

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

**ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Горбатенко Владислав Сергеевич

**ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ
НОВЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ
ПРИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ**

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Заслуженный деятель науки РФ,
академик РАН, д.м.н., профессор
Петров Владимир Иванович

ВОЛГОГРАД – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
Введение	6
Глава 1. Обзор литературы	13
1.1 Эпидемиология венозных тромбоэмболических осложнений	13
1.2 Фармакотерапия венозных тромбоэмболических осложнений	15
1.2.1. Основные принципы антикоагулянтной терапии венозных тромбоэмболических осложнений.....	15
1.2.2. Нефракционированный и низкомолекулярные гепарины в лечении венозных тромбоэмболических осложнений	16
1.2.3. Фондапаринукс в лечении венозных тромбоэмболических осложнений	18
1.2.4. Антагонисты витамина К в лечении венозных тромбоэмболических осложнений.....	19
1.2.5. Новые пероральные антикоагулянты в лечении венозных тромбоэмболических осложнений.....	23
1.2.6. Длительность антикоагулянтной терапии венозных тромбоэмболических осложнений.....	30
1.3 Фармакоэкономический анализ в оптимизации фармакотерапии.....	31
1.3.1. Методология фармакоэкономических исследований.....	31
1.3.2. Оценка медицинских технологий в системе обеспечения лекарственных средств.....	36
1.3.3. Фармакоэкономические аспекты антикоагулянтной терапии венозных тромбоэмболических осложнений	39
Глава 2. Материалы и методы.....	44
2.1 Дизайн исследования	44
2.1.1 Условия проведения исследования	44

2.2	Этапы исследования.....	44
2.2.1	Фармакоэпидемиологическое исследование.....	45
2.2.2	Мета-анализ эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов	48
2.2.3	Фармакоэкономическое исследование	53
Глава 3. Результаты фармакоэпидемиологического исследования		62
Глава 4. Результаты мета-анализа эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов		67
Глава 5. Результаты фармакоэкономического анализа.....		81
Глава 6. Обсуждение результатов исследования		100
Выводы		110
Практические рекомендации.....		112
Список литературы.....		113

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВК – антагонисты витамина К

АКПД – антикоагулянты прямого действия

АТХ – анатомо-терапевтическая классификация

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

ДИ – доверительный интервал

ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

КСГ - клинико-статистическая группа

КЭА – клинико-экономический анализ

ИРК – индивидуальная регистрационная карта

ЛС – лекарственное средство

МНН – международное непатентованное наименование

МНО – международное нормализованное отношение

НМГ – низкомолекулярный гепарин

НОАК – новые пероральные антикоагулянты

НПР – неблагоприятные побочные реакции

НФГ – нефракционированный гепарин

ОМС – обязательное медицинское страхование

ОР – относительный риск

ПТФС – постфлебитический синдром

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТН – торговое наименование

ТФОМС – Территориальный фонд обязательного медицинского страхования

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ХТЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

AMPLIFY - Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy

ATC – Anatomic Therapeutic Chemical Classification System

CMA - cost-minimization analysis

CEA - cost-effectiveness analysis

EMA - European Medicines Agency

DDD – Defined Daily Dose

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

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

FDA - Food and Drug Administration

GCP – Good Clinical Practice

NDDD – Number of Defined Daily Dose

NMB - Net monetary benefit

PDD – prescribed daily dose

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

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

WHO - World Health Organization

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Венозные тромбозэмболические осложнения (ВТЭО), объединяющие понятия тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбозэмболии легочных артерий (ТЭЛА), на протяжении многих десятилетий остаются одними из актуальных клинических проблем, затрагивающих профессиональную сферу врачей всех без исключения специальностей (Heit J.A., 2015; Goldhaber SZ. , 2010). Ежегодно регистрируется ВТЭО с частотой от 105 до 143 случаев на 100000 населения (Bělohávek J, et al., 2013) с возрастом частота случаев ВТЭО экспоненциально возрастает.

Общее бремя на бюджет здравоохранения велико: с течением времени общие затраты неуклонно возрастают. В США затраты на лечение ВТЭО составляют до 1,5 млрд долларов в год, в Великобритании около 640 млн. фунтов стерлингов в год (Grose JB., 2008; Merli G, et al., 2008). В Российской Федерации (РФ) подобные исследования не проводились.

Несмотря на то, что антикоагулянтная терапия является основой лечения больных ТГВ, цель которого предотвращение повторных тромбозов, тромбозэмболий, смертельных исходов, а также осложнений - посттромботического синдрома (ПТФС) и хронической тромбозэмболической лёгочной гипертензии (ХТЭЛГ), частота применения оптимальных режимов антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике по-прежнему остается низкой (Петров В.И. и соав., 2014).

В соответствии с современными рекомендациями по лечению и профилактики ВТЭО фармакотерапия осуществляется в несколько этапов: назначение инъекционных форм нефракционированного или низкомолекулярного гепарина на протяжении 8-10 дней, с переводом пациента на антагонисты витамина К (АВК) при регулярном лабораторном мониторинге международного нормализованного отношения (МНО) с последующей отменой гепаринов.

Продолжается лечение до 3-6 месяцев (в зависимости от клинической ситуации) только пероральными антикоагулянтами (Кириенко А.И., 2015).

До недавнего времени основным пероральным антикоагулянтом был варфарин. Однако его применение было сопряжено со значительными практическими сложностями, связанными с необходимостью лабораторного мониторинга, подбором дозы, вариабельностью ответа и фармакокинетическими особенностями (Сычев Д.А. и соав., 2010).

На сегодняшний день одобрены к применению управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Food and Drug Administration (FDA) и зарегистрированы на территории РФ новые пероральные антикоагулянты (НОАК): ривароксабан (Ксарелто), дабигатран (Прадакса) и апиксабан (Эликвис) (Государственный реестр лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru/>). Это, в свою очередь, расширило возможности фармакотерапии ВТЭО. В этой связи выбор медицинских технологий для лечения ВТЭО в современном здравоохранении необходимо рассматривать по результатам оценки клинической эффективности и экономической, что может быть обеспечено проведением полноценного фармакоэкономического анализа, применение результатов которого в практической медицине способствует не только оптимальному выбору эффективной терапии, но и адекватному финансированию. Однако, в Российской Федерации в настоящее время пока отсутствуют полноценные данные фармакоэкономических исследований, посвященные проблеме применения НОАК в лечении ВТЭО. Это обстоятельство обусловило выбор темы, формулировку основной цели и задач исследования для ее достижения.

Степень разработанности проблемы

Степень научной разработанности проблемы эффективного и безопасного лечения венозных тромбоэмболических осложнений остается достаточно невысокой. Относительно недавно на лекарственном рынке Российской Федерации появилась новая группа препаратов – новые пероральные антикоагулянты, которые представляют собой терапевтическую альтернативу

терапии варфарином. После того, как были опубликованы данные крупных клинических исследований (AMPLIFY, RE-COVER , RE-COVER II, EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE) появилась возможность изучать эффективность и безопасность новой группы препаратов в сравнении со стандартной терапией, кроме этого исследователей интересует сравнительная эффективность самих НОАК.

Впервые в РФ нами изучены эффективность и безопасность НОАК в сравнении со стандартной терапией. При проведении мета-анализа нами использована методология, разработанные на основе Кокрановского руководства по систематическим обзорам медицинских вмешательств (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions., 2015). Для непосредственного проведения мета-анализа использовалось программное обеспечение RevMan Review Manager (Cochrane Collaboration). Используя методологию не прямых сравнений (Bucher H. С., 1997) проведена непосредственная оценка эффективности и безопасности НОАК между собой. Экономические аспекты применения НОАК в терапии ВТЭО исследуются во всем мире, тем не менее в Российской Федерации практически отсутствуют фармакоэкономические изыскания в этой области.

Данное диссертационное исследование является оригинальным и позволяет оценить экономическую целесообразность применения НОАК при лечении ВТЭО и выработать стратегию эффективного использования ограниченных финансовых ресурсов.

Цель исследования - оптимизация фармакотерапии венозных тромбоэмболических осложнений на основе всесторонней оценки результатов фармакоэкономических исследований.

Задачи исследования:

1. Оценить объем назначения и объем потребления лекарственных средств при лечении ВТЭО в условиях реальной клинической практики;
2. Провести мета-анализ эффективности ривароксабана, дабигатрана, апиксабана при ВТЭО;

3. Выполнить мета-анализ безопасности новых пероральных антикоагулянтов при ВТЭО;
4. Оценить сравнительную эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов при лечении ВТЭО на основании данных крупных РКИ методом не прямых сравнений;
5. Сравнить эффективность и безопасность традиционной схемы фармакотерапии и терапии новыми пероральными антикоагулянтами с позиции комплексного фармакоэкономического анализа.

Научная новизна

Впервые выполнен фармакоэпидемиологический анализ структуры назначений лекарственных средств и объема их потребления при ВТЭО в стационарах города Волгограда.

Впервые в Российской Федерации выполнен мета-анализ и не прямые сравнения эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов при ВТЭО.

Впервые в отечественной практике выполнена комплексная фармакоэкономическая оценка применения новых пероральных антикоагулянтов при ВТЭО, позволившая научно обосновать методические подходы к выбору наиболее эффективных, безопасных и экономически оправданных схем лечения ВТЭО.

Впервые, в соответствии с разработанной программой исследования, выполнен фармакоэкономический анализ «затраты - эффективность» и анализ влияния на бюджет, которые выявили наиболее предпочтительные схемы лечения данной нозологии. Достоверность полученных результатов была определена в ходе фармакоэкономического анализа «чувствительности».

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты диссертационного исследования послужили обоснованием внедрения в практику работы клинических фармакологов, сосудистых хирургов,

организаторов здравоохранения алгоритма назначения новых пероральных антикоагулянтов при ВТЭО.

Полученные данные имеют существенную научную ценность, поскольку фармакоэкономическая оценка применения новых пероральных антикоагулянтов при ВТЭО, позволила научно обосновать методические подходы к выбору наиболее эффективных, безопасных и экономически оправданных схем лечения ВТЭО.

Результаты работы включены в программы дополнительного профессионального образования на кафедре клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета.

Методология и методы исследования

Методологической основой проведения исследования послужили труды зарубежных и отечественных ученых в области проведения фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических исследований, клинической фармакологии, доказательной медицины, медицинской статистики.

При проведении исследования были применены философские и общенаучные методы научного познания (методы выкопировки, типологизации, синтеза, абстрагирования, систематизации, структурно-функционального моделирования, логического, маркетингового (структурного и ценового)), а также специальные медицинские (фармакоэпидемиологический анализ, мета-анализ, не прямое сравнение, фармакоэкономический анализ).

Положения, выносимые на защиту

1. Мета-анализ крупных рандомизированных контролируемых исследований по изучению новых пероральных антикоагулянтов показал, что эффективность новых пероральных антикоагулянтов по сравнению с

традиционной терапией ВТЭО сопоставима, при этом являясь более безопасной в отношении развития геморрагических осложнений.

2. Фармакоэкономическая оценка применения новых пероральных антикоагулянтов при ВТЭО позволила научно обосновать методические подходы к выбору наиболее эффективных, безопасных и экономически оправданных схем лечения ВТЭО.

Степень достоверности и апробация результатов

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.

По результатам исследования опубликовано 17 работ, из них 9 в изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией для опубликования основных материалов диссертационных исследований. Материалы диссертации были представлены в виде докладов и обсуждены на III Евразийском конгрессе кардиологов (Москва, 2014); Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2011-2014); Научно-практической конференции «Современные возможности лечения и профилактики ТГВ и ТЭЛА» (Волгоград, 2014); Российско-Украинском венозном форуме «от Днепра до Дона» (Ростов-на-Дону, 2013); Всероссийском совещании «Актуальные вопросы клинической фармакологии и лекарственного обеспечения» (Смоленск, 2013; Саратов, 2014); VI Всероссийской конференции «Функциональная диагностика» (Москва, 2014); VIII, IX национальном конгрессе с международным участием «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации» (Ростов-на-Дону, 2014; Уфа, 2015), X юбилейной научно – практической конференции Ассоциации флебологов России (Нижний Новгород, 2014); 70-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, 2012; 2014; 2015; 2016).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология венозных тромбоэмболических осложнений

В Российской Федерации (РФ), несмотря на тенденцию к снижению заболеваемости за последние десять лет, отмечается высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), особенно лиц трудоспособного возраста. Сердечно-сосудистые заболевания также остаются одной из ведущих причин летальности во всем мире (WHO, 2014).

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) являются третьими по летальности среди острых кардиоваскулярных заболеваний, после инфаркта миокарда и ишемического инсульта (Goldhaber SZ., 2012), ежегодно являясь причиной смерти приблизительно 300 000 и 400 000 жителей США и стран Евросоюза соответственно (Beckman MG. et al., 2010; Spencer F. et al., 2006; Cohen AT. et al., 2007; Naess IA, et al., 2007 Klok FA, et al., 2010; Fanikos J, et al., 2009; Raskob GE., et al., 2010).

Венозные тромбоэмболические осложнения, включающие тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз поверхностных вен и тромбоэмболию легочных артерий (ТЭЛА), являются одной из важнейших проблем здравоохранения и медицины в целом вследствие высокой распространенности и весомого вклада в заболеваемость и смертность населения (Кириенко А.И., 2015).

По данным зарубежных авторов распространённость ВТЭО составляет 100-200 случаев на 100 000 человек в общей популяции (Liu X, et al., 2013; Zakai NA. et al., 2011; Tagalakakis V., et al., 2013).

С возрастом частота ВТЭО экспоненциально возрастает, для лиц от 18 до 49 лет частота возникновения составляет до 60 случаев на 100 000 населения, и возрастает до 500-700 случаев на 100 000 в возрастной группе старше 80 лет (Naess IA. et al., 2009; Yusuf HR., et al., 2012; Engbers MJ, 2010; White RH., 2003; Кириенко А.И., 2015).

Коллектив авторов под руководством Cohen A. в 2004 году построил эпидемиологическую модель для определения уровня заболеваемости ВТЭО в шести странах Европы с общей численностью населения 315 млн (Франции, Германии, Великобритании, Испании, Италии и Швеции). Это одно из самых масштабных эпидемиологических исследований по изучению заболеваемости и смертности ВТЭО. Согласно полученным данным, количество случаев ТГВ составило 465 715, ТЭЛА – 295 982 случая. В тоже время летальность, связанная с ВТЭО достигала 370 012 случаев. ТЭЛА не диагностирована при жизни в 59% случаев. Своевременная постановка диагноза ТЭЛА составила 7% (Cohen AT. et al., 2007).

Учитывая устойчивый рост заболеваемости, спрогнозировано, что количество случаев ВТЭО в США удвоится на протяжении ближайших 40 лет. Если в 2006 году число обратившихся за медицинской помощью с этим диагнозом было 950 000, к 2050 году их число, согласно прогнозам, увеличится до 1 820 000 (Deitelzweig SB. et al., 2011).

В то же время в РФ эпидемиологических исследований, которые в полной мере отражали бы заболеваемость и смертность населения от ВТЭО, на сегодняшний день нет.

Пациенты, перенесшие клинически значимый ТГВ, имеют высокий риск рецидива ВТЭО (включая фатальную и нефатальную ТЭЛА), который сохраняется на протяжении длительного времени. Частота возникновения рецидивирующих ВТЭО увеличивается с 17,5% в течение первых двух лет после перенесенного ТГВ, до 24,6% через пять и до 30,3% через восемь лет (Cohen A., 2012). Исследования по изучению отдаленных результатов лечения больных с ТГВ показали, что у 46% пациентов с сочетанным тромбозом дистальных и проксимальных глубоких вен и у 90-98%, перенесших илиофemorальный тромбоз, спустя 5-15 лет диагностируется посттромбофлебитическая болезнь и хроническая венозная недостаточностью с образованием трофических язв (Kahn S.R., 2011; Vandy F.C., 2010).

Поэтому одной из важнейших задач для системы здравоохранения является профилактика рецидива ВТЭО (ISTH, 2014), а это возможно лишь при условии адекватной антикоагулянтной терапии.

Таким образом, являясь потенциально предотвратимым осложнением, ВТЭО входит в число наиболее значимых причин смертности населения развитых стран. Все вышеизложенные эпидемиологические данные свидетельствуют о большой частоте ВТЭО во всем мире.

1.2. Фармакотерапия венозных тромбоэмболических осложнений

1.2.1. Основные принципы антикоагулянтной терапии

Фармакотерапия ВТЭО зависит от характера венозного тромбоза, локализации, факторов риска его развития и тяжести сопутствующей патологии.

В свою очередь, хирургическая тактика предпочтительна при тромбозе подкожных вен на фоне варикозной болезни вен нижних конечностей, при флотирующем тромбозе глубоких вен. ТЭЛА с высоким риском смерти, при условии невозможности применения системной тромболитической терапии или её неэффективности также является показанием к хирургическому лечению (Кириенко А.И., 2015; АССР (Chest), 2012; ESC, 2014).

Антикоагулянтная терапия ВТЭО является основополагающей, патогенетически обоснованной и показана всем больным до верификации диагноза при подозрении на него в случае отсутствия противопоказаний. Фармакотерапия осуществляется в несколько этапов: назначение инъекционных форм нефракционированного или низкомолекулярного гепарина на протяжении 8-10 дней или фондапаринукса. Одновременно с парентеральными антикоагулянтами назначаются антагонисты витамина К (АВК) в дозе, необходимой для поддержания МНО в терапевтическом диапазоне 2,0-3,0. Продолжается лечение до 3-6 месяцев (в зависимости от клинической ситуации)

только пероральными антикоагулянтами (ACCP (CHEST), 2012; ESC, 2014; Кириенко А.И., 2015).

Несмотря на то, что антикоагулянтная терапия является основой лечения больных ТГВ, цель которого предотвращение повторных тромбозов, тромбоэмболий, смертельных исходов, а также осложнений - посттромботического синдрома (ПТФС) и хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензии (ХТЭЛГ), частота применения оптимальных режимов антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике по-прежнему остается низкой (Cohen A., 2012).

1.2.2. Нефракционированный и низкомолекулярные гепарины в лечении венозных тромбоэмболических осложнений

В настоящее время наибольший опыт накоплен при использовании препаратов гепарина. Механизм действия гепарина как антикоагулянта обусловлен его способностью взаимодействовать с антитромбином. Это взаимодействие вызывает изменение молекулы антитромбина, во много раз усиливающее ее способность нейтрализовать ряд факторов свертывания крови. Среди факторов свертывания крови, нейтрализации которых способствует гепарин, выделяют активированный X (Ха) и тромбин (IIa). Результатом применения гепарина является уменьшение количество молекул тромбина, что в свою очередь приводит к уменьшению образования фибрина, составляющего основу тромба (Савельева К.Р. и др., 2013; Garcia D.A. et al., Chest 2012).

При применении нефракционированного гепарина (НФГ) существуют определенные сложности, связанные с обеспечением адекватной гипокоагуляции. По данным E. Hylek et al. при длительности терапии НФГ не менее 3 дней только у 7% пациентов значения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) соответствовали терапевтическому диапазону в каждый из четырех последовательных дней лечения (Hylek E.M. et al., 2003).

Несмотря на то, что для НФГ характерна низкая биодоступность (от 10 до 40%), короткий период полувыведения ($T_{1/2}$ зависит от дозы и составляет 60-120 мин), высокая вероятность гепарин-индуцированной тромбоцитопении, необходимость тщательного лабораторного мониторинга и высокая вероятность геморрагических осложнений, в настоящее время, по-прежнему актуально применение НФГ для различной категории пациентов ВТЭО (Goldhaber SZ, 2011; Kearon C, et al., CHEST 2012; Whitlock RP, et al., CHEST 2012; Garcia D., et al., CHEST 2012).

Гепарины отличаются по своей молекулярной массе, которая определяется длиной мукополисахаридной цепи. Синтез низкомолекулярных гепаринов, которые имеют ряд преимуществ перед простым гепарином за счет более избирательного ингибирования Ха (фактора Стюарта- Прауэра), начался в 1976 году (Barrowcliffe, T. W., 1995).

Низкомолекулярный гепарин (НМГ) получают из нефракционированного гепарина (НФГ) путем дополнительной химической или ферментной деполимеризации. НМГ обладают рядом свойств: предсказуемой фармакокинетикой после подкожных инъекций, меньшим риском развития тромбоцитопении, отсутствием необходимости контроля лабораторных показателей и коррекции дозы (Савельева К.Р. и др., 2013).

Систематический обзор и мета-анализ, посвященный сравнению НФГ и НМГ показал, что НМГ реже вызывают повторные тромбоэмболические события 3,6% против 6,3% у обычного гепарина (ОР 0,57; 95% ДИ 0,44 – 0,75), сокращает частоту массивных кровотечений с 2,1% до 1% (ОР 0,50; 95% ДИ 0,29 – 0,85) (Erkens PMG., 2010).

Почти все существующие препараты НМГ протестированы у пациентов вне группы высокого риска по отношению к НФГ. Фиксированные дозы вводимых п/к без лабораторного мониторинга НМГ, по крайней мере, столь же безопасны и эффективны, как в/в введение НФГ с мониторингом АЧТВ (van den Belt A.G., et al., 2000).

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).

На основании полученных данных и, в том числе результатов этого мета-анализа, для лечения и профилактики ВТЭО во многих индустриально развитых странах все чаще отдают предпочтение НМГ. Преимущества НМГ перед НФГ связаны с их более предсказуемым гипокоагуляционным эффектом и, следовательно, большей продолжительностью времени нахождения в «терапевтическом окне», позволяющем использовать НМГ в фиксированных дозах без лабораторного мониторинга.

1.2.3. Фондапаринукс в лечении венозных тромбозмболических осложнений

В двух крупномасштабных клинических испытаниях MATISSE DVT и MATISSE PE исследована эффективность синтетического препарата фондапаринукса в первоначальной антикоагуляции при ТГВ и ТЭЛА (Büller H.R., et al., 2004; Buller H.R., et al., 2003). В первое исследование были включены 2205 больных с ТГВ, подтвержденным при билатеральном ультразвуковом исследовании. Существенных различий в эффективности и безопасности фондапаринукса и эноксапарина выявлено не было. MATISSE PE - многоцентровое (235 центров) рандомизированное открытое исследование, в котором сравнили эффективность и безопасность лечения фондапаринуксом и НФГ у 2213 больных с острой ТЭЛА, подтвержденной при сканировании легких. Результаты обоих исследований показали, что фондапаринукс не уступает НМГ при применении у больных с ТГВ и не уступает НФГ при применении у больных с ТЭЛА. Однако, однократное введение фондапаринукса в фиксированной дозе для лечения больных с симптомным ТГВ по крайней мере также эффективно и безопасно, как двукратное введение эноксапарина в дозе, рассчитанной по весу

тела больного и однократное подкожное введение фондапаринукса у больных с ТЭЛА оказалось по крайней мере также эффективно и равно безопасно, как хорошо подобранное по уровню АЧТВ лечение НФГ.

1.2.4. Антагонисты витамина К в лечении венозных тромбозмболических осложнений

Антагонисты витамина К неотъемлемая часть стандартной схемы лечения, данный класс препаратов был не заменим на протяжении более 50 лет, поскольку только эта группа имела пероральную форму приема. Варфарин получил наибольшее распространение и на данный момент входит абсолютно во все последние руководства по лечению и вторичной профилактике венозных тромбозмболических заболеваний (АССР (CHEST), 2012; ESC, 2014; Кириенко А.И., 2015).

В тоже время применение варфарина несет определенные сложности: узкий терапевтический диапазон, высокую индивидуальную вариабельность ответа на лечение, медленное развитие эффекта, необходимость лабораторного контроля и последующей коррекции дозы (Сычев Д.А., 2011; Бокарев И.Н., 2012). Варфарин подавляет активность фермента, преобразующего витамин К в его эпоксидную форму, с её помощью производится карбоксилирование как целого ряда факторов свертывания крови, так и антикоагулянтных протеинов С, S и Z. Быстрее происходит снижение активности антикоагулянтных белков, что повышает риск возникновения тромбоза, развитие полноценного эффекта варфарина связано с удалением из крови полноценно функционирующего протромбина, период полувыведения протромбина 48-72 часа, гипокоагуляция наступает не раньше, чем через 3-5 дней.

Значительные индивидуальные различия в антикоагулянтном ответе, чаще обусловлены целым набором причин, как внешних, так и внутренних. К внешним факторам можно отнести целый ряд межлекарственных взаимодействий, ЛС

взаимодействуют с АВК на всех этапах фармакокинетики, фармакодинамики. Пища, содержащая витамин К может влиять на безопасность и эффективность терапии, кроме того продукты питания могут оказывать воздействие на систему цитохрома CYP 450. Клюквенный сок и джем могут ингибировать CYP 2C9 и замедлять метаболизм S-энантиомера варфарина, а грейпфрутовый сок угнетает CYP 3A4 через который метаболизируется R-энантиомер (Haber SL., 2012; Norwood DA., 2014).

Соматические заболевания и возраст могут значительно влиять на фармакокинетику варфарина (Limdi NA., et al., 2010; Hylek EM., 2001). На поддерживающую дозу варфарина могут влиять также генетические факторы. Наиболее исследованы полиморфизмы фермента биотрансформации CYP2C9 и молекулы-мишени VKORC1. В случае носительства "медленных" аллельных вариантов CYP2C9*2 CYP2C9*3 скорость биотрансформации варфарина снижается и концентрация препарата в крови увеличивается. Возникает чрезмерная гипокоагуляция и повышается риск развития кровотечений (Сычев Д.А., 2011; Румянцев Н.А. и др., 2015). Некоторые этнические группы обладают детерминированной повышенной чувствительностью к ЛС-субстратам CYP2C9, в том числе варфарину (Батурин В.А. и соав., 2014).

Первую субъединицу фермента витамин К-эпоксидредуктазы (VKORC1) кодируют 10 полиморфизмов гена, они сгруппированы в две группы. Пациенты чувствительные к низким дозам препарата относятся к группе А, больные, к группе Б относятся больные, которым для достижения целевых значений МНО требуются большие дозы варфарина (Д.А. Сычев , 2007). В российской популяции пациентов частота выявленных аллелей гена CYP2C9, соответствующих фенотипу медленных метаболизаторов составляет от 20% до 35%, а распространённость генотипа А гена VKORC1 – 13%, (Бокарев И.Н., 2012; Сычев Д.А., 2011), что соответствует данным исследований распространённости мутаций в европейских популяциях (Botton M.R. et al., 2011).

Из-за непредсказуемости индивидуального ответа пациента на терапию АВК, их нельзя назначать без лабораторного мониторинга. Единственным

достоверным анализом напрямую коррелирующим с качеством гипокоагуляции, является Международное нормализованное отношение (МНО). Для лечащего врача чрезвычайно важно не только добиться достижения целевого МНО (2,0-3,0) при назначении дозы, но и поддержание его в целевом диапазоне на протяжении всего лечения. С учетом огромного количества факторов оказывающих влияние на АВК, целесообразность постоянного рутинного контроля МНО не вызывает сомнений (Keeling D. et al., 2011). Общепринято, в стадии подбора дозы варфарина МНО нужно контролировать каждые 3-5 дней, после достижения целевого диапазона – раз в 5-7 дней, после получения двух подряд анализов в целевом диапазоне, можно перейти на измерение один раз в две недели. В целом, измерять МНО необходимо не реже чем раз в месяц, а лучше – раз в две недели (Кириенко А.И., 2015).

Данные реальной клинической практики показывают, что в первые 3 месяца лабораторный контроль МНО производится 12,38 раз, в последующие месяцы контроль МНО проводится с частотой 1,35 в месяц (Björholt I., et al., 2007).

Соответственно, основным критерием качества лечения варфарином является время нахождения в терапевтическом диапазоне, оценка производится методом F.R. Rosendaal (Rosendaal F., et al., 1993). Согласно зарубежным данным, эффективной можно считать терапию, если доля времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне составляет 70% (ESC, 2012; Connolly S., et al., 2008). В мета-анализе Erkens P.M и соав., посвященном лечению ВТЭО с использованием АВК с включением в совокупности 26064 пациентов, время нахождения МНО в границах целевого диапазона в первый месяц после начала лечения составляло всего 54%, с первого по третий месяц 55,6%, а с 4 по 12 месяц увеличилась до 75% (Erkens P.M., et al., 2012).

В одном из последних исследований Fang M.C. и соав. оценивали корреляцию между риском развития ТЭЛА и временем нахождения МНО в целевом диапазоне. Риск развития ТЭЛА возрастал в 3,8 раз у пациентов с показателем в диапазоне 40-49%, и в 8 раз, когда он не превышал 40%, по

сравнению с больными, у которых время нахождения в целевом диапазоне МНО составляло не менее 70% (Fang M.C., et al., 2013).

По данным Суковатых Б.С. и соав. среднее время нахождения в целевом диапазоне у пациентов, принимавших варфарин для лечения ВТЭО составило 66% (Суковатых Б. С. и соав., 2014). В исследовании Хруслова и соав. проводилось наблюдение пациентов с ТГВ на протяжении 3 месяцев. Было отмечено, что средняя величина МНО достигла терапевтического коридора лишь ко 2 месяцу, а средняя доля времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне составила всего лишь 43% (Хруслов М. В., 2014). В проспективном сравнительном исследовании Калинина Р.Е. и соав. оценивали эффективность и безопасность варфарина в сравнении с новым антикоагулянтом – ривароксабаном, индекс Розендаля при наблюдении 6 месяцев составил 54% (Калинин Р.Е. и соав., 2015).

Неудовлетворительные результаты в контроле МНО и прямая взаимосвязь с частотой повторных тромбоэмболических осложнений заставляют обратить внимание на опыт других стран в решении данной проблемы. В США достаточно давно созданы «коагуляционные» кабинеты и клиники. По данным мета-анализа эффективность их выше, чем у обычных клиник (Baker W.L., et al., 2009; Антонов И.М. и соав., 2010).

В России подобный опыт имеется в Курской области, где внедрена система централизованного мониторинга лечения варфарином. Подобная система состоит из первичных центров и центрального медицинского центра (Хруслов М.В. и соав., 2013). При ведении пациентов с помощью данной системы, индекс Розенталя, в исследовании, составил не менее 70% (без учета первых трех измерений).

На основании выполненного фармакоэкономического анализа выявлено, что система централизованного мониторинга МНО позволяет обеспечить экономическую выгоду порядка 7398 рублей в год на каждого пациента, принимающего непрямые антикоагулянты (4 372 118 рублей на 591 человека), в сравнении с общепринятой тактикой ведения этих пациентов в бюджетных ЛПУ.

Это достигается путем существенного снижения риска возникновения осложнений, связанных с отсутствием адекватного контроля за качеством лечения пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты. Реальная выгода гораздо больше, так как внедрение данной системы существенно повысила доступность и эффективность специализированной помощи, позволило преодолеть опасения врачей по поводу безопасности лечения непрямыми антикоагулянтами и повысить частоту назначения антикоагулянтной терапии тем пациентам, которым она показана (Хруслов М.В. и соав., 2013, 2014).

В Европейских странах и США большинство антикоагулянтных клиник открыты на базе университетских или общественных госпиталей. Ежегодно в такие клиники обращаются от 250 до 3 000 новых пациентов (Wilson J.S., et al., 2003; Witt D., 2008; Conte R., 1986; Witt D., 2003).

В Российской Федерации, в виду ограниченного финансирования системы здравоохранения, имеется лишь ограниченный опыт организации специализированных антикоагулянтных кабинетов (Гаврисюк Е. В. и соав., 2012) и, тем более, систем централизованного мониторинга МНО.

Таким образом, недостатки антагонистов витамина К (непредсказуемость и медленное начало действия, необходимость в постоянном лабораторном мониторинге МНО и узкое терапевтическое окно, коррекция дозы, высокая вероятность взаимодействия с пищевыми продуктами и другими лекарственными средствами) определили целесообразность разработки новых пероральных антикоагулянтов.

1.2.5. Новые пероральные антикоагулянты в лечении венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений

В последние годы на российском рынке были зарегистрированы три новых антикоагулянта: прямой ингибитор IIa фактора - дабигатрана этексилат (далее дабигатран), прямые ингибиторы фактора Ха - ривароксабан, апиксабан. Данные

лекарственные средства рассматриваются как альтернатива антагонистам витамина К в некоторых клинических ситуациях. Преимуществом данных препаратов является назначение в фиксированных дозах, отсутствие рутинного лабораторного мониторинга, клинически значимое взаимодействие с меньшим количеством лекарственных средств по сравнению с АВК.

Первым зарегистрированным препаратом из группы новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) в Российской Федерации по показанию «лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА» стал ривароксабан (Ксарелто®, Байер АГ) с августа 2013 года.

Эффективность и безопасность ривароксабана при лечении больных с ВТЭО исследовалась в программе EINSTEIN – глобальной программе клинической разработки ривароксабана, состоящей из 3-х исследований: EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, EINSTEIN-Extension, участие в которых приняли более 9 тыс. пациентов из разных стран (The EINSTEIN Investigators., 2010, 2012; Prins M.H., 2013).

Критерием эффективности фармакотерапии была частота повторного ВТЭО. В качестве основной конечной точки безопасности служило число массивных кровотечений. Длительность наблюдения составляла 3,6 и 12 месяцев и определялась лечащим врачом. Результаты объединенного анализа представлены в таблице 1.1.

Таблица 1.1. Результаты объединенного анализа РКИ EINSTEIN-DVT¹ и EINSTEIN-PE²

критерии	ривароксабан	НМГ/АВК	ОР; (95% ДИ)
Эффективность	(n = 4150)	(n = 4131)	
Рецидив	86 (2.1%)	95 (2.3)	0.90 (0,68-1.20)
фатальная ТЭЛА	2(<0.1%)	1(<0.1%)	
фатальная, не искл.	10 (0.2%)	11 (0.3%)	

ТЭЛА			
нефатальная ТЭЛА и ТГВ	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	
ТГВ	32 (0,8%)	45 (1,1%)	
ТЭЛА	41 (1,0%)	36 (0,9%)	
Смерть от любых причин	96 (2,3%)	99 (2,4%)	0,97 (0,73-1,27)
Безопасность	4130	4116	
Большое или клинически значимое малое кровотечение	388 (9,4%)	412 (10,0%)	0,94 (0,82-1,07)
Большое кровотечения	40 (1,0%)	72 (1,7%)	0,55 (0,38-0,81)

1. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. // N Engl J Med. – 2010. – Vol. 363. – P.2499-2510.
2. The EINSTEINePE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. // N Engl J Med. – 2012. – Vol.366. – P.1287-1297.

Таким образом, ривароксабан не уступает по эффективности традиционной схеме терапии, но в тоже время на 45% (ОР=0,55; 95% ДИ 0,38-0,81) снижает риск возникновения крупного кровотечения.

Дабигатран (дабигатрана Этексилат, Прадакса®, Берингер Ингельхайм ЛТД) – селективный конкурентный прямой ингибитор тромбина. В двойном слепом рандомизированном исследовании RE-COVER, которое проводилось в 228 клинических центрах в 29 странах и включающее 2564 больных с острым ВТЭО, сравнивалась эффективность терапии дабигатраном в течение 6 месяцев с использованием в фиксированной дозе (150 мг 2 раза в день) и варфарина - в дозе, подобранной с учетом контроля МНО (Schulman S., et al., 2009).

Первичная конечная точка эффективности включала в себя случаи симптоматических, объективно подтвержденных рецидивов ВТЭО и связанных с ними смертей в течение 6 месяцев лечения, которая группе дабигатрана составила

2,4%, в группе варфарина –2,1% (ОР=1,10; 95% ДИ 0,65 - 1,84, $p<0,001$). Таким образом, дабигатран не уступал варфарину в предотвращении рецидивирующих или фатальных ВТЭО.

Безопасность оценивалась на основании определения частоты развития большого кровотечения и клинически значимого небольшого кровотечения. Частота больших кровотечений в группе дабигатрана была ниже (1,6%) против 1,9% - в группе варфарина (ОР=0,82; 95% ДИ 0,45 - 1,48, $p=0,38$). Частота развития эпизодов небольшого кровотечения в группе дабигатрана составила 5,6%, а в группе варфарина 8,8%, (ОР=0,63; 95% ДИ 0,47-0,84, $p=0,002$).

Таким образом, исследование RE-COVER подтвердило, что дабигатран в фиксированной дозе 150 мг 2 раза в сутки также эффективен как и стандартная терапия варфарином в профилактике повторных ВТЭО, в том числе фатальных, у пациентов с острыми ТГВ или ТЭЛА. Профиль безопасности сопоставим (частота больших кровотечений в обеих группах была низкой), однако лечение дабигатраном сопровождалось достоверным снижением риска развития больших и клинически значимых небольших кровотечений на 37%.

RE-COVER II – это рандомизированное двойное слепое с двойной имитацией исследование, включившее в себя 2568 пациентов с ВТЭО. В отличие от RECOVER, в котором принимали участие лишь 65 представителей монголоидной расы, в исследование RE-COVER II были включены 537 монголоидных пациентов (Schulman S., et al., 2014).

Конечные точки эффективности и безопасности были идентичными исследованию RE-COVER (таблица 1.2.).

Таблица 1.2. Результаты PKII RECOVER¹ и RECOVER² II

	дабигатран (n = 2553)	НМГ/варфарин (n = 2554)	ОР; (95% ДИ)
эффективность			
Рецидив в период исследования	60 (2,4%)	55 (2,2%)	1,09 (0,76–1,57)
Рецидив в течение первого месяца окончания исследования	68 (2,7%)	62 (2,4%)	1,09 (0,77–1,54)
- фатальная ТЭЛА	2 (0,1)	3 (0,1)	
-нефатальная ТЭЛА±ТГВ	18 (0,7%)	18 (0,7)	
ТГВ	40 (1,6%)	34 (1,3%)	
Смерть от любых причин	46 (1,8%)	46 (1,8%)	1,0 (0,67–1,51)
безопасность			
Большое кровотечения	37 (1,4%)	51 (2,0%)	0,73 (0,48–1,11)
Большое или клинически значимое малое кровотечение	136 (5,3)	217 (8,5)	0,62 (0,50–0,76)
Любое кровотечение	411 (16,1)	567 (22,2)	0,70 (0,61–0,79)

1. Schulman S. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. / Schulman S., Kearon C., Kakkar AK. [et al.] // N Engl J Med. – 2009. – Vol.361. – P. 2342-2352.
2. Schulman S. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. / Schulman S., Kakkar AK., Goldhaber SZ. [et al.] // Circulation. – 2014. – Vol.129. – 764-772.

У 30 пациентов в группе дабигатрана (2,4%) и 28 в группе варфарина (2,2%) был рецидив ВТЭО (ОР=1,08; 95% ДИ 0,64-1,80, $p<0,0001$). Риск развития большого кровотечения был существенно ниже в группе дабигатрана по сравнению с варфарином 15 (1,2%) vs 22 (1,7%) соответственно, (ОР=0,69; 95%

ДИ 0,36-1,32). Эпизоды любого кровотечения зарегистрированы у 200 пациентов, получавших дабигатран (15,7%), и у 285 пациентов в группе варфарина (22,1%); (ОР=0,67; 95% ДИ 0,56-0,81).

Таким образом, исследование RE-COVER II, как и RE-COVER подтвердило, что дабигатран не уступает по эффективности варфарину в лечении ВТЭО и характеризуется низким риском развития кровотечений. Назначение дабигатрана одинаково безопасно как у представителей монголоидной расы, так и у лиц других рас.

Апиксабан разрешен к применению по показанию «лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА» с апреля 2015года.

Эффективность и безопасность фармакотерапии данным препаратом оценивалась в РКИ AMPLIFY, которое включало 5395 пациентов ВТЭО (Agnelli G., et al., 2013). Первичной точкой эффективности и безопасности являлись рецидив ТГВ и/или ТЭЛА и большие кровотечения, соответственно. Длительность терапии 6 месяцев. Результаты РКИ применения апиксабана при ВТЭО представлены в таблице 1.3.

Анализ эффективности показал снижение риска рецидива ТГВ ± фатальная или нефатальная ТЭЛА в случае применения апиксабана на 16% (ОР=0,84; 95% ДИ 0,60-1.18), по сравнению с эноксапарином и АВК. Терапия апиксабаном оказалось более безопасной, риск всех клинически значимых кровотечений уменьшался на 56% (ОР=0,44; 95% ДИ 0,36-0.55). При этом в наибольшей степени снижалась частота самых тяжёлых кровотечений – больших кровотечений на 69% (ОР=0,31; 95% ДИ 0,17-0,55).

Таблица 1.3. Результаты РКИ AMPLIFY¹ (n=5395)

	апиксабан (n = 2691)	НМГ/ варфарин (n = 2704)	ОР; (95% ДИ)
Эффективность	(n = 2609)	(n = 2635)	

Рецидив	59 (2,3%)	71 (2,7%)	0,84 (0,60–1,18)
фатальная ТЭЛА	1 (<0,1%)	2 (0,1%)	
фатальная, не искл. ТЭЛА	11 (0,4%)	13 (0,5%)	
нефатальная ТЭЛА±ТГВ	27 (1%)	23 (0,9%)	
ТГВ	20 (0,8%)	33 (1,3%)	
Смерть от любых причин	41/2676 (1,5%)	52/2689 (1,9)	0.79 (0,53–1,19)
Безопасность	(n=2676)	(n=2689)	
Большое кровотечение	15 (0,6%)	49 (1,8%)	0,31 (0,17–0,55)
Большое или клинически значимое малое кровотечение	115 (4,3%)	261 (9,7%)	0,44 (0,36–0,55)

1. Agnelli G. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. / Agnelli G., Buller H.R., Cohen A. [et al.] //N Engl J Med. – 2013. –Vol.369 – P.799- 808.

Таким образом, данные РКИ показали, что новые пероральные антикоагулянты не уступают по эффективности и превосходят по безопасности традиционную схему фармакотерапии при венозных тромбоэмболических осложнениях.

Проведение научно обоснованной оценки сравниваемых технологий при отсутствии прямых сравнений возможно с применением методологии непрямого сравнения относительно общего для них контроля — adjusted indirect treatment comparison (ITC) (Bucher H. C., et al., 1997).

Проведение не прямых сравнений также требует систематического обзора и методологической оценки качества включенных РКИ, поэтому данные исследования называют сетевым мета-анализом (Колбина А.С., 2013). В Европейских странах и в США существуют государственные агентства, которые проводят не прямые исследования (Jeroen P., et al., 2011).

При отсутствии прямых сравнительных исследований, подобные оценки необходимы поскольку проводятся в интересах государства и позволяют лицам,

принимающим решения в здравоохранении сделать рациональный научно обоснованный выбор (Hoaglin D.C., et al., 2011).

1.2.6. Длительность антикоагулянтной терапии венозных тромбозмболических осложнений

Длительность антикоагулянтной терапии зависит от риска развития повторного эпизода (Prandoni P., et al., 2011; Goldhaber S., Piazza G., 2011; Middeldorp S., et al., 2014). Руководство американского колледжа торакальных хирургов рекомендует проводить лечение при ВТЭО не менее 3 месяцев. Длительность лечения определяется лечащим врачом, с дальнейшей возможной переоценкой сроков терапии, продолжительность которой будет зависеть от риска кровотечения и наличия обратимых факторов риска (ACCP (Chest), 2012).

Этот риск можно оценить, так как все факторы риска в достаточной мере изучены. Выделяют генетически обусловленные и приобретенные факторы риска, отличающиеся от друга по этиологии, характеру нарушений гемостаза, осложнениям и прогнозу, а также дифференцированному подходу в диагностике и лечении (Goldhaber SZ., 2010; Heit JA., et al., 2015). Важным фактором риска повышающим риск возникновения тромбозов являются тромбофилии, которые могут быть как врожденными, так и приобретенными нарушениями гемостаза (Heit JA., et al., 2015; Полянцев А.А. и соав., 2015) Тромбофилии повышают риск не только венозных, но и артериальных тромбозов (Lowe GD., 2008; Goldhaber SZ., 2010; ACCP (Chest), 2012).

Ведущими приобретенными факторами риска выступают: тромбозмболические заболевания в анамнезе, длительный постельный режим, периферически вводимый центральный катетер, онкологическая патология, заболевания центральной или периферической нервной системы с парезом или глубоким парезом одной или обеих нижних конечностей, операции на тазобедренных и коленных суставах, органах малого таза, прием оральных

контрацептивов, инфекции, гормонотерапия (Heit JA., et al., 2015; ESC, 2014; Кириенко А.И., 2015; ACCP (Chest), 2012).

Адекватная антикоагулянтная терапия позволяет избежать ранних повторных тромбоэмболических событий и снизить их частоту до 2%-4% (Prandoni P., et al., 1996; Spencer FA., et al., 2008; Line BR., 2001). В тоже время, неадекватная фармакотерапия значительно повышает частоту ретромбозов до 47% (Line BR., 2001). Соответственно, вторичная профилактика значительно сокращают частоту повторных событий и снижает затраты системы здравоохранения.

1.3. Фармакоэкономический анализ в оптимизации фармакотерапии

1.3.1. Методология фармакоэкономических исследований

Фармакоэкономический анализ — совокупность методов, позволяющих оценить экономическую приемлемость медицинских технологий (Хабриев Р.У., 2011). Фармакоэкономические работы позволяют отказаться от дублирования исследований и использовать данные об эффективности и безопасности технологии, полученные в качественно проведенных рандомизированных клинических исследований, систематических обзорах и метаанализах (Воробьев П.А., 2008; Петров В.И., 2005). В европейских странах и США проводится значительное количество клинико-экономических исследований различных медицинских технологий.

Результаты зарубежных фармакоэкономических исследований мало применимы к условиям российского здравоохранения, в связи выраженными отличиями в прямых затратах и косвенных издержках. Соответственно, необходимо проведение фармакоэкономических исследований в условиях РФ для оценки последствий применения тех или иных медицинских технологий (Ягудина Р.И. и соав., 2009).

При проведении фармакоэкономической оценки её результаты должны быть прозрачны и понятны как для экспертов в этой области, так и для лиц принимающих решение в области экономики здравоохранения (Колбин А.С., 2013). Формализованный подход подразумевает прозрачность и воспроизводимость результатов другими исследователями. Это достигается за счет определённой методологии исследования. В методологии принято четко описывать следующие разделы: перспектива исследования, технология сравнения, горизонт моделирования, используемые ресурсы и затраты, методы анализа, дисконтирование затрат, анализ чувствительности (Белоусов Ю.Б., 2013).

При проведении анализа важным вопросом остается перспектива модели. Выбор плательщика определяет виды используемых затрат. Оценка может проводится с перспективы: медицинского учреждения, пациента, страховых компаний, системы здравоохранения и всего общества в целом. Если рассматривать опыт других стран чаще всего оценка проводится с позиции общества и государственной системы здравоохранения (Джалалов С. Ч. и соав., 2012). Стоит отметить, что более полным анализом стоит считать оценку с перспективы общества, в этом случае учитываются несколько видов затрат.

Тем не менее, многие развитые страны в своих руководствах по клинико-экономическому анализу в качестве обязательной указывают перспективу министерства здравоохранения, перспектива общества носит только рекомендательный характер (Джалалов С. Ч. и соав., 2013; Максимова Л.В., 2011). Весьма важным моментом при оценки с позиции системы здравоохранения является форма финансирования, в Российской федерации существует на данный момент смешанная бюджетно-страховая модель, наличие страхового компонента требует от руководителей учреждений здравоохранения выбора технологий, которые будут давать максимальные результаты за меньшие средства (Омельяновский В.В. и соав. 2014; NICE, 2013; The AMCP, 2012; Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada [3rd Edition]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2006; Guidelines for pharmacoeconomic

research, updated version: Netherlands, 2006; General guidelines for economic evaluations from the Pharmaceutical Benefits Board: Sweden, 2003).

Выбор технологии сравнения является ключевым моментом в фармакоэкономике. Традиционно стоит проводить сравнение новой медицинской технологии с существующей стандартной (NICE, 2013; The AMCP, 2012; Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada [3rd Edition]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2006; Guidelines for pharmacoeconomic research, updated version: Netherlands, 2006; General guidelines for economic evaluations from the Pharmaceutical Benefits Board: Sweden, 2003). Во избежание систематических ошибок при наличии прямых сравнений стоит отдавать предпочтения данным конкретных РКИ или мета-анализов (Джалалов С. Ч. и соав., 2012; Авксентьева М.В., 2011). При экстраполяции данных из разных исследований возможны ошибки из-за этнических различий, возраста, факторов риска и сопутствующих заболеваний. Для использования данных из разных РКИ используют методологию непрямых сравнений (Горайнов С. В., Реброва О. Ю., 2012).

Горизонт моделирования – это время, в течение которого проводится моделирование, зависит от характера заболевания и эффекта, который новая технология оказывает на течение заболевания. Принципиально важно, чтобы горизонт моделирования был достаточным для определения различий между новой технологией и существующим стандартном лечении. В некоторых случаях в качестве горизонта может выступать вся жизнь. Для острых состояний горизонт моделирования обычно выступает срок лечения самого заболевания и период возможных осложнений (Белоусов Ю.Б., 2013).

Решения об использовании новой медицинской технологии в системе здравоохранения принимаются на основании результатов фармакоэкономического анализа. В качестве базовых методов стоит рассматривать следующие: анализ «затраты-эффективность» (CEA), анализ «минимизации затрат» (CMA), анализ «влияния на бюджет» (BIA) (Ягудина Р.И. и соав., 2012). Суть анализа CEA заключается в расчете соотношения финансовых затрат при использовании

медицинской технологии к полученному в результате её применения эффекту (Ягудина Р.И. и соав., 2014).

В качестве критерия эффективности могут выступать как суррогатные так и конечные точки (Петров В.И. и соав., 2015). Предпочтительнее применение конечных точек – смертность, продолжительность жизни, инвалидизация, эти критерии требуют длительного периода наблюдения за пациентами. Именно поэтому в некоторых случаях используются суррогатные точки, которые являются сравнительно легко определяются, их применение сокращает издержки и ускоряет проведения исследований (Ягудина Р.И. и соав., 2015). Суррогатные точки представлены двумя категориями: прямые и опосредованные клинические эффекты. Чаще всего в качестве прямых используют биохимические маркеры, инструментальные показатели, клинические признаки, которые коррелирует с влиянием лечения на состояние здоровья. Опосредованные признаки такие как частота осложнений и госпитализаций, являются крайне важными для организаторов здравоохранения (Ягудина Р.И. и соав., 2010).

В случае если сравниваемые методики обладают эквивалентной эффективностью и безопасностью, но разной стоимостью применяют частный случай анализа СЕА – анализ «минимизации затрат»(СМА) (Петров В.И., 2005; Недогода С.В. и соав., 2012; Решетько О.В. и соав., 2015; Приказ No163 от 27.05.2002г.). В развитых странах ведущим методом при принятии решения о включении в государственные программы приобретения препарата является метод «затраты-эффективность», результаты инкрементального анализа соотносятся с принятым порогом «готовности платить» (Ягудина Р.И. и соав., 2011; Romé A, et al., 2010; Martín-Fernández J, et al., 2010).

Тем не менее, в странах с недостаточным финансирование здравоохранения принято использовать анализ «влияния на бюджет» (BIA) наряду с анализом «затраты-эффективность» (Ягудина Р.И. и соав., 2014; ISPOR, 2014). Данные методы анализа дают наиболее релевантную информацию организаторам здравоохранения и указаны как два обязательных вида анализа в фармакоэкономической части досье при подачи заявки о внесении препарата в

ограничительные перечни для оказания медицинской помощи. С помощью этого метода клинико-экономического анализа оценивается количество дополнительно пролеченных пациентов на сэкономленные деньги от применения нового лекарственного препарата в сравнении с традиционным способом лечения (ISPOR, 2012; Ягудина Р.И. и соав., 2011). Методы фармакоэкономического анализа применяются вместе с моделированием (Недогода С.В. и соав., 2012; Сабанов А.В. и соав., 2014). Фармакоэкономическое моделирование, а именно модель Маркова и «дерево решений» - это вид аналитического моделирования, применяемого в здравоохранении, позволяющий оценить приемлемость новой медицинской технологии для системы здравоохранения с использованием высококачественных данных об эффективности, полученных в рандомизированных клинических исследованиях (Крысанов И.С., 2008; Приказ No163 от 27.05.2002г.; Фролов М.Ю. и соав., 2014).

Модель «дерево решений» представляют собой диаграмму, характеризующую все возможные исходы к конкретной ситуации. В медицине эта модель используется для описания процесса лечения острого заболевания, подразумевается наличие нескольких альтернатив с различной вероятностью конечных исходов. Вероятность исхода известна используются данные РКИ и мета-анализа, поэтому существуют возможность рассчитать затраты в условиях действующей системы здравоохранения (Куликов А.Ю. и соав., 2014).

Модель Маркова описывает несколько дискретных состояний и вероятность перехода между ними с течением времени. С помощью этой модели можно оценить лечение хронического заболевания. В сравнении с «деревом решений» Марковская модель обладает большей гибкостью (Куликов А.Ю. и соав., 2011).

В клинико-экономическом анализе существует риск, что полученные результаты при моделировании будут не соответствовать действительности в связи с тем, что в моделировании в связи с недостатком данных требуется производить допущения, макроэкономическая ситуация может меняться очень значительно. Для оценки устойчивости результатов фармакоэкономических исследований проводят анализ чувствительности, в не зависимости от формы

анализа однофакторный, двухфакторный, главная задача оценить устойчивость, построенной модели, в условиях возможной нестабильности (Ягудина Р.И. и соав., 2010).

Также актуальность результатов фармакоэкономического исследования может уменьшаться с течением времени. Для сокращения подобного несоответствия применяют дисконтирование. В фармакоэкономике дисконтирование применяют в исследованиях с временным промежутком больше 12 месяцев. Если проводить его в интересах компании производителя, то ставка может составлять до 15% (Ягудина Р.И. и соав., 2014). На данный момент в РФ не установлен официальный коэффициент дисконтирования. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует ставку дисконтирования равную 3% в год (Bos J.M., et al., 2005). В тоже время при анализе зарубежных руководств по оценке технологий здравоохранения Джалалов С.Ч. и соав. отмечает, что рекомендуемая ставка дисконтирования находится в диапазоне от 3% до 5% в год (Джалалов С. Ч. и соав., 2012).

1.3.2. Оценка медицинских технологий в системе обеспечения лекарственных средств

В большинстве стран мира возникло понимание, что дальнейший рост расходов на здравоохранение не обеспечивает значительного улучшения качества оказанной медицинской помощи. Не в одной стране мира не наблюдается повышение эффективности медицинской помощи пропорционально росту расходов. При этом размер государственных затрат на здравоохранение в проценте от ВВП не коррелирует с эффективностью системы здравоохранения (Стародубов В.И., 2012).

Важнейшей проблемой современного государства при неуклонно растущей стоимости лекарственных препаратов, медицинских изделий и технологий (МТ) является обеспечение всеобщего доступа к медицинской помощи. В условиях

ограничения финансирования и нерационального использования имеющихся ресурсов в системе здравоохранения возрастает роль новых методов получения качественной информации для принятия управленческих решений (Хабриев Р.У., 2013).

Современная система здравоохранения смещает фокус своего внимания с экономии расходов на рациональное использование средств с целью обеспечения максимально эффективной помощи населению за меньшие деньги (Колбина А.С., 2013).

С неуклонным всеобщим ростом благосостояния автоматически повышаются ожидания и потребности населения от оказанной помощи. Фармацевтическая индустрия постоянно выводит на рынок все новые дорогостоящие и более эффективные лекарственные препараты, все это требует от организаторов здравоохранения действий (Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., 2012).

Данные полученные в ходе рандомизированных клинических испытаний, а также систематических обзоров и мета-анализов дают информацию об эффективности и безопасности новых технологий, тем не менее для организаторов здравоохранения остается не понятным насколько новая МТ может оптимально работать в российских условиях. Именно поэтому все большую роль в принятии решений начинает играть оценка медицинских технологий (ОМТ) в целом и агентства, производящие изыскания в сфере ОМТ и представляющие данные организатором здравоохранения в частности (Максимова Л. В., 2012). ОМТ называют своего рода «мостом» между исследователями и новейшими достижениями и организаторами здравоохранения и их решениями о внедрении новаций в рутинную практику (WHO, 2011).

ОМТ (Health technology assessment, HTA) – междисциплинарные политические исследования, нацеленные на комплексную оценку медицинских, экономических, социальных, юридических и этических последствий внедрений медицинской технологии в систему здравоохранение. Целью ОМТ является создание комплексных отчетов для организаторов здравоохранения,

сравнивающих новую МТ с уже использующимися аналогами (Хабриев Р.У., 2013).

Со временем пришло понимание, что после регистрации лекарственных препаратов (ЛП) и медицинских изделий обычно не происходит быстрого внедрения более эффективной и безопасной технологии в практическое здравоохранение. Предрегистрационная экспертиза говорит только о том, что препарат эффективен и безопасен, к тому же она несколько не учитывает имеющиеся ресурсы. Последнее время принято говорить о втором этапе экспертизы, ОМТ направлено на выявление добавленной ценности в сравнении со стандартной практикой в условиях реальной клинической практики. Ценность может проявляться в повышенной эффективности, безопасности, более удобном способе применения, повышении качества жизни (Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., 2012).

В большинстве европейских стран, в том числе Восточной Европы существуют разные организации, отвечающие за оптимальное использование ресурсов с помощью внедрения новейших технологий. Европейская сеть агентств по оценке технологий здравоохранения (EUnetHTA) была развернута в 2009г. в статусе проекта, поскольку опыт сотрудничества был успешен в 2008г. произошло образование постоянного партнерства, в которое вошли агентства по ОМТ и другие организации, занимающейся оценкой медицинских технологий. Главной целью EUnetHTA было создание площадки в Европе для общения, коммуникации и обмена опытом (EUnetHTA., 2009).

Организация сосредоточила свои силы на сокращении излишнего дублирования деятельности по ОМТ, развитию и поддержке наилучших методов ОМТ, адаптации данных по ОМТ к местным условиям. Были разработаны специальные документы способствующие унификации данных ОМТ, примером может служить «Базовая модель ОМТ» («Core HTA»). Цель её создание в повышении совместимости исследований проведенных в разных странах.

На данный момент самой влиятельной организацией, занимающейся ОМТ в мире является британский Национальный институт здоровья и клинического

совершенствования (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE). Решение о создании NICE и выделении финансирования было принято в ходе слушаний в парламенте страны. Выделение бюджета на проведение систематического анализа данных медицинских технологий, означало вовлечение ОМТ в систему принятия решений в стране (Ягудина Р.И., и соав. 2013).

В странах Западной Европы и США и существуют постоянно действующие агентства по проведению ОМТ, затраты на деятельность этих организаций впечатляют, с другой стороны это можно расценивать как инвестиции способные дать оптимальный результат затратив меньше средств (Осипенко Л., 2012; Максимова Л. В., 2012).

В нашей стране для принятия решений о включении / исключении ЛП в список жизненно необходимых и важнейших ЛП (ЖНВЛП) основывается на данных об эффективности, безопасности и экономической приемлемости (Сура М. В., 2011).

1.3.3. Фармакоэкономические аспекты антикоагулянтной терапии венозных тромбозмболических осложнений

Экономические исследования, связанные с оценкой бремени заболевания основываются на данных эпидемиологических исследований.

Большинство этих работ проведено на территории США, в данной стране нет единой системы здравоохранения и одновременно имеется разных источников финансирования. Расчет затрат в исследованиях проводился как с учетом стоимости медицинской помощи в государственных программах Medicare и Medicaid, так и стоимости лечения в программах частных страховых компаний (Lefebvre P., 2012; Lin J., 2014).

Ежегодные прямые затраты на лечение ВТЭО оцениваются в сумму от 1,5 до 10 млрд. долларов США (Dobesh PP., 2009; Beckman MG., 2010; Grosse SD., 2012; Grosse SD., et al., 2015).

В тоже время вышеперечисленные исследования учитывали только прямые затраты и не брали в расчет непрямые расходы связанные с недополученным ВВП и социальными затратами. Бремя заболевания ВТЭО в США может быть значительно выше, в исследовании Mahan и соав. ежегодные затраты на лечение только ТГВ составляют от 9.8 до 52 млрд. долларов (Mahan CE., 2011).

При расчете затрат ВТЭО необходимо понимать расходы в пересчете на 1 человека. При наблюдении в течение 1 года затраты системы здравоохранения оцениваются в \$7,590-\$33,200 для ТГВ, \$13,000-31,300 для ТЭЛА, при наличии ТГВ и ТЭЛА до \$38,300 (Spyropoulos AC., Lin J., 2007; MacDougall DA., et al., 2006; Lin J., et al., 2014; Lefebvre P., et al., 2012; Casciano JP., et al., 2015; Fernandez MM., et al., 2015).

Сведения о частоте возникновения повторных тромбоэмболических событий представляется крайне важными с учетом затрат, которые несет система здравоохранения на их устранения. В РКИ, частота развития повторных тромбоэмболических событий оценивалась 10% -12,9% (Heit JA., et al., 2000; Spencer FA., et al., 2008; Prandoni P., et al., 1996).

В ретроспективных исследованиях наблюдались немного другие результаты по частоте рецидива. Spyropoulos и Lin используя базы данных за 1998-2004 год установили что частота повторных тромбоэмболических явлений зависит от типа ВТЭО. Если ВТЭО выступал основным диагнозом, частота была 5,3%, если сопутствующим, то риск рецидива возрастал до 14,3%. В этой же работе выявлено увеличение издержек на 21% при лечении повторного ТГВ, по сравнению с затратами на пациентов без ВТЭО в анамнезе. Средние расходы на лечения повторной ТЭЛА значительно не отличались от затрат на первичную госпитализацию (Spyropoulos AC., Lin J., 2007).

В другом ретроспективном исследовании Lefebvre и соав. оценили частоту возможного рецидива в 3,6%. Анализ затрат между когортой с ВТЭО в анамнезе и без него не проводился (Lefebvre P., et al., 2012).

В последнем опубликованном ретроспективном исследовании группа авторов во главе с Julian P. Casciano использовала материал базы данных Premier`s

Hospital Database за период с января 2009г. по декабрь 2011г. В исследование включили 43,734 пациента с первичным или повторным ВТЭО, по данным исследования частота повторных тромбоэмболических событий составила 4% в течение первого года. Оценивались только прямые затраты, средняя стоимость лечения в когорте пациентов с первым случаем ВТЭО была \$17,301, а в группе с повторным ВТЭО \$27,370, подобное увеличение напрямую связано с большей длительностью нахождения в стационаре (Casciano J.P. et al., 2015).

В работе Lin и соав. проведена параллельная оценка стоимости прямых затрат на лечение пациентов застрахованных в программе Medicare (федеральная программа оказания медицинской помощи пациентам старше 65 лет и инвалидам) и в частной страховой компании. Прямые затраты при лечении застрахованных пациентов в частной компании составили \$36,918 при первом случае ВТЭО и \$82,110 при повторном. Расходы государственной программы Medicare составили \$31,203 у пациентов без ВТЭО в анамнезе и \$55,982 с предшествующим эпизодом ТГВ и/или ТЭЛА. В обоих сравниваемых программах, достоверно выше была длительность пребывания в стационаре в группе пациентов с рецидивами (Lin J., et al., 2014).

Во всех вышеприведенных исследованиях использовалась комбинация парентерального антикоагулянта и антагониста витамина К (Erkens PMG., 2010). Кроме того, в анализе, проведенном с перспективы системы здравоохранения, выявлена экономия средств при использовании НМГ, несмотря на то, что прямые затраты на приобретение данной группы препаратов выше, чем на НФГ при лечении ВТЭО. Суммарные издержки меньше при применении НМГ, поскольку частота возникновения рецидивов выше при использовании НФГ (Merli G., et al., 2008).

Развитие хронических осложнений ВТЭО увеличивает бремя заболевания (MacDougall DA., et al., 2006; Mahan CE., et al., 2011).

ПТФС представляет собой клинический симптомокомплекс, объединяющий различные по локализации и тяжести гемодинамические нарушения после перенесённого острого тромбоза магистральных вен. Результаты исследований с

периодом наблюдения более 12 месяцев показали, что от 20% до 50% пациентов с ТГВ страдают от ПТФС, а у 5-10% пациентов развивается тяжелый ПТФС, который сопровождается возникновением трофических язв (Kahn SR., et al., 2014; Sharifi M., et al., 2015; Kahn SR., 2010). Стоимость лечения ПТФС в значительной мере зависит от тяжести проявлений и может изменяться в диапазоне от \$426 до \$11,700 в год (Ruppert A., et al., 2011; MacDougall DA., et al., 2006).

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЛГ) представляет собой отдаленное осложнение ТЭЛА, при котором неразрешившиеся эмболические массы фиброзируются и приводят к механической обструкции легочных артерий (Грищенко К.Н. и соав., 2014). Частота возникновения ХТЛГ точно не известна, но по данным ряда исследований, она составляет от 1% до 3,8% у пациентов, перенесших ТЭЛА в течение 2 лет (Becattini C., et al., 2006; Pengo V., et al., 2004). Проспективные эхокардиографические исследования показали, что от 2% до 44% пациентов, перенесших ТЭЛА, испытывают постоянную легочную гипертензию и/или гипокинез правого желудочка (Mehta S., 2010). В одном из последних ретроспективных исследований, изучавших данные за 2006-2009г. из специализированных центров по лечению ХТЛГ шести стран Европы установлен средний уровень затрат на годичный курс лечения пациентов, он составил 36,768 € (Schweikert B., et al., 2014).

Таким образом, представленные исследования за разные промежутки времени однозначно показывают, что наблюдается устойчивый рост расходов на лечение ВТЭО (Fernandez MM., et al., 2015). На данный момент на рынке появляются новые антикоагулянты (НОАК), завершены крупные клинические исследования, препараты зарегистрированы в том числе и в Российской Федерации. (Государственный реестр лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru/>) Применение НОАК в практической медицине открывает новые возможности как для практических врачей, так и для организаторов здравоохранения.

В этой связи выбор медицинских технологий для лечения ВТЭО в современном здравоохранении необходимо рассматривать по результатам оценки клинической эффективности и экономической, что может быть обеспечено проведением фармакоэкономического (ФЭК) анализа, применение результатов которого в практической медицине способствует не только оптимальному выбору эффективной терапии, но и адекватному финансированию.

Однако, в Российской Федерации в настоящее время пока отсутствуют данные ФЭК исследований применения пероральных антикоагулянтов, посвященные проблеме лечения ВТЭО. Это обстоятельство обусловило выбор темы, формулировку основной цели и задач исследования для ее достижения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

2.1.1. Условия 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 ГБОУ ВПО Волгоградского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор и заведующий кафедрой – академик РАН, д.м.н., профессор В.И. Петров) в соответствии с перспективным планом научно-исследовательских работ.

Работа проводилась на клинической базе кафедры клинической фармакологии ВолгГМУ. Проведение исследования одобрено на заседании Комиссии по экспертизе диссертационных исследований Регионального Независимого Этического Комитета (протокол № 1880-2014 от 14 января 2014 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 Хельсинской Декларации и Правилами проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации.

2.2. Этапы исследования

Исследование было выполнено в три этапа с использованием методов фармакоэкономического анализа.

Первый этап – ретроспективное одномоментное описательное фармакоэпидемиологическое исследование.

Второй этап – мета-анализ и не прямое сравнение эффективности и

безопасности новых пероральных антикоагулянтов (ривароксабана, дабигатрана, апиксабана) и стандартной терапии ВТЭО.

Третий этап – фармакоэкономический анализ применения новых пероральных антикоагулянтов (ривароксабана, дабигатран, апиксабана) при ВТЭО.

2.2.1. Фармакоэпидемиологическое исследование

С целью изучения структуры назначения и структуры потребления лекарственных препаратов при ВТЭО выполнено ретроспективное одномоментное описательное фармакоэпидемиологическое исследование, основанное на анализе первичной медицинской документации.

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, I26. за период с 01.01.2012г по 31.12.2012г.

Проводилась оценка первичной медицинской документация (форма 003/у) пациентов с диагнозом: ВТЭО, находившихся на стационарном лечении в лечебных учреждениях города Волгограда за исследуемый период.

Специально разработанную индивидуальную регистрационную карту (ИРК) заполняли на каждую вторую историю болезни госпитализированных пациентов, отобранную случайным образом.

Критерии включения:

1. пациенты 18 лет и старше;
2. первичный окклюзионный тромбоз глубоких вен (ТГВ) одно- и/или двусторонней локализации, подтвержденный по данным ультразвуковой доплерографии сосудов нижних конечностей;
3. ТЭЛА.

В ИРК вносили следующие сведения о больном: демографические характеристики, длительность госпитализации, основной и сопутствующий диагнозы, анамнез заболевания с указанием факторов риска развития ВТЭО, во всех картах детально указывалась вся лекарственная терапия, отраженная в листе назначения:

1. международное непатентованное наименование (МНН) лекарственного средства (ЛС);
2. торговое наименование (ТН);
3. лекарственная форма;
4. разовая/ суточная доза ЛС;
5. кратность приема;
6. продолжительность терапии (дата назначения/отмены);

В качестве основных изучаемых показателей были выбраны:

1. Частота и структура назначения ЛС для лечения ВТЭО в стационаре.
2. Показатели потребления ЛС для лечения ВТЭО в стационаре:
 - Объем потребления Defined Daily Dose (DDD);
 - Показатель потребления DDD/100 койко-дней;
 - Анализ «DU-90 %».

Изучена частота и структура назначений ЛС по фармакологическим группам с последующим анализом внутри групп по международным непатентованным наименованиям (МНН), дозы ЛС и способы их введения. Вышеперечисленные показатели оценивались при помощи метода частотного анализа, результаты которого были представлены в виде доли пациентов, которым назначалось или не назначалось ЛС.

АТС/DDD методология разработана ВОЗ и рекомендована для оценки фактического потребления ЛС. АТС (Anatomic Therapeutic Chemical Classification System) – анатомо-терапевтичеко-химическая классификация предназначена для предоставления статистических данных о потреблении лекарственных средств. DDD (Defined Daily Dose) – это расчетная средняя поддерживающая суточная доза ЛС, применяемого по основному показанию у взрослого человека массой

тела 70кг (Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2015 URL: ([http://www.whocc.no /filearchive/publications/2015_guidelines.pdf](http://www.whocc.no/filearchive/publications/2015_guidelines.pdf) дата обращения апрель 2015). Единицей измерения является количество грамм, миллиграмм и др. активного вещества в сутки. DDD является единицей измерения объема потребления и не обязательно должна соответствовать назначаемой дозе – PDD (prescribed daily dose – средняя назначенная суточная доза). Объем потребления оценивался по МНН ЛС, который имел семизначный АТХ-код, а величина DDD для каждого конкретного препарата была взята из информации центра потребления ЛС ВОЗ (http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ дата обращения апрель 2015).

Использование ЛС в условиях стационара оценивали по показателю DDD/100 койко-дней (процент пациентов, которые за весь период госпитализации получали один DDD препарата).

Объем потребления NDDD (Number of Defined Daily Dose) – число установленных суточных доз определяли по формуле:

$$NDDD = Q/DDD,$$

где NDDD – число установленных суточных доз;

Q - общая доза препарата за весь период госпитализации;

DDD – установленная суточная доза.

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. Этот показатель отражает долю пациентов, ежедневно получающих 1 DDD препарата во время всего периода госпитализации.

$$DDD/100 \text{ койко-дней} = NDDD \times 100 / \Sigma \text{ койко-дней всех пациентов}$$

В расчетах первый и последний койко-день принимали за один койко-день.

Полученные данные NDDD/100 койко-дней для каждого ЛС, были использованы для анализа DU90 %, сформировали две группы препаратов. В первую группу – DU90 % вошли ЛС, составившие 90% потребляемых NDDD при

ТГВНК. Вторую группу составили ЛС с небольшими показателями NDDD, которые составили оставшиеся 10 % всех NDDD.

Далее сегмент DU90 % был оценен на соответствие действующему на момент госпитализации Перечню жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП).

Полученные результаты обработаны с использованием пакета MS Excel 2010 (Microsoft, США). Результаты представлены в виде абсолютных значений, долей (%) и среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm \sigma$).

2.2.2. Мета - анализ эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов

Цель проведения мета-анализа: оценка эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) в сравнении со стандартной терапией венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО).

Методология проведения данного этапа исследования выполнена в соответствии с положениями инструкции «Предпочтительные параметры отчетности для систематических обзоров и мета-анализа (PRISMA)» (Higgins J.P., 2002).

Источник данных и поиск

В поисковых системах PubMed, Embase, MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) 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.

Отбор исследований

Идентифицированы все рандомизированные клинические исследования (РКИ), посвященные эффективности и безопасности НОАК при лечении ВТЭО, тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА). Найденные исследования анализировались по следующим критериям: дизайн, число и характеристики включенных пациентов, вероятность систематических ошибок.

Основные критерии оценки

Главной конечной точкой эффективности являлась комбинация «ТГВ ± фатальная или нефатальная ТЭЛА».

В качестве основной конечной точки безопасности служило число массивных кровотечений. Для всех отобранных нами исследований определение массивных кровотечений было универсальным и соответствовало критериям предложенным Международным Обществом по Тромбозу и Гемостазу:

1. кровотечения, явившиеся причиной летального исхода;
2. внутричерепные, ретроперитонеальные, внутриглазные, внутрисуставные, внутримышечные с развитием компартмент-синдрома;
3. кровотечения, сопровождающиеся падением гемоглобина на 2 г/дл и более, либо потребовавшие переливания 2 единиц крови и более.

Риск систематической ошибки

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)). Общий риск систематической ошибки определялся по следующим критериями: генерация случайной последовательности, сокрытие распределения, маскировка данных об

используемых материалах для пациента и медицинского персонала, маскировка оценки исхода и неполные данные об исходе. Исследования, в которых риск по всем пяти критериям оставался низким, были классифицированы как исследования с низким риском систематической ошибки. Исследования, в которых риск по какому-либо критерию был неясным или высоким, классифицировались как исследования с неясным или высоким риском систематической ошибки. С целью обобщения результатов оценки была составлена таблица показателей риска систематической ошибки.

Для проведения мета-анализа 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 и I^2 статистик. При значениях $I^2=0\%$ подразумевается отсутствие гетерогенности между исследованиями, а значения $>0\%$ указывают на растущую гетерогенность, если значение I^2 превышало 50% - это указывает на существенную неоднородность среди включенных в метаанализ РКИ. означает, что исследования существенно неоднородны. В подобной ситуации, использовалась модель случайных эффектов вместо модели с фиксированными эффектами (Higgins J.P., Thompson S.G., 2002).

Для оценки устойчивости результатов, полученных в мета-анализе проводился анализ чувствительности. Особое внимание уделялось влиянию РКИ с высоким риском возникновения систематической ошибки на результаты мета-анализа. Один из методов анализа чувствительности - выполнение «цензурирования» РКИ с высокой вероятностью возникновения систематической ошибки. В этом случае мета-анализ проводился снова. Другим методом оценки чувствительности и выявления возможной гетерогенности было проведение анализа отдельно для ингибиторов Ха и Па факторов свертывающей системы крови

Поскольку в настоящее время нет прямых сравнений НОАК, возможно проведение непрямых сравнений (indirect comparison), которые представляют собой статистические сравнения эффекта друг друга относительно группы контроля. В качестве контроля выступает стандартная терапия ВТЭО.

При выполнении непрямого сравнения за основу взята модель, предложенная Н.С. Bucher с соав. (Bucher H. C., et al., 1997)

Отбор исследований

Для выполнения непрямого сравнения выполнен систематический обзор клинических исследований (РКИ), посвященных эффективности и безопасности НОАК при лечении ВТЭО, тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Найденные исследования анализировались по следующим критериям: дизайн, критерии включения/исключения, число и характеристики включенных пациентов.

В соответствии с этой методикой для проведения непрямого сравнения препарата «А» и препарата «С», при наличии прямых сравнений «А-В» и «В-С», выполнены следующие действия:

1. рассчитаны значения относительного риска (ОР) одной альтернативы и второй из опубликованных прямых сравнений двух медицинских технологий;
2. проведено не прямое сравнение одной альтернативы «А» относительно другой «С»: $OP_{AC} = OP_{AB} / OP_{BC}$
3. кроме непосредственной оценки ОР проведена оценка 95% доверительного интервала (ДИ), при этом величина стандартного отклонения непрямого сравнения рассчитывалась с учетом значений стандартных отклонений двух прямых сравнений:

$$SE(\ln OP_{AC}) = \sqrt{SE(\ln OP_{AB})^2 + SE(\ln OP_{BC})^2}.$$

Определен относительный эффект (d) в сравниваемых исследованиях: dAB и dBC. В качестве d рассчитан ОР и 95% ДИ.

Методика непрямого сравнения (adjusted indirect comparison, ITC) позволяет получить научно-обоснованную информацию с помощью

статистических методов. Для проведения непрямого сравнения требуется, чтобы исследования обладали равной достоверностью и обобщаемостью.

При проведении непрямого сравнения НОАК и традиционной терапии, определяли ОР и 95% ДИ по каждому исходу. В случае если сравнение двух альтернатив было представлено только одним РКИ, рассчитывали ОР и 95% ДИ, используя данные представленные в этом РКИ. Если сравнение было представлено более, чем одним РКИ, использовался расчет методом фиксированных эффектов для получения объединенного ОР и 95% ДИ. Полученные данные (ОР и 95% ДИ) об эффективности и безопасности разных НОАК подвергали сравнению между собой (Moher D., et al., 2009; ClinicalTrials.gov. <http://www.clinicaltrial.gov> (Дата обращения: апрель 2015); World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. <http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx> (Дата обращения: апрель 2015). Схема проведенного непрямого сравнения НОАК представлена на рис. 2.1.

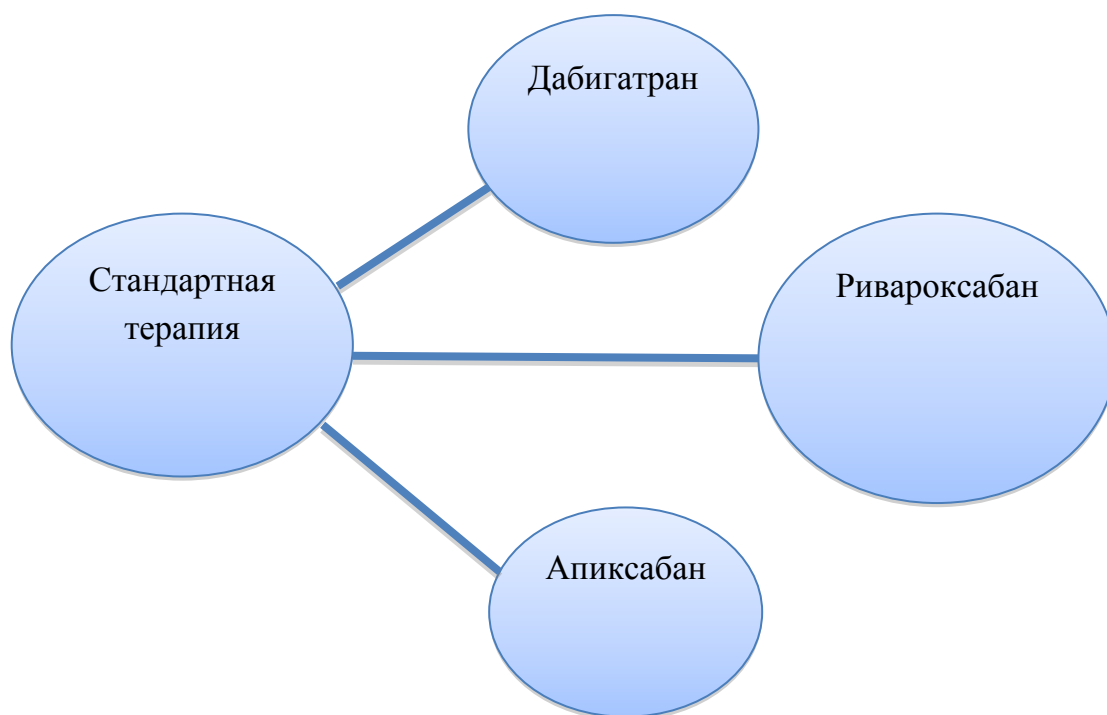


Рис. 2.1. Схема непрямого сравнения новых пероральных антикоагулянтов

2.2.3. Фармакоэкономический анализ

На третьем этапе выполнен фармакоэкономический анализ применения новых пероральных антикоагулянтов (ривароксабана, дабигатрана и апиксабана) при ВТЭО.

Экономическая оценка проведена с позиции системы здравоохранения Российской Федерации.

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

Все виды фармакоэкономического анализа выполнены в соответствии с отраслевым стандартом «Клинико-экономические исследования» согласно требованиям и руководствуясь методологическими основами проведения фармакоэкономических исследований (Приказ №163, 2002), а также в соответствии с рекомендациями международного общества фармакоэкономических исследований ISPOR по проведению анализа влияния на бюджет (Sullivan S., et al. 2014).

Выполнен анализ затрат, анализ «затраты – эффективность» (cost-effectiveness analysis – CEA), анализ «влияния на бюджет» (budget impact analysis – BIA) и анализ чувствительности.

При проведении фармакоэкономического анализа учитывались только прямые затраты системы здравоохранения:

- Стоимость лекарственной терапии ТЭЛА и ТГВ ривароксабаном, дабигатраном, апиксабаном, низкомолекулярным гепарином (НМГ) – эноксапарином натрия и варфарином;
- Стоимость стационарного лечения ТЭЛА и ТГВ;

- Стоимость обращения пациента за амбулаторной помощью (консультация и лабораторный мониторинг международного нормализованного отношения (МНО));
- Затраты на терапию рецидива ТЭЛА и ТГВ;
- Затраты на лечение нежелательных явлений.

Информацию о затратах на лекарственную терапию получили из Государственного реестра предельно отпускных цен, Генерального тарифного соглашения ОМС и Программы государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи.

Все расчеты выполнены в рублевых ценах 2015 года.

Дисконтирование стоимости медицинских препаратов, исходов и результатов не проводилось, так как продолжительность горизонта моделирования составляла менее 12 месяцев.

Анализ "затраты - эффективность" позволяет соотнести расходы и клиническую эффективность медицинских вмешательств. Показатель «затраты/эффективность» представляет собой отношение стоимости вмешательства к единице медицинской эффективности. Чем меньше величина показателя «затраты/эффективность», тем менее значимых затрат требует достижение эффекта, и тем более целесообразным можно считать применение вмешательства. Данный метод представляет собой важнейшее качественное изменение в управлении системой здравоохранения - переход от цены лечения к цене его результата.

Расчет показателя «затраты/эффективность» производился по формуле:

$$CER = Cost / Ef,$$

где: *Cost* – затраты на ЛС, руб;

Ef – показатель эффективности лечения.

Эффективность лечения ВТЭО:

В качестве критерия эффективности была использована действенность (efficacy), которая является результатом лечения, полученного в ходе РКИ или

мета-анализа. Источником данных для моделирования были РКИ: EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, RECOVER, RECOVER II, AMPLIFY.

Критерием эффективности был процент пациентов, получивших эффективную терапию, то есть процент пациентов, у которых в течении 6 месяцев не наблюдалось смерти от любых причин; рецидива тромбоза глубоких вен, венозных тромбоэмболических осложнений и развития фатальной/ нефатальной ТЭЛА.

Безопасность оценивали на основании определения частоты развития массивных кровотечений и клинически значимых небольших кровотечений.

Структура модели:

В исследовании построена модель «дерево решений» для каждого режима терапии в соответствии с рекомендациями Отраслевого стандарта «Клинико-экономического исследования и данными РКИ по эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов.

Горизонт моделирования составил 6 месяцев. Моделирование подразумевало не просто перенос данных из крупных международных РКИ, а адаптацию результатов исследований к региональным и национальным особенностям системы здравоохранения.

Схемы терапии в моделируемой когорте пациентов включали в себя следующие технологии:

Режим назначения препаратов в исследовании EINSTEIN был следующим:

I группа пациентов (ривароксабан):

- ривароксабан: по 1 таблетке 15 мг дважды в день в течение первых 3 недель, затем по 1 таблетке 20 мг один раз в день;

II группа пациентов (традиционная терапия):

- эноксапарин натрия: подкожно по 1 мг на килограмм массы тела дважды в день до достижения целевого МНО (но не менее 5 дней), медиана (Me) длительности введения эноксапарина составила 8 дней;

- варфарин: таблетки вместе с эноксапарином, в дозе, необходимой для поддержания МНО в терапевтическом диапазоне 2,0-3,0, и далее после отмены эноксапарина.

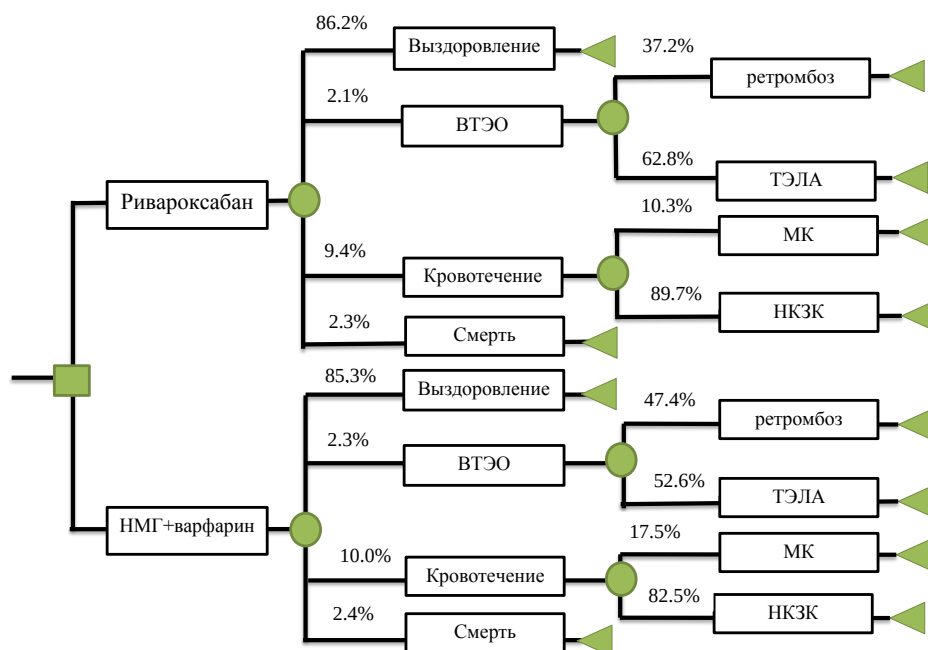


Рисунок 2.2. Сравнительная эффективность и безопасность ривароксабана и стандартной терапии ВТЭО (моделирование «дерево решений»)

*МК - массивные кровотечения;

*НКЗК – незначительные клинически-значимые кровотечения

Режим назначения препаратов в исследовании RE-COVER был следующим:

I группа пациентов (дабигатран):

- на начальном этапе лечения эноксапарин натрия (подкожно по 1 мг на килограмм массы тела дважды в день), медиана длительности введения НМГ составила 9 дней (Me =9 дней) с последующим назначением дабигатрана этексилата в дозе 150 мг дважды в день;

II группа пациентов (традиционная терапия):

- эноксапарин натрия: подкожно по 1 мг на килограмм массы тела дважды в день до достижения целевого МНО (но не менее 5 дней) и варфарин (таблетки вместе с НМГ), в дозе, необходимой для поддержания МНО в терапевтическом диапазоне 2,0-3,0, и далее после отмены НМГ.

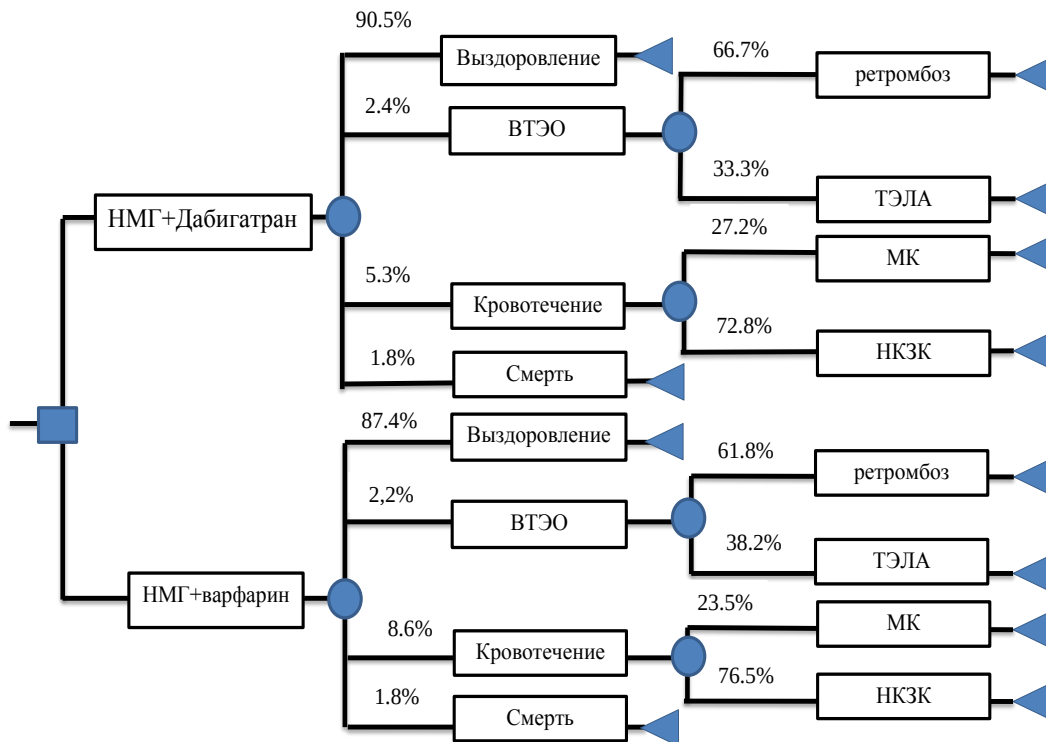


Рисунок 2.3. Сравнительная эффективность и безопасность дабигатрана и стандартной терапии VTЭО (моделирование «дерево решений»)

*МК - массивные кровотечения;

*НКЗК – незначительные клинически-значимые кровотечения

Режим назначения препаратов в исследовании AMPLIFY был следующим:

I группа пациентов (апиксабан):

- апиксабан: по 1 таблетке 10 мг дважды в день в течение 7 дней, затем по 1 таблетке 5 мг дважды в день;

II группа пациентов (традиционная терапия):

- эноксапарин натрия: подкожно по 1 мг/кг массы тела каждые 12 часов до достижения целевого МНО (Me = 6, 5 дней);

- варфарин: таблетки вместе с эноксапарином, в дозе, необходимой для поддержания МНО в терапевтическом диапазоне 2,0-3,0, и далее после отмены эноксапарина.

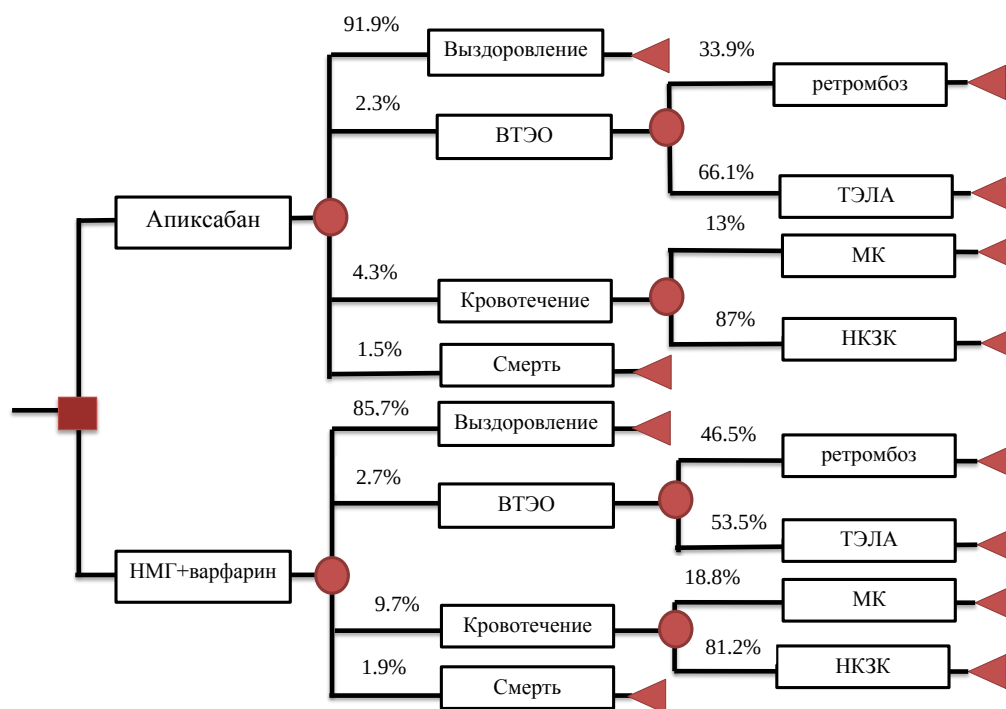


Рисунок 2.4. Сравнительная эффективность и безопасность апиксабана и стандартной терапии ВТЭО (моделирование «дерево решений»)

*МК - массивные кровотечения;

*НКЗК – незначительные клинически-значимые кровотечения

Затраты с перспективы системы здравоохранения

В Российской Федерации действуют стандарты оказания специализированной медицинской помощи в стационаре при тромбоэмболии легочных артерий (утв. приказом Министерства здравоохранения РФ № 873н от 13.02.2013 г.) и специализированной медицинской помощи при остром тромбозе в системе верхней и нижней полых вен (утв. приказом Министерства здравоохранения РФ № 835н от 01.02.2013 г.). Длительность оказания медицинской помощи в стационаре по стандартам составляет 24 дня при ТЭЛА и 16 дней при ТГВ. Длительность приёма препаратов на госпитальном этапе была принята равной рекомендованной в стандартах. Длительность приёма препаратов на амбулаторном этапе рассчитывали до шести месяцев. Прямые затраты на лекарственные препараты после выписки из стационара не учитывались в модели, поскольку они не относятся к прямым затратам системы здравоохранения.

При оказании медицинской помощи в рамках системы Обязательного медицинского страхования (ОМС) данные о затратах, использованные в расчётах, соответствуют генеральному тарифному соглашению на 2015г. в Волгоградской области. В соответствии с рекомендациями Федерального фонда ОМС, при оплате медицинской помощи, оказанной в стационарных условиях и условиях дневного стационара, постановлением Правительства Российской Федерации от 18 ноября 2013 г. №932 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2014 год и плановый период 2015 и 2016 годов» установлен способ оплаты за законченный случай лечения заболевания .

С 2014г. в Волгоградской области существует базовая ставка стоимости госпитализации, на её основе с учетом коэффициентов относительной затратоемкости рассчитывается стоимость за законченный случай лечения заболевания, включенного в соответствующую клинико-статистическую группу (КСГ).

В соответствии с Генеральным тарифным соглашением фонд ОМС (г. Волгоград) возмещает лечебному учреждению 34786,5 рублей за один случай ТЭЛА (КСГ 1400060). Тариф ОМС за законченный случай ТГВ составляет 18685,3 рублей (КСГ 1400156), тариф «внутричерепное кровоизлияние» - 56056 рублей (КСГ 1400076), желудочно-кишечное кровотечение – 11728 рублей (КСГ 1300170).

При оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях учитывались лишь затраты на одно обращение к врачу - хирургу (781,1 руб.) по тарифам ОМС.

Источником данных о ценах на сравниваемые медицинские технологии (лекарственные препараты) был Государственный реестр предельных отпускных цен (Государственный реестр предельных отпускных цен. Доступно на <http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx> Дата 10.09.15.). Стоимость апиксабана была определена на основании данных фармацевтического портала Фарминдекс (<http://www.pharmindex.ru/elikvis.html> Дата 10.09.15.).

Затраты на стандартную терапию включали стоимость лекарственных препаратов:

- эноксапарина натрия (Клексан, раствор для инъекций 8000 анти-Ха МЕ/0,8 мл – 10 амп.; Санофи-Авентис Франс, Франция);
- варфарина (Варфарин Никомед, таб. 2,5 мг, 100 шт; Никомед Дания);
- ривароксабана (Ксарелто®, таб. 15 мг, 100 шт./ таб. 20 мг, 100 шт; Байер Фарма АГ, Германия);
- дабигатрана этексилата (Прадакса®, таб.150 мг, 180 шт; Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия);
- апиксабан (Эликвис таб. 10 мг, 100 шт.; Бристо́л-Майерс Сквоттс, США).

Было принято, что небольшие клинически значимые кровотечения снижают качество жизни пациентов и являются показателем неэффективности, тем не менее подсчет их затруднен, так как неизвестно с какой частотой пациенты с жалобами на кровоточивость десен, кровотечения из носа обращаются к врачу, а также не ясно какие расходы несет при этом государственная система здравоохранения. Именно поэтому при фармакоэкономическом моделировании не учитывались расходы на незначительные кровотечения.

Для определения устойчивости полученных моделей был проведен однофакторный анализ чувствительности. Во всех трех моделях был произведен расчет стоимости лечения, где НМГ назначаются в дозе 1,5 мг/сутки однократно. Согласно опубликованным данным Bhutia S, и Wong PF, которые сравнивали два режима назначения НМГ при ВТЭО, применение НМГ один раз в день не уступает по эффективности и безопасности стандартной схеме назначения 1 мг/кг 2 р/сут. (Bhutia S, Wong PF., 2013).

Анализ «влияния на бюджет» (BIA) является важным дополнением к анализу «затраты-эффективность» (CEA) и позволяет провести более полную экономическую оценку новой технологии. Главной целью этого вида анализа является оценка действия новой медицинской технологии на затраты системы здравоохранения при внедрении новой методики в практическую медицину.

Для выполнения анализа «влияния на бюджет» (budget impact analysis – BIA) сформирована когорта 1000 человек в каждой альтернативной моделируемой группе.

В рамках исследования рассчитано:

1. как именно изменятся затраты системы здравоохранения на лечение ВТЭО, если в медицинскую практику будут внедрены НОАК;
2. сколько можно будет сэкономить средств при лечении 1000 пациентов;
3. какое количество пациентов можно будет дополнительно пролечить на сэкономленные деньги.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Анализ частоты назначения лекарственных средств при лечении ВТЭО

В исследование было включено 200 историй болезней пациентов с диагнозом ВТЭО из них было 52,5 % женщин и 47,5 % мужчин. Медиана по возрасту пациентов была 60 лет (20–89), при этом на долю пациентов старше 40 лет пришлось 88% выборки. Средняя продолжительность госпитализации составила 16 дней (1-36).

Анализ структуры назначений фармакотерапии ВТЭО показал наличие как патогенетических (антикоагулянты, антиагреганты, ангиопротекторы, венотоники), так и симптоматических препаратов (обезболивающие и спазмолитики). Всего пациентам было назначено 1047 назначений двадцати шести лекарственных средств, из них только двадцать два входило в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП).

Патогенетической основой лечения ВТЭО является назначения препаратов, влияющих на гемостаз. В соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений, антикоагулянтная терапия при обоснованном подозрении на ВТЭО должна быть начата ещё до верификации диагноза инструментальными методами. При проведении частотного анализа установлено, что терапия антикоагулянтами прямого действия (АКПД) проводилась в 91 % случаев, включающая нефракционированный гепарин (НФГ) у 84 % пациентов (n=168) и низкомолекулярный гепарин (НМГ) у 6,5% пациентов (n=13).

Среди антагонисты витамина К (АВК) препаратом выбора был варфарин, который был назначен в 74,5 % (n=149) случаев. Результаты частотного анализа фармакотерапии ВТЭО представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1. Частота назначения лекарственных средств при лечении ВТЭО (N=200)

МНН	N (N=200)	%	МНН	N (N=200)	%
декстран	172	86	цефтриаксон	12	6
гепарин натрия	168	84	трамадол	5	2,5
пентоксифиллин	153	76,5	цитофлавин	3	1,5
варфарин	149	74,5	диосмин	3	1,5
диклофенак	102	51	цефазолин	3	1,5
ацетилсалициловая кислота	98	49	пирацетам	3	1,5
клопидогрел	32	16	аминофиллин	2	1
пиридоксин	28	14	ципрофлоксацин	2	1
тиамин	28	14	цефотаксим	2	1
диосмин в комбинации	27	13,5	парацетамол	2	1
кеторолак	19	9,5	цианокобаламин	1	0,5
эноксапарин	13	6,5	метамизол натрия	1	0,5
дротаверин	14	7	хлоропирамин	1	0,5

Чаще всего назначались ЛС, обладающие патогенетическим действием, это как препараты, влияющие на гемостаз, так и ЛС, влияющие на реологические свойства крови и уменьшающие отек тканей. Частота назначения антиагрегантов, антикоагулянтов, ангиопротекторов и лекарственных препаратов, влияющих на реологию крови представлена на рисунке 3.1.

Для купирования болевого синдрома пациентам назначались НПВС и наркотические анальгетики, антибактериальные препараты были назначены пациентам только при наличии сопутствующей патологии. Незначительное место занимали метаболические препараты и витамины.

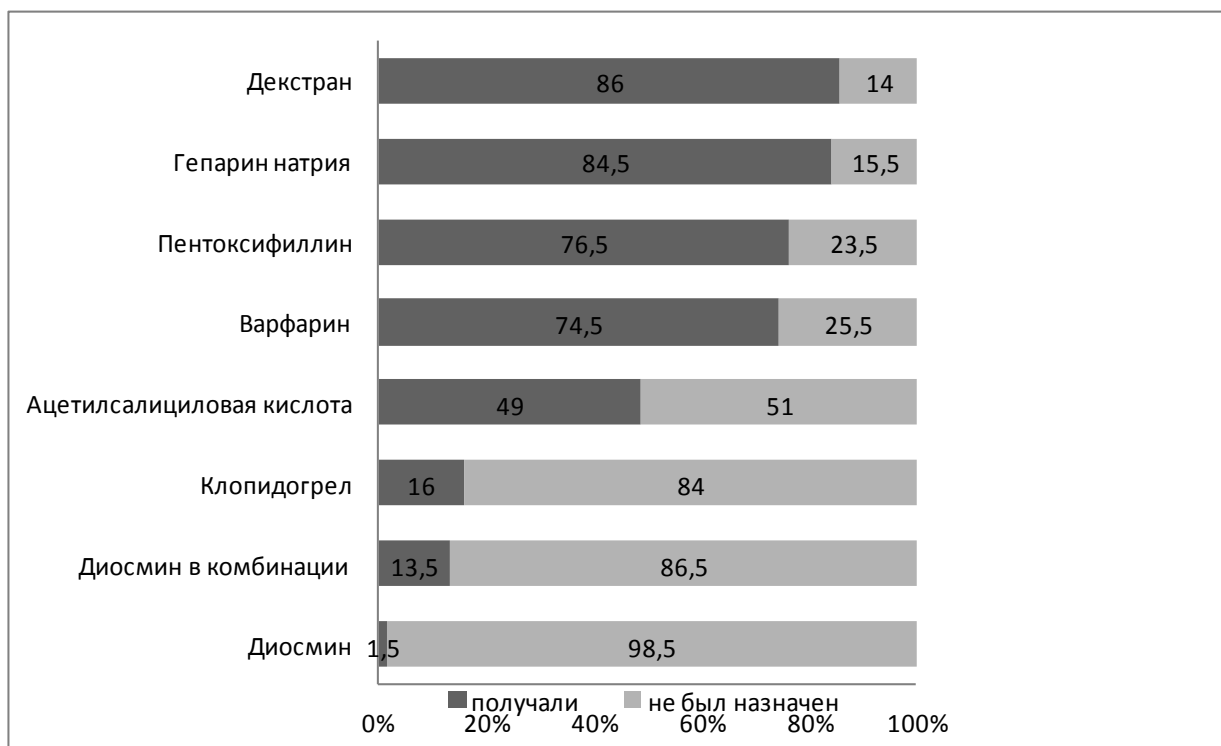


Рисунок 3.1. Частота назначения препаратов, влияющих на гемостаз, гемореологию и тонус вен при лечении ВТЭО (n=200)

3.2. Анализ структуры потребления лекарственных средств при лечении ВТЭО

Объем потребления оценивался для 22 из 26 ЛС, составляющих 84,6% назначений. В анализ не включены четыре лекарственных препарата: декстран, цитофлавин, диосмин и диосмин в комбинации, так как для данных препаратов не определена DDD.

При проведении DU90%-анализа были сформированы две группы ЛС. Первую группу сегмента DU90% составили 8 препаратов, которые формируют 90% потребляемых NDDD при ВТЭО (таблица 3.2). Для всех препаратов, составляющих DU90%, кроме эноксапарина натрия и цианокобаламина, частота назначений оказалась выше, чем показатель NDDD/100 койко-дней.

Таблица 3.2. Объем потребления лекарственных средств сегмента DU90% при лечении ВТЭО

№	МНН	АТС код	DDD	Ед. измерения	NDDD	NDDD/100 к/д
1	гепарин натрия	B01AB01	10	МЕ	2278,8	71,9
2	ацетилсалициловая кислота	B01AB06	1	таблетка	1617	51,1
3	варфарин	B01AB03	7,5	мг	1169,8	36,9
4	эноксапарин натрия	B01AB05	2	МЕ	647	20,4
5	диклофенак	M01AB05	0,1	г	602,2	19,1
6	пентоксифиллин	C04AD03	0,3	г	594,3	18,8
7	клопидогрел	B01AC04	75	мг	407	12,9
8	цианокобаламин	B03BA01	20	мкг	375	11,8

На основании представленных данных, сегмент DU90% объема потребления лекарственных средств полностью соответствует списку ЖНВЛП на момент проведения фармакоэпидемиологического исследования и представлен в основном патогенетическими препаратами. Наличие в этом списке цианокобаламина является статистическим выбросом, препарат был назначен только одному пациенту для лечения пернициозной анемии, средняя суточная доза составляла 500 мкг, что намного выше, чем 1 DDD (20 мкг), показатель NDDD/100 койко-дней этого препарата намного выше частоты назначения. Вторую группу составили ЛС с небольшими показателями NDDD, которые представляют данную группу оставшихся 10% всех NDDD (таблица 3.3).

Таблица 3.3. Объем потребления лекарственных средств, составивших сегмент DU10% при лечении ВТЭО

№	МНН	АТС код	DDD	Ед. измерения	NDDD	NDDD/100 к/д
1	пиридоксин	A11HA02	0,16	г	285,9	9,02
2	кеторолак	M01AB15	30	мг	280	8,84
3	тиамин	A11DA01	50	мг	221	6,9
4	цефтриаксон	J01DD04	2	г	92,5	2,9
5	дротаверин	A03AD02	0,1	г	77,6	2,4
6	аминофиллин	R03DA05	0,6	г	24,8	0,78
7	метамизол натрия	N02BB02	3	г	22,5	0,71
8	цефазолин	J01DB04	3	г	21,6	0,68
9	хлоропирамин	R06AC03	20	мг	12	0,38
10	ципрофлоксацин	J01MA02	0,5	г	10,4	0,32
11	трамадол	N02AX02	0,3	г	8,6	0,27
12	пирацетам	N06BX03	6	г	8	0,25
13	цефотаксим	J01DD01	4	г	6	0,18
14	парацетамол	N02BE01	3	г	2,3	0,074

Таким образом, сегмент DU90% представлен в основном патогенетическими препаратами, а сегмент DU10% составили препараты, симптоматической терапии и для лечения сопутствующих заболеваний. При проведении частотного анализа установлено, что терапия АКПД проводилась в 91% случаев, а АВК в 74,5%. Стоит отметить, что в историях болезней пациентов, которые не получали антикоагулянтную терапию, не было четкого обоснования причины, почему данная группа препаратов не использовалась.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТА-АНАЛИЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ НОВЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Для проведения мета-анализа был выполнен поиск по ключевым словам. Было найдено 1746 публикаций, посвященных новым пероральным антикоагулянтам. 1537 работ были удалены после прочтения названия и резюме. Более тщательной оценке подвергнуто 209 статей, из них только 15 работ посвящены новым пероральным антикоагулянтам в лечении ВТЭО (рисунок 4.1).

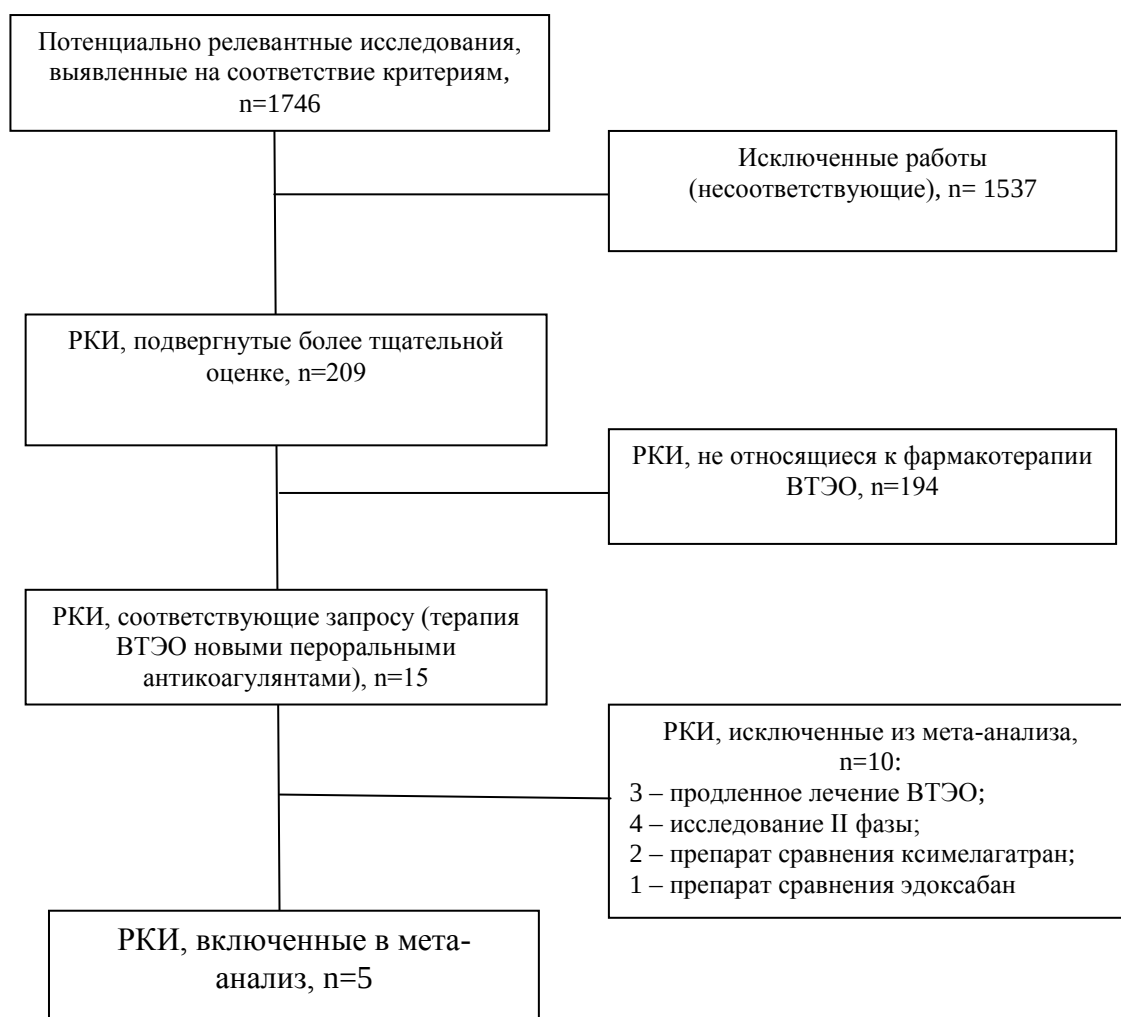


Рис. 4.1. Блок-схема PRISMA для данного исследования

В соответствии с критериями включения для выполнения мета-анализа включено 5 РКИ, в которых оценивали эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов 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 Etextilate 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).

EINSTEIN-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic Deep Vein Thrombosis) - многоцентровое рандомизированное открытое исследование со слепой оценкой, управляемое по событиям, предпринимаемое с целью доказательства, что монотерапия ривароксабаном не уступает стандартной терапии у пациентов острым ТГВ. В исследование включено 3449 (1731/1718) пациентов с острым симптомным проксимальным ТГВ, без сопутствующей симптомной ТЭЛА, подписавшие информированное согласие; продолжительность наблюдения 3, 6 и 12 месяцев (The EINSTEIN Investigators., 2010).

EINSTEIN-PE (Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism) - многоцентровое рандомизированное открытое исследование со слепой оценкой, управляемое по событиям, предпринимаемое с целью доказательства, что монотерапия ривароксабаном не уступает стандартной терапии у пациентов острой ТЭЛА, как имевшие ТГВ с клиническими проявлениями, так и без него. В исследование включено 4833 (2420/2413); продолжительность наблюдения 3, 6 и 12 месяцев (The EINSTEIN-PE Investigators., 2012).

RE-COVER (Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism) – международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое с двойной имитацией, не уступающее контролю исследование, которое было проведено самым первым с целью изучения эффективности и безопасности дабигатрана в лечении ВТЭО. В исследование было включено 2539 (1274/1265) пациента; продолжительность наблюдения 6 месяцев (Schulman S, et al., 2009).

RE-COVER II (Dabigatran Etextilate versus Warfarin for 6 m Treatment for Acute Symptomatic Venous Thromboembolism) – международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое с двойной имитацией исследование. В исследование было включено 2568 (1279/1289) пациентов с ВТЭО; продолжительность наблюдения 6 месяцев (Schulman S, et al., 2014).

AMPLIFY (Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy) - международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование с параллельными группами с целью изучения эффективности и безопасности апиксабана в лечении ВТЭО. В исследование включено 5395 (2691/2704) пациентов с ВТЭО продолжительность наблюдения 6 месяцев (Agnelli G., et al., 2013).

РКИ, включенные в мета-анализ представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1. РКИ, включенные в мета-анализ

РКИ	EINSTEIN-DVT n=3449	EINSTEIN-PE n=4833	RE-COVER n=2539	RE-COVER II n=2568	AMPLIFY n=5395
дизайн	открытое	открытое	двойное слепое	двойное слепое	двойное слепое
препарат	ривароксабан	ривароксабан	дабигатран	дабигатран	апиксабан
Доза изучаемого препарата	15 мг 2 раза в сутки 21 день, затем 20 мг в сутки однократно	15 мг 2 раза в сутки 21 день, затем 20 мг в сутки однократно	150 мг 2 раза в сутки 6 месяцев после парентеральных антикоагулянтов $\geq$ 8 суток	150 мг 2 раза в сутки 6 месяцев после парентеральных антикоагулянтов $\geq$ 8 суток	10 мг 2 раза в сутки 7 дней, затем 5 мг два раза в сутки
терапия сравнения	эноксапарин/ варфарин	эноксапарин/ варфарин	Варфарин после парентеральных антикоагулянтов $\geq$ 8 суток	Варфарин после парентеральных антикоагулянтов $\geq$ 8 суток	эноксапарин/ варфарин
Критерии включения	ТГВ	ТЭЛА±ТГВ	ВТЭО	ВТЭО	ВТЭО
Длительность исследования	3,6,12 месяцев	3,6,12 месяцев	6 месяцев	6 месяцев	6 месяцев

Методологическое качество РКИ может значительно смещать оценки показателей эффективности и безопасности, а также существенно влиять на достоверность полученных результатов (таблица 4.2.). Выполнение мета-анализа сопряжено с анализом риска возникновения систематической ошибки.

Аналізу подверглись следующие компоненты дизайна включенных РКИ:

- 1)методы рандомизации;
- 2)сокрытие результатов рандомизации;
- 3)«ослепление» пациентов, медперсонала, исследователей оценивающих исходы;
- 4)восполнение недостающих данных;
- 5)представление результатов;
- 6)сопоставимость исходных характеристик в исследуемой и контрольной группах.

Таблица 4.2. Оценка методологического качества, включенных исследований

Исследования	EINSTEIN-DVT	EINSTEI-PE	RE-COVER	RE-COVER II	AMLIFY
Рандомизация	да	да	да	да	да
Сокрытие рандомизации	да	да	да	да	да
Ослепление	нет	нет	да	да	да
Использование «анализа по намерению лечить»	да	да	да	да	да
Сопоставимость исходных характеристик	да	да	да	да	да
Риск систематической ошибки	высокий	высокий	низкий	низкий	низкий

Во всех включенных исследованиях подробно описана процедура рандомизации. В исследованиях EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE ослепление пациентов и врачей не предполагалось. Подобная методологическая особенность в исследованиях повышает вероятность систематической ошибки дизайна. При изучении всех препаратов использовался анализ «по намерению лечить», а также

адекватные методы восполнения недостающих данных. Поэтому систематическая ошибка выбывания и ошибка из-за неполноты данных об исходе в них маловероятны.

При оценке домена «представления результатов» во всех РКИ опубликованы данные по эффективности и безопасности применения НОАК при ВТЭО.

Таким образом, низкий риск возникновения систематической ошибки в РКИ RE-COVER, RE-COVER II, AMPLIFY. Высокий риск систематической ошибки в исследованиях EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE, оценивающих эффективность и безопасность ривароксабана у пациентов с ТГВ и ТЭЛА, соответственно.

Анализ исходных характеристик (таблица 4.3.) показал, что включенные в РКИ пациенты сопоставимы в исследуемой и контрольной группах.

В РКИ исходно было включено от 3% до 9% пациентов с онкологической патологией, верифицированной до включения в РКИ. Средний возраст включенных пациентов составил 56 лет.

Таблица 4.3. Исходные характеристики пациентов, включенные в РКИ

РКИ	дабигатран		ривароксабан		апиксабан
	RECOVER	RECOVER-II	EINSTEIN-DVT	EINSTEIN-PE	AMPLIFY
п, человек	2539	2568	3449	4833	5395
Средний возраст, лет	55	56	56	58	56
Средний вес, кг	83	81	82	83	85
Мужчин, %	58	61	57	53	59
ЗНО*, %	5	4	6	5	3
ВТЭО** в анамнезе, %	26	18	19	20	16
INT***, %	60	57	58	63	61

Примечание: ЗНО* - злокачественное новообразование; ВТЭО**-венозные тромбозмболические осложнения; INT***- время нахождения в «терапевтическом окне».

При выполнении мета-анализа, представленного на рисунке 4.2, оценены следующие конечные точки эффективности: ВТЭО, повторный ТГВ и ТЭЛА. Анализ данных РКИ показал, что по эффективности НОАК не уступают стандартной терапии ВТЭО (ОР=0,93, 95% ДИ 0,77-1,12, $p=0,44$, рис. 4.2А).



Рисунок 4.2А. Эффективность НОАК в лечении ВТЭО



Рисунок 4.2В. Эффективность НОАК в лечении тромбоза глубоких вен



Рисунок 4.2С. Эффективность НОАК в лечении ТЭЛА

Примечание: НОАК-новые пероральные антикоагулянты, АВК- антагонисты витамина К, ВТЭО-венозные тромбоэмболические осложнения, study or subgroup – исследование или субгруппа, events – количество случаев, total – количество пациентов, Risk ratio – отношение рисков, М-Н - метод Мантеля–Хэнзеля, CI – доверительный интервал.

Аналогичные результаты получены при оценке частоты развития повторного тромбоза (ОР=0,82; 95% ДИ 0,63-1,08, $p=0,16$, рис. 4.2В) и

комбинации ТГВ + фатальная или нефатальная ТЭЛА (ОР=1,06; 95% ДИ 0,81-1,40, $p=0,66$, рис. 4.2С). Таким образом, достоверного преимущества той или иной медицинской технологии нет.

Главной первичной конечной точкой безопасности всех РКИ была комбинированная точка, состоящая из большого кровотечения или клинически значимого небольшого кровотечения. Вторичные конечные точки включали общую смертность, острые сосудистые катастрофы (острый коронарный синдром, ишемический инсульт, транзиторную ишемическую атаку и системную эмболию), а также летальность. НОАК достоверно (рисунок 4.3.) снижали риск развития массивного кровотечения в сравнении со стандартной терапией (ОР=0,54; 95% ДИ 0,42-0,69, $p<0,00001$, рис 4.3А). Частота развития всех кровотечений на фоне приема НОАК достоверно меньше (ОР=0,70; 95% ДИ 0,51-0,95, $p=0,02$, рис. 4.3В). Летальность от всех причин была сопоставимой (ОР=0,93; 95% ДИ 0,76-1,13, $p=0,46$, рис. 4.3С).

Таким образом, НОАК являются более безопасной альтернативой стандартной терапии ВТЭО.

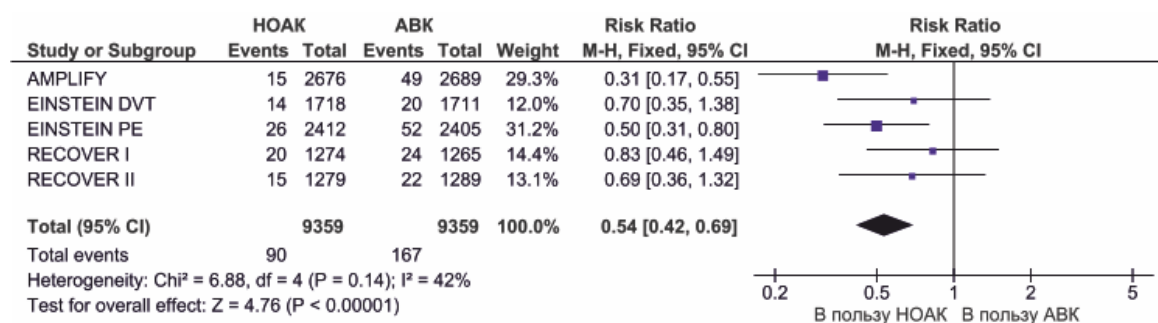


Рис. 4.3А. Безопасность НОАК в лечении ВТЭО (массивные кровотечения)

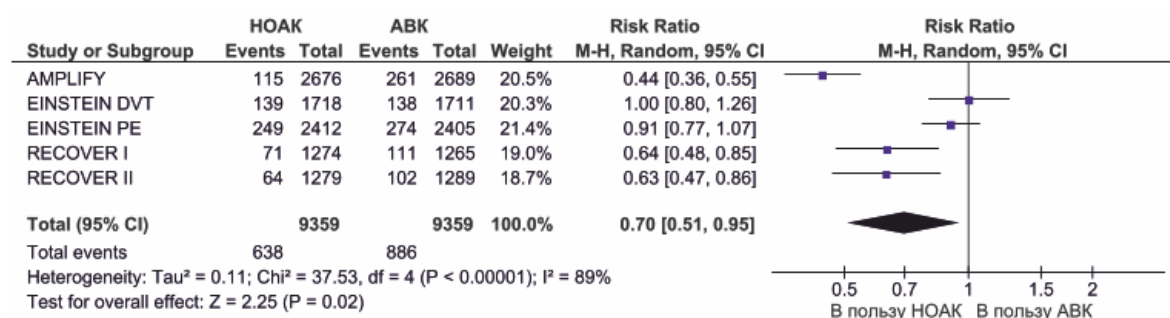


Рис. 4.3В. Безопасность НОАК в лечении ВТЭО (кровотечения)

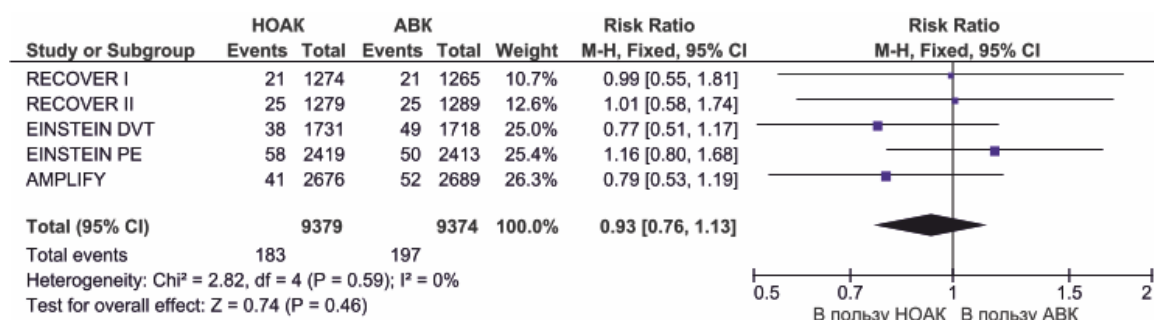


Рис. 4.3С. Безопасность НОАК в лечении ВТЭО (летальность)

Примечание: ВТЭО-венозные тромбозмболические осложнения, study or subgroup – исследование или субгруппа, events – количество случаев, total – количество пациентов, Risk ratio – отношение рисков, М-Н - метод Мантеля–Хэнзеля, CI – доверительный интервал.

В первом варианте анализ чувствительности (таблица 4.4.) проводился с цензурированием результатов исследований ривароксабана, поскольку в этих работах риск возникновения систематической ошибки был высоким. Данный анализ чувствительности подтвердил, что НОАК снижают частоту возникновения комбинации клинически значимых кровотечений в сравнении с варфарином (OR=0,55; 95% ДИ 0,43-0,71 $p<0,00001$). Во втором варианте мы оценили результаты только ингибиторов Ха –фактора свертывания. Анализ чувствительности показал, что НОАК достоверно снижают частоту повторного ТГВ (OR=0,67; 95% ДИ 0,47-0,95 $p=0,02$). В тоже время, были подтверждены данные по безопасности в отношении снижения частоты массивных кровотечений (OR=0,45; 95% ДИ 0,33-0,62, $p<0,00001$.)

Таблица 4.4. Анализ чувствительности эффективности и безопасности НОАК при лечении ВТЭО

Конечные точки	апиксабан и дабигатран против АВК	Ингибиторы Ха фактора против АВК
ВТЭО	ОР 0,90 95% ДИ 0,74-1,22 $p=0,68$	ОР 0,87 95% ДИ 0,70-1,09 $p=0,23$
ТГВ	ОР 0,92 95% ДИ 0,54-1,55	ОР 0,67 95% ДИ 0,47-0,95

	p=0,75	p=0,02
ТЭЛА	ОР 1,01 95% ДИ 0,70-1,44 p=0,97	ОР 1,09 95% ДИ 0,80-1,49 p=0,57
Массивные кровотечения	ОР 0,56 95% ДИ 0,30-1,03 p=0,06	ОР 0,45 95% ДИ 0,33-0,62 p<0,00001
Кровотечения	ОР 0,55 95% ДИ 0,43-0,71 p<0,00001	ОР 0,74 95% ДИ 0,46-1,20 p=0,22
Летальность	ОР 0,89 95% ДИ 0,67-1,19 p=0,43	ОР 0,91 95% ДИ 0,72-1,14 p=0,40

По результатам субгруппового анализа, НОАК достоверно снижают частоту ВТЭО у пациентов старше 75 лет (ОР=0,59 95% ДИ 0,36-0,96 p=0,03 Рис. 4.4А).

У пациентов младше 75 лет не было выявлено достоверных различий в снижении повторных ВТЭО (ОР=1,01; 95% ДИ 0,82-1,23 p=0,96 Рис. 4.4В).

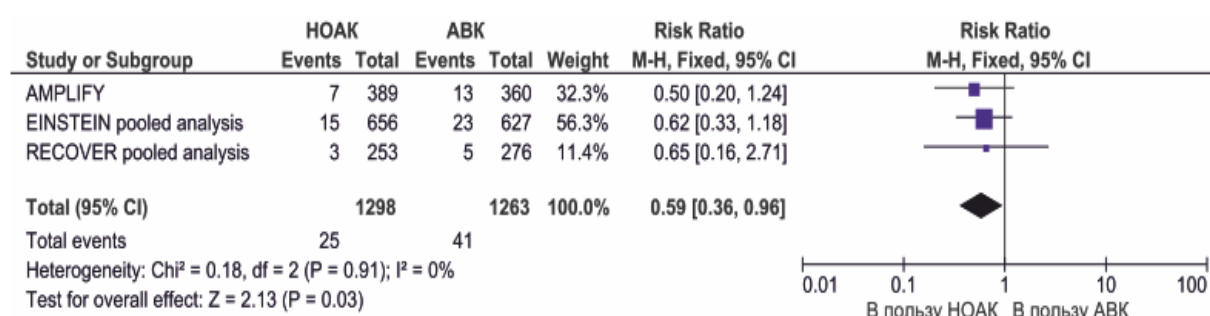


Рисунок 4.4А. Субгрупповой мета-анализ эффективности и безопасности НОАК в лечении ВТЭО (пациенты старше 75 лет)

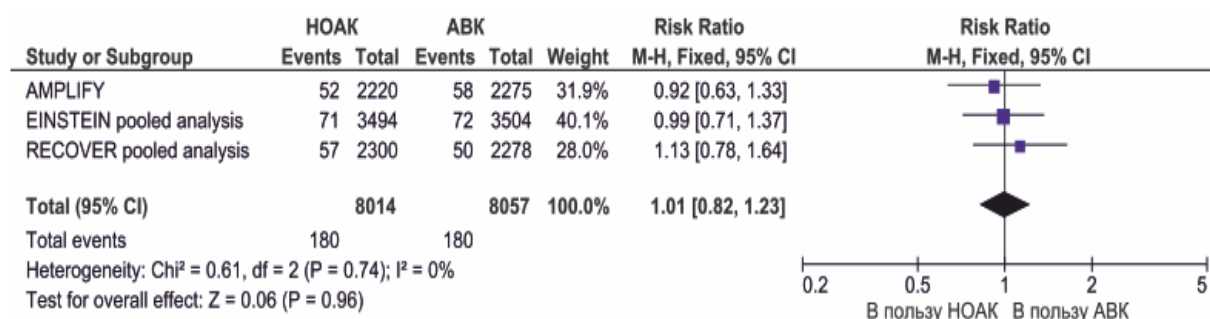


Рисунок 4.4В. Субгрупповой мета-анализ эффективности и безопасности НОАК в лечении ВТЭО (до 75 лет)

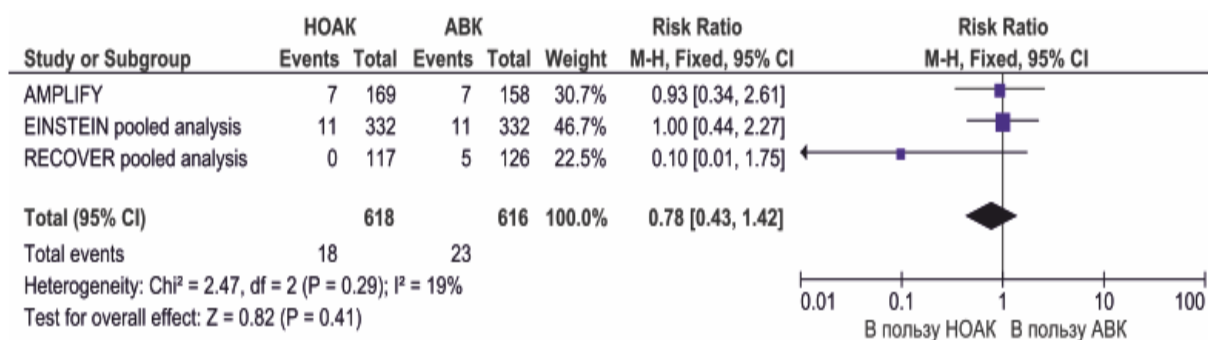


Рисунок 4.4С. Субгрупповой мета-анализ эффективности и безопасности
НОАК в лечении ВТЭО (пациенты с почечной недостаточностью)

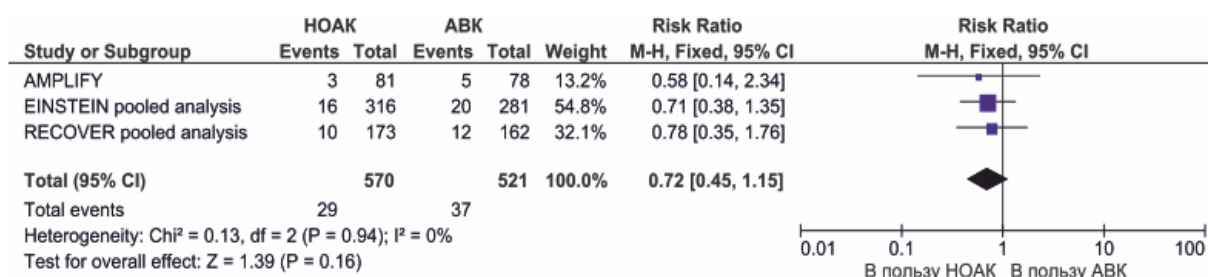


Рисунок 4.4D Субгрупповой мета-анализ эффективности и безопасности
НОАК в лечении ВТЭО (злокачественные новообразования)



Рисунок 4.4Е. Субгрупповой метаанализ эффективности и безопасности
НОАК в лечении ВТЭО (частота всех кровотечений у пациентов с ЗНО)

Примечание: ВТЭО-венозные тромбозы, study or subgroup – исследование или субгруппа, events – количество случаев, total – количество пациентов, Risk ratio – отношение рисков, М-Н - метод Мантеля–Хэнзеля, CI – доверительный интервал.

Из-за отсутствия общих конечных точек, метаанализ безопасности в субгруппах не проводился. Однако, имеются дополнительно опубликованные данные о безопасности в субгруппе пациентов со злокачественными новообразованиями.

При анализе эффективности в субгруппе пациентов с почечной недостаточностью не было выявлено статистически значимых различий между НОАК и стандартной терапией (OR=0,78; 95% ДИ 0,43-1,42 p=0,41 Рис 4.4С).

При выполнении субгруппового анализа в группе пациентов с онкологическими заболеваниями выявлена сопоставимая эффективность и безопасность НОАК и стандартной терапии (рис 4D; рис. 4E).

Непрямые сравнения выполнены по методике Bucher.

При выполнении непрямого сравнения (таблица 4.5.- 4.7.) по шести конечным точкам оценивали эффективность фармакотерапии (частоту рецидивов ВТЭО, ТГВ, ТЭЛА), и безопасность (частота развития массивных кровотечений, клинически значимых кровотечений и летальность).

Таблица 4.5. Попарный относительный риск для каждого антикоагулянта

Конечные точки	ривароксабан	дабигатран	апиксабан
ВТЭО	0,90 (0,68-1,20)	1,09 (0,76 – 1,57)	0,84 (0,60 – 1,18)
ТГВ	0,71 (0,45 – 1,11)	1,18 (0,75 – 1,86)	0,61 (0,35 – 1,06)
ТЭЛА	1,15 (0,75 – 1,77)	0,95 (0,52 – 1,75)	1,04 (0,67 – 1,62)
Массивные кровотечения	0,55 (0,38 – 0,81)	0,73 (0,48 – 1,11)	0,31 (0,17 – 0,55)
Все клинически значимые кровотечения	0,94 (0,82 – 1,07)	0,63 (0,51 – 0,78)	0,44 (0,36 -0,55)
Летальность	0,97 (0,73 – 1,27)	1,00 (0,67 -1,51)	0,79 (0,53 -1,19)

Для исходов, оценивающих эффективность, включая ВТЭО, ТГВ, ТЭЛА не было выявлено статистически достоверных различий между тремя новыми антикоагулянтами. В тоже время, при оценке безопасности были выявлены различия между препаратами. Риск массивных кровотечений отличался между дабигатраном и апиксабаном в пользу последнего (OR=2,36; 95% ДИ 1,15-4,82), также апиксабан достоверно реже вызывает все клинически значимые кровотечения (OR=1,43; 95% ДИ 1,06-1,93). При непрямом сравнении по конечной точке комбинации всех клинически значимых кровотечений

ривароксабан уступает дабигатрану и апиксабану, (ОР=1,49; 95% ДИ 1,17-1,91) и (ОР=2,13; 95% ДИ 1,66-2,74), соответственно.

Таблица 4.6. Непрямые сравнения эффективности НОАК

Технологии сравнения	ОР (95% ДИ)		
	ВТЭО	ТГВ	ТЭЛА
ривароксабан / дабигатран	0,83 (0,52-1,32)	0,60 (0,32-1,14)	1,21 (0,57-2,56)
ривароксабан / апиксабан	1,07 (0,69-1,67)	1,16 (0,57-2,37)	1,11 (0,60-2,06)
дабигатран / апиксабан	1,30 (0,79-2,14)	1,93 (0,95-3,95)	0,91 (0,43-1,94)

Таблица 4.7. Непрямые сравнения безопасности НОАК

Технологии сравнения	ОР (95% ДИ)		
	Массивные кровотечения	Все клинически значимые кровотечения	Летальность
ривароксабан / дабигатран	0,75 (0,42 – 1,33)	1,49 (1,17 – 1,91)	0,97 (0,59 – 1,59)
ривароксабан / апиксабан	1,77 (0,89 – 3,54)	2,13 (1,66 – 2,74)	1,23 (0,75 – 2,01)
дабигатран / апиксабан	2,36 (1,15 – 4,82)	1,43 (1,06 – 1,93)	1,27 (0,72 – 2,25)

Таким образом, проведенный мета-анализ пяти РКИ, включавший в общей сложности 18784 пациента, показал, что НОАК по сравнению со стандартной терапией ВТЭО не уступают по эффективности, при этом превосходят по безопасности. Анализ безопасности, в свою очередь, свидетельствует о статистически значимом снижении риска кровотечений в случае применения НОАК по сравнению со стандартной терапией (эноксапарин и АВК). При этом

в наибольшей степени снижалась частота самых тяжёлых кровотечений — внутримозговых и желудочно-кишечных.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В ТЕРАПИИ ВТЭО

Клиническая эффективность и безопасность ривароксабана для лечения ВТЭО была изучена в крупных международных многоцентровых РКИ EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE и EINSTEIN Ext.

Основной целью исследований EINSTEIN DVT и EINSTEIN PE было изучить эффективность, безопасность и удобство применения ривароксабана по сравнению с принятым стандартом терапии – эноксапарином и АВК. Оба исследования обладали схожим дизайном. Первое исследование включало 3449 пациентов с острым ТГВ с клиническими проявлениями, второе – 4833 пациента с острой ТЭЛА, как имевшие ТГВ с клиническими проявлениями, так и без него. Главной гипотезой обоих исследований являлась равная эффективность ривароксабана и терапии эноксапарином и АВК. Ривароксабан назначался в режиме по 15 мг 2 раза в день в течение 21 дня после острого эпизода, затем по 20 мг 1 раз в день в течение 3, 6 или 12 месяцев. Эноксапарин назначался в дозе 1 мг/кг подкожно 2 раза в день в течение минимум 5 дней (медиана длительности назначения эноксапарина в обоих исследованиях составила 8 дней) с одновременным началом приёма перорального АВК – варфарина или аценокумарола - для достижения значений МНО в диапазоне 2,0-3,0. После отмены эноксапарина продолжался приём АВК. Средний вес пациентов в исследовании составлял 80 кг.

Главной конечной точкой эффективности в обоих исследованиях являлась комбинация «ТГВ + фатальная или нефатальная ТЭЛА». Оба исследования доказали, что ривароксабан по эффективности равен терапии эноксапарином и АВК. Проведённый впоследствии объединённый анализ обоих исследований подтвердил выявленную в каждом из них закономерность.

В качестве основной конечной точки безопасности для обоих исследований служило число массивных кровотечений. Объединённый анализ результатов исследований свидетельствует о статистически значимом снижении риска кровотечений в случае применения ривароксабана (1%), по сравнению с эноксапарином и АВК (1,7%). При этом в наибольшей степени снижалась частота самых тяжёлых кровотечений – внутримозговых и желудочно-кишечных.

Для комплексной оценки эффекта и последствий антикоагулянтной терапии был введён термин «чистая клиническая выгода» - предотвращение всех нежелательных событий – как тромбозов, так и кровотечений. Объединённый анализ результатов обоих исследований свидетельствует о статистически значимой большей чистой клинической выгоде в случае применения ривароксабана по сравнению с эноксапарином/АВК.

Исследование EINSTEIN Ext являлось логическим продолжением исследований EINSTEIN DVT и EINSTEIN PE. Его целью было доказать, что при необходимости ривароксабан для профилактики ТГВ и ТЭЛА может безопасно назначаться на длительный срок, что сопровождается дополнительным снижением риска рецидива этих событий. В данное исследование было включено 1196 пациентов, завершивших исследования EINSTEIN DVT и EINSTEIN PE, которым лечащий врач счёл целесообразным проведение профилактики ВТЭ в течение более длительного периода времени. Ривароксабан назначался в режиме 20 мг в день. В качестве контроля использовалось плацебо. Гипотезой исследования являлось превосходство ривароксабана над плацебо.

Главной конечной точкой эффективности в исследовании также являлась комбинация ТГВ, фатальной или нефатальной ТЭЛА. Было показано, что длительная профилактика ривароксабаном приводит к выраженному статистически значимому снижению риска рецидива ТГВ или ТЭЛА на 82% и не сопровождается увеличением риска массивных кровотечений при их исходно низком базовом риске: 0,7% и 0% в группах ривароксабана и плацебо, соответственно ($p = 0,11$). Общие результаты исследований EINSTEIN представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1. Результаты программы EINSTEIN

Исследование	EINSTEIN DVT	EINSTEIN PE	EINSTEIN Ext.
Число пациентов	3449	4833	1196
Длительность наблюдения, мес.	3, 6, 12	3, 6, 12	6, 12
Контроль	эноксапарин натрия и АВК	эноксапарин натрия и АВК	Плацебо
ОР ВТЭО (95% ДИ) *	0,68 (0,44 - 1,04)	1,12 (0,75 - 1,68)	0,18 (0,09 – 0,39)
p (ВТЭО)	p<0,001†	p=0,003†	p<0,001
ОР кровотечения (95% ДИ) *	EINSTEIN объединённый анализ		‡
	0,54 (0,39 – 0,79)		
p (кровотечения)	p=0,002		p=0,11

* ОР – относительный риск ривароксабан/контроль, ДИ – доверительный интервал,

† Предел не меньшей эффективности 2,

‡ в группе контроля не было массивных кровотечений.

При проведении фармакоэкономического анализа применения ривароксабана в комплексном лечении ВТЭО, моделировалась группа пациентов аналогичная выборке РКИ EINSTEIN. При выполнении фармакоэкономического анализа учитывались прямые медицинские затраты на приобретение лекарственных препаратов. Данные о прямых медицинских затратах антикоагулянтной терапии представлены в таблице 5.2.

Таблица 5.2 Прямые медицинские затраты лечения ВТЭО ривароксабаном в условиях стационара

Лекарственные препараты	эноксапарин натрия (Клексан)	варфарин (Варфарин Никомед)	ривароксабан (Ксарелто)	
Дозировка	8000 анти-Ха МЕ 80 мг/ 0.8 мл	2,5 мг	15 мг	20 мг
Кратность	2	1	2	1
Упаковка (№)	№10	№100	№100	№100
Цена упаковки, руб.	3696,20	118,91	10000,00	10000,00
Суточная доза, мг	160	5	30***	20***
Стоимость суточной дозы, руб.	739,24	2,38	200,00	100,00
Длительность назначения при ТГВ*, дни	8	16	16***	0***
Стоимость курса ТГВ, руб.	5913,92	38,08	3200,00	0,00
Длительность назначения при ТЭЛА**, дни	8	24	21***	3***
Стоимость курса ТЭЛА, руб	5913,92	57,12	4200,00	300,00

* с учетом длительности госпитализации согласно стандарту оказания медицинской помощи при ТГВ

** с учетом длительности госпитализации согласно стандарту оказания медицинской помощи при ТЭЛА

*** Назначение ривароксабана согласно инструкции по применению

Стоимость одного дня стандартной терапии (эноксапарин/варфарин) составляет 741,62 рублей, при этом основная доля приходится на парентеральные

антикоагулянты. Прямые затраты на приобретение ривароксабана не превышают 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 3200,00 рублей, в то время как затраты при назначении стандартной терапии - 5952,00 рублей.

Лечение ТЭЛА для системы здравоохранения при назначении ривароксабана обходится в 4500,00 рубля, в то время как затраты при назначении традиционной терапии - 5971,04 рублей. Прямые затраты на терапию ривароксабаном и эноксапарином натрия/АВК представлены на рисунке 5.1

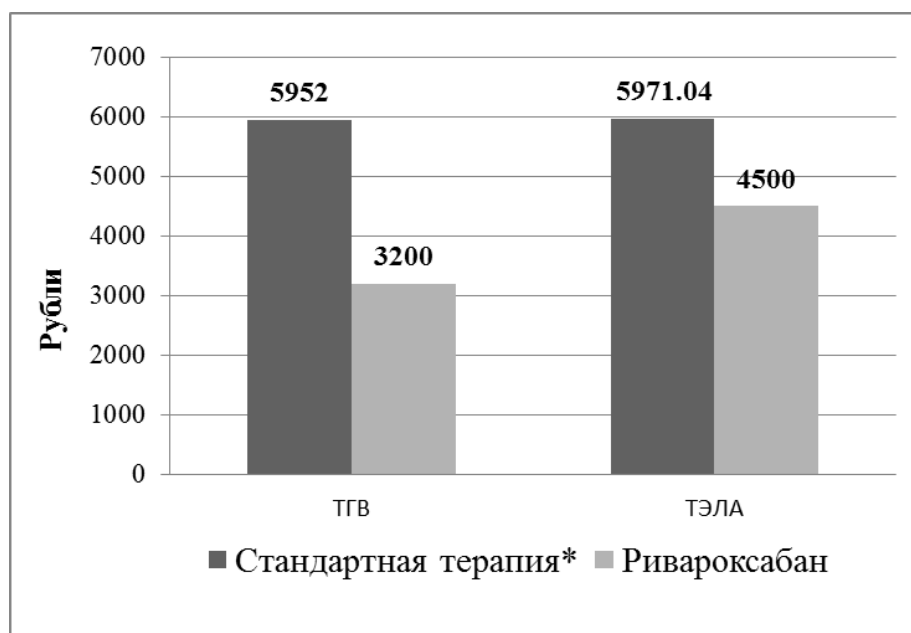


Рисунок 5.1 Прямые затраты на терапию ривароксабаном и стандартной терапии

**стандартная терапия – эноксапарин натрия/варфарин*

Клиническая эффективность и безопасность дабигатрана для лечения ВТЭО была изучена в крупных международных многоцентровых РКИ RE-COVER

В исследование RE-COVER и RE-COVER II было включено 5107 пациентов с подтвержденным диагнозом ТГВ нижних конечностей или ТЭЛА, которые

нуждались в антикоагулянтной терапии. Все пациенты были разделены на две группы: в группе дабигатрана (n=2553) пациенты на начальном этапе получали парентеральные антикоагулянты в течение 8-11 дней (медиана длительности назначения эноксапарина составила 9 дней) с последующим назначением дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки; в группе контроля (n=2554) одновременно назначались прямые антикоагулянты и АВК с последующей титрацией дозы до достижения целевого диапазона МНО 2,0-3,0. Длительность исследования в обеих группах составила 6 месяцев. Результаты представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3 Результаты РКИ RECOVER и RECOVER II

исследование	RE-COVER
Число пациентов	5107
Длительность наблюдения, мес	6
Контроль	Эноксапарин/АВК (2554)
ОР ВТЭ (95% ДИ)	1,09 (0,76-1,57)
ОР безопасность (95% ДИ)	0,62 (0,50-0,76)

Первичная конечная точка эффективности включала в себя случаи симптоматических, объективно подтвержденных рецидивов ВТЭО и связанных с ними смертей в течение 6 месяцев лечения.

Безопасность оценивалась на основании определения частоты развития большого кровотечения и клинически значимого небольшого кровотечения. Полученные данные доказали сопоставимую эффективность и безопасность дабигатрана по сравнению со стандартной терапией.

Таблица 5.4 Прямые медицинские затраты лечения ВТЭО дабигатраном в условиях стационара

Лекарственные препараты	эноксапарин натрия (Клексан)	варфарин (Варфарин Никомед)	дабигатран (Прадакса)
Дозировка	8000 анти-Ха МЕ 80 мг/ 0.8 мл	2,5 мг	150 мг
Кратность	2	1	2
Упаковка (№)	№10	№100	№180
Цена упаковки, руб.	3696,20	118,91	8950,00
Суточная доза, мг	160	5	300
Стоимость суточной дозы, руб.	739,24	2,38	99,40
Длительность назначения при ТГВ*, дни	9	16	7*
Стоимость курса ТГВ, руб.	6652,8	38,08	695,80
Длительность назначения при ТЭЛА**, дни	9	24	15**
Стоимость курса ТЭЛА, руб	6652,8	57,12	1491,00

* Длительность госпитализации при лечении ТГВ 16 дней, дабигатран назначался с десятого дня.

** Длительность госпитализации при лечении ТЭЛА 24 дня, дабигатран назначался с десятого дня.

Стоимость одного дня стандартной терапии составляет 741,62 рублей, прямые медицинские затраты на дабигатран составляют 99,40 рублей в сутки.

При лечении ТГВ в условиях стационара прямые медицинские затраты применения медицинской технологии эноксапарин натрия + дабигатран составляют 7348,6 рублей, а затраты при назначении стандартной терапии - 6690,88 рублей. Расходы системы здравоохранения фармакотерапии ТЭЛА при назначении нового перорального антикоагулянта дабигатрана составят 8145,8 рублей, а в случае стандартной терапии 6709,92 рублей. Затраты на терапию антикоагулянтами представлены на рисунке 5.2

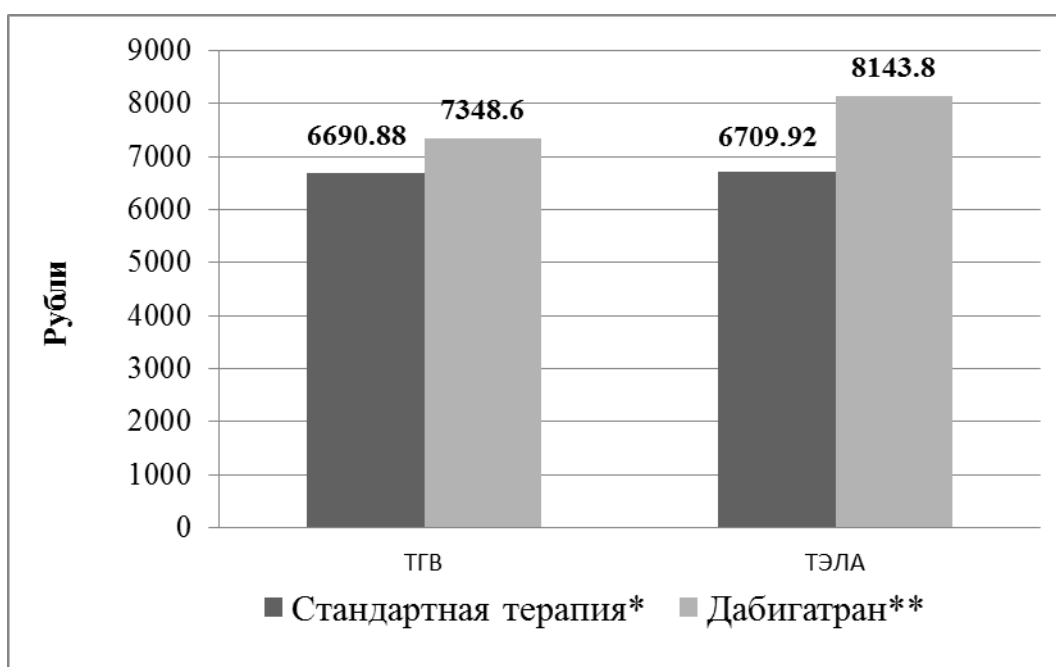


Рисунок 5.2 Прямые затраты на терапию дабигатраном и стандартной терапии

**стандартная терапия – эноксапарин натрия/варфарин*

Клиническая эффективность и безопасность апиксабана для лечения и профилактики рецидива ВТЭО была изучена в крупном международном многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании AMPLIFY.

Основная цель РКИ – изучение эффективности, безопасности и удобства применения нового перорального антикоагулянта апиксабана по сравнению с традиционной терапией. РКИ AMPLIFY включало 5395 пациентов ВТЭО. В первой группе пациентам назначался Апиксабан (n=2691) в режиме по 10 мг 2

раза в день в течение 7 дней, далее по 5 мг 2 раза в день. Во второй группе (n=2704) назначался низкомолекулярный гепарин (НМГ) - эноксапарин натрия в дозе 1 мг/кг подкожно 2 раза в день в течение минимум 5 дней. Медиана длительности назначения эноксапарина натрия в исследовании составила 6,5 дней (5 – 8 дней) с одновременным началом приёма перорального АВК – варфарина до достижения значений МНО в диапазоне 2,0-3,0. После отмены эноксапарина продолжался приём АВК. Длительность терапии 6 месяцев.

Анализ эффективности свидетельствует о статистически значимом снижении частоты рецидива ТГВ ± фатальная или нефатальная ТЭЛА в случае применения апиксабана (2,3%), по сравнению с эноксапарином и АВК (2,7%). Относительный риск 0,84 (0,60-1,18 $p<0,001$).

Анализ результатов исследования свидетельствует о статистически значимом снижении риска кровотечений в случае применения апиксабана (0,6%), по сравнению с эноксапарином и АВК (1,8%). Относительный риск 0,31 (0,17-0,55 $p<0,001$). При этом в наибольшей степени снижалась частота самых тяжёлых кровотечений – внутричерепных и желудочно-кишечных. Поскольку в исследовании рассматриваются затраты с позиции системы здравоохранения, была проанализирована стоимость антикоагулянтной терапии в стационаре с учетом длительности госпитализации для ТЭЛА и ТГВ (таблица 5.5).

Стоимость одного дня стандартной терапии (эноксапарин/варфарин) составляет 785,4 рублей, при этом основная доля приходится на парентеральные антикоагулянты. Прямые затраты на приобретение апиксабана не превышают 202,75 рубля в сутки.

В условиях реальной клинической практики прямые медицинские затраты (на лекарственные препараты) при назначении апиксабана в условиях стационара для лечения ТГВ составляют 2331,58 рублей, в то время как затраты при назначении стандартной терапии - 5143,18 рублей, что в 2,2 раза превышает расходы системы здравоохранения по сравнению с терапией апиксабаном.

Лечение ТЭЛА для системы здравоохранения при назначении апиксабана обходится в 3142,54 рубля, в то время как затраты при назначении традиционной

терапии - 5162,22 рублей, что в полтора раза превышает расходы системы здравоохранения по сравнению с терапией апиксабаном.

Таблица 5.5 Прямые медицинские затраты лечения ВТЭО апиксабаном в условиях стационара

Лекарственный препарат	эноксапарин натрия (Клексан)	варфарин (Варфарин Никомед)	апиксабан (Эликвис)	
Дозировка	8000 анти Ха МЕ	2,5 мг	5 мг	
Кратность	2	1	2	
Упаковка (№)	№10	№100	№60	
Цена упаковки, руб.	3696,20	118,91	3041,18	
Суточная доза, мг	170	5	20 ^{***}	10 ^{***}
Стоимость суточной дозы, руб.	785,4	2,38	202,75	101,37
Длительность назначения при ТГВ*, дни	6,5	16	7 ^{***}	9 ^{***}
Стоимость курса ТГВ, руб.	5105,1	38,08	1419,25	912,33
Длительность назначения при ТЭЛА**, дни	6,5	24	7 ^{***}	17 ^{***}
Стоимость курса ТЭЛА, руб	5105,1	57,12	1419,25	1723,29

* с учетом длительности госпитализации согласно стандарту оказания медицинской помощи при ТГВ;

** с учетом длительности госпитализации согласно стандарту оказания медицинской помощи при ТЭЛА;

*** Назначение апиксабана согласно инструкции по применению

Средняя стоимость антикоагулянтной терапии апиксабаном ВТЭО составляет 2737,32 рубля, терапией эноксапарином натрия/варфарином 5152,7 рублей.

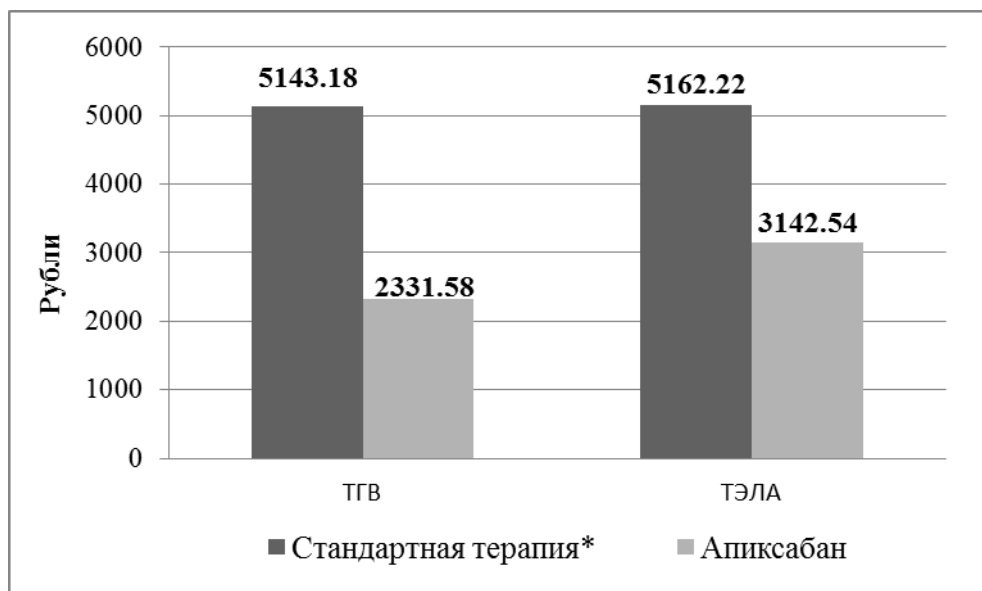


Рисунок 5.3 Прямые затраты на терапию апиксабаном и стандартной терапии

**стандартная терапия – эноксапарин натрия/варфарин*

Анализ чувствительности с расчетом стоимости лечения с однократными инъекциями НМГ показал, что затраты на стандартную терапию сократят до 4473,28 руб., тем не менее терапия ривароксабаном будет менее затратной. При этом анализ чувствительности показал, что применение эноксапарина 1 раз в сутки, снизит затраты до 4492,32 руб., а ривароксабан перестанет быть наиболее экономичной альтернативой. Анализ чувствительности модели апиксабана показал, что применение НМГ в однократном режиме снижает затраты на фармакотерапию до 3840,9 руб. при лечении ТГВ и 3859,94 руб при ТЭЛА, тем не менее использование апиксабана экономически более целесообразно.

Моделирование затрат на стационарном этапе проводилось в группах пациентов аналогичным выборкам в вышеописанных РКИ (таблица 5.6.).

Таблица 5.6. Моделирование затрат на лечение 1 случая ВТЭО на стационарном этапе

РКИ	Медицинская технология	ТГВ,%	ТЭЛА,%	Суммарные затраты на лечение ВТЭО, руб.
EINSTEIN	ривароксабан	41,3	58,7	28136,71
	стандартная терапия	41,2	58,8	28152,80
RECOVER	дабигатран	68,8	31,2	2370,88
	стандартная терапия	68,2	31,8	23805,49
AMPLIFY	апиксабан	65	35	24320,73
	стандартная терапия	65,9	34,1	24175,81

Значительно отличалась выборка пациентов, включенных в исследование EINSTEIN. В данном РКИ более половины пациентов были с диагнозом ТЭЛА. Именно это обстоятельство определило более высокую стоимость лечения ВТЭО в фармакоэкономических исследованиях применения ривароксабана.

При расчете затрат системы здравоохранения учитывали не только стоимость антикоагулянтной терапии, но и стоимость терапии рецидива ТГВ и ТЭЛА, а также стоимость терапии нежелательных побочных реакций. Наиболее распространенными нежелательными явлениями при применении антикоагулянтной терапии являются кровотечения.

Методология расчета дополнительных затрат системы ОМС с учетом частоты возникновения кровотечений, ретромбозов или ТЭЛА на фоне применения антикоагулянтов – это производное стоимости одного законченного случая конкретного осложнения и частоты развития этого осложнения.

На амбулаторном этапе пациенты пользуются ресурсами системы здравоохранения. В наших моделях пациенты, принимающие варфарин контролируют МНО ежемесячно, а больные, принимающие НОАК обращаются к хирургу как минимум два раза, после выписки и в конце курса приема антикоагулянтов. Соответственно, суммарные затраты при лечении разными препаратами включают три основных компонента: стоимость стационарного

лечения, затраты на амбулаторное наблюдение и коррекцию возможных тромбоэмболических и геморрагических осложнений. Результаты представлены в таблице 5.7.

Таблица 5.7. Затраты системы здравоохранения на лечение 1 случая ВТЭО в течение 6 месяцев

Затраты	EINSTEIN		RECOVER		AMPLIFY	
	ривароксабан (Ксарелто)	Стандартная терапия	дабигатран (Прадакса)	Стандартная терапия	апиксабан (Эликвис)	Стандартная терапия
Стоимость стационарного лечения	28136,71	28152,80	23708,88	23805,49	24320,73	24175,81
Затраты на амбулаторное наблюдение	1562,2	4296,05	1562,2	4296,05	1562,2	4296,05
Расходы на лечение осложнений	940,63	1199,14	1051,75	1233,83	874,63	1339,98
Итого	30639,54	33647,99	26322,83	29335,37	26757,56	29811,84

Эффективность лечения рассчитывалась с учетом частоты венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО), крупных клинически значимых и небольших клинически значимых кровотечений и летальности. В качестве критерия эффективности был использован параметр процент пациентов, получивших эффективную терапию без рецидивов и осложнений (таблица 5.8).

Таблица 5.8. Процент эффективно пролеченных пациентов

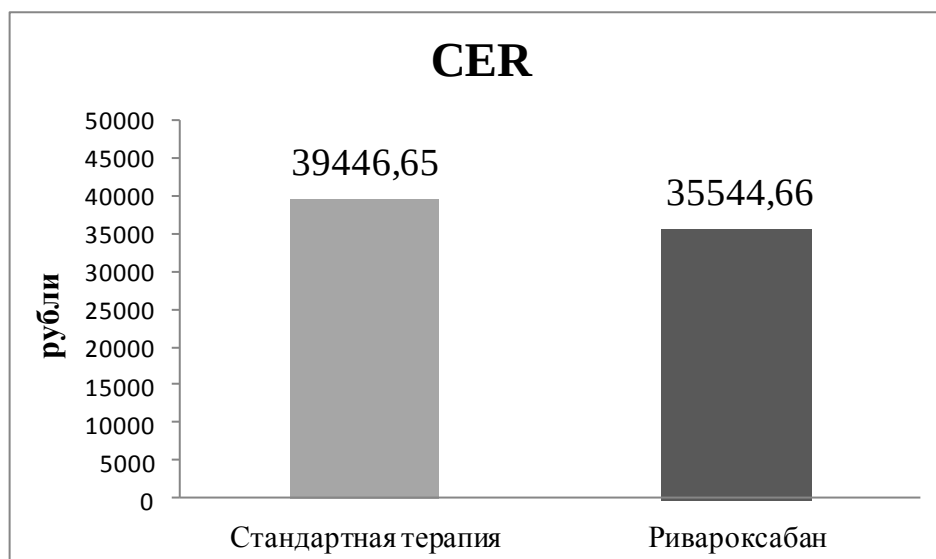
Эффективность	НОАК, %	Стандартная терапия, %	Источник данных
ривароксабан / стандартная терапия	86,2	85,3	EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE
дабигатран / стандартная терапия	90,5	87,4	RECOVER, RECOVER II
апиксабан / стандартная терапия	91,9	85,7	AMPLIFY

В исследованиях EINSTEIN процент пациентов, получивших эффективную терапию ТГВ и ТЭЛА в группе ривароксабана составил 86,2% а в группе стандартной терапии – 85,3%.

Данные об эффективности и суммарных затрат позволили соотнести расходы и клиническую эффективность данных медицинских вмешательств

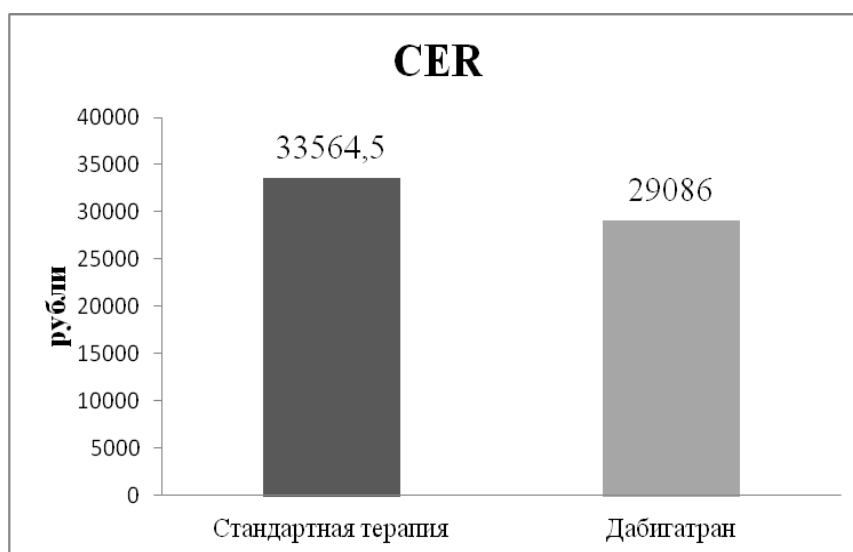
Терапия ривароксабаном является наиболее экономически эффективной по сравнению со стандартной терапией, поскольку характеризуется меньшими затратами и большей эффективностью.

Стоимость эффективного лечения ВТЭО ривароксабаном одного пациента для системы здравоохранения составляет 35 544,66 рублей за 6 месяцев терапии. В то время как расходы системы здравоохранения при назначении стандартной терапии составили 39 446,65 рубля (рисунок 5.4).



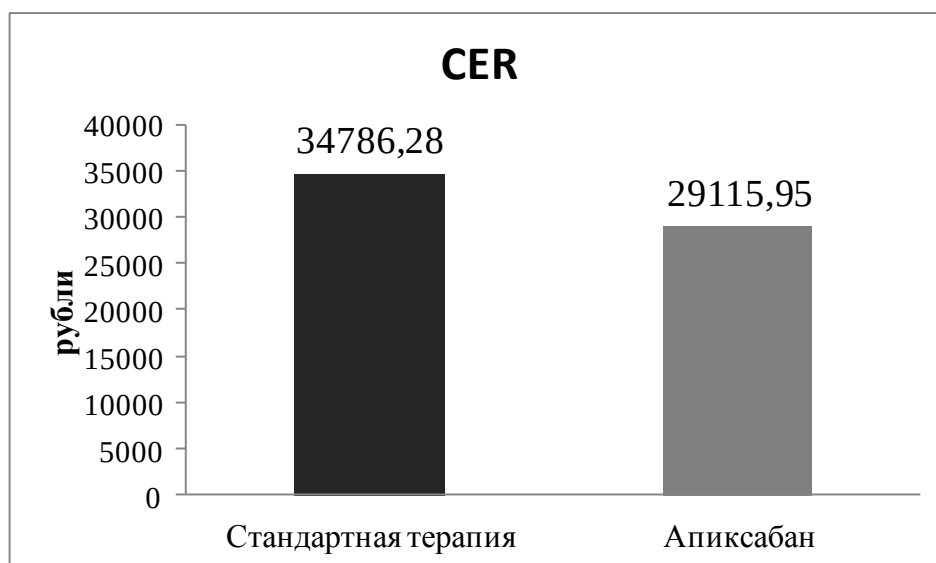
*Рисунок 5.4 Коэффициент CER фармакотерапии ривароксабаном
стандартная терапия – эноксапарин натрия/варфарин

Таким образом, терапия ривароксабаном позволяет расходовать средства в системе ОМС с максимальным клинико-экономическим эффектом. При выполнении анализа затраты - эффективность при использовании схемы лечения дабигатраном, расходы системы здравоохранения сокращались с 33 564,5 рублей до 29 086 рублей (рисунок 5.5). С точки зрения фармакоэкономического анализа данная медицинская технология является доминирующей перед стандартной терапией эноксапарином натрия/варфарином.



*Рисунок 5.5 Коэффициент CER фармакотерапии дабигатраном
стандартная терапия – эноксапарин натрия/варфарин

При выполнении анализа затраты – эффективность, коэффициент CER для апиксабана с учетом процента эффективно пролеченных пациентов в исследовании AMPLIFY составил 29 115,95 рублей за 6 месяцев фармакотерапии, в то время как для стандартной терапии данный коэффициент 34 786,28 рублей. Терапия апиксабаном характеризуется наибольшей эффективностью и наименьшими затратами (рисунок 5.6), что обуславливает минимальный коэффициент эффективности затрат.



*Рисунок 5.6 Коэффициент CER фармакотерапии апиксабаном
стандартная терапия – эноксапарин натрия/варфарин

Поскольку схемы терапии ВТЭО ривароксабаном, дабигатраном и апиксабаном являются доминирующими перед стандартной терапией, выполнен анализ влияния на бюджет, который будет дополнять анализ «затраты - эффективность».

Если выполнить анализ на 1000 пациентов, то экономия затрат при лечении новыми пероральными антикоагулянтами составит от 3 008 490 до 3054280 рублей. На эту сумму можно дополнительно пролечить апиксабаном и дабигатраном по 114 пациентов, а ривароксабаном 98 человек (таблица 5.9.)

Таблица 5.9. Анализ влияния на бюджет

Параметр	EINSTEIN		RECOVER		AMPLIFY	
	ривароксабан	варфарин	дабигатран	варфарин	апиксабан	варфарин
Количество пациентов	1000	1000	1000	1000	1000	1000
Затраты на терапию одного пациента (руб.)	30 639,54	33 647,99	26 322,83	29 335,37	26 757,56	29 811,84
Стоимость терапии 1000 пациентов (руб.)	30 639 540	33 647 990	26 322 830	29 335 370	26 757 560	29 811 840
Экономия затрат на 1000 пациентов (руб.)	-3 008 490	-	-3 012 540	-	-3 054 280	-
Дополнительно пролеченные пациенты на сэкономленные средства	98	-	114	-	114	-

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

Экономия затрат в случае назначения ривароксабана составит от 1 471 до 2 752 рублей на одного пациента. Возможная экономия ресурсов системы здравоохранения при лечении 1000 пациентов ривароксабаном составит 3 008 490 рублей по сравнению с традиционной терапией. Это позволит дополнительно пролечить 98 пациентов на сэкономленные средства системы здравоохранения.

Прямые медицинские затраты применения медицинской технологии эноксапарин натрия + дабигатран при ВТЭО составляют от 7312,96 (ТГВ) до 8144,16 рублей (ТЭЛА), а затраты при назначении стандартной терапии – от 6691,24 (ТГВ) до 6710,28 рублей (ТЭЛА).

В условиях реальной клинической практики при назначении апиксабана возможная экономия ресурсов позволит в 2,65 раза уменьшить расходы системы здравоохранения. Результаты анализа влияния на бюджет демонстрируют снижение нагрузки на бюджет при включении апиксабана в схемы лечения ВТЭО. При лечении 1000 пациентов апиксабаном экономия ресурсов здравоохранения составит 3 054 280 рублей по сравнению со стандартной терапией.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Венозные тромбоэмболические заболевания являются серьезной проблемой и занимают одно из ведущих мест среди причин смертности в мире (Hunter D.J. et al., 2013; ISTH, 2014).

Результаты эпидемиологических исследований демонстрируют, что ежегодно в странах Европы с венозными тромбозами и/или ТЭЛА госпитализируется около 400 тыс. больных (Cohen A., 2007). В США число госпитализированных пациентов достигает 600 тыс. (Deitelzweig SB. et al., 2011).

Масштабных эпидемиологических исследований на территории Российской Федерации не проводилось, но, по оценке экспертов ассоциации флебологов России заболеваемость ВТЭО составляет более 100 тыс. случаев ТЭЛА и около 240 тыс. случаев развития ТГВ (Кириенко А.И., 2015).

Исследования по изучению отдаленных результатов лечения больных с ВТЭО показали, что у 46% пациентов с сочетанным тромбозом дистальных и проксимальных глубоких вен и у 90-98%, перенесших илиофemorальный тромбоз, спустя 5-15 лет диагностируется посттромбофлебитическая болезнь и хроническая венозная недостаточностью с образованием трофических язв (Kahn S.R., 2011; Vandy F.C., 2010).

Риск рецидива венозных тромбоэмболий прогредиентно (с 11% в течение первого года) увеличивается (до 40% в течение следующих 10 лет) у пациентов, не получающих адекватной антикоагулянтной терапии (Prandoni P., 2007).

В связи с этим, одной из важнейших задач для системы здравоохранения является адекватная антикоагулянтная терапия ВТЭО (ISTH, 2014).

Несмотря на то, что антикоагулянтная терапия является основой лечения больных ВТЭО, цель которого предотвращение повторных тромбозов, тромбоэмболий, смертельных исходов, а также осложнений - посттромботического синдрома (ПТФС) и хронической тромбоэмболической

лёгочной гипертензии (ХТЭЛГ), частота применения оптимальных режимов антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике по-прежнему остается низкой.

Основным звеном консервативного лечения ВТЭО считается антикоагулянтная терапия, которая показана всем пациентам при обоснованном подозрении на ВТЭО до инструментальной верификации диагноза в случае отсутствия противопоказаний (Кириенко А.И., 2015; ACCP (Chest), 2012; ESC, 2014).

Соответствие рекомендаций реальной клинической практике контролируется с помощью фармакоэпидемиологических исследований, которые проводятся в различных регионах Российской Федерации.

Фармакоэпидемиологические исследования позволяют адекватно отражать существующие недостатки в терапии, и являются, в свою очередь, инструментом контроля качества оказываемой медицинской помощи (Хохлов А.Л. и соав., 2013; Бурбелло А.Т. и соав., 2013).

Мы впервые в РФ оценили реальную клиническую практику фармакотерапии ВТЭО на примере нашего региона. Следует отметить, что на момент проведения одномоментного ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования (2012 год) НОАК (ривароксабан, дабигатран, апиксабан) были одобрены управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA, США) для профилактики и лечения ВТЭО, но в РФ еще не были разрешены к применению по данному показанию.

В результате проведения нашего исследования, несмотря на то, что антикоагулянтная терапия показана всем при отсутствии противопоказаний, при проведении частотного анализа нами было установлено, что терапия антикоагулянтами прямого действия (АКПД) проводилась в 91% случаев, включающая нефракционированный гепарин (НФГ) у 84,5% пациентов (n=168) и низкомолекулярный гепарин (НМГ) у 6,5% пациентов (n=13). То есть 9% пациентов не получали патогенетическую фармакотерапию, причем без каких-

либо обоснований в медицинской документации. Безусловно, обращает на себя внимание факт назначения НМГ очень ограниченному числу пациентов, в то время как во всех странах Европы, США, НМГ являются препаратами выбора антикоагулянтной терапии.

Первые сравнительные исследования эффективности и безопасности НМГ и НФГ начались с 1982 г. (Kakkar V. et al., 1982), которые показали сопоставимые результаты влияния на конечные точки: смертность, количество рецидивов ВТЭО, геморрагические осложнения.

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, 2004).

На основании полученных данных и, в том числе результатов этого мета-анализа, для лечения и профилактики ВТЭО во многих индустриально развитых странах все чаще отдают предпочтение НМГ (эноксапарин натрия, надропарин кальция, дальтепарин натрия) (Breddin H.K., 2001; Cossette B., 2010; van Dongen C.J., 2004; Stein P.D., 2009; Prandoni P., 2005; ACCP (Chest), 2012). Преимущества НМГ перед НФГ связаны с их более предсказуемым гипокоагуляционным эффектом и, следовательно, большей продолжительностью времени нахождения в «терапевтическом окне», позволяющем использовать НМГ в фиксированных дозах без лабораторного мониторинга.

Для длительной терапии ВТЭО применяются антикоагулянты непрямого действия (АКНД), которые представлены препаратами из группы антагонистов витамина К (АВК). Представителем этой группы в нашем исследовании был варфарин, который назначен в 74,5 % (n=149) случаев. Антикоагулянтный эффект варфарина характеризуется высокой вариабельностью действия, который определяется особенностями фармакокинетики и фармакодинамики, медленным началом действия, наличием значительного количества межлекарственных взаимодействий и генетической предрасположенности. Вследствие

непредсказуемости эффекта АВК, назначение данного препарата практически всегда сопровождается крайней настороженностью со стороны врача. Этим и объясняется факт не назначения варфарина у 25% пациентов.

Выполненное фармакоэпидемиологическое исследование позволило оценить потребление лекарственных средств. Было установлено, что у больных с ВТЭО в сегмент DU-90% вошли все необходимые группы препаратов, что говорит о полном соответствии потребления современным рекомендациям по лечению ВТЭО. Наиболее потребляемыми из них были гепарин, эноксапарин, варфарин и ацетилсалициловая кислота.

При анализе показателя 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 АКПД (92,38 DDD/100 к-дней) практически соответствовало частоте их назначения (91%).

Потребление АКНД - варфарина (36,93 DDD/100 к-дней) было значительно меньше частоты его назначения (74,5%). 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 АКНД для лечения ВТЭО сопровождалось их ежедневным потреблением в дозах меньших условной единицы потребления.

Потребление ацетилсалициловой кислоты (51,1 DDD/100 к-дней) было несколько выше частоты его назначения (49%). Учитывая, что 1DDD ацетилсалициловой кислоты не зависит от дозы препарата (1 таблетка), выявленный факт скорее всего свидетельствует о том, что назначался препарат в более высоких дозах, чем те, которые рекомендованы к применению для профилактики сосудистых событий.

Частота назначения клопидогрела была значительно выше (16%), по сравнению с объемом потребления (12,9 DDD/100 к-дней), что вновь указывает на

небольшие дозы (1DDD=75 г) и/или отсутствие ежедневного приёма этого препарата.

Таким образом, в результате фармакоэпидемиологического исследования были выявлены некоторые проблемы в структуре назначения и потребления лекарственных средств при ВТЭО.

Начиная с августа 2013г. одобрены к применению управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Food and Drug Administration (FDA) и зарегистрированы на территории РФ новые пероральные антикоагулянты по показанию «лечение и профилактика ВТЭО»: ривароксабан (Ксарелто) – август 2013г., дабигатран (Прадакса) – февраль 2014г. и апиксабан (Эликвис) – апрель 2015г. Это, в свою очередь, расширило возможности фармакотерапии ВТЭО.

В течение последних нескольких лет проводился ряд клинических исследований по изучению эффективности и безопасности НОАК для лечения ВТЭО. После того, как были опубликованы результаты исследований III фазы для дабигатрана, апиксабана и ривароксабана, появилась возможность сравнить их между собой в мета-анализах и систематических обзорах

В июне 2015 года был опубликован Кокрановский мета-анализ Robertson L et al., посвященный оценке эффективности и безопасности прямых ингибиторов тромбина (3 РКИ: 2 РКИ по дабигатрану, 1 РКИ по ксимелагатрану) и пероральных ингибиторов фактора Ха (8 РКИ: 4 по ривароксабану, 2 по апиксабану и 2 по эдоксабану) в лечении ТГВ (n=27945). Мета-анализ трех исследований (7596 пациентов), сравнивающий прямые ингибиторы тромбина со стандартной терапией не показал статистически достоверной разницы в частоте рецидивов ВТЭО, ТГВ фатальной и нефатальной ТЭЛА. Однако, при назначении прямых ингибиторов тромбина риск кровотечений был значимо ниже (ОР 0,68; 95% ДИ 0,47-0,98).

Мета-анализ восьми исследований по ингибиторам Ха фактора показал отсутствие разницы в частоте возникновения рецидивов ВТЭО в сравнении со

стандартной терапией (OR=0,89; 95% ДИ 0,73-1,07). Ингибиторы Ха фактора ассоциировались с низкой частотой рецидивов ТГВ (O=0,75; 95% ДИ 0,57-0,98). Частота фатальной и нефатальной ТЭЛА была одинаковой для обеих групп. Применение ингибиторов фактора Ха характеризовалось снижением риска возникновения кровотечений (OR=0,57; 95% ДИ 0,43-0,76) (Robertson L., et. al., 2015).

Гипотезу о сопоставимой эффективности и преимуществах НОАК в снижении риска кровотечений подтверждают работы зарубежных исследователей (Kakkos S.K. et al., 2014; Gomez-Outes A. et al., 2014; Fox B.D. et al., 2012; Van der Hulle T. et al., 2013). Дизайн данных работ значительно отличался от нашего мета-анализа по количеству включенных исследований, используемых конечных точек. Кроме того, нами дополнительно проведен мета-анализ в отдельных субгруппах. В Российской Федерации подобных исследований не проводилось.

НОАК достоверно снижали риск массивных кровотечений и незначительных клинически значимых кровотечений, при этом летальность от всех причин достоверно не отличалась, анализ чувствительности подтвердил результаты основного мета-анализа.

Поскольку риск ВТЭО значительно увеличивается с возрастом, мы провели субгрупповой мета-анализ у пациентов старше 75 лет, оказалось, что НОАК в сравнении со стандартной терапией достоверно снижают риск повторных тромбоэмболических событий. В тоже время, у пациентов младше 75 лет эффективность двух медицинских технологий является сопоставимой. Полученные результаты в целом согласуются с данными зарубежного исследования, при этом мета-анализ Gomez-Outes A. имел отличный дизайн и включал в свой анализ несколько работ, которые не относились к лечению и вторичной профилактике ВТЭО (Gomez-Outes A. et al., 2014).

Проведенный субгрупповой мета-анализ у пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности оценивал риск повторных тромбоэмболических событий при применении НОАК по сравнению со

стандартной терапией у пациентов с ВТЭО. Обобщенные данные двух исследований RECOVER были оптимистичны, поскольку у пациентов с почечной недостаточностью, принимавших дабигатран не было повторных случаев ВТЭО. Тем, не менее мета-анализ у данной группы пациентов не показал достоверных различий между НОАК и стандартной терапией.

Хорошо изучена проблема связи онкологических заболеваний и венозных тромбозов. Идиопатический тромбоз может быть первым симптомом злокачественного процесса. Во время терапии антикоагулянтами, у пациентов с новообразованиями и сопутствующими ВТЭО на 12% повышается риск кровотечений и на 25% риск ретромбозов (Prandoni P., et. al., 2013). Возникновение ВТЭО у этой группы пациентов повышает риск смерти, в основном смерть ассоциирована с возникновением фатальной ТЭЛА (Prandoni P., et. al., 2013). Дополнительно опубликованные данные по безопасности у пациентов с онкологическими заболеваниями, позволили нам оценить в мета-анализе субгруппы с онкологическими заболеваниями не только эффективность, но и безопасность (Schulman S., et. al., 2013; Prins M.H. et. al., 2013).

Отсутствие прямых сравнительных исследований является серьезным недостатком при оценке медицинских технологий между собой. Использование методологии непрямых сравнений позволяет восполнить сложившийся пробел. Организаторы здравоохранения часто сталкиваются с ограниченной доступностью данных и качеством доказательств. Производители новых лекарственных средств финансируют исследования главной целью, которых является скорейшая регистрация на рынке по конкретному показанию. Именно поэтому сравнения производятся с плацебо или с существующей стандартной технологией. Перед организатором здравоохранения возникает достаточно сложный вопрос, какой из препаратов эффективнее и безопаснее, если прямые сравнения между ними не проводились. Возможным решением является использование непрямых сравнительных исследований.

В Российской Федерации не проводились прямые сравнения новых пероральных антикоагулянтов. Непрямое сравнение ривароксабана и дабигатрана, выполненное под руководством Fox B.D., а также работы Kang N., Mantha S., Cohen A.T., в которых выполнены не прямые сравнения дабигатрана, апиксабана, ривароксабана и эдоксабана по четырем и пяти конечным точкам эффективности и безопасности, показали сопоставимые с нашими результаты (Fox B.D. et al., 2012; Cohen A.T. et al., 2015, Mantha S. et al., 2014; Kang N. et al., 2014).

В условиях Российской Федерации впервые выполнен фармакоэкономический анализ применения ривароксабана, дабигатрана и апиксабана в сравнении со стандартной терапией ВТЭО.

В ходе проведенного фармакоэкономического исследования применения НОАК в лечении ВТЭО, на основании результатов рандомизированных многоцентровых клинических исследований нами проанализированы наиболее предпочтительные показатели эффективности терапии ВТЭО, необходимые для ФЭК анализа, моделировалась группа пациентов аналогичная выборке в РКИ.

В условиях реальной клинической практики прямые медицинские затраты (на лекарственные препараты) при назначении ривароксабана в условиях стационара для лечения ТГВ составляют 3 200,00 рублей, в то время как затраты при назначении стандартной терапии – 5 952,00 рублей. Лечение ТЭЛА для системы здравоохранения при назначении ривароксабана обходится в 4 500,00 рубля, в то время как затраты при назначении стандартной терапии (НМГ/АВК) – 5 971,04 рублей. Безусловно, преимущество назначения ривароксабана заключается в удобстве назначения – используется один препарат на всех этапах лечения без предварительного применения НМГ и не требует лабораторного мониторинга. Прямые медицинские затраты применения медицинской технологии эноксапарин натрия + дабигатран при моделировании группы пациентов исследования RE-COVER по сравнению со стандартной терапией превышают затраты для системы здравоохранения, составляя при ТГВ 7 312,96 рублей.

Назначение дабигатрана при ТЭЛА составляют 8 144,16 рублей, а в случае стандартной терапии 6 710,28 рублей. Столь значительные затраты, превышающие затраты при назначении стандартной терапии обусловлены тем, что дабигатран назначается после курса терапии НМГ (эноксапарином). Применение апиксабана сопряжено с минимальными расходами системы здравоохранения по сравнению с ривароксабаном и дабигатраном. Экономия составляет от 868,33 до 4 981,29 рублей при лечении ТГВ, в случае лечения ТЭЛА от 1 357,02 до 5 001,18 рублей.

При расчете затрат системы здравоохранения учитывали не только стоимость антикоагулянтной терапии, но и стоимость терапии рецидива ТГВ и ТЭЛА, а также стоимость терапии нежелательных побочных реакций. Наиболее распространенными нежелательными явлениями при применении антикоагулянтной терапии являются кровотечения.

Затраты на терапию дабигатраном были ниже по сравнению с затратами на терапию ривароксабаном на 14% и на 1,6% в случае назначения апиксабана. При этом суммарные затраты на коррекцию осложнений были максимальными при использовании стандартной схемы терапии.

Полученные данные об эффективности и суммарных затрат позволили соотнести расходы и клиническую эффективность данных медицинских вмешательств.

В результате фармакоэкономического анализа «стоимость -эффективность», фармакотерапия ВТЭО дабигатраном и апиксабаном характеризуется наибольшей эффективностью и наименьшими затратами, что и обуславливает минимальный коэффициент эффективности затрат. В данном случае коэффициент эффективности затрат отражает прямые медицинские затраты в системе ОМС на одного эффективно пролеченного пациента, т.е. стоимость эффективного лечения одного пациента, при учете только средств ОМС составляет 29115,95, руб. за 6 месяцев или 4852,65 руб. за месяц в случае схемы назначения дабигатрана и 29086 рублей за 6 месяцев в случае фармакотерапии данной нозологии апиксабаном.

Несмотря на то, что терапия ривароксабаном требует больших вложений, чем другие НОАК, данная схема является наиболее экономически эффективной по сравнению со стандартной терапией, поскольку характеризуется меньшими затратами и большей эффективностью. Стоимость эффективного лечения ВТЭО ривароксабаном одного пациента для системы здравоохранения составляет 35 544,66 рублей за 6 месяцев терапии. В то время как расходы системы здравоохранения при назначении стандартной терапии составили 39 446,65 рубля. Таким образом, терапия ривароксабаном позволяет расходовать средства в системе ОМС с максимальным клинико-экономическим эффектом по сравнению со стандартной терапией эноксапарин/варфарином.

В ходе исследования построены три модели «затраты-эффективность», каждая сравнивает один из препаратов НОАК со стандартной терапией. Во всех моделях затраты на лечение одного случая ВТЭО больше при лечении стандартной терапией. Снижение затрат системы здравоохранения при лечении апиксабаном, дабигатраном и ривароксабаном связано с меньшей частотой повторных тромбоэмболических явлений и массивных кровотечений, а также с отсутствием необходимости рутинного лабораторного контроля показателей гемостаза.

В тоже время необходимо отметить, определенные недостатки модели. Во-первых, оценка проведена с позиции системы здравоохранения и не учитывала затраты на покупку ЛС на амбулаторном этапе. Во-вторых, модель не учитывает неудобства от регулярного контроля МНО и необходимости соблюдения диеты.

Полученные данные о снижении затрат при применении НОАК позволили провести анализ влияния на бюджет. Данный анализ показал, что применение новых пероральных антикоагулянтов снижает расходы системы здравоохранения. При использовании в группе из 1000 человек применение апиксабана и дабигатран позволило бы дополнительно пролечить 114 человек, а на сэкономленные средства от применения ривароксабана пролечить 98 пациентов.

ВЫВОДЫ

- 1) По данным ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования стационарным больным ВТЭО при проведении частотного анализа антикоагулянтная терапия препаратами прямого действия назначается в 91% случаев, в подавляющем большинстве нефракционированный гепарин (84%), а антагонисты витамина К (варфарин) в 74,5%. Сегмент DU90% представлен патогенетическими препаратами, влияющими на гемостаз.
- 2) Мета-анализ эффективности новых пероральных антикоагулянтов (ривароксабана, дабигатрана и апиксабана) по сравнению с традиционной терапией ВТЭО сопоставим: (ОР=0,93; 95% ДИ 0,77-1,12, $p=0,44$). Частота развития повторного тромбоза (ОР=0,82; 95% ДИ 0,63-1,08, $p=0,16$) фатальная или нефатальная тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) (ОР=1,06; 95% ДИ 0,81-1,40, $p=0,66$) также сопоставима в группах сравнения.
- 3) Мета-анализ безопасности новых пероральных антикоагулянтов (ривароксабана, дабигатрана и апиксабана) свидетельствует о достоверном снижении риска развития массивного кровотечения в сравнении со стандартной терапией (ОР=0,54; 95% ДИ 0,42-0,69, $p<0,00001$). Частота развития всех кровотечений на фоне приема ривароксабана, дабигатрана и апиксабана 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, $p=0,46$).
- 4) По результатам субгруппового анализа ривароксабан, дабигатран и апиксабан достоверно снижают частоту ВТЭО у пациентов старше 75 лет (ОР=0,59; 95% ДИ 0,36-0,96, $p=0,03$). У пациентов младше 75 лет не было выявлено достоверных различий в снижении повторных ВТЭО (ОР=1,01; 95% ДИ 0,82-1,23, $p=0,96$).
- 5) Для исходов, оценивающих эффективность, включая ВТЭО, ТГВ, ТЭЛА не было выявлено статистически достоверных различий между тремя новыми антикоагулянтами. В тоже время, при оценке безопасности были выявлены различия между препаратами. Риск развития массивных кровотечений на фоне терапии дабигатраном выше, чем в случае назначения апиксабана (ОР=2,36; 95% ДИ 1,15-4,82), также апиксабан достоверно реже вызывает все клинически

значимые кровотечения (ОР=1,43; 95% ДИ 1,06-1,93). При непрямом сравнении по конечной точке комбинации всех клинически значимых кровотечений ривароксабан уступает дабигатрану и апиксабану, (ОР=1,49; 95% ДИ 1,17-1,91) и (ОР=2,13; 95% ДИ 1,66-2,74), соответственно.

- 6) Проведенный фармакоэкономический анализ показал, что целесообразно использовать ривароксабан для лечения ВТЭО вместо стандартной терапии, поскольку это не снижает эффективность лечения, обеспечивает удобство – используется один препарат на всех этапах лечения - и приводит к экономии затрат от 1 471 до 2 752 рублей на одного пациента. Возможная экономия ресурсов системы здравоохранения при лечении 1000 пациентов ривароксабаном составит 3 008 490 рублей по сравнению с традиционной терапией. Это позволит дополнительно пролечить 98 пациентов на сэкономленные средства системы здравоохранения.
- 7) С учетом доли эффективно пролеченных пациентов, коэффициент затраты/эффективность» фармакотерапии ВТЭО ингибитором Па фактора - дабигатраном и ингибитором Ха фактора - апиксабаном характеризуется наибольшей эффективностью и наименьшими затратами, что и обуславливает минимальный коэффициент эффективности затрат. В данном случае коэффициент эффективности затрат составляет 29115,95, руб. за 6 месяцев в случае схемы назначения дабигатрана в расчете на одного пациента и 29086 рублей за 6 месяцев в случае фармакотерапии данной нозологии апиксабаном. Терапия ингибитором Па фактора - дабигатраном и ингибитором Ха фактора – апиксабаном позволяет расходовать средства в системе ОМС с максимальным клинико-экономическим эффектом.
- 8) Результаты анализа влияния на бюджет демонстрируют снижение нагрузки на бюджет при включении ривароксабана, дабигатрана и апиксабана в схемы лечения ВТЭО. Возможная экономия ресурсов системы здравоохранения при лечении 1000 пациентов максимальная в случае назначения апиксабана (3 054 280 рублей) по сравнению с традиционной терапией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1) Эффективность новых пероральных антикоагулянтов по сравнению с стандартной терапией венозных тромбоэмболических осложнений сопоставима, при этом новые пероральные антикоагулянты являются более безопасными лекарственными препаратами в лечении венозных тромбоэмболических осложнений.

2) В выборе медицинской технологии, в том числе лекарственного средства (антикоагулянта) предпочтительно руководствоваться данными мета-анализа эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов в лечении венозных тромбоэмболических осложнений.

3) Для оптимизации фармакотерапии венозных тромбоэмболических осложнений, выбор нового перорального антикоагулянта для лечения венозных тромбоэмболических осложнений должен осуществляться на основании комплексной фармакоэкономической оценки медицинской технологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авксентьева М.В. Контролируемый эксперимент в медицине. // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2011. – Т.5. – № 3. – С. 88-93.
2. Антонов И.М. Антикоагулянтные клиники: зарубежный опыт и перспективы для Российского здравоохранения / Антонов И.М., Аристов Е.Г., Сычев Д.А. [и др.] // Креативная кардиология. – 2010. – № 1. . – С. 35–41.
3. Батурин В.А. Исследование полиморфизма гена CYP2C9 в этнических группах населения Ставропольского края. / Батурин В.А., Царукян А.А., Колодийчук Е.В. // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014. – Т.9. – №1. – С45-48.
4. Бокарев И.Н. Применение варфарина в профилактике и лечении артериальных и венозных тромбозов / И.Н. Бокарев, Т.В. Козлова. Ярославль.: ООО "Ярославский почтовый двор", 2012. - 116 с.
5. Бурбелло А.Т. Анализ затрат на лекарственное обеспечение клиник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. / Бурбелло А.Т., Федоренко А.С., Мазуров В.И. и соав. // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2013. – Т.5. – № 2. – С. 102-110.
6. Воробьев П.А. Клинико-экономический анализ. Издание 3-е, дополненное с приложениями // Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Борисенко О.В. и др. - М.- Ньюдиамед.- 2008.- 778 с.
7. Гаврисюк Е.В. Проблемы организации терапии непрямыми антикоагулянтами в амбулаторных условиях / Гаврисюк Е. В., Сычёв Д. А., Игнатъев И. В., Выдрина Н. Д., Чикало А. О., Маринин В. Ф. // Вестник Росздравнадзора . 2012. №1. С.28-33.

8. Генеральное тарифное соглашение в сфере обязательного медицинского страхования Волгоградской области. Доступно на http://www.volgatfoms.ru/anorm_terprogdok.html Дата 15.01.16
9. Горайнов С. В., Реброва О. Ю. Непрямые сравнения в оценке медицинских технологий// Педиатрическая фармакология. – 2012. – Т.9. – №2. – С.6-9.
10. Государственный реестр лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru/> Дата обращения 15.01.16.
11. Государственный реестр предельных отпускных цен. Доступно на <http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx> Дата 15.01.16.
12. Грищенко К.Н. Тромбоэмболическая легочная гипертензия / Грищенко К.Н., Крыжановский В.Л., Царев В.П. и др.// Медицинский журнал. 2014. – № 3. – С. 118-120.
13. Джалалов С. Ч., Джалалова Д. Х., Хоч Д. С. Обзор руководств по оценке технологий в здравоохранении: Основные условия построения моделей. // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2012. – Т.7. – № 1. – С. 35-41.
14. Джалалов С.Ч., Джалалова Д.Х., Хоч Д.С. Расчет затрат при экономической оценке медицинских технологий. // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2013. – Т.13. – № 3. – С. 20-28.
15. Джалалов С.Ч., Джалалова Д.Х., Хоч Д.С. Роль оценки медицинских технологий в системе здравоохранения Канады // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2013. – Т.12. – № 2. – С. 65-73.
16. Джалалов С.Ч., Джалалова Д.Х., Хоч Д.С. Роль систематического обзора и метаанализа при оценке технологий в здравоохранении // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2012. – Т.9. – № 3. – С. 10-17.
17. Калинин Р.Е. Оценка эффективности и безопасности различных вариантов антикоагулянтной терапии при венозных тромбозах / Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С. и др. // Новости Хирургии. – 2015. – Т. 23 – С. 416-423.

18. Крысанов И.С. Введение в фармакоэкономическое моделирование // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2008. – №1. – С. 7-9.
19. Куликов А.Ю., Литвиненко М.М. Методологические основы моделирования при проведении фармакоэкономических исследований: разные уровни сложности и разная ценность полученных результатов. // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2014. – Т.2. – №2. – С. 9-15.
20. Куликов А.Ю., Нгуен Т.Т., Тихомирова А.В. Методология моделирования в фармакоэкономике. // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2011. – Т.4. – №4. – С. 8-16.
21. Максимова Л. В., Омеляновский В.В. Международный опыт взаимодействия агентств по оценке медицинских технологий и лиц, принимающих решения в здравоохранении. // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2012. – Т.7. – № 1. – С. 79-85.
22. Максимова Л.В. Опыт организации оценки технологий в здравоохранении Великобритании // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2011. – Т.5. – №3. – С. 62-68.
23. Недогода С.В. Сравнительная оценка применения аналогов инсулина у больных сахарным диабетом в Российской Федерации (Аналитический обзор с элементами фармакоэкономического анализа) // Недогода С.В., Сабанов А.В., Барыкина И.Н. // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – №51. – С.4-11.
24. Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения». Приказ №163 Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 27.05.2011 г.
25. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В. Предпосылки и перспективы формирования национальной институциональной системы оценки медицинских технологий в России. // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2012. – Т.7. – № 1. – С. 54-62.

26. Омеляновский В.В., Максимова Л.В., Татаринов А.П. Ключевые параметры систем здравоохранения. // Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2014. – Т.7. – №2. – С. 51-56.
27. Осипенко Л. Великобритания. Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи (NICE) // Материалы международной научно-практической конференции "Международный опыт организации проведения оценки медицинских технологий: современное состояние и перспективы проведения в России". - М., 2012.
28. Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод. Пособие / под общ. ред. Колбина А.С., Зырянова С.К., Белоусова Д.Ю. – Москва: Издательство ОКИ, 2013. – 42 с.
29. Оценка медицинских технологий, Рекомендации 2013 г. Под общей редакцией Белоусова Ю.Б. М.: Издательство ОКИ. — 2013. — 40 с.
30. Оценка медицинских технологий. Международный опыт. / Под редакцией академика РАМН В.И. Стародубова и кандидата экономических наук И.Н. Каграманяна // Москва. – 2012. – 102 с.
31. Петров В.И. Клинико-экономический анализ применения ивабрадина при лечении хронической сердечной недостаточности. / Петров В.И., Недогода С.В., Сабанов А.В. // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2015. – Т.16. – №2. – С.118-124.
32. Полянцев А.А. Патогенез и профилактика повторных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у больных, перенесших тромбоз глубоких вен нижних конечностей. / Полянцев А.А., Мозговой П.В., Фролов Д.В. и др. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т.21. – № 4. – С. 137-141.
33. Прикладная фармакоэкономика: Учебное пособие / Под ред. В.И. Петрова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 336 с.
34. Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2014 год и на плановый период 2015 и 2016 годов. Постановление правительства Российской Федерации

35. Решетько О.В. Фармакоэкономика как инструмент клинической фармакологии для оптимизации фармакотерапии (обзор). / Решетько О.В., Луцевич К.А., Нелюбова О.И. //Саратовский научно-медицинский журнал . – 2015. – Т.11. – № 3. – С.428–431.
36. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. / Кириенко А.И. и др. // Флебология. – 2015. – № 4(2). – 52с.
37. Румянцев Н.А. Опыт индивидуализации применения и дозирования пероральных антикоагулянтов в условиях функционирования центра персонализированной медицины / Румянцев Н.А., Сычёв Д.А., Кукес В.Г., соав.// Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96. – № 6. – С. 1065-1068.
38. Сабанов А.В. Фармакоэкономический анализ эффективности применения натализумаба при рецидивирующе-ремиттирующем рассеянном склерозе / Сабанов А.В., Лунева А.В., Матвеев Н.В. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т.114. – № 5. – С. 65-69.
39. Савельева К.Р. Гепарин и низкомолекулярные гепарины (Обзор литературы) / Савельева К.Р., Фрумин Л.Е., Шестаков В.Н. // Вестник службы крови России. – 2013. – № 4. . – С. 46-56.
40. 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.
41. Сура М. В., Омеляновский В. В. Эволюция системы экспертизы при формировании перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2011. – Т.5. – № 3. – С. 30-34.
42. Суховатых Б.С. Оптимизация антикоагулянтной терапии венозного тромбоэмболизма / Суковатых Б.С. [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 20. – № 3. – С. 95–100.

43. Сычев Д. А. Алгоритмы дозирования варфарина, основанные на результатах фармакогенетического тестирования: реальная возможность оптимизации фармакотерапии / Сычев Д.А. и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – №2. – С. 59-66.
44. Сычев Д.А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике // Качественная клиническая практика. – 2011. – №1. – С. 3-10.
45. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование : клиническая интерпретация результатов / Д.А. Сычев // Рекомендации для практикующих врачей. М. : ГЭОТАР-Медиа. – 2011. – 84 с.
46. Фарминдекс Доступно на <http://www.pharmindex.ru/elikvis.html> Дата обращения 10.09.15.
47. Фролов М.Ю. Фармакоэкономические анализ применения палиперидона пальмитата при поддерживающем лечении шизофрении на примере Волгоградской области. / Фролов М.Ю., Оруджев Н.Я., Кожанов А.В. // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2014. – №2. – С.124-131.
48. Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Арина Е.Е. Методологические основы фармакоэкономического анализа. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2011. – 128 с.
49. Хабриев Р.У., Ягудина Р.И., Правдюк Н.Г. Оценка технологий здравоохранения. М.: Медицинское информационное агентство, 2013. – 416 с.
50. Хохлов А.Л. Роль АТС/DDD-методологии в оптимизации лечения больных острым коронарным синдромом / Хохлов А.Л., Спасский А.А., Курочкина О.Н. // Архивъ внутренней медицины. – 2013. – № 1. – С. 33-39.
51. Хруслов М. В. Проблемы контроля эффективности профилактики рецидива венозных тромбоэмболических осложнений // Флебология. – 2014. – № 4. – С. 37–41.

52. Хруслов М.В. Оценка экономической эффективности системы централизованного мониторинга пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты. / Хруслов М.В., Уханова И.Ю., Лобачев В.И., Сеницын А.А., Савчук О.Ф. // Лаборатория ЛПУ. – 2014. – №4. – С. 40-43.
53. Хруслов М.В. Системы централизованного мониторинга международного нормализованного отношения как эффективный метод контроля лечения варфарином/Хруслов М.В. И.Ю.Уханова, В.И.Лобачев, А.А.Сеницын // Consilium medicum [кардиология] – 2013. – №5.-С.76-78.
54. Хруслов М.В., Уханова И.Ю., Лобачев В.И. Оценка эффективности системы централизованного мониторинга лечения варфарином. // Трудный пациент. – 2013. – №4. – С.27-29.
55. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю. Теоретические основы фармакоэкономического метода: анализ «влияния на бюджет» // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2011. – Т.4. – №2.– С. 9-12.
56. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Комаров И. А. Методология проведения анализа «затрат» при проведении фармакоэкономических исследований. // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2011. – Т.4. – №3. – С. 3-6.
57. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Новиков И. В. Современная методология анализа чувствительности в фармакоэкономических исследованиях. // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2010. – Т.3. – №4. – С. 8-12.
58. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Серпик В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2009. – №4. – С. 10-13.
59. Ягудина Р.И., Бабий В.В. Методологические основы анализа эффективности медицинских технологий при проведении

фармакоэкономических исследований // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2015. – Т.3. – №1.– С. 7-11.

60. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Метелкин И.А. Методология анализа «затраты-эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований.// Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2012. – Т.5. – №4.– С. 3-8.

61. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2011. – Т.4. – №1.– С. 7-12.

62. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Тихомиров А.В. Возможность переноса фармакоэкономических данных из страны в страну. // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2009. – №3. – С. 8-18.

63. Ягудина Р.И., Нор Т.Ю., Севостьянов А.Д. Базовая модель оценки технологий здравоохранения. // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2013. – Т.6. – №2. – С. 10-14.

64. Ягудина Р.И., Серпик В.Г. О Возможностях совмещения анализа «влияния на бюджет» и анализа «затраты-эффективность» - создание «3D» фармакоэкономической модели. // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2014. – Т.2. – №3.– С. 4-8.

65. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Сороковиков И.В. Методологические основы анализа «затраты-эффективность» // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2014. – Т.2. – №2.– С. 23-28.

66. Ягудина Р.И., Чибиляев В.А. Использование конечных и суррогатных точек в фармакоэкономических исследованиях. // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2010. – Т.3. – №2.– С. 12-18.

67. Agnelli G. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. / Agnelli G., Buller H.R., Cohen A. [et al.] // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol.369 – P.799-808.
68. Baker W.L. Meta-Analysis to Assess the Quality of Warfarin Control in Atrial Fibrillation Patients in the United States. / Baker W.L., Cios D.A., Sander S.D., Coleman C.I. // *Manag Care Pharm.* – 2009. – Vol.15. – P.244-252.
69. Barrowcliffe T. W. Low molecular weight heparin(s). // *Br. J. Hamaetol.* – 1995. – Vol.90 – P.1–7.
70. Becattini C. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism./ Becattini C., Agnelli G., Pesavento R., [et al.] // *Chest.* – 2006. – Vol.130. – P.172–175.
71. Beckman MG. Venous thromboembolism: a public health concern. / Beckman MG., Hooper C., Critchley S. [et al.] // *Am J Prev Med.* – 2010. – Vol.38. – P. 495 – 501.
72. Bhutia S, Wong PF. Once versus twice daily low molecular weight heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 7.
73. Björholt I. The cost of monitoring warfarin in patients with chronic atrial fibrillation in primary care in Sweden./ Björholt I., Andersson S., Nilsson G., Krakau I. // *BMC Family Practice.* – 2007. – Vol.8, February. Доступно <http://www.biomedcentral.com/bmcfampract/content/8> Дата 15.01.16.
74. Bonderman D. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. / Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S. [et. al.] // *Eur Respir J.* – 2009. – Vol.33. – 325 – 331.
75. Bos. J.M. Discounting Health Effects in Pharmacoeconomic Evaluations: Current Controversies. / J.M. Bos, Maarten J. Postma, Lieven Annemans. // *Pharmacoeconomics.* – 2005. – Vol. 23– P. 639-649.
76. Botton M.R. Influence of genetic, biological and pharmacological factors on warfarin dose in a Southern Brazilian population of European ancestry / Botton M.R.,

Bandinelli E., Paim Rohde L.E. [et al.] // Brit. J. Clin. Pharmacol.— 2011.— Vol. 72. — № 3.— P. 442–450.

77. Breddin HK. Assessment of Regression of Thrombosis, Efficacy, and Safety. Effects of a low-molecular-weight heparin on thrombus regression and recurrent thromboembolism in patients with deep-vein thrombosis./ Breddin HK, Hach-Wunderle V, Nakov R, [et al.] CORTES Investigators. // N Engl J Med.— 2001.— Vol. 344. — P.626-631.

78. Bucher H. C. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. / Bucher H. C., Guyatt G. H., Griffith L. E., Walter S. D. // J. Clin. Epidemiol.— 1997.— Vol. 50. — P.683—691.

79. Büller H.R. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis / Büller H.R., Davidson B.L., Decousus H. et al. // Ann. Intern. Med. - 2004. - Vol. 140. - P. 867-873.

80. Büller H.R. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism / Büller H.R., Davidson B.L., Decousus H. [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2003. - Vol. 348. - P. 1695-1702.

81. Casciano JP. Economic burden of recurrent venous thromboembolism: Analysis from a U.S. hospital perspective / Casciano JP., Dotiwala Z., Kemp R. [et al.] // Am J Health Syst Pharm. — 2015 — Vol.72 — P.291-300.

82. ClinicalTrials.gov. <http://www.clinicaltrial.gov> Дата обращения 15 апреля 2015.

83. Cohen A. Long-term benefits of preventing venous thromboembolic events.// Current Medical Research & Opinion. — 2012. — Vol.28 — P.877–889.

84. Cohen A., Dobromirski M. The use of rivaroxaban for short- and long-term treatment of venous thromboembolism. // Thrombosis and Haemostasis — 2012 — Vol.107. — P.1035–43.

85. Cohen A.T. Venous thromboembolism (VTE) in Europe: the number of VTE events and associated morbidity and mortality. / Cohen AT., Agnelli G., Anderson FA., [et al.] // Thromb Haemost. — 2007. —Vol.98. — P. 756 — 764.

86. Cohen AT. Comparison of the Novel Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban in the Initial and Long-Term Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. / Cohen A.T., Hamilton M., Mitchell S.A., [et al.] // PLoS ONE. – 2015. – Vol.10. – №12. – e0144856
87. Connolly S. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range./ Connolly S., Pogue J., Eikelboom J. et al on the behalf of the ACTIVE W investigators. // Circulation. – 2008. – Vol.118. – P.2029–2037.
88. Conte R. Nine-year experience with a pharmacist-managed anticoagulation clinic. / Conte R. Kehoe W. Nielson N. //American journal of hospital pharmacy. – 1986. – Vol.43 – P.2460—2464.
89. Cossette B. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. / Cossette B, Pelletier ME, Carrier N. [et.al.] // Ann Pharmacother. – 2010. – Vol.44 – P.994 – 1002.
90. David C. Conducting Indirect Treatment Comparisons and Network Meta-Analysis for Health Care Decision Making: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 2. / David C. Hoaglin, Neil Hawkins, Jeroen P. Jansen, [et al.] // Value in Health. – 2011. – Vol.14. – P.429-437
91. Deitelzweig S.B. Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: current trends and future projections. / Deitelzweig S.B., Johnson B.H., Lin J. [et al.] // Am J Hematol. – 2011. – Vol.86. – P.217–220.
92. Dobesh PP. Economic burden of venous thromboembolism in hospitalized patients. // Pharmacotherapy. – 2009. – Vol.29. – P. 943–953.

93. Engbers MJ. Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups. / Engbers MJ, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. // J Thromb Haemost. – 2010. – Vol.8. - P.2105-2112.
94. Erkens P.M. Benchmark for time in therapeutic range in venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. / Erkens P.M. [et al.] // PLoS One. – 2012. – 7: e42269.
95. Erkens PMG, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2010. – Issue 9.
96. ESC. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation /Camm A. J. [et al.] // Europ Heart J. – 2012 Nov. – Vol. 33, N 21. – P. 2719–47.
97. ESC. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. / Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G. // Eur Heart J. – 2014. – Vol.35 – P.3033-3073.
98. ESC. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS) // European Heart Journal. –2014. – Vol. 8. – P. 28–64.
99. EUnetHTA. European network for Health Technology Assessment, EUnetHTA: Planning, development, and implementation of a sustainable European network for Health Technology Assessment. / Kristensen F.B., Makela M., Allgurin Neikter S. // International Journal of Technology Assessment in Health Care. – 2009. – Vol. 25. – P. 107–116.
100. Fang M.C. The Association of Warfarin Control With Pulmonary Embolism Mortality: The CVRN VTE Study. / Fang M.C.; Fan D.; Witt D.M., [et al.] // Circulation. – 2013. – Vol.128. – Abstr.12186.

101. Fanikos J. Long-term complications of medical patients with hospital-acquired venous thromboembolism./ Fanikos J., Piazza G., Zayaruzny M. [et.al.] // *Thromb Haemost.* – 2009. – Vol.102 – P.688 – 693.
102. Fernandez MM. Review of the cost of venous thromboembolism./ Fernandez MM., Hogue S., Preblich R. [et al.] // *Clinicoecon Outcomes Res.* – 2015. – Vol.28. – P.451-462.
103. Fox BD. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants for treatment of acute venous thromboembolism: direct and adjusted indirect meta-analysis of randomised controlled trials. / Fox BD., Kahn SR., Langleben D. [et.al.] // *BMJ.* – 2012. – Vol. 345. – e7498.
104. Garcia D. Parenteral Anticoagulants. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines./ Garcia D., Baglin T., Weitz J. [et al.] // *Chest.* – 2012. – Vol.141. – Suppl.2 – P. 24–43.
105. General guidelines for economic evaluations from the Pharmaceutical Benefits Board: Sweden (LFNAR 2003:2) Доступно на http://www.ispor.org/PEguidelines/source/Guidelines_in_Sweden.pdf Дата обращения: 15.01.16.
106. Goldhaber S.Z. Risk Factors for Venous Thromboembolism // *J Am Coll Cardiology* – 2010. – Vol.56. – P. 1-7.
107. Goldhaber SZ, Piazza G. Optimal duration of anticoagulation after venous thromboembolism. // *Circulation.* – 2011. – Vol.123. – P.664-667.
108. Goldhaber SZ. Venous thromboembolism: epidemiology and magnitude of the problem. // *Best Pract Res Clin Haematol.* – 2012. – Vol. 25. – P. 235–242.
109. Gómez-Outes A. Direct oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis./ Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI. [et.al.] // *Thromb Res.* - 2014. – Vol.134. – P.774–782

110. Grosse SD. Incidence-based cost estimates require population-based incidence data. A critique of Mahan et al. // *Thromb Haemost.* – 2012. – Vol.107. – P.192–193.
111. Grosse SD. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: A review of estimated attributable healthcare costs./ Grosse SD., Nelson RE., Nyarko KA. [et al.] // *Thromb Res.* – 2015. – November – Epub ahead of print.
112. Guide to the Methods of Technology Appraisals UK, London National Institute for Clinical Excellence, 2013 Доступно на <http://www.nice.org.uk/article/pmg9/resources/non-guidance-guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf> Дата обращения:15.01.16.
113. Guidelines for pharmacoeconomic research, updated version: Netherlands. Доступно на <http://www.ispor.org/PEguidelines/source/HTAGuidelinesNLupdated2006.pdf> Дата обращения:15.01.16.
114. Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada [3rd Edition]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2006. Доступно на <http://www.ispor.org/PEguidelines/source/HTAGuidelinesforthe>
115. Guyatt GH. Executive Summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / Guyatt GH., Akl EA., Crowther M. [et al.]// *Chest.* – 2012. – Vol.141 – P.7S-47S
116. Haber SL. Cranberry and warfarin interaction: a case report and review of the literature. / Haber SL., Cauthon KA., Raney EC. // *Consult Pharm.* - 2012. – Vol.27. – P.58-65.
117. Haycox, A. What is cost minimisation analysis? Hayward medical communications, 2009. Доступно на http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/painres/download/whatis/what_is_health_econ.pdf Дата обращения:15.01.16.
118. Health technology assessment of medical devices: WHO Medical device technical series, 2011.

119. Heit J.A. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. / Heit J.A., Mohr D.N., Silverstein M.D., [et al.] // Arch Intern Med. – 2000. – Vol.160. – P. 761–768.
120. Heit J.A. Predictors of venous thromboembolism recurrence, adjusted for treatments and interim exposures: a population-based case-cohort study. / Heit J.A., Lahr B.D., Ashrani A., [et al.] // Thromb Res. – 2015. – Vol.136. – P. 298-307.
121. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. // Nat Rev Cardiol. – 2015. – Vol.12. – P.464-474.
122. Higgins J.P., Thompson S.G. Quantifying heterogeneity in a metaanalysis// Stat. Med. 2002. – Vol.21. – P.1539–1558.
123. Hylek E.M. Challenges to the effective use of unfractionated heparin in the hospitalized management of acute thrombosis./ Hylek E.M., Regan S., Henault L.E. [et al.] // Arch Intern Med. – 2003. – Vol.163. – P. 621—627.
124. Hylek EM. Oral anticoagulants. Pharmacologic issues for use in the elderly. // Clin Geriatr Med. - 2001. – Vol.17. – P.1-13.
125. International Society for pharmacoeconomics and Outcomes Research
Доступно на: <http://ispor.org> Дата обращения: 15.01.2016.
126. ISPOR. Budget Impact Analysis – Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. // Value in health. – 2014. – Vol.17. – P. 5-14.
127. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. // J Thromb Haemost. – 2014. – Vol.12. – P. 1580–1590.
128. Jansen J.P. Interpreting Indirect Treatment Comparisons and Network Meta-Analysis for Health-Care Decision making: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 1. / Jansen J.P., Fleurence R., Devine B. [et al.] // Value in Health. – 2011. – Vol.14. – P.417-428.
129. Kahn S. The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart

Association. / Kahn S., Comerota A., Cushman M. [et al.] // *Circulation*. – 2014. Vol.130 – P.1636-1661.

130. Kahn S.R. The post thrombotic syndrome. // *Thrombosis Res*. – 2011. – Vol.127. – P.89-92.

131. Kakkar V. Low-molecular-weight heparin and prevention of postoperative deep vein thrombosis. / Kakkar V. [et al.] // *Br. Med. J.* –1982. – Vol. 284 – P. 375-379.

132. Kakkos SK. Efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. / Kakkos S.K., Kirkilesis G.I., Tsolakis I.A. // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. – 2014. – Vol.48. – P.565–575.

133. Kang N., Sobieraj D.M. Indirect treatment comparison of new oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism. // *Thrombosis Research*. – 2014. – Vol.133. – P.1145–1151.

134. Kearon C. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. / Kearon C, Akl EA, Comerota AJ. [et al.] // *Chest*. – 2012. – Vol.141. – P.419S-494S.

135. Keeling D. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition. / Keeling D., Baglin T., Tait C. [et al.] // *Br J Haematol*. – 2011. – Vol. 154 – P. 311–324.

136. Klok F.A. Quality of life in long-term survivors of acute pulmonary embolism. / Klok F.A., van Kralingen K.W., van Dijk A.P. [et.al.] // *Chest*. – 2010. – Vol.138 – P.1432–1440.

137. Lader E. Warfarin therapeutic monitoring: is 70% time in the therapeutic range the best we can do? / Lader E., Martin N., Cohen G. [et al.] // *J Clin Pharm Ther*. – 2012. – Vol.37. – P.375–377.

138. Lefebvre P. All-cause and potentially disease-related health care costs associated with venous thromboembolism in commercial, Medicare, and Medicaid beneficiaries. / Lefebvre P., Laliberté F., Nutescu EA., [et al.] // J Manag Care Pharm. – 2012. – Vol.18. – P.363–374
139. Limdi NA. Warfarin dosing in patients with impaired kidney function. / Limdi NA., Limdi MA., Cavallari L., [et al.] // Am J Kidney Dis. - 2010. – Vol.56. – P.823-31.
140. Lin J. Incremental healthcare resource utilization and economic burden of venous thromboembolism recurrence from a US payer perspective./ Lin J., Preblich R., Lingohr-Smith M., [et al.] // J Manag Care Pharm. – 2014. – Vol.20. – P. 174–186.
141. Line BR. Pathophysiology and diagnosis of deep venous thrombosis. // Semin Nucl Med. – 2001. – Vol.31. – P.90-101.
142. Liu X. Epidemiology and mortality of venous thromboembolism across patient populations: a systematic literature review. / Liu X, Phatak H, Dillon R. [et al.] // Presented at the ISPOR 18th Annual International Meeting, New Orleans, LA, USA. May,2013. Доступно на: <http://www.ispor.org/researchpdfs/43/pdf/files/PCV5.pdf>. Дата обращения 15.01.16.
143. Lowe GD. Common risk factors for both arterial and venous thrombosis. // Br J Haematol. – 2008. – Vol.140. – P. 488-495.
144. MacDougall DA. Economic burden of deep-vein thrombosis, pulmonary embolism, and post-thrombotic syndrome./ MacDougall DA., Feliu AL., Boccuzzi SJ., [et al.] // Am J Health-Syst Ph. – 2006. – Vol.63. – suppl.20. – P.5–15.
145. Mahan CE. Deep-vein thrombosis: A United States cost model for a preventable and costly adverse event. / Mahan CE., Holdsworth MT., Welch SM. [et al.] // Thromb Haemost. – 2011. – Vol. 106. – P. 405–415.
146. Mantha S. Indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban for the treatment of acute venous thromboembolism. / Mantha S., Ansell J. // Journal of Thrombosis and Thrombolysis. – 2015. – Vol.39. – P.155–165.

147. Martín-Fernández J. Perception of the economic value of primary care services: A willingness to pay study./ Martín-Fernández J., Gómez-Gascón T., Oliva-Moreno J. et al. // Health Policy. – 2010. – P.266–272.
148. Mehta S. Diagnostic evaluation and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a clinical practice guideline. // Can Respir J. – 2010. – Vol.17. – P.301-334.
149. Merli G. Hospital-based costs associated with venous thromboembolism treatment regimens. / Merli G., Ferrufino C., Lin J., [et al.] // JThromb Haemost. 2008. – Vol.6. – P.1077–1086.
150. Middeldorp S. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. / Middeldorp S., Prins M.H., Hutten B.A. // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2014. – Issue 8.
151. Moher D. The PRISMA Group. Preferred report-ing items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement / Moher D., Liberati A., Tetzlaff J. [et.al.] // Open. Med. – 2009. – Vol. 3. – P. 123–130.
152. Naess IA. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study./ Naess IA., Christiansen SC., Romundstad P. [et al.] // J Thromb Haemost. – 2007. –Vol.5. – P. 692 – 699.
153. National Institute for Health and Care Excellence. CG92: Venous thromboembolism—reducing the risk. – 2010.
154. Norwood DA. A Comprehensive Review of Potential Warfarin-Fruit Interactions. / Norwood DA., Parke CK., Rappa LR. // J Pharm Pract. - 2014. -[Epub ahead of print].
155. Pengo V. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism./ Pengo V., Lensing AW., Prins MH., [et al.] // N Engl J Med. – 2004. – Vol.350. – P.2257–2264.
156. Prandoni P. Optimal duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism/ Prandoni P., Piovella C., Spiezia L. [et al.] // Indian J Med Res. – 2011. – Vol.134. – P. 15–21.

157. Prandoni P. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. / Prandoni P., Siragusa S., Girolami B., [et al.] // *Blood*. – 2005. – Vol.106. – P.3049–3054.
158. Prandoni P. The longterm clinical course of acute deep venous thrombosis. / Prandoni P., Lensing A., Cogo A., [et al.] // *Ann Intern Med*. – 1996. – Vol.125. – P.1–7.
159. Prandoni P. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort in 1,626 patients. / Prandoni P., [et al.] // *Haematologica*. – 2007. – Vol. 9. – P.1877–1882.
160. Prins M.H. Oral rivoraxaban versus standard therapy for treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. / Prins M.H. [et.al.] // *Thromb J*. – 2013. Vol. 11. – 21.
161. Quinlan D.J. Low-molecular weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: meta-analysis of randomized, controlled trials. / Quinlan D.J., McQuillan A., Eikelboom J.W. // *Ann Intern Med*. – 2004. – Vol.140. – 175–183.
162. Raskob GE. Surveillance for deep vein thrombosis and pulmonary embolism recommendations from a national workshop / Raskob GE., Silverstein R., Bratzler DW. [et al.] // *Am J Prev Med*. – 2010. –Vol.38. – P. 502 – 509.
163. Robertson L. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis. / Robertson L., Kesteven P., McCaslinr J.E. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2015. – Jun 30. – CD010956.
164. Romé A. Willingness to pay for health improvements of physical activity on prescription./ Romé A., Persson U., Ekdahl C., [et al.] // *Scand J Public Health*. – 2010. – Vol. 38. – P.151–159.

165. Rosendaal F. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. / Rosendaal F., Cannegieter S., van der Meer F. [et al.] // *Thromb Haemost.* – 1993. – Vol.39. – P.236–239.
166. Ruppert A., Steinle T., Lees M. Economic burden of venous thromboembolism: A systematic review. // *J Med Econ.* – 2011. – Vol.14. – P.65 – 74.
167. Schulman S. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. / Schulman S., Kearon C., Kakkar AK. [et al.] // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol.361. – P. 2342-2352.
168. Schulman S. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. / Schulman S., Kakkar AK., Goldhaber SZ. [et al.] // *Circulation.* – 2014. – Vol.129. – 764-772.
169. Schweikert B. Demographics, clinical characteristics, health resource utilization and cost of chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients: retrospective results from six European countries / Schweikert B. [et al.] // *BMC Health Services Research.* – 2014. – Vol. 14. – P.246.
170. Sharifi M. Low incidence of post-thrombotic syndrome in patients treated with new oral anticoagulants and percutaneous endovenous intervention for lower extremity deep venous thrombosis. / Sharifi M., Freeman W., Bay C., [et al.]// *Vasc Med.* – 2015 . – Vol.20. – P.112-116.
171. Spencer F. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. / Spencer F., Emery C., Lessard D. [et al.] // *J. Gen. Intern. Med.* – 2006. – Vol.21. – P.722–727.
172. Spencer F.A. Patient outcomes after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester Venous Thromboembolism Study./ Spencer F.A., Gore J.M., Lessard D., [et al.] // *Arch Intern Med.* – 2008. – Vol.168.– P.425–430.
173. Spyropoulos AC., Lin J. Direct medical costs of venous thromboembolism and subsequent hospital readmission rates: An administrative claims analysis from 30 managed care organizations. // *J Manag Care.Pharm.* – 2007. – Vol.13. – P.475–486.

174. Stein P.D. Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. / Stein P.D., Hull R.D., Matta F. [et. al.] // Am J Med. – 2009. – Vol.122. – P.919 – 930.
175. Tagalakis V. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. / Tagalakis V., Patenaude V., Kahn SR. [et al.] // Am J Med. – 2013. – Vol.126. – P. 832.e13–832.e21.
176. The AMCP Format for Formulary Submissions [Version 3.1.] Academy of Managed Care Pharmacy, December 2012. Доступно на <http://www.amcp.org/practice-resources/amcp-format-formulary-submissions.pdf> Дата обращения 15.01.16.
177. The Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Доступно на <http://www.cochrane-handbook.org> Дата обращения 15.01.16.
178. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. // N Engl J Med. – 2010. – Vol. 363. – P.2499-2510.
179. The EINSTEINePE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. // N Engl J Med. – 2012. – Vol.366. – P.1287-1297.
180. van den Belt A.G. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism / van den Belt A.G., Prins M.H., Lensing A.W. [et al] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2000. – Vol. 2. – CD001100.
181. van der Hulle T. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. / van der Hulle T., Kooiman J., den Exter PL. [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2014. – Vol.12. – P.320–328.
182. van Dongen C.J. Fixed doses subcutaneous low molecular weight heparins vs. adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. / van Dongen

- C.J., van den Belt A.G., Prins M.H. [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2004. – CD001100.
183. Vandy F.C., Wakefield T.W. Acute Deep Venous Thrombosis: Pathophysiology and Natural History. // In book Rutherford's Vascular Surgery 7th edition. – 2010. – P.736-754.
184. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. // Circulation. – 2003. – Vol.107. – Suppl.1. – P.4-8.
185. Whitlock RP. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence based clinical practice guidelines. / Whitlock RP., Sun JC., Fries SE., [et al.] // CHEST. – 2012. – Vol.141. – P.576-600.
186. WHO. The 10 leading causes of death in the world, 2000 and 2012. / World Health Organisation //Fact sheet N°310. - 2014.
187. Wilson J.S. Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by family physicians: a randomized controlled trial / Wilson J.S., Wells P.S., Kovacs M.J. [et al.] // CMAJ. – 2003. – Vol.169. – P.293—298.
188. Witt D. The Kaiser Permanente Colorado Clinical Pharmacy Anticoagulation Service as a model of modern anticoagulant care. // Trombosis research. – 2008. – Vol.123. – P.36—41.
189. Witt D., Humphries T. A. retrospective evaluation of the management of excessive anticoagulation in an established clinical pharmacy anticoagulation service compared to traditional care. // Journal of thrombosis and thrombolysis. – 2003. – Vol.15. – P.113—118.
190. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Доступно на:<http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx> Дата обращения 15.01.2016.

191. Yusuf H.R. Venous thromboembolism in adult hospitalizations United States, 2007–2009. / Yusuf HR., Tsai J., Atrash HK. [et al.] //MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2012. – Vol.61. – P.401–404.
192. Zakai NA., McClure LA. Racial differences in venous thromboembolism. // J Thromb Haemost. – 2011. – Vol.9. – 1877-1882.