прежнему одной из актуальных проблем назначения АВК (варфарина) является достижение целевых значений МНО (2,0-3,0). Нахождение МНО в терапевтическом диапазоне наблюдается лишь у 40,7% vs 28% пациентов (2015 vs 2012 гг.) на фоне назначения варфарина. Лабораторный мониторинг АЧТВ на фоне назначения НФГ проводится у 51,6% vs 6% пациентов, лечебные дозы НФГ получают лишь 52% пациентов.
3. Объем розничных продаж в денежном выражении в РФ АТС-группы [В] подгруппы [B01] «Антикоагулянты» в 2015 по сравнению с 2012 гг. характеризуется десятикратным приростом (3754555692 vs 389085651 рублей), в натуральном выражении прирост составил 18,38%.
4. На региональном уровне (г. Волгоград) в 2015 году по сравнению с 2012 г. отмечается прирост (+28,54%) объема продаж пероральных антикоагулянтов как в натуральном (29236 и 8354 упаковок), так и в денежном выражении (29510564,09 vs 1463521,435 рублей).
5. Среди НОАК максимальные объемы продаж на региональном уровне в денежном выражении имеет ЛС Ксарелто (ривароксабан), на долю которого приходится 47,98%, а в натуральном выражении ЛС Прадакса (дабигатран), на долю которого приходится более 22%.
6. Эффективность НОАК (ривароксабана, дабигатрана и апиксабана) по сравнению со стандартной терапией (эноксапарин/варфарин) ВТЭО при оценке и интеграции результатов РКИ сопоставима: (ОР=0,93; 95% ДИ 0,77-1,12, p=0,44). Частота развития повторного ТГВ (ОР=0,82; 95% ДИ 0,63-1,08, p=0,16); фатальная или нефатальная ТЭЛА (ОР=1,06; 95% ДИ 0,81-1,40, p=0,66) также сопоставима в группах сравнения.
7. Результаты мета-анализа РКИ, включающие в общей сложности 18853 пациента показали, что НОАК по сравнению со стандартной терапией венозных тромбозов достоверно снижают риск развития массивных кровотечений (в том числе самых тяжелых-внутричерепных и желудочно-кишечных) ОР=0,54; 95% ДИ 0,42-0,69, p<0,00001. Частота развития всех кровотечений на фоне приема НОАК достоверно меньше ОР=0,70; 95% ДИ 0,51-0,95, p=0,02. Летальность от всех причин сопоставима ОР=0,93; 95% ДИ 0,76-1,13, p=0,46.
8. Применение шкалы HAS-BLED позволило прогнозировать риск развития кровотечения на фоне терапии антикоагулянтами в стратифицированных группах. Результаты проспективного исследования показали, что у пациентов, которые получали НОАК (ривароксабан и дабигатран), частота геморрагических осложнений была статистически меньше, чем в группе варфарина (ОР=0,208; 95% ДИ 0,048-0,89, p=0,034 (ривароксабан vs варфарин)) и (ОР=0,22; 95% ДИ 0,052-0,94, p=0,04 (дабигатран vs варфарин)).
9. Среди пациентов с высоким риском развития геморрагических осложнений была выявлена тенденция к снижению частоты развития больших кровотечений у пациентов, получавших ривароксабан и дабигатран по сравнению со стандартной терапией ОР 0,14; 95% ДИ 0,008-2,55; p=0,19 и 0,13; 95% ДИ 0,071-2,27; p=0,16. Все эпизоды геморрагических осложнений (больших и клинически значимых небольших) характеризовались тенденцией к более частому развитию у пациентов, получавших варфарин: ОР=0,33; 95% ДИ 0,08-1,39; p=0,13 (ривароксабан vs варфарин), ОР=0,3; 95% ДИ 0,07-1,24; p=0,096 (дабигатран vs варфарин).

10. У пациентов с низким риском развития кровотечений эпизоды больших кровотечений зарегистрированы не были (ОР 0,89; 95% ДИ 0,02-42,26; $p=0,95$). Частота встречаемости небольших клинически значимых кровотечений характеризовалась тенденцией к увеличению их у пациентов, принимающих варфарин: ОР= 0,13; 95% ДИ 0,007-2,27; $p=0,16$ (ривароксабан vs варфарин), ОР=0,16; 95%ДИ 0,092-2,89; $p=0,21$ (дабигатран vs варфарин).

11. Прямые медицинские затраты при назначении ривароксабана или дабигатрана для лечения ТГВ в условиях стационара требуют меньших расходов, чем стандартная терапия. Рассчитанная экономия на одного больного составляет от 1784,4 рублей (в случае назначения дабигатрана) до 2981,1 рублей (в случае назначения ривароксабана).

12. Результаты фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» выявили доминантную схему терапии ТГВ. Коэффициент «затраты/эффективность» значительно меньше при назначении ривароксабана (30,6 vs 61,04), чем при назначении стандартной терапии (эноксапарин/варфарин). В случае назначения дабигатрана также показаны меньшие затраты (50,6 vs 68,4) на единицу эффективности по сравнению со стандартной терапией.

13. Результаты фармакоэкономического анализа «влияние на бюджет» позволили оценить величину экономии для системы здравоохранения при увеличении доли назначения ривароксабана и дабигатрана по сравнению со стандартной терапией. Нарастивая долю назначений дабигатрана до 100%, экономия для системы здравоохранения достигнет экономии бюджета до 26,7%, а в случае 100% назначений ривароксабана, можно добиться экономии бюджета до 50,1%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать назначение новых пероральных антикоагулянтов (ривароксабан и дабигатран) для лечения тромбоза глубоких вен, поскольку данные лекарственные средства сопоставимы по эффективности, но превосходят по безопасности стандартную терапию (НМГ/варфарин).
2. Рекомендовать использование шкалы оценки риска развития кровотечений HAS-BLED в качестве предиктора геморрагических осложнений при принятии клинического решения о назначении антикоагулянтных лекарственных препаратов у пациентов с тромбозом глубоких вен.
3. Рекомендовать новые пероральные антикоагулянты (ривароксабан и дабигатран) в качестве альтернативы варфарину и НМГ, поскольку достижение эффекта от лечения ривароксабаном требует в два раза меньших затрат, а от лечения дабигатраном на 41% меньше затрат по сравнению со стандартной терапией в условиях здравоохранения.
4. Рекомендовать наращивание доли назначения ривароксабана, поскольку при 100% назначении, можно добиться экономии бюджета до 50,1%.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В настоящее время новые пероральные антикоагулянты заняли достойное место в клинической практике в качестве средств профилактики и лечения тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии. Благодаря стабильной фармакокинетике, быстрому началу и окончанию действия, отсутствию необходимости лабораторного контроля, а также благоприятному профилю эффективности и безопасности, убедительно продемонстрированному в масштабных клинических исследованиях III фазы, они представляют собой достойную альтернативу варфарину и низкомолекулярным гепаринам.

Несмотря на это, риск развития геморрагических осложнений на фоне приема НОАК остается актуальной проблемой.

Перспективным направлением в данной области являются дальнейшие исследования по выявлению факторов риска развития кровотечений для НОАК (ривароксабана, дабигатрана), созданию прогностических моделей с целью установления влияния каждого из факторов и появлению новых или модификации уже имеющихся шкал для оценки риска развития кровотечений у пациентов с ВТЭО, получающих антикоагулянтную терапию.

Помимо этого, для практических врачей, важнейшим этапом в формировании доказательной базы лекарственных препаратов является накопление и анализ результатов применения НОАК в условиях реальной клинической практики.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Петров В.И. Безопасность и эффективность дабигатрана этексилата в профилактике и лечении венозных тромбозомболических состояний [Текст] / В.И. Петров, **О.В. Шаталова**, А.С. Маслаков, В.С. Горбатенко // Тромбоз, гемостаз, реология. - 2014. - Т. 58. - N 2. - С. 16 - 21.
2. Петров В.И. Место новых пероральных антикоагулянтов в профилактике и лечении венозных тромбозомболий [Текст] / В.И. Петров, **О.В. Шаталова**, А.С. Маслаков, В.С. Горбатенко // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2014. - Т. 20. - N 3. - С. 89 - 93.
3. Петров В.И. Анализ фармакотерапии тромбоза глубоких вен нижних конечностей (фармакоэпидемиологическое исследование) [Текст] / В.И. Петров, **О.В. Шаталова**, А.С. Маслаков, В.С. Горбатенко // Флебология. - 2014. - Т. 8. - N 3. - С. 32 - 37.
4. Петров В.И. Мониторинг антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен [Текст] / В.И. Петров, **О.В. Шаталова**, А.С. Маслаков, А.В. Кушкинова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2014. - Т. 13. - N 4. - С. 54 - 59.
5. Петров В.И. Анализ потребления лекарственных средств при лечении тромбоза глубоких вен нижних конечностей [Текст] / В.И. Петров, А.С. Маслаков, **О.В. Шаталова**, О.Н. Смусева, В.С. Горбатенко // Вестник ВолгГМУ. - 2013. - Т. 48. - N 4. - С. 12 - 15.
6. **Шаталова О.В.** Мониторинг безопасности антитромботической терапии методом спонтанных сообщений [Текст] / О.В. Шаталова, О.Н. Смусева, А.С. Маслаков // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2013. - Т. 9. - N 2. - С. 123 - 126.
7. Смусева О.Н. Эффективность мониторинга безопасности лекарственных средств в регионе [Текст] / О.Н. Смусева, В.С. Горбатенко, Ю.В. Соловкина, **О.В. Шаталова** // Саратовский медицинский журнал. - 2012. - Т. 8. - N 4. - С. 910 - 914.
8. Петров В.И. Эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов: мета-анализ [Текст] / В.И. Петров, **О.В. Шаталова**, В.С. Горбатенко, О.Н. Смусева, А.С. Маслаков // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2016. - Т. 12. - N 1. - С. 31 - 39.
9. Петров В.И. Эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов: не прямые сравнения [Текст] / В.И. Петров, **О.В. Шаталова**, В.С. Горбатенко, Д.В. Фролов, Э.А. Пономарев, А.С. Маслаков // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология - 2016. - Т. 9. - N 3. - С. 3 - 7.
10. **Шаталова О.В.** Применение прогностической шкалы HAS-BLED для оценки риска развития геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен [Текст] / О.В. Шаталова, А.С. Маслаков // Вестник ВолгГМУ. - 2016. - Т. 60. - N 4. - С. 99 - 102.
11. Авксентьева М.В. Антикоагулянтная терапия венозных тромбозомболий в условиях стационара [Текст] / М.В. Авксентьева, **О.В. Шаталова** // Медицинский совет. - 2014. - N 8. - С. 18 - 23.
12. Петров В.И. Фармакоэкономический анализ стандартной фармакотерапии тромбоза глубоких вен [Текст] / В.И. Петров, **О.В. Шаталова**, О.Н. Смусева, В.С. Горбатенко // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. - 2015. - N 7. - С. 128 - 133.
13. **Шаталова О.В.** Клинико-экономический анализ применения апиксабана для лечения венозных тромбозомболических осложнений [Текст] / О.В. Шаталова, // Медицинские технологии. Оценка и выбор. - 2016. - Т. 11. - N 4. - С. 87 - 93.

14. **Шаталова О.В.** Клинико-экономический анализ применения ривароксабана после острого инфаркта миокарда [Текст] / О.В. Шаталова, С.В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. - 2015. - Т. 24. - N 1. - С. 83 - 87.
15. Петров В.И. Анализ антитромботической терапии у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий (фармакоэпидемиологическое исследование) [Текст] / В.И. Петров, **О.В. Шаталова**, А.С. Маслаков // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2014. - Т. 10. - № 2. - С. 174 - 178.
16. **Шаталова О.В.** Эффективность и безопасность ривароксабана при тромбозе глубоких вен: проспективное наблюдательное исследование XALIA [Текст] / О.В. Шаталова, О.Н. Смусева, А.С. Маслаков, А.А. Шаталов // Вестник ВолгГМУ. - 2016. - Т. 60. - N 4. - С. 132 - 136.
17. **Шаталова О.В.** Фармакоэкономический анализ применения новых пероральных антикоагулянтов при венозных тромбозомболических осложнениях [Текст] / О.В. Шаталова, В.С. Горбатенко, А.С. Герасименко // Вестник ВолгГМУ. - 2016. - Т. 60. - N 4. - С. 32 - 36.
18. **Шаталова О.В.** Антимикробная терапия трофических язв [Текст] / О.В. Шаталова, О.Н. Смусева, А.С. Маслаков, А.А. Шаталов // Проблемы медицинской микологии. - 2014. - Т. 16. - N 2. - С. 150.
19. **Шаталова О.В.** Анти тромботическая терапия при тромбозе подкожных вен нижних конечностей [Текст] / О.В. Шаталова, А.С. Маслаков, В.С. Горбатенко, А.А. Шаталов // Флебология. - 2014. - N 2-2. - С. 103.
20. **Шаталова О.В.** Экономическая эффективность применения новых пероральных антикоагулянтов при венозном тромбозе [Текст] / О.В. Шаталова, О.Н. Смусева, В.С. Горбатенко, А.С. Маслаков // Вестник ВолгГМУ. - 2014. - Т. 54. - N 52. - С. 70 - 74.
21. Смусева О.Н. Регистрация нежелательных лекарственных реакций в первичной медицинской документации [Текст] / О.Н. Смусева, **О.В. Шаталова**, Ю.В. Соловкина, Н.А. Воронкова // Вестник ВолгГМУ. - 2011. - N 4. - С. 37 - 39.
22. **Shatalova, O.** Meta-analysis of the effectiveness and safety of new oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism [Text] / O. Shatalova, V. Gorbatenko, O. Smuseva, A. Maslakov, A. Shatalov // Thrombosis Research. - 2016 May. - V. 141. - Suppl. 1. - P. s23.

Другие публикации по теме диссертации

23. **Шаталова О.В.** Место апиксабана в лечении венозных тромбозомболических осложнений [Текст] / О.В. Шаталова // сборник тезисов Всероссийской научно-практической Конференции с международным участием «1-й Всероссийский Форум АнтиКоагулянтной Терапии» ФАКТ – 2016, Москва – М. – С. 34.
24. **Шаталова О.В.** Фармакоэпидемиологический анализ объема розничных продаж пероральных антикоагулянтов на региональном уровне [Текст] / О.В. Шаталова, О.Н. Смусева, А.А.Шаталов // сборник тезисов Всероссийской научно-практической Конференции с международным участием «2-й Всероссийский Форум АнтиКоагулянтной Терапии» ФАКТ – 2017, Москва – М. – С. 50-51.
25. **Шаталова О.В.** Оценка риска развития геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей с помощью прогностической шкалы HAS-BLED [Текст] / О.В. Шаталова, А.С. Маслаков, О.Н. Смусева, А.А.Шаталов // сборник тезисов Всероссийской научно-практической Конференции с международным участием «2-й Всероссийский Форум АнтиКоагулянтной Терапии» ФАКТ – 2017, Москва – М. – С. 25.
26. **Шаталова О.В.** Динамика показателей гемостаза у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей [Текст] / О.В. Шаталова, А.С. Маслаков, В.С.Горбатенко, А.А.Шаталов // Медицинский Вестник Юга России. М., – 2016 - №3. – С. 166-167.
27. **Шаталова О.В.** Оценка приверженности терапии новыми оральными антикоагулянтами (ривароксабаном, дабигатраном) по сравнению с традиционной терапией у больных с тромбозом глубоких вен [Текст] / О.Н. Смусева, А.С. Маслаков, В.С. Горбатенко// сборник тезисов XII Всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия 2017 как междисциплинарная проблема». М., - 2017. - С. 90 – 91.
28. **Шаталова О.В.** Клинико-экономический анализ консервативного лечения окклюзионного венозного тромбоза [Текст] / О.Н. Смусева, А.А. Шаталов// Материалы Международного Конгресса «Славянский венозный форум». М., - 2015. - С. 161 – 162.
29. Горбатенко, В.С. Мониторинг розничных продаж пероральных антикоагулянтных препаратов в г. Волгограде [Текст] / В.С. Горбатенко, **О.В. Шаталова**, А.С. Маслаков // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2016. - № 1. - 205.
30. Смусева О.Н. Эффективность метода спонтанных сообщений о нежелательных побочных реакциях в Волгограде [Текст] / О.Н. Смусева, Д.А. Камышова, **О.В. Шаталова** // Фармация и фармакология. – М., 2014. - № 6. - С. 102 – 104.
31. Маслаков, А.С. Выбор анти тромботической терапии при фибрилляции предсердий в зависимости от риска развития тромбозомболических осложнений [Текст] / А.С. Маслаков, **О.В. Шаталова** // Достижения современной

- кардиологии: сб. материалов Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции (54 ежегодной сессии Российского кардиологического научно-производственного комплекса). - М., 2014. - С. 19.
32. Маслаков, А.С. Контроль терапии варфарином у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей [Текст] / А.С. Маслаков, **О.В. Шаталова**, А.А. Шаталов, В.С. Горбатенко // III Евразийский конгресс кардиологов: сб. материалов конгресса. - М., 2014. - С. 47 - 48.
33. Маслаков, А.С. Мониторинг неблагоприятных побочных реакций терапии антикоагулянтами непрямого действия [Текст] / А.С. Маслаков, **О.В. Шаталова**, О.Н. Смусева // сборник тезисов юбилейной Всероссийской научно-практической конференции (к 70 – летию Российского кардиологического научно-производственного комплекса, 55 ежегодная сессия). - М., 2015. - С. 65 - 66.
34. Маслаков, А.С. Частотный анализ лекарственной терапии при тромбозе подкожных вен нижних конечностей [Текст] / А.С. Маслаков, **О.В. Шаталова**, О.Н. Смусева, А.А. Шаталов // Сучасні аспекти медицини і фармації - 2014: сб. материалов 74 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена Дню науки. - Запоріжжя, 2014. - С. 110.
35. **Шаталова О.В.** Анализ потребления лекарственных средств при тромбозе глубоких вен нижних конечностей [Текст] / О.В. Шаталова, В.С. Горбатенко, А.С. Маслаков, А.А. Шаталов // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2014. - Т. 2. - N 1. - С. 72.
36. **Шаталова О.В.** Анализ частоты и структуры назначения лекарственных средств у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей [Текст] / О.В. Шаталова, В.С. Горбатенко, А.С. Маслаков, А.А. Шаталов // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2014. - Т. 2. - N 1. - С. 71.
37. **Шаталова О.В.** Безопасность антитромботической терапии [Текст] / О.В. Шаталова, О.Н. Смусева, А.С. Маслаков // Сборник трудов научно-практической конференции профессорско-преподавательского коллектива, посвященной 80-летию Волгоградского государственного медицинского университета. - 2015. - С. 47 - 51.
38. **Шаталова О.В.** Возможности ультразвукового дуплексного ангиосканирования в диагностике тромбоза глубоких вен нижних конечностей [Текст] / О.В. Шаталова, А.С. Маслаков, А.А. Шаталов // Материалы VI Всероссийской конференции "Функциональная диагностика - 2014". - М.: Реал Тайм, 2014. - С. 229-230.
39. **Шаталова О.В.** Контроль гепаринотерапии у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей [Текст] / О.В. Шаталова, А.С. Маслаков // Экспериментальная и клиническая фармакология: научные чтения: Сб. тезисов Всероссийской научной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения профессора А.А. Никулина / Под ред. Е.Н. Якушевой. - Рязань: РИОРязГМУ, 2013. - С. 217 - 220.
40. **Шаталова О.В.** Оценка безопасности антикоагулянтной терапии [Текст] / О.В. Шаталова, О.Н. Смусева, А.С. Маслаков, А.А. Шаталов // Материалы Российско-украинского венозного форума "От Днепра до Дона". - Ростов-на-Дону, 2013. - С. 115.
41. **Шаталова О.В.** Распространенность факторов риска тромбоза глубоких вен нижних конечностей среди пациентов г. Волгограда [Текст] / О.В. Шаталова, А.С. Маслаков, О.Н. Смусева, А.А. Шаталов, В.С. Горбатенко // XXI Российский национальный конгресс "Человек и лекарство": сб. материалов конгресса (тезисы докладов). - М., 2014. - С. 120.
42. **Шаталова О.В.** Тромбоз легочной артерии: диагностика и лечение [Текст] / О.В. Шаталова, О.Н. Смусева, А.С. Маслаков, В.С. Горбатенко // Лекарственный вестник. – 2015. - Т. 60. - N 4. - С. 42 - 51.
43. **Шаталова О.В.** Методика проведения ABC/VEN –анализа. [Текст] / О.В. Шаталова, О.Н. Барканова, М.Ю. Фролов // Лекарственный вестник. – 2012. - Т. 46. - N 6. - С. 3 - 6.
44. Смусева О.Н. Методология АТC/DDD для оценки потребления лекарственных средств при стабильной стенокардии [Текст] / О.Н.Смусева, **О.В. Шаталова**, Ю.В Соловкина и др. // XIX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: сборник материалов конгресса (тезисы докладов). - М., 2012. - С. 207.
45. Смусева О.Н. Оценка частоты регистрации нежелательных лекарственных реакций [Текст] / О.Н.Смусева, **О.В. Шаталова**, Ю.В Соловкина и др. // XIX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: сборник материалов конгресса (тезисы докладов). - М., 2012. - С. 573.
46. Смусева О.Н. Метод спонтанных сообщений в мониторинге неблагоприятных побочных реакций в Волгоградской области [Текст] / О.Н.Смусева, **О.В. Шаталова**, Ю.В Соловкина и др. // XVIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: сборник материалов конгресса (тезисы докладов). - М., 2011. - С. 542.
47. Смусева О.Н. Мониторинг нежелательных лекарственных реакций в Волгоградской области [Текст] / О.Н.Смусева, О.Н. Барканова, **О.В. Шаталова**, // Материалы 2-го Всероссийского научно-практического семинара для молодых ученых «Методологические аспекты экспериментальной и клинической фармакологии». - М., 2010. - С. 115.
48. **Шаталова О.В.** Клиническая фармакология лекарственных средств, влияющих на систему гемостаза / О.В. Шаталова // Учебно-методическое пособие.- Волгоград 2007.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВК - антагонисты витамина К
 АлАТ - аланинаминотрансфераза
 АсАТ – аспартатаминотрансфераза
 АКПД – антикоагулянты прямого действия
 АТХ классификация - анатомо-терапевтическо-химическая классификация
 АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время
 ВВП – внутренний валовый продукт
 ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения
 ВСК - время свертывания крови
 ВТЭО - венозные тромбоэмболические осложнения
 ДИ - доверительный интервал
 ЖНВЛП – жизненно необходимые важнейшие лекарственные препараты
 ИБ - история болезни
 ИМТ – индекс массы тела
 ИРК - индивидуальная регистрационная карта
 КК - клиренс креатинина
 ЛС - лекарственное средство
 ЛП - лекарственный препарат
 МКБ-10 - Международная классификация болезней десятого пересмотра
 МНН - международное непатентованное наименование
 МНО - международное нормализованное отношение
 НОАК - новые пероральные антикоагулянты
 НЛР - нежелательная лекарственная реакция
 НМГ - низкомолекулярный гепарин
 НФГ - низкофракционированный гепарин
 ОМТ – оценка медицинских технологий
 ОР - относительный риск
 ОШ - отношение шансов
 ПВ - протромбиновое время
 ПТБ - посттромботическая болезнь
 ПТФС – посттромбофлебитический синдром
 ПТИ - протромбиновый индекс
 РКИ - рандомизированные клинические исследования
 РНЭК - региональный независимый этический комитет
 СКФ - скорость клубочковой фильтрации
 ТГВ - тромбоз глубоких вен
 ТН - торговое наименование
 ТФОМС - Территориальный фонд обязательного медицинского страхования
 ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии
 УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование
 ФК – функциональный класс
 ХПЭЛГ - хроническая постэмболическая легочная гипертензия
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 АССР - American College of CHEST Physicians
 АТC - Anatomic Therapeutic Chemical Classification System
 AMPLIFY - Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy
 ATRIA - Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation
 AUC - Area Under Curve
 BIA - Budget impact analysis
 DDD - Defined Daily Dose
 NDDD - Number of Defined Daily Dose

EINSTEIN-DVT - Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic Deep Vein Thrombosis

EINSTEIN-EXT - Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study

EINSTEIN-PE - Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism

ENDORSE - **E**pidemiologic **I**nternational **D**ay for the Evaluation of Patients at **R**isk for Venous Thromboembolism in the Acute Hospital Care **S**etting

GARFIELD-VTE - **G**lobal **A**nticoagulant **R**egistry in the **F**IELD

HAS-BLED - акроним от Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly

HEMORR2HAGES - акроним от Hepatic or Renal Disease, Ethanol (Alcohol) Abuse, Malignancy History, Older (Age > 75), Reduced Platelet Count or Function, Rebleeding Risk, Hypertension (Uncontrolled), Anemia, Genetic Factors, Excessive Fall Risk, Stroke History

Hokusai-VTE - Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism

ISCOAT - Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy

ISTH - International Society on Thrombosis and Haemostasis

CEA - Cost-effectiveness analysis

Me - median

RE-COVER - Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism

RE-COVER II - Dabigatran Etexilate versus Warfarin for 6 m Treatment for Acute Symptomatic Venous Thromboembolism

Шаталова
Ольга Викторовна

**Сравнительная клинико-экономическая оценка эффективности и безопасности
пероральных антикоагулянтов в комплексном лечении
тромбоза глубоких вен**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Подписано в печать __. __. 2017.
Формат 60x84/16. Печать офсетная Усл.-печ. л. __.
Усл. изд. л. __ Тираж 100 экз. Заказ __

Волгоградский государственный медицинский университет
400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

Издательство ВолгГМУ
400006, Волгоград, ул. Дзержинского, 45.

Волгоград – 2017