

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

*На правах рукописи*

**Шаталова Ольга Викторовна**

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

**14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология**

**ДИССЕРТАЦИЯ  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук**

**Научный консультант:**

Заслуженный деятель науки РФ,  
академик РАН, д.м.н., профессор

**Петров Владимир Иванович**

**ВОЛГОГРАД – 2017**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                               |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ВВЕДЕНИЕ</b>                                                                                               | <b>4</b>  |
| <b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>                                                                              | <b>14</b> |
| 1.1. Тромбоз глубоких вен: современное состояние проблемы                                                     | 14        |
| 1.2. Фармакотерапия венозных тромбоэмболических осложнений                                                    | 20        |
| 1.2.1. Основные принципы антикоагулянтной терапии                                                             | 20        |
| 1.2.2. Длительность антикоагулянтной терапии                                                                  | 24        |
| 1.2.3. Критерии оценки эффективности антикоагулянтной терапии                                                 | 25        |
| 1.2.4. Прогностические шкалы вероятности рецидива венозных тромбозов                                          | 30        |
| 1.2.5. Критерии оценки безопасности антикоагулянтной терапии                                                  | 33        |
| 1.2.6. Прогностические шкалы геморрагических осложнений<br>антикоагулянтной терапии                           | 40        |
| 1.2.7. Эффективность и безопасность новых оральных антикоагулянтов<br>в лечении тромбоза глубоких вен         | 42        |
| 1.3. Приверженность пациентов к фармакотерапии                                                                | 52        |
| 1.4. Фармакоэкономический анализ в оптимизации фармакотерапии                                                 | 56        |
| 1.4.1. Фармакоэкономические аспекты антикоагулянтной терапии<br>в лечении тромбоза глубоких вен               | 60        |
| <b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ</b>                                                                            | <b>63</b> |
| 2.1. Общие принципы проведения исследования                                                                   | 63        |
| 2.1.1. Условия проведения исследования                                                                        | 63        |
| 2.1.2. Этические аспекты проведения исследования                                                              | 63        |
| 2.1.3. Персональные данные и конфиденциальность                                                               | 65        |
| 2.2. Дизайн исследования                                                                                      | 65        |
| 2.2.1. Этапы и методы исследования                                                                            | 65        |
| 2.2.2. Фармакоэпидемиологическое исследование оценки эффективности и<br>безопасности антикоагулянтной терапии | 66        |

|                                                                                                                                                                                                                   |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 2.2.3. Мета-анализ эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов                                                                                                                                 | 71         |
| 2.2.4. Проспективное сравнительное исследование эффективности и безопасности применения новых пероральных антикоагулянтов (ривароксабана, дабигатрана) и стандартной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен | 75         |
| 2.2.5. Фармакоэкономический анализ                                                                                                                                                                                | 86         |
| 2.2.6. Статистическая обработка результатов исследования                                                                                                                                                          | 90         |
| <b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ</b>                                                                                                                                                | <b>93</b>  |
| <b>ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТА-АНАЛИЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ НОВЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ</b>                                                                                                            | <b>117</b> |
| <b>ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РИВАРОКСАБАНА, ДАБИГАТРАНА И СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЗОМ ГЛУБОКИХ ВЕН</b>               | <b>130</b> |
| <b>ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА</b>                                                                                                                                                          | <b>149</b> |
| <b>ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>                                                                                                                                                               | <b>160</b> |
| <b>ВЫВОДЫ</b>                                                                                                                                                                                                     | <b>186</b> |
| <b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b>                                                                                                                                                                                  | <b>189</b> |
| <b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ</b>                                                                                                                                                                     | <b>190</b> |
| <b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ</b>                                                                                                                                                                   | <b>191</b> |
| <b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b>                                                                                                                                                                                          | <b>194</b> |
| <b>ПРИЛОЖЕНИЕ</b>                                                                                                                                                                                                 | <b>229</b> |

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

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

Экспертами Global Data прогнозируется ежегодный темп роста до 2% заболеваемости ВТЭО во всем мире. К 2025 году ожидается рост диагностированных случаев заболевания до 377 612 (GlobalData, [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://www.pharmaetrack.com/> (дата обращения: 01.11.16).

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

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

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

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

На сегодняшний день новые пероральные антикоагулянты заняли определенное место в клинической практике в качестве средств профилактики и лечения ТГВ и ТЭЛА. Благодаря стабильной фармакокинетике, быстрому началу и окончанию действия, отсутствию необходимости постоянного лабораторного контроля, а также благоприятному профилю эффективности и безопасности, убедительно продемонстрированному в масштабных клинических исследованиях III фазы, они представляют собой достойную альтернативу варфарину и низкомолекулярным гепаринам (Schulman S, et al., 2009; Schulman S, et al., 2014; The EINSTEIN, 2010; 2012; Prins MH et al. 2013; Agnelli G., et al., 2013; ACCP (CHEST), 2012, 2016; ESC, 2014; ISTH, 2014; Holbrook A, 2012; Frost C, 2013; Schulman S., 2014; Chang M, 2016).

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

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

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

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

### **Степень разработанности проблемы**

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

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

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

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

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

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

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

**Задачи исследования:**

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

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

### **Научная новизна**

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

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

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

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

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

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

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

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

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

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

### **Методология и методы исследования**

Выполнение научной работы состояло из двух этапов - теоретического и экспериментального. Теоретический этап исследования посвящен сбору и анализу

литературных данных о эпидемиологии заболевания, эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии, применении новых пероральных антикоагулянтов (ривароксабана и дабигатрана), возможности и эффективности использования прогностических шкал для оценки риска развития повторных тромбозов и геморрагических осложнений при назначении антикоагулянтной терапии, а также фармакоэкономической оценке антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей. Методологической основой проведения исследования послужили труды зарубежных и отечественных ученых в области проведения фармакоэпидемиологических исследований, клинической фармакологии, доказательной медицины, фармакоэкономического анализа, медицинской статистики. При проведении исследования были применены философские и общенаучные методы научного познания (метод абстрагирования, индукции и дедукции, наблюдения и сравнения).

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

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

### **Положения, выносимые на защиту**

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

### **Степень достоверности и апробация результатов**

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

доказательной медицины, клинической фармакологии, сердечно-сосудистой хирургии, а также за счет отсутствия внутренней противоречивости результатов. Полученные данные полностью согласуются с опубликованными ранее результатами исследований со сходными целями и задачами.

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

практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием "Современные аспекты медицины и фармации" (Запорожье, Украина, 2014); Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции (54 ежегодной сессии Российского кардиологического научно-производственного комплекса) "Достижения современной кардиологии" (Москва, 2014); XVIII Региональной конференции молодых исследователей Волгоградской области (Волгоград, 2013); Всероссийской научной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения профессора А.А. Никулина "Экспериментальная и клиническая фармакология: научные чтения" (Рязань, 2013).

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Тромбоз глубоких вен: современное состояние проблемы

Венозные тромбозмболические осложнения (ВТЭО) являются собирательным понятием и включают в себя тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз поверхностных вен (тромбофлебит) и тромбозмболию легочной артерии (ТЭЛА).

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

В структуре смертности от кардиоваскулярных осложнений, ВТЭО занимают третью позицию после острого коронарного синдрома и острого нарушения мозгового кровообращения (Hunter D.J., Fineberg H.V., 2014; ISTH, 2014; Nichols M., et al., 2013; Ozaki A., Bartholomew J.R., 2012; Goldhaber S.Z., 2012), ежегодно являясь причиной смерти приблизительно 300 000 и 450 000 жителей США и стран Евросоюза соответственно (Tagalakakis V., et al., 2013; Cohen A.T., et al., 2007; Spencer F., et al. 2006; Beckman M.G., et al., 2010; Naess I.A., 2007; Klok F.A., 2010).

По данным Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации (РФ), отмечается рост числа заболеваемости системы кровообращения. В 2015 году впервые диагностировано заболевание сердечно-сосудистой системы более, чем у 4 млн граждан РФ (Российский статистический

ежегодник, 2015; (Федеральный ресурс государственной статистики [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://www.gks.ru/> (дата обращения: 01.11.16).

Тромбоз венозного русла и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) - его самое грозное осложнение - являются важнейшей медико-социальной проблемой, представляя собой одну из основных причин смертности и инвалидизации населения в экономически развитых странах (Goldhaber S.Z., 2012; Heit J.A., 2015; Raskob G., et al., 2014; ISTH, 2014; ACCP (CHEST), 2012, 2016; ESC, 2014; Национальный стандарт Российской Федерации. Клинические рекомендации (протоколы лечения). Профилактика тромбоэмболических синдромов, 2015).

В большинстве случаев, ТЭЛА является последствием ТГВ. Среди пациентов с проксимальным ТГВ примерно у 50% при сканировании легких выявляется ассоциированная ТЭЛА, как правило, клинически бессимптомная. Примерно у 70% пациентов с ТЭЛА в случае применения чувствительных методов диагностики можно обнаружить ТГВ нижних конечностей (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, 2015).

Несмотря на некоторые трудности по сбору статистики, связанные с отсутствием специфических симптомов и сложностью диагностики самого заболевания, проявляющимся в бессимптомном протекании ТГВ и фатальных проявлениях ТЭЛА, объединенные данные по заболеваемости ВТЭО, полученные различными методами, показывают, что в США ежегодно происходит 71-117 случаев на 100 000 населения, в зависимости от пола и возраста. По данным аутопсий среди мужчин старше 50 лет, распространенность ТЭЛА и ТГВ составляла 205 и 182 на 100 000, соответственно, в одном исследовании и 69 против 48 на 100 000 – в другом (Spencer FA, et al., 2006; White RH, et al., 2005; Blann A.D., 2006; Cohen A.T., et al., 2007; Kearon C., et al., ACCP (CHEST), 2012, 2016; ESC, 2014; ISTH, 2014).

По данным опубликованного систематического обзора Raskob G. et al., 2014, заболеваемость ТГВ во всем мире варьирует в широких пределах, составляя от 75 до 269 случаев на 100 000 населения.

Общий уровень заболеваемости ВТЭ по данным эпидемиологических исследований в Великобритании составляет от 74,5 случаев на 100 000 населения, в то время как во Франции данные показатели значительно выше - 183 на 100 000 населения (Huerta C., et al., 2007; Oger E., 2000).

По сравнению с Европейскими странами, заболеваемость ТГВ и ТЭЛА в Японии и Китае значительно ниже).

Cheuk B.L.Y. и его коллеги опубликовали полученные результаты о частоте ТГВ 17,1 на 100 000 населения и ТЭЛА 3,9 на 100 000 населения в Гонконге (Cheuk B.L.Y. et al., 2004; JIDIC, 2015).

ТЭЛА регистрируется ежегодно с частотой 35 - 40 случаев на 100 000 (Naess IA, 2007; ACCP (CHEST), 2012, 2016; ESC, 2014; Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, 2015).

Экспертами Global Data прогнозируется рост числа заболеваемости ТЭЛА и ТГВ во всем мире (рисунок 1.1). В 2015 году в США, Франции, Германии, Италии, Испании, Великобритании, Японии и Китае зарегистрировано 314,886 случаев ТЭЛА (GlobalData, 2016; Bouee et al., 2016; Cheuk et al., 2004; de Miguel-Diez et al., 2014; Greene L., Goldenberg N., 2012; JIDIC, 2015; Oger, 2000; Spencer et al., 2006). К 2025 году ожидается рост диагностированных случаев заболевания до 377,612. Ежегодные темпы роста составят 1,99% (GlobalData, [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://www.pharmaetrack.com/> (дата обращения: 01.11.16). Также прогнозируется рост случаев ТГВ от 801,472 в 2015 г. до 977,234 в 2025 году. Ежегодные темпы роста составят 2,19%. GlobalData, [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://www.pharmaetrack.com/> (дата обращения: 01.11.16).

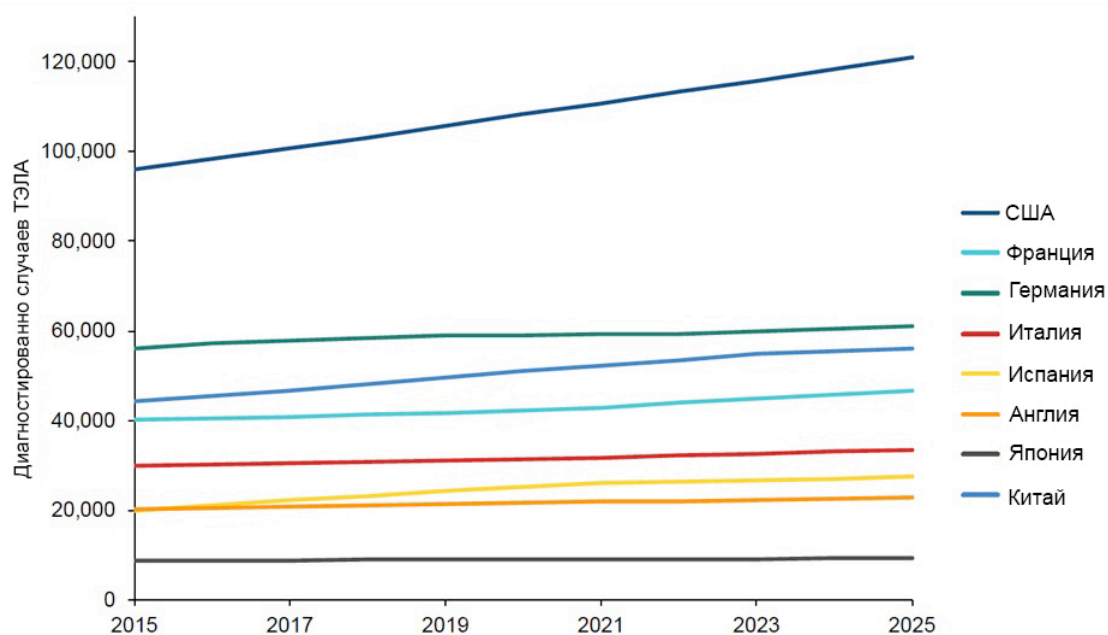


Рис. 1.1. Прогноз заболеваемости ТЭЛА 2015-2025гг.в мире (США, Франция, Германия, Италия, Испания, Великобритания, Япония, Китай)

Ожидается, что самая высокая частота заболеваемости будет в Испании с ежегодным темпом роста 4,3% и США 2,59% (таблица 1.1).

Таблица 1.1.

Прогноз заболеваемости ТГВ 2015-2025гг. в мире

| страна         | 2015 г.        | 2017 г.        | 2019 г.        | 2021 г.        | 2023 г.        | 2025 г.        | Прирост<br>( %) |
|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| США            | 295,589        | 309,064        | 324,007        | 338,321        | 355,547        | 372,097        | 2,59            |
| Франция        | 73,467         | 75,009         | 76,709         | 78,648         | 81,158         | 83,683         | 1,39            |
| Германия       | 100, 962       | 103,332        | 105,120        | 106,408        | 108,135        | 110,368        | 0,93            |
| Италия         | 55,994         | 57,223         | 58,415         | 59,624         | 60,985         | 62,386         | 1,14            |
| Испания        | 40,936         | 45,843         | 50,487         | 54,734         | 56,469         | 58,533         | <b>4,30</b>     |
| Великобритания | 23,495         | 24,051         | 24,640         | 25,217         | 25,792         | 26,384         | 1,23            |
| Япония         | 16,065         | 16,544         | 16,935         | 17,187         | 17,629         | 18,077         | 1,25            |
| Китай          | 194,964        | 205,263        | 217,137        | 228,942        | 240,219        | 245,706        | 2,60            |
| <b>итого</b>   | <b>801,472</b> | <b>836,329</b> | <b>873,450</b> | <b>909,081</b> | <b>945,934</b> | <b>977,234</b> | <b>2,19</b>     |

GlobalData; Bouee et al., 2016; Cheuk et al., 2004; de Miguel-Diez et al., 2014; Greene and Goldenberg, 2012; JIDIC, 2015; Oger, 2000; Spencer et al., 2006

Социальная значимость ВТЭО определяется возможными осложнениями, возникающими как в острый, так и в отдаленный период. Так, вследствие ТЭЛА, развивающейся на фоне ТГВ в течение 1 месяца умирают 6% пациентов (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, 2015). Долгосрочные осложнения, связанные с венозными тромбозами включают посттромботическую болезнь (ПТБ) или посттромбофлебитический синдром (ПТФС), и хроническую постэмболическую легочную гипертензию (ХПЭЛГ). По данным разных авторов, частота развития ПТФС после перенесенного ТГВ в течение двух лет составляет от 23% до 60% с развитием тяжелого ПТФС у 5-10% пациентов (Galanis T. et al., 2015; Wells P.S., et al., 2014; Sharifi M. et al., 2015; Galanaud J.P. et al., 2014; Comerota A., 2012; Roberts L.N. et al., 2014; Kahn S., 2010; Lang I.M., Madani M., 2014).

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; Heit J.A. et al., 2000; 2008; Prandoni P. et al., 2007; Eichinger S. et al., 2010; Delluc A, et al., 2016). Относительный риск летальности в первые тридцать дней и в течение первого года после ВТЭ составляет 10,6% (95%ДИ 10,4-10,8) и 23,0% (95%ДИ 22,8-23,3) соответственно (Tagalakakis V., et al., 2013; Sogaard K.K., et al., 2014).

Масштабных эпидемиологических исследований на территории РФ не проводилось. Экстраполяция имеющихся данных на население РФ свидетельствует о том, что заболеваемость ВТЭ в нашей стране составляет 90 - 100 000 пациентов в год. Прямые эпидемиологические данные в РФ, к сожалению, ограничены тем, что ТЭЛА не указывается в причинах смерти и часто маскируется другим основным заболеванием. По данным аутопсий, ее

частота колеблется от 6 до 14% от общей летальности, причем до половины случаев диагностируются посмертно.

*Таким образом, эпидемиологические данные свидетельствуют о социальной значимости проблемы венозных тромбозов во всем мире. Являясь потенциально обратимым и предотвратимым состоянием, ВТЭО входят в число основных причин смертности населения в развитых странах, что определяет поиск новых терапевтических подходов к лечению и профилактике данной группы заболеваний.*

## 1.2. Фармакотерапия тромбоза глубоких вен

### 1.2.1. Основные принципы антикоагулянтной терапии

В настоящее время опубликованы отечественные рекомендации и зарубежные гайдлайны (таблица 1.2.) по данной проблеме, согласно которым антикоагулянтная терапия венозных тромбозов является основополагающей, патогенетически обоснованной и показана всем больным до верификации диагноза при подозрении на него в случае отсутствия противопоказаний (JCS, 2010; АССР (CHEST), 2012, 2016; ESC, 2014; NICE, 2014; ASCO, 2015; Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмболических осложнений, 2015).

Таблица 1.2.

Отечественные рекомендации и зарубежные гайдлайны по диагностике и лечению ВТЭО

| страна         | рекомендации                                        |
|----------------|-----------------------------------------------------|
| Россия         | Российские клинические рекомендации, 2015           |
| США            | CHEST Guidelines, 2012, 2016; ASCO Guidelines, 2015 |
| Франция        | ESC Guidelines, 2014                                |
| Германия       | ESC Guidelines, 2014                                |
| Италия         | ESC Guidelines, 2014                                |
| Испания        | ESC Guidelines 2014                                 |
| Великобритания | ESC Guidelines, 2014; NICE Guidelines, 2014         |
| Япония         | JCS Guidelines, 2010                                |

Примечание: CHEST (American College of Chest Physicians); ASCO (American Society of Clinical Oncology); ESC (European Society of Cardiology); JCS (Japanese Circulation Society); NICE (National Institute for Health and Care Excellence)

1. MacLean S, et al. American College of Chest Physicians. Patient values and preferences in decision making for antithrombotic therapy: a systematic review: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141: e1S–23S.
2. Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. NICE clinical guideline 144. Guidance.nice.org.uk/cg144. Accessed March 31, 2014.
3. Konstantinides S, et al. 2014 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). Eur Heart J 2014; Epub ahead of print.

Антикоагулянтная терапия позволяет решить следующие задачи:

- остановить процесс тромбообразования;
- стабилизировать тромб;
- создать оптимальные условия для его эндогенного лизиса и предотвратить повторное формирование сгустков.

В соответствии с рекомендациями АССР (CHEST), 2012, 2016) в лечении ТГВ выделяют три основных периода:

- начальная терапия (инициальная) «initial therapy» - первые 5-7 дней;
- долгосрочная терапия (длительная) «long-term» - от 7 дней до 3 месяцев;
- продленная терапия (продолгованная) «extended» - более 3 месяцев.

Основная цель начального этапа фармакотерапии ТГВ заключается в остановке процесса тромбообразования, предотвращении развития легочной эмболии и возможного летального исхода, восстановлении проходимости пораженных венозных сегментов и предупреждении развития раннего рецидива венозного тромбоза (Kearon C., et al., 2012; Agnelli G., Becattini C., 2015).

Задача периода длительной терапии – создание оптимальных условий для эндогенного лизиса сгустка или организации/ реканализации тромботических масс с восстановлением просвета сосуда, а также предупреждение развития раннего рецидива тромботического процесса. Пролонгированная терапия направлена на профилактику возникновения отдаленных рецидивов (Nishioka J, Goodin S., 2007; Laux V, et al., 2009; Wittkowsky AK., 2010).

Стандартная схема антикоагулянтной терапии (рисунок 1.2.) представлена антикоагулянтами прямого действия - нефракционированным гепарином (НФГ) или низкомолекулярным гепарином (НМГ) или фондапаринуксом, а также антикоагулянтами непрямого действия – антагонистами витамина К (АВК).

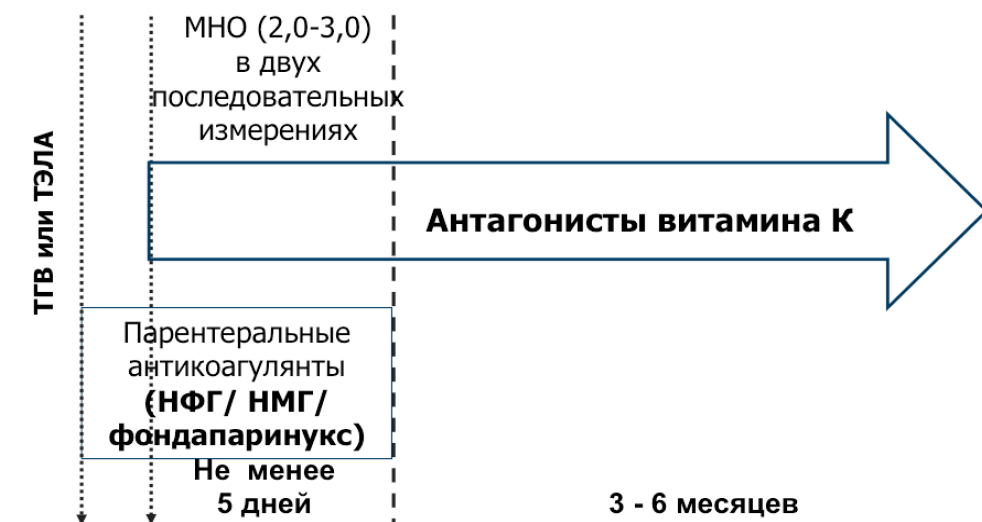


Рис. 1.2. Стандартная схема антикоагулянтной терапии лечения ТГВ

На протяжении многих десятилетий стандартом антикоагулянтной терапии венозного тромбоза являлось инициальное назначение гепаринов с последующим переходом на длительный прием АВК и созданием периода двойной антикоагуляции в течение срока, необходимого для подбора дозы варфарина и достижения целевых показателей МНО. Такой подход к фармакотерапии не лишен недостатков, а именно: парентеральное введение НФГ/НМГ; необходимость одновременного назначения двух антикоагулянтов, что повышает вероятность развития геморрагических осложнений; необходимость регулярного лабораторного мониторинга при назначении АВК; многочисленные взаимодействия варфарина с другими лекарственными препаратами, с продуктами питания.

С 2013 года в РФ для лечения и профилактики ВТЭО стали доступны НОАК: ривароксабан (Ксарелто), дабигатран (Прадакса) и апиксабан (Эликвис). Это, в свою очередь расширило возможности антикоагулянтной терапии. Согласно аналитическому обзору GlobalData (GlobalData, [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://www.pharmaetrack.com/> (дата обращения: 01.11.16), во всем мире выбор антикоагулянтной терапии достаточно разнообразен и представлен НОАК, НФГ, НМГ, АВК и другими ЛС (таблица 1.3.).

Таблица 1.3.

Наиболее часто используемые антикоагулянтные ЛС в мире для лечения ТГВ

| страна         | АВК      | НОАК                                   | Гепарин  | другие ЛС     |
|----------------|----------|----------------------------------------|----------|---------------|
| Россия         | варфарин | Ксарелто, Эликвис, Прадакса            | НМГ, НФГ |               |
| США            | варфарин | Ксарелто, Эликвис, Прадакса<br>Савайса | НМГ, НФГ | Фондапаринукс |
| Франция        | варфарин | Ксарелто, Эликвис, Прадакса            | НМГ, НФГ | Фондапаринукс |
| Германия       | варфарин | Ксарелто, Эликвис, Прадакса<br>Савайса | НМГ, НФГ | Фондапаринукс |
| Италия         | варфарин | Ксарелто, Эликвис, Прадакса            | НМГ, НФГ | Фондапаринукс |
| Испания        | варфарин | Ксарелто, Эликвис, Прадакса            | НМГ, НФГ | Фондапаринукс |
| Великобритания | варфарин | Ксарелто, Эликвис, Прадакса<br>Савайса | НМГ, НФГ | Фондапаринукс |
| Япония         | варфарин | Ксарелто, Эликвис, Савайса             | НМГ, НФГ | Фондапаринукс |

Эффективность и безопасность использования НОАК по сравнению с стандартной антикоагулянтной терапией (инициальное применение НМГ с переходом на АВК) была доказана в рамках рандомизированных клинических исследований III фазы. Результаты данных исследований позволили рекомендовать как альтернативу стандартной терапии применение НОАК (рисунок 1.3.) при венозных тромбоэмболических осложнениях (АССР (CHEST), 2016; ESC, 2014; Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, 2015).

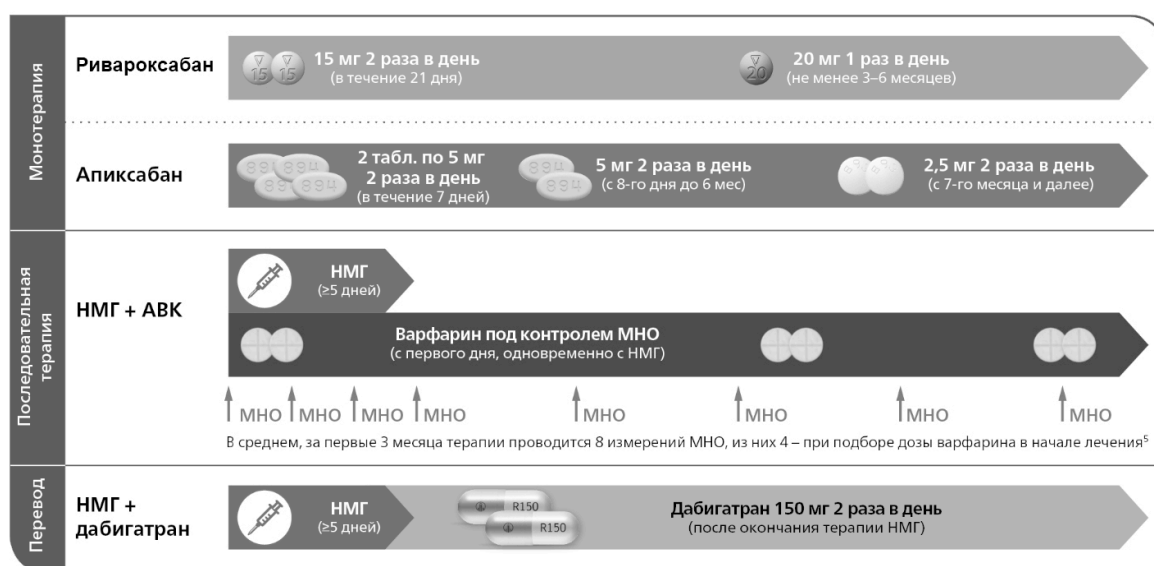


Рис. 1.3. Схемы антикоагулянтной терапии ТГВ

### 1.2.2. Длительность антикоагулянтной терапии

При выборе тактики лечения больных с ТГВ необходимо учитывать локализацию (проксимальный/ дистальный), характер венозного тромбоза (пристеночный/ окклюзионный/ флотирующий), факторы риска его развития (спровоцированный/ идиопатический) и тяжесть сопутствующей патологии (Schulman S, Crowther M.A., 2012; Goldhaber SZ, Piazza G., 2011; Gordon H. Et al., 2012; Ageno W., et al., ACCP (CHEST), 2012; 2016; ESC, 2014; Kearon C., et al., ACCP (CHEST), 2012; 2016; Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, 2015).

Оптимальная продолжительность антикоагулянтной терапии после первого эпизода неспровоцированной венозной тромбоэмболии по-прежнему не определена и зависит от риска развития повторных эпизодов венозных тромбоэмболических осложнений (Heit J.A., et al., 2000; Schulman S, et al., 2006; van Dongen C, et al., 2003; Kearon C, et al., ACCP (CHEST), 2012; 2016; Agnelli G. et al., 2010; Prandoni P., et al., 2011; Goldhaber S., Piazza G., 2011; Middeldorp S, et al., 2014; Kafeza M., 2016; Philip S. Wells, 2012; Elmi G., et al., 2017).

Продленная терапия, определяется лечащим врачом, с дальнейшей возможной переоценкой сроков терапии, продолжительность которой будет зависеть от риска развития кровотечения и наличия обратимых факторов риска (Kearon C, et al., (CHEST), 2008, 2012; Guyatt GH, et al., 2012; Goldhaber SZ, Piazza G., 2011; Samantha MacLean, et al., 2012; (ACCP (CHEST), 2016; Konstantinides S.V., et al., 2014; 2014 ESC; Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, 2015).

Основная цель продленной терапии до 6 месяцев – профилактика возможных рецидивов ВТЭО (Kearon C. et al., ACCP (CHEST), 2012)

Опубликованное исследование Prandoni P. et al., (2016 г.) «Optimal duration of anticoagulation in patients with unprovoked venous thromboembolism: the impact of the novel anticoagulants» дает основание полагать, что НОАК (ривароксабан) в минимальных дозах может назначаться неопределенно долго пациентам с высоким риска рецидива тромбоза.

Отечественные (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, 2015) и зарубежные гайдлайны (JCS, 2010; ACCP (CHEST), 2012, 2016; ESC, 2014; NICE, 2014; ASCO, 2015) регламентируют продолжительность эффективной терапии до 6 месяцев в зависимости от провоцирующего фактора — спровоцированные преходящим хирургическим или нехирургическим фактором риска, неспровоцированные ВТЭО, ВТЭО на фоне текущего злокачественного процесса. При спровоцированном тромбозе риск рецидива существенно выше у пациентов с нехирургическим фактором риска.

### **1.2.3. Критерии оценки эффективности антикоагулянтной терапии при тромбозе глубоких вен**

Антикоагулянтная терапия при венозных тромбозах это постоянное балансирование между риском развития тромботических и геморрагических осложнений (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, 2015; ACCP (Chest), 2012; ESC, 2014).

Эффективность антикоагулянтной терапии определяется соотношением вероятности образования тромба и развития геморрагических осложнений.

По данным Heit J.A., et al., 2015, в течение первых трех месяцев после манифестации заболевания наблюдается максимальный риск рецидива или прогрессирования тромботического процесса, который впоследствии неуклонно убывает.

По данным исследования Boutitie F., et al., 2011, частота рецидивов максимальная в первые два-три месяца после отмены антикоагулянтной терапии. Затем частота рецидивов снижается и достигает менее 3% в год для пациентов со спровоцированными ВТЭО и 5 -10% в год для пациентов с неспровоцированными ВТЭО.

Данные обсервационного исследования Martinez C. et al., 2014, сопоставимы с предыдущими результатами. В первые 6 месяцев частота рецидивов составляет 11 случаев на 100 пациенто-лет. В последующие три года частота уменьшается и практически не изменяется с четвертого по десятый год наблюдения, составляя два случая на 100 пациенто-лет.

По данным Cushman M et al. (2004), частота рецидивов через два года после первого эпизода венозной тромбоэмболии составила 7,7% в год (95% ДИ 4,5-10,9).

В обзоре G. Agnelli, 2013г., приведены сводные данные по оценке факторов риска рецидивирования тромботического процесса. Независимыми предикторами рецидива венозных тромбозов являются: возраст, мужской пол, изменение уровня Д - димера через один месяц после отмены антикоагулянтной терапии, антифосфолипидный синдром, наследственная тромбофилия. Эти данные подтверждают ряд авторов (Baglin T, et al., 2003; McRae S, et al., 2006; Palareti G, et al., 2006; Geldhof, V, 2014; Huang, W., et al., 2016).

По данным Heit JA, et al., 2000, с возрастом частота рецидива увеличивается (ОР = 1,17; 95%ДИ 1,11 - 1,24).

Мета-анализ 15 исследований (9 РКИ и 6 проспективных), опубликованный в журнале Lancet (2006) McRae S, et al., подтверждает, что риск рецидива ВТЭО у мужчин выше, чем у женщин после прекращения антикоагулянтной терапии. Суммарная оценка ОР рецидива ВТЭ у мужчин по сравнению с женщинами составила 1,6 (95% ДИ 1,2 - 2,0). Относительный риск рецидива у мужчин в РКИ был ниже (ОР = 1,3; 95% ДИ 1,0 - 1,8), чем в проспективных (ОР = 2,1; 95% ДИ 1,5 – 2,9).

В исследовании Kyrle и соавт. (2010) риск рецидива ВТЭ на протяжении 6 лет после отмены оральных антикоагулянтов был значительно выше у мужчин, чем у женщин ( $p < 0,001$ ) (рисунок 1.4.).

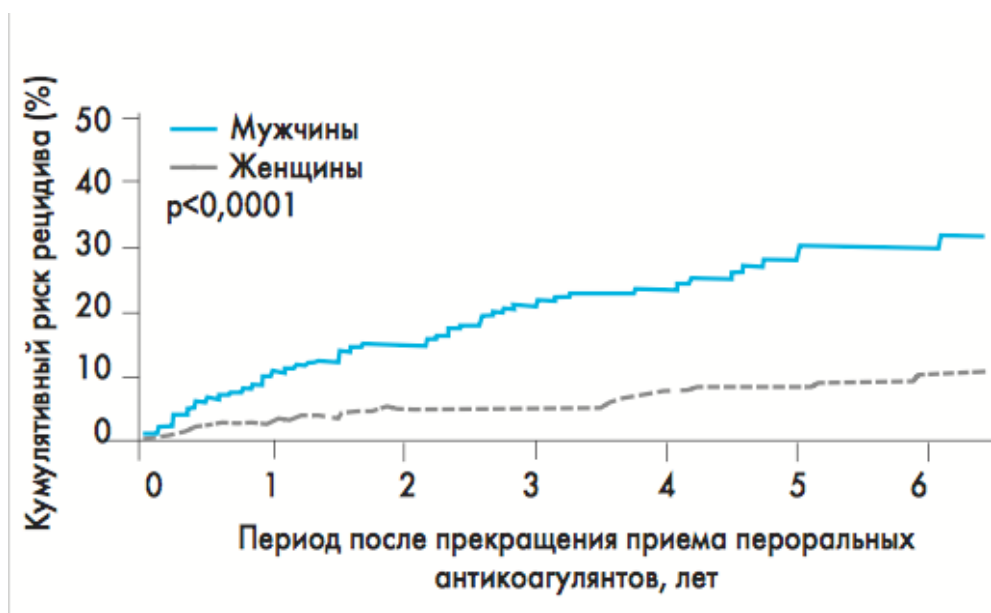
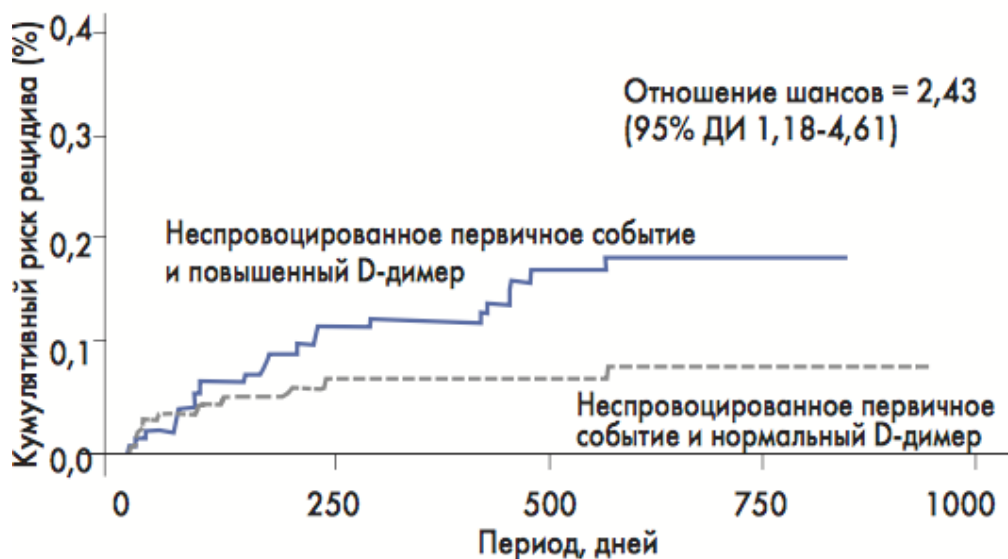


Рис. 1.4. Риск рецидива ВТЭ у мужчин и женщин

(Kyrle P.A., Rosendaal F.R., Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. Lancet 2010; 376: 9757: 2032—2039.)

Отрицательный результат Д-димера практически исключает тромбоз, положительный результат может быть вызван как тромбозом, так и другими возможными причинами. Schutte T, и коллеги в 2016г. опубликовали результаты когортного ретроспективного исследования ( $n=759$ ) возможных причин повышенного значения Д-димера. Было показано, что наиболее частой причиной повышенных значений Д-димера являются венозные тромбозы и онкология (в 89% случаев).

В клинических исследованиях (Palareti et al., 1997; Kevorkian et al., 1998) было установлено, что у некоторых больных, уже получавших лечение по поводу ВТЭ, уровень Д-димера после отмены оральных антикоагулянтов повышается. Далее Palareti и его коллеги доказали связь между уровнем Д-димера и риском рецидива ВТЭ (Palareti G, et al., 2003). Было подтверждено, что уровень Д-димера, превышающий  $\geq 0,5$  мкг/мл через 1 месяц лечения антикоагулянтами, является независимым предиктором рецидива ТГВ (рисунок 1.5).



*Рис. 1.5. Предикторная значимость теста на Д-димер при оценке риска повторных ВТЭ у пациентов с идиопатическим ВТЭ событием*

(Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, Pancani C, Coccheri S. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of d-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost.* 2003; 87:7-12.)

Прогностическая ценность теста Д-димера в отношении развития повторного ТГВ изучалась в исследовании PROLONG (Palareti G, et al., 2006) Было показано, что риск рецидива повышается у пациентов, получавших АВК в течение 3 месяцев после первого эпизода идиопатического тромбоза, у которых уровень Д-димера не нормализовался в течение первого месяца антикоагулянтной терапии. В рамках этого исследования была подтверждена необходимость увеличения длительности антикоагулянтной терапии. В то же время среди лиц, завершивших прием препарата, повышенный уровень Д-димера повышал опасность возникновения повторных тромботических событий в 2,27 раз (95% ДИ 1,15 - 4,46).

Verhovsek M. и коллеги в 2008 году выполнили систематический обзор прогностической значимости уровня Д-димера. Полученные данные свидетельствуют о том, что через 1 месяц после отмены антикоагулянтной терапии уровень Д-димера ниже 500 нг/мл («отрицательный» Д-димер) ассоциирован с ежегодным риском ВТЭО 3,5% (95%ДИ 2,7 - 4,3), а выше 500 нг/мл («положительный» Д-димер) с ежегодным риском 8,9% (95%ДИ 5,8 - 11,9).

Следует отметить, что «отрицательный» Д-димер не означает нулевого риска рецидива ВТЭО.

По данным систематического обзора, опубликованного в 2010г. Iorio A. et al., относительный риск рецидива ВТЭО, спровоцированного преходящими нехирургическими и хирургическими факторами риска, составляет в течение первого года 3,7 (95% ДИ 0,9 - 15,5), а в течение двух лет ОР составляет 3,0 (95% ДИ 1,1 - 8,1).

Boutitie F. et al. в 2011г. опубликовали результаты мета-анализа 7РКИ. Согласно полученным данным, риск рецидива ВТЭ значительно выше у пациентов с тромбозом проксимальных глубоких вен нижних конечностей и у больных ТЭЛА по сравнению с таковым у лиц с тромбозом дистальных глубоких вен. ОР рецидива при спровоцированном тромбозе 0,55 (95% ДИ 0,41 - 0,74).

Наследственная тромбофилия является несомненным фактором риска для развития первичного эпизода ВТЭО. Однако, в отношении повторных событий ее значение не доказано. Baglin T. et al. (2003) опубликовали результаты проспективного исследования частоты рецидивов ВТЭО при тромбофилических состояниях: частота рецидивов не связана с наличием или отсутствием наследственной тромбофилии (ОР = 1,50; 95% ДИ 0,82 - 2,77;  $p = 0,187$ ). Ряд исследований демонстрируют повышенную частоту возникновения рецидива ВТЭО у носителей мутации Лейдена (Miles, 2001; Ho, 2006). Но, в тоже время другие не обнаруживают достоверных различий (De Stefano, 2001; Eichinger, 2002). На сегодняшний день отсутствуют РКИ по сравнению эффективности и безопасности использования антикоагулянтной терапии различной длительности у больных с верифицированной тромбофилией.

Наличие остаточной венозной обструкции – один из факторов риска повторного тромбообразования. Проведенные проспективные исследования с использованием различных критериев, обозначающих неполную реканализацию продемонстрировали, что наличие неполной венозной обструкции достоверно повышает шанс на развитие повторного тромботического события: ОР = 2,4 (95% ДИ 1,3 - 4,4) (Prandoni, 2002; Young, 2006).

### 1.2.3.1. Прогностические шкалы вероятности рецидива венозных тромбозов

Прогнозирование риска рецидива имеет решающее значение для принятия решений относительно длительности антикоагулянтной терапии. В настоящее время, на основании анализа результатов многочисленных проспективных исследований было предложено несколько моделей для оценки интегральной вероятности рецидива венозного тромбоза.

*The Vienna Prediction Model «Венская предиктивная модель» (Eichinger S., et al., 2010).*

Предсказательная модель в виде номограммы на базе проспективного когортного исследования (n=929) больных с неспровоцированным ВТЭ. Наблюдение продолжалось в среднем 43,3 месяца. Рецидивы ВТЭ отмечены у 176 (18,9%) больных: ТГВ – у 100 пациентов, ЛЭ – у 76 человек, в том числе 3 случая закончились летально. У 160 больных рецидив ВТЭ развился спонтанно, у 16 пациентов – после хирургической операции или травмы. Таким образом, кумулятивная вероятность рецидива по Каплану–Мейеру через 2, 5 и 10 лет составила 13,8%, 24,6% и 31,8% соответственно. При этом в течение первого года частота рецидивов была наибольшей (8,9%), снижаясь в последующие годы.

При многофакторном анализе (модель пропорциональных рисков Кокса) независимыми предикторами риска рецидива ВТЭ оказались: мужской пол (ОР= 1,90; 95%ДИ 1,31–2,75), проксимальный ТГВ (ОР против дистального ТГВ = 2,08; 95%ДИ 1,16–3,74), ТЭЛА (ОР против дистального ТГВ = 2,60; 95%ДИ 1,49–4,53), повышенный уровень Д-димера (ОР для удвоения = 1,27; 1,08–1,51).

На основании полученных предикторов авторы построили предсказательную модель, выраженную в виде номограммы (рисунок 1.6), с помощью которой можно рассчитать индивидуальный риск и кумулятивную вероятность рецидива ВТЭ.С помощью этих переменных, была разработана номограмма, которую можно использовать для расчета оценки риска рецидива. Помимо этого можно оценить кумулятивную вероятность рецидива у конкретного пациента.

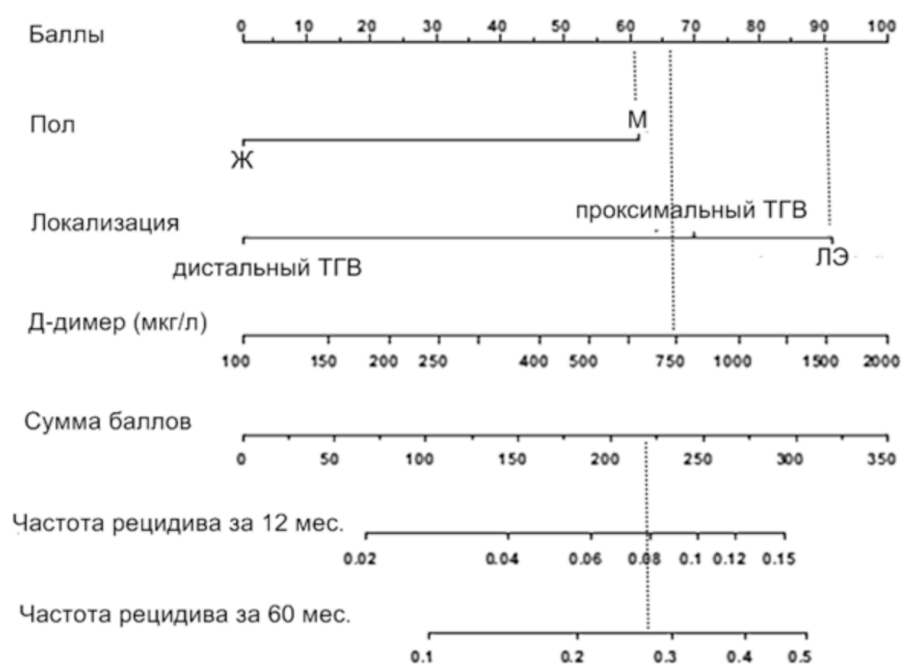


Рис.1.6 Венская предиктивная модель. Номограмма для определения вероятности рецидива ВТЭО

Существует on-line версия калькулятора (Vienna prediction model for recurrent VTE) [Электронный ресурс]. Med Univ Vienna Cent Med Stat Informatics Intell Syst URL: <http://cemsis.meduniwien.ac.at/en/kb/science-research/software/clinical-software/recurrent-vte/#calc-params> (дата обращения 01.11.2016).

На рисунке 1.7. представлен пример расчета номограммы с оценкой риска рецидива по показателям Д-димера 650 мкг/л при проксимальном ТГВ у женщины (слева) и у мужчины (справа).

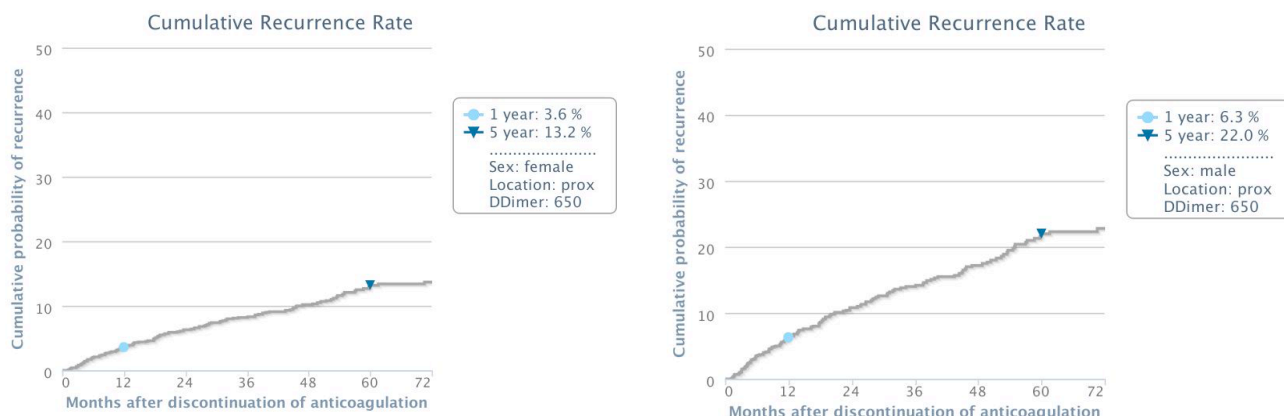


Рис. 1.7. Пример расчета риска рецидива ВТЭО у женщины (слева) и мужчины (справа).

Электронная версия калькулятора *Vienna prediction model for recurrent VTE*. Предиктивная модель *HER DOO2* (Rodger et al., 2008)

Венская предиктивная модель с большой долей вероятности позволяет прогнозировать вероятность рецидива ВТЭО в течение 12 и 60 месяцев. В зависимости от полученных результатов, возможно решить вопрос о длительности антикоагулянтной терапии (Eichinger S, 2010).

#### *Шкала «DASH» (Tosetto A., et al., 2012)*

Шкала DASH, разработана группой международных экспертов на основании метаанализа 7 проспективных исследований (Tosetto A., et al., 2012).

Учитываемые факторы риска: уровень Д-димера через 1 месяц после прекращения антикоагулянтной терапии, возраст пациента, пол пациента (мужчины) и гормональная терапия как провоцирующий фактор первого эпизода тромбоза у женщин. Расчетный риск рецидива ВТЭО в течение 1 года у пациентов с одним фактором риска составляет 3,1% (95% ДИ 2,3 - 3,9), с двумя - 6,4% (95% ДИ 4,8 - 7,9), с тремя и более - 12,3% (95% ДИ 9,9 - 14,7).

Таким образом, прогностические шкалы - инструменты, позволяющие произвести количественную оценку риска развития рецидива ВТЭО и позволят идентифицировать группу пациентов, которой показана пролонгированная эффективная антикоагулянтная терапия.

### 1.2.4. Критерии оценки безопасности антикоагулянтной терапии при тромбозе глубоких вен

Безопасность антикоагулянтной терапии определяется нежелательными реакциями, возникающими на фоне приема антикоагулянтных препаратов. Наиболее распространенными и социально-экономически значимыми среди которых являются геморрагические осложнения (Напалков Д.А., 2014).

Результаты проведенных клинических исследований показали, что частота больших кровотечений, возникших на фоне лечения НМГ, является схожей для отдельных представителей и составляет от 0,8% до 2,4%. Данные мета-анализов, представленные в таблице 1.4., демонстрируют двукратное снижение частоты геморрагических осложнений при назначении НМГ в сравнении с НФГ.

Таблица 1.4.

Частота развития кровотечений при назначении НМГ/ НФГ для лечения ВТЭО

| Мета-анализ                              | Число пациентов | Частота больших кровотечений, % |     | ОР (95% ДИ)      | p-критерий |
|------------------------------------------|-----------------|---------------------------------|-----|------------------|------------|
|                                          |                 | НМГ                             | НФГ |                  |            |
| Lensing A et al., 1994 <sup>1</sup>      | 1086            | 0,8                             | 2,8 | 0,68 (0,31-0,85) | p<0,005    |
| Siragusa S et al., 1996 <sup>2</sup>     | 1684            | 2,2                             | 4,7 | 0,42 (0,2-0,9)   | p=0,01     |
| Dolovich L et al., 2000 <sup>3</sup>     | 4447            | 1,5                             | 2,6 | 0,63 (0,37-1,05) | p=0,08     |
| Van Den Belt A et al., 2000 <sup>4</sup> | 4754            | 1,3                             | 2,1 | 0,60 (0,39-0,93) | p<0,005    |
| Quinlan D et al., 2004 <sup>5</sup>      | 1951            | 1,3                             | 2,1 | 0,67 (0,36-1,27) | p<0,005    |

<sup>1</sup>Lensing AW, Prins MH, Davidson BL, et al. Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight heparins: a meta-analysis. Arch Intern Med 1995; 155 (6): 601-7

<sup>2</sup>Siragusa S, Cosmi B, Piovella F, et al. Low-molecular-weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: results of a meta-analysis. Am J Med 1996; 100 (3): 269-77

<sup>3</sup>Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, et al. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. Arch Intern Med 2000; 160 (2): 181-8

<sup>4</sup>van Den Belt AG, Prins MH, Lensing AW, et al. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD001100

<sup>5</sup>Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 2004; 140:175-83.

В мета-анализе Erkens P et al., 2010 также сравнивалась эффективность и безопасность НМГ и НФГ в лечении ВТЭО. В мета-анализ было включено 23 клинических исследования (n=9587). Тромботические осложнения возникли у 3,6% пациентов, получавших НМГ, у 5,3% - в группе НФГ (отношение шансов (ОШ)=0,70; 95% ДИ 0,57-0,85). В группе НМГ отмечено уменьшение размера тромба у 53%, в группе НФГ - у 45% (ОШ=0,69; 95% ДИ 0,59-0,81). При оценке безопасности большие кровотечения наблюдались чаще у пациентов на фоне фармакотерапии НФГ (1,9%) по сравнению с НМГ (1,1%) (ОШ=0,58; 95% ДИ 0,40-0,83). Смертность составила 4,3% в группе НМГ и 5,8% в группе НФГ (ОШ=0,77; 95% ДИ 0,63-0,93).

В рамках мета-анализа Erkens P et al. дополнительно был проведен сравнительный субгрупповой анализ эффективности и безопасности НМГ и НФГ у пациентов с ТГВ (9 РКИ, n=4451). В результате было показано статистически значимое снижение тромботических и геморрагических осложнений у пациентов, получавших НМГ (таблица 1.5.).

Таблица 1.5.  
Результаты субгруппового анализа эффективности и безопасности НМГ и НФГ у пациентов с ТГВ

| Конечные точки       | НМГ, % | НФГ, % | ОШ (95% ДИ)*     |
|----------------------|--------|--------|------------------|
| Рецидив ВТЭО         | 3,6    | 6,3    | 0,57 (0,44-0,75) |
| Большие кровотечения | 1,0    | 2,1    | 0,50 (0,29-0,85) |
| Смертность           | 3,3    | 5,3    |                  |

Назначение НФГ в фиксированных дозах является более эффективным и безопасным, чем назначение НФГ с последующим подбором дозы по результатам активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), на начальном этапе лечения ТГВ (Erkens P, Prins M., 2010).

Мета-анализ Hoffmann P et al., (2012) выявил, что риск больших кровотечений значительно выше при назначении эноксапарина натрия в сравнении с другими антикоагулянтами у пациентов (n=11873) со скоростью

клубочковой фильтрации (СКФ) меньше 60 мл/мин (6,5% vs 3,93%, соответственно; ОР = 1,67; 95% ДИ 1,12-2,50;  $p=0,009$ ). Сравнение безопасности эноксапарина у пациентов с СКФ<30 мл/мин и СКФ>30 мл/мин ( $n=15337$ ) показало увеличение риска тяжелых кровотечений в 2,25 раз в группе больных с СКФ < 30 мл/мин (4,72% vs 1,81%, соответственно; ОР=3,25; 95% ДИ 2,13-4,97;  $p<0,001$ ). Для пациентов с СКФ<60 мл/мин в сравнении с СКФ>60 мл/мин ( $n=19303$ ) отмечено увеличение риска больших кровотечений в 1,95 раз (5,53% vs 2,55%, соответственно; 95% ОР=1,95; 95% ДИ 1,66-2,29;  $p<0,001$ ). Аналогичные результаты были опубликованы Sardar P. et al., (2014).

Эффективность и безопасность фондапаринукса в лечении ТГВ и ТЭЛА на начальном этапе была изучена в двух крупных рандомизированных клинических исследованиях MATISSE DVT и MATISSE PE (Büller H.R., et al., 2004; 2003). Сравнение фондапаринукса с НМГ и НФГ у больных ВТЭ не показало каких-либо значимых преимуществ фондапаринукса.

В крупном исследовании RE-LY (Connolly S.J., et al., 2009), куда вошло более 18 тыс больных, частота больших кровотечений у пациентов, принимавших варфарин, составила 3,36% в год, малых 16,37% в год; жизнеугрожающие кровотечения составили 1,80% в год, желудочно-кишечные 1,02% в год, другие крупные кровотечения составили 1,76% в год, внутричерепные кровоизлияния – 0,74% в год. В мультицентровом исследовании ACTIV ветвь «W» большие кровотечения регистрировались с частотой 2,2% в год, малые – 11,4% в год (Connolly S., et al., 2008).

Частота развития гемморагических осложнений на фоне приема варфарина по данным мета-анализа Palareti G, (1997), в первые 3 месяца терапии составляет около 3%, а в течение года 12%. По данным Linkins, (2003), опасность возникновения внутричерепных кровотечений составляет 1,48% в год на протяжении первых трех месяцев и далее уменьшается до 0,65% в год.

Наиболее часто на терапии АВК отмечаются так называемые клинически значимые кровотечения, которые наблюдаются с частотой до 30% при терапевтических значениях МНО (Морева О.В., 2015).

Целевые значения МНО, определяющие оптимальное соотношение риск/польза при назначении АВК, были определены в исследованиях Ridker P.M., Kearon C. et al. Было показано преимущество стандартной терапии варфарином (МНО 2,0-3,0) перед низкодозовой терапией (МНО 1,5-2,0) и плацебо (Ridker P.M., et al., 2003; Kearon C., et al., 2003).

На основании результатов приведенных исследований, современные отечественные и зарубежные рекомендации по лечению пациентов с ТГВ определяют целевое значение МНО при приеме варфарина 2,0-3,0, которое позволяет существенно снизить риск рецидива тромбоза в дальнейшем, а также избежать избыточной гипокоагуляции с развитием жизнеугрожающих кровотечений (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, 2015; АССР (Chest), 2012; ESC, 2014).

При этом критически важно не только добиваться скорейшего достижения целевых значений МНО в начале подбора дозы, но и поддерживать эти значения на протяжении всего периода приема варфарина (Явелов И.С., 2015).

Одним из критериев эффективности и безопасности терапии АВК является показатель времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне 2,0-3,0 (Time in Therapeutic Range, TTR), который определяется как процент времени, в течение которого у больного сохраняется целевое значение МНО. Нижний уровень, обеспечивающий эффективное лечение, составляет 60-65% времени. (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, 2015; Затейщиков Д.А., Исаева М.Ю., 2012)

Результаты зарубежных исследований показывают, что при лечении АВК показатель TTR в среднем составляет 60%, в то время как в остальные 40% имеет место гипо- или гиперкоагуляция (Johnson E.G. et al., 2011; Sandén P et al., 2017).

Исследование Fang M. et al., проведенное у пациентов с ТЭЛА, показало, что риск смерти в первый год после перенесенного тромбоэмболического события увеличивался в 3,8 раз при значении TTR 40-49%. В случае, если данный

показатель был меньше 40%, отмечалось достоверное увеличение частоты летальных исходов в 8 раз (Fang M.C., 2013; Rose AJ, et al., 2011).

Мета-анализ Erkens P.M. et al., включивший в себя 40 клинических исследований с применением АВК для лечения ВТЭО у 26064 пациентов, выявил, что TTR в первый месяц лечения составило 54%, со второго по третий месяц - 55,6%, с 4 по 12 - 75% (Erkens P.M. et al., 2012).

Недавно завершенные многоцентровые клинические исследования по лечению ВТЭО также выявили низкие значения TTR: в исследовании EINSTEIN-DVT значение TTR составило 57,7%, в исследовании EINSTEIN-PE - 62,7%, в исследовании RECOVER - 60%, в исследовании RECOVER II - 57% (EINSTEIN-DVT Investigators, 2010; EINSTEIN-PE Investigators, 2012; RE-COVER Study Group, 2009; RE-COVER II Trial Investigators, 2014).

В результатах отечественных исследований также выявлено крайне низкое значение TTR. В исследовании Хрусова М.В. и др., целью которого было наблюдение за пациентами с ТГВ, принимавшими АВК в течение 3 месяцев, отмечено среднее значение TTR 43% (Хрусов М.В. и др., 2014). По данным Калинина Р.Е. и др., среднее значение TTR у пациентов, принимавших варфарин в течение 6 месяцев, составило 54% (Калинин Р.Е. и др., 2015). Только исследование Суковатых Б.С. и др. показало достижение минимально приемлемого значения TTR 66% (Суковатых Б.С. и др., 2014).

Наличие непредсказуемого антикоагулянтного ответа на фоне приема варфарина, подтверждаемого необходимостью лабораторного контроля и низкими значениями TTR в клинических исследованиях, представляет собой основную проблему длительной терапии вследствие возможного развития геморрагических осложнений (Кропачева Е.С., 2009; ACCP (Chest), 2012; Nicolaides A. et al., 2006).

Варфарин имеет узкий терапевтический диапазон фармакологической активности, в результате чего риск кровотечения остается повышенным даже при приеме в терапевтических дозах. Несмотря на наличие схем назначения препарата, частота развития его передозировки, как бессимптомной, так и

осложненной развитием кровотечений в период подбора дозы остается высокой (Gorter J.W., 1999; Copland M. et al., 2001).

Согласно данным исследования White R.H. et al., в первый месяц лечения риск геморрагических осложнений на фоне терапии АВК выше в 3 раза. В течение трех месяцев после развития тромбоза количество больших кровотечений составило 2,4%, что привело к повторной госпитализации пациентов (White R.H., 1999).

В проспективном наблюдательном многоцентровом исследовании ISCOAT было показано, что средняя частота развития кровотечений у пациентов, получавших АВК, составила 7,6% пациенто-лет. Частота кровотечений у пациентов старше 70 лет статистически была выше (10,5% пациенто-лет; ОР 1,75;  $p < 0,001$ ). Частота развития кровотечений в зависимости от значений МНО представлена в следующем виде: в группе с низкой интенсивностью антикоагулянтной терапии ( $\text{МНО} < 2$ ) - 7,7% пациенто-лет; при значениях МНО 2,0-2,9 - 4,8% пациенто-лет; при значениях МНО 3,0-4,4, 4,5-6,9 и  $\geq 7$  соответственно составила 9,5%, 40,5% и 200% пациенто-лет (ОР для МНО больше 4,5 - 7,91;  $p < 0,0001$ ) (Palareti G. et al., 1997). Ряд наблюдательных исследований, посвященных безопасности назначения варфарина, выявил, что риск больших кровотечений составил 1,35 случаев на 100 пациенто-лет, из которых на долю внутричерепных кровоизлияний пришлось 0,23-0,7 случаев на 100 пациенто-лет (Go A.S. et al., 2003; Poli D. et al., 2009).

Ретроспективное наблюдение за пациентами, принимавшими АВК более 1 года, проведенное Khan F. et al., выявило, что частота возникновения всех кровотечений составила 10 случаев на 100 пациенто-лет, в том числе больших кровотечений - 5,2 случаев на 100 пациенто-лет. Результаты данного исследования отразили состояние проблемы безопасности терапии АВК в реальной клинической практике, поскольку наблюдение за пациентами осуществлялось в условиях антикоагулянтной клиники (Khan F., Datta Y.H., 2015).

Безопасность антикоагулянтной терапии у пациентов с ВТЭО изучалась в нескольких клинических исследованиях, обобщая результаты которых было

выявлено, что частота возникновения геморрагических осложнений варьировала от 0 до 16,7% (Levine M.N., 2001).

Мета-анализ Kearon С. (2004) посвященный длительной терапии ВТЭО, показал, что частота больших кровотечений на фоне назначения варфарина составляла 2,74% в год, среди которых на долю внутричерепных кровоизлияний приходилось 0,65% в год. Дальнейший анализ показал, что ожидаемая частота больших кровотечений, связанных с длительным приемом варфарина, составляет 0,5% в год у пациентов без предрасполагающих факторов и может превышать 4% в год при наличии многочисленных факторов риска (Kearon С., et al. (CHEST) 2012).

По данным Hart R.G. et al. (2005), риск возникновения внутричерепных кровоизлияний критически зависит от значений МНО: диапазон значений 3,5-4,0 достоверно увеличивает вероятность в 4,6 раза, при МНО больше 4 - в 8,8 раз. Увеличение МНО на 1 единицу повышает риск внутричерепного кровоизлияния в 2 раза (Hylek EM, et al., 1998). Суммарный риск внутричерепных кровотечений, по данным ряда авторов, варьирует от 0,1 до 3,7% в год (Levine M., et al. (CHEST), 2001).

Опубликованный в 2014 году мета-анализ пяти исследований эффективности и безопасности применения НОАК при ВТЭО с участием почти 25 тысяч пациентов, показал снижение ОР крупных кровотечений на 40% (ОР 0,60; 95% ДИ 0,41-0,88) и снижение более 60% риска фатальных кровотечений (ОР 0,36, 95% ДИ 0,15-0,87) на фоне терапии НОАК по сравнению со стандартной терапией АВК (van der Hulle T, et al., 2014).

В 2016 году Di Nisio M et al. опубликовали результаты исследования, целью которого было идентифицировать факторы риска больших кровотечений у пациентов, получавших ривароксабан или стандартную антикоагулянтную терапию (эноксапарин/АВК) для лечения ВТЭО, включенных в исследования III фазы EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE. Выполнен многофакторный анализ риска геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии.

Применение ривароксабана в первые 21 день фармакотерапии ассоциируется с меньшим риском больших кровотечений (ОР 0,43; 95% ДИ 0,23-0,80). Наличие активного онкологического процесса и принадлежность к негроидной расе ассоциированы с повышенным риском больших кровотечений. Также отмечалась обратная зависимость между риском кровотечения и концентрацией гемоглобина и функцией почек. Одновременное применение антитромбоцитарных препаратов и/или НПВС удваивало риск геморрагических осложнений. Анализ не показал статистически значимой связи между большими кровотечениями и возрастом, стадиями почечной недостаточности и весом.

Назначение ривароксабана 20 мг в сутки через три недели от начала терапии, приводило к меньшему риску геморрагических осложнений в сравнении с стандартной терапией (ОР=0,60; 95% ДИ 0,37-1,00). Частота больших кровотечений увеличивалась на 45% на каждые 10 лет жизни. Уровень гемоглобина и риск кровотечений характеризовался обратной зависимостью. Отмечалась схожая тенденция по гендерной принадлежности ( $p=0,0663$ ). Пациенты обоих полов имели одинаковый риск кровотечений, если значения гемоглобина превышали 12 мг/дл. В сравнении с европеоидами, риск кровотечений почти в 4 раза был выше у представителей негроидной расы.

#### **1.2.4.1. Прогностические шкалы геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии**

Для оценки риска геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии, разработаны прогностические шкалы. Ценность данных шкал заключается в определении оптимального соотношения риск/польза от назначения антикоагулянтных препаратов в конкретной клинической ситуации и повышении безопасности терапии (Jacques Donzé, MD, et al., 2012; Sandén P et al., 2016).

В настоящее время доступны следующие шкалы: Landefeld C et al., 1987; 1989; Beyth R et al., 1998; Kuijer P et al., 1999; Ruiz-Gimenez N et al., 2008; OBRI, 1998; Shireman T et al. (CHEST, 2006); HEMORR2HAGES (Gage BF, et al., 2006); RIETE (Ruíz-Giménez N, et al., 2008); HAS-BLED (Pisters R, et al. (CHEST) 2010); Lip G.Y., et al. (CHEST) 2010; ACC, 2017); ATRIA (Fang MC, et al., 2011); ACCP (Kearon C, et al.; (CHEST) 2012);

Результаты исследования Piovela C et al. (2014) о предсказательной ценности валидированных шкал Landefeld C et al., Beyth R et al., Ruiz-Gimenez N et al. и Kuijer P et al. у пациентов с ВТЭО, включенных в регистр RIETE, показали низкую способность этих шкал предсказывать риск кровотечений, что существенно ограничивает их использование в повседневной клинической практике.

Riva N et al. провели внешнюю валидацию доступных шкал по оценке риска развития геморрагических осложнений (больших и клинически значимых небольших кровотечений) у пациентов, получавших длительную терапию АВК для лечения ВТЭО. В исследование было включено 9 шкал: OBRI, Kuijer P et al., Shireman T et al., HEMORR2HAGES, RIETE, HAS-BLED, ATRIA и ACCP. Общее количество пациентов - 681. Риск развития больших кровотечений составил 1,9%; (95%ДИ 1,1-3,3), клинически значимые небольшие кровотечения развились – у 37 пациентов (ОР=5,4; 95% ДИ 3,9-7,5).

На основании полученных данных было показано, что шкала HAS-BLED обладала наибольшей прогностической ценностью в отношении геморрагических осложнений в течение первых трех месяцев терапии. Площадь под кривой (AUC) составила 0,68; (95%ДИ 0,59-0,78) (Riva N., Bellesini M., Di Minno M.N., et al., 2014). В последующие месяцы терапии прогностическая значимость шкалы ACCP была наивысшей (area Under Curve (AUC) 0,61; 95%ДИ 0,51-0,72).

Шкалы HAS-BLED и ACCP показали высокую чувствительность (93,6%; 95%ДИ 81,4-98,3, для обеих шкал), высокую отрицательную прогностическую ценность (97,9%; 95%ДИ 93,6-99,5 и 97,8%; 95% ДИ 93,2-99,4, соответственно) и низкую отрицательную степень правдоподобия (0,27; 95%ДИ 0,09-0,81 и 0,28;

95%ДИ 0,09-0,86, соответственно), поскольку только у 2% пациентов с низким риском геморрагических осложнений возникли кровотечения.

Полученные данные позволяют использовать шкалы HAS-BLED и ACCP для оценки риска геморрагических осложнений в повседневной практике (Морева О.В., и соавт., 2015; Закиров Н.У., и соавт., 2013; Рекомендации РКО, ВНОА и ACCP., 2013). Шкала HAS-BLED валидизирована.

Однако, данная шкала широко применяется в кардиологической практике для оценки риска развития геморрагических осложнений на фоне применения АВК при фибрилляции предсердий (Di Nisio M, et al., 2016). Данных о применении прогностической шкалы HAS-BLED при ТГВ до настоящего времени не было.

*Таким образом, применение прогностической шкалы HAS-BLED позволит минимизировать риск геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии у пациентов с ТГВ.*

#### **1.2.5. Эффективность и безопасность НОАК в лечении тромбоза глубоких вен нижних конечностей**

Эффективность и безопасность применения ривароксабана в лечении пациентов с ВТЭО изучалась с 2007 по 2011 годы в глобальной программе EINSTEIN, состоявшей из трех рандомизированных многоцентровых клинических исследований: EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, EINSTEIN-Extension (EINSTEIN-EXT), общее количество включенных больных составило 9477 (таблица 1.6).

Целью исследований EINSTEIN-DVT (n=3449) и EINSTEIN-PE (n=4832) было оценить эффективность и безопасность ривароксабана в лечении пациентов с ТГВ и ТЭЛА соответственно. Главной гипотезой обоих исследований являлась равная эффективность ривароксабана и стандартной терапии (НМГ и АВК).

В качестве первичной конечной точки эффективности принят показатель рецидива венозной тромбоэмболии (комбинация ТГВ, фатальной и нефатальной ТЭЛА).

В качестве вторичной конечной точки эффективности были приняты: общая смертность, сосудистые события (острый коронарный синдром, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака или системная эмболия), а также общая клиническая выгода, состоящая из первичной конечной точки эффективности в сочетании с большим кровотечением.

В качестве первичной/вторичной конечной точки безопасности были приняты – комбинация из массивных и клинически значимых небольших кровотечений.

В ходе исследования у пациентов с острым ТГВ ривароксабан, принимаемый перорально при оценке первичной конечной точки эффективности (суммарная частота симптомных повторных ТГВ, фатальной и нефатальной ТЭЛА) был не менее эффективен, чем стандартная терапия, состоящая из эноксапарина с последующим назначением антагонистов витамина К (2,1% vs 3,0%, соответственно; ОР=0,68; 95% ДИ 0,44-1,04;  $p<0,001$ ).

Ривароксабан продемонстрировал сопоставимые результаты по первичной конечной точке безопасности, определенной как суммарная частота больших и клинически значимых небольших кровотечений (8,1% в обеих группах,  $p=0,77$ ). По показателю «чистой клинической выгоды» (суммы всех неблагоприятных с медицинской точки событий) ривароксабан значительно превосходил стандартную терапию (2,9 vs 4,2% соответственно; ОР=0,67; 95%ДИ 0,47-0,95;  $p=0,33$ ).

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

По результатам исследования EINSTEIN-PE, эффективность ривароксабана не уступала стандартной терапии (2,1% vs 1,8%, соответственно; ОР=1,12; 95%ДИ

0,75-1,68). Конечная точка безопасности зарегистрирована у 10,3% пациентов из группы ривароксабана и у 11,4%, получавших стандартную терапию (OR=0,90; 95%ДИ 0,76-1,07;  $p=0,23$ ). В группе ривароксабана достоверно реже развивались большие кровотечения, чем в группе НМГ/АВК (2,2% vs 1,1%, соответственно; OR=0,49; 95%ДИ 0,31-0,79;  $p=0,003$ ).

Поскольку EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE обладали одинаковым дизайном, был проведен объединенный анализ этих исследований.

Объединенный анализ исследований EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE, проведенный Prins M et al. (2013), показал:

- анализ эффективности обоих исследований подтверждает их результаты по отдельности (2,1% vs 2,3%; OR=0,89; 95%ДИ 0,66-1,19);
- анализ результатов обоих исследований свидетельствует о статистически значимом двукратном снижении риска кровотечений в случае ривароксабана, по сравнению с эноксапарином/АВК (1,0% vs 1,7%, OR=0,54; 95%ДИ 0,37-0,79;  $p=0,002$ );
- анализ свидетельствует о «чистой клинической выгоде» в случае применения ривароксабана по сравнению с стандартной терапией (OR=0,77; 95%ДИ 0,62-0,96;  $p=0,02$ ).

Исследование EINSTEIN-EXT явилось продолжением исследований EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE, целью которого было оценить эффективность и безопасность ривароксабана для длительной вторичной профилактики ВТЭО у пациентов, перенесших эпизод ТГВ или ТЭЛА, в сравнении с плацебо.

Показано, что длительная профилактика ривароксабаном приводит к статистически значимому выраженному снижению риска рецидива ТГВ или ТЭЛА на 82% (OR=0,18; 95%ДИ 0,09-0,39,  $p<0,001$ ). Количество пациентов, которое необходимо пролечить ривароксабаном для предотвращения одного события -15. Длительная профилактика не сопровождается увеличением риска массивных кровотечений при исходно низком базовом уровне: 0,7% и 0%,  $p=0,11$ . Количество пациентов, которое необходимо пролечить ривароксабаном для возникновения одного события -139 (EINSTEIN-extension study, 2010;2012).

Таблица 1.6.

## Результаты РКИ EINSTEIN

| Исследование                  | EINSTEIN DVT <sup>1</sup>                       | EINSTEIN PE <sup>2</sup> | EINSTEIN Ext. <sup>3</sup> |
|-------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------|
| Число пациентов               | 3449                                            | 4833                     | 1196                       |
| Длительность наблюдения, мес. | 3, 6, 12                                        | 3, 6, 12                 | 6, 12                      |
| Контроль                      | Эноксапарин и АВК                               | Эноксапарин и АВК        | Плацебо                    |
| ОР ВТЭ (95% ДИ) *             | 0,68 (0,44-1,04)                                | 1,12 (0,75-1,68)         | 0,18 (0,09-0,39)           |
| p (ВТЭ)                       | p<0,001                                         | p=0,003                  | p<0,001                    |
| ОР кровотечения (95% ДИ) *    | <b>EINSTEIN объединённый анализ<sup>4</sup></b> |                          |                            |
|                               | 0,54 (0,39-0,79)                                |                          |                            |
| p (кровотечения)              | p=0,002                                         |                          | p=0,11                     |

1. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010;363:2499–2510.

2. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 2012;366:1287–1297.

3. Romualdi E, Donadini MP, Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-extension study). Expert Rev Cardiovasc Ther. 2011 Jul;9(7):841-4.

4. Prins MH et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. Thrombosis Journal 2013, 11:21

В настоящее время продолжается клиническое исследование с целью оценки клинического значения полной дозы ривароксабана по сравнению с профилактической дозой аспирина и в расширенном лечении ВТЭ (Weitz J.I., Bauersachs R., Beyer-Westendorf J., et al., EINSTEIN CHOICE Investigators, 2015).

Основываясь на полученных данных, Европейское медицинское агентство (ЕМА) в сентябре 2011 года утвердило новое показание для ривароксабана «лечение ТГВ, профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА после острого эпизода ТГВ у взрослых» (Summary of opinion (post authorisation). Xarelto. Rivaroxaban. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). ЕМА/CHMP/753436/2011. 22 September 2011.).

Управление по контролю за продуктами и лекарствами (FDA, США) в ноябре 2012 года также расширило показания для ривароксабана в отношении профилактики и лечения ВТЭО (<http://www.fda.gov/> FDA news release. FDA expands use of Xarelto to treat, reduce recurrence of blood clots. 2 November 2012.).

В РФ ривароксабан разрешен к применению по по-казанию «лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА» с августа 2013 года (инструкция по медицинскому применению: <http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/038302%5Сксарелто.pdf>).

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 (RE-COVER Study Group, 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%.

Очевидным ограничением этого исследования, по всей видимости, является тот факт, что первая доза дабигатрана, несмотря на его быстрое начало действия, была назначена только после введения парентеральных антикоагулянтов. Это основано на полученных данных исследования THRIVE Treatment Study, в котором сравнивалась эффективность и безопасность монотерапии другого прямого ингибитора тромбина ксимелагатрана с стандартной схемой эноксапарин/варфарин для лечения ВТЭО, и было выявлено увеличение числа тромботических событий в течение первых недель терапии (Fiessinger J., et al., 2005). В качестве монотерапии дабигатран не может быть рекомендован для лечения ВТЭО, как, например, ингибиторы Ха фактора ривароксабан и апиксабан, которые назначаются на начальном этапе лечения в больших дозах с последующим переходом на поддерживающие. Для изучения возможности использования только дабигатрана для лечения ВТЭО, вероятнее всего, необходимо будет назначать дабигатран в дозе 220 мг 2 раза в сутки в течение нескольких недель с дальнейшим снижением дозы. Этот факт требует подтверждения в крупных клинических исследованиях (Schulman S., et al., 2012).

Учитывая полученную низкую частоту развития конечной точки эффективности в исследовании RE-COVER, исследователи взяли на себя ответственность подтвердить результаты RE-COVER путем организации второго исследования RE-COVER II (Dabigatran Etexilate versus Warfarin for 6 m Treatment for Acute Symptomatic Venous Thromboembolism) (ClinicalTrials.gov номер NCT00680186) с более точным и скрупулезным анализом данных в подгруппах (Schulman S., et al., 2011).

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.

Конечные точки эффективности и безопасности были идентичными исследованию RE-COVER (таблица 1.7). 30 пациентов в группе дабигатрана (2,4%) и 28 в группе варфарина (2,2%) имели 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).

Таблица 1.7.

## Результаты РКИ RE-COVER

| Исследование                  | RE-COVER <sup>1</sup> | RE-COVER II <sup>2</sup> |
|-------------------------------|-----------------------|--------------------------|
| Число пациентов               | 2564                  | 2568                     |
| Длительность наблюдения, мес. | 6                     | 6                        |
| Контроль                      | Эноксапарин и АВК     | Эноксапарин и АВК        |
| ОР ВТЭ (95%ДИ) *              | 1,10 (0,65-1,84)      | 1,08 (0,64-1,80)         |
| p (ВТЭ)                       | $p<0,001$             | $p<0,0001$               |
| ОР кровотечения (95%ДИ) *     | 0,82 (0,45-1,48)      | 0,69 (0,36-1,32)         |
| p (кровотечения)              | $p=0,38$              |                          |

1. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. The New England Journal of Medicine. 2009;361(24):2342–52.
2. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. Circulation. 2014;129(7):764–72.

Таким образом, исследование RE-COVER и RE-COVER II 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.

Исследование RE-SONATE явилось продолжением исследований RE-COVER и RE-COVER II, целью которого было оценить эффективность и безопасность дабигатрана для длительной вторичной профилактики ВТЭО у пациентов, перенесших эпизод ТГВ или ТЭЛА, в сравнении с плацебо.

Результаты продемонстрировали значительное уменьшение частоты развития симптоматического рецидива ВТЭО: 0,4% против 5,6% (ОР=0,08, 95%ДИ 0,02-0,25;  $p<0,001$ ) без увеличения риска возникновения больших кровотечений: 0,3% против 0% ( $p=1,0$ ).

В РФ дабигатран разрешен к применению по показанию «лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики смертельных исходов, вызванных этими заболеваниями» с февраля 2014 года (инструкция по медицинскому применению: [http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=\Ne\\_trebuet\\_vnesenia\Net\\_ND\\_Izm\439653\IP\\_Izm&idReg=23553&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2](http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=\Ne_trebuet_vnesenia\Net_ND_Izm\439653\IP_Izm&idReg=23553&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2)).

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

В 2015 году было опубликовано несколько мета-анализов, посвященных сравнению эффективности и безопасности НОАК в лечении ВТЭО.

Данные мета-анализа (10 РКИ,  $n=35,029$  пациентов) показали, что частота рецидива ВТЭ (4,1% против 4,4%) и связанные с ними показатели летальности (16% против 13%) были сходными у пациентов, получающих НОАК по сравнению с стандартной терапией (Gómez-Outes A. et al., 2015). Тяжелые кровотечения (1,8% по сравнению с 3,1%), а также фатальные (6% против 10 %;  $p = 0,18$ ) были ниже в группе НОАК по сравнению с стандартной терапией. Впоследствии проведенный анализ показывал, что назначение НОАК сопряжено со снижением смертности от всех причин (ОР= 0,51; 95%ДИ 0,26 -1,01) (Kakkos S.K. et al., 2014).

Сетевой мета-анализ (в работу были включены результаты 6 исследований III фазы НОАК в сравнении с стандартной терапией для лечения ТГВ или ТЭЛА:

RECOVER, RECOVER II, EINSTEIN- DVT, EINSTEIN-PE, AMPLIFY и Hokusai-VTE (n=27126), опубликованный Mantha S., Ansell J. (2015) на основе косвенного сравнения НОАК, показал относительный риск для крупного кровотечения составляет 0,42 (95%ДИ 0,21 - 0,87, p=0,02) для апиксабана против дабигатрана; 0,57 (95%ДИ 0,29 - 1,15; p=0,12) для апиксабана против ривароксабана; 0,37 (95%ДИ 0,19 - 0,73; p <0,001) для апиксабана против эдоксабана; 0,74 (95% ДИ: 0,42 - 1,30; p=0,30) для ривароксабана по сравнению с дабигатраном; 0,64 (95% ДИ 0,38 - 1,08; p=0,10) для ривароксабана по сравнению с эдоксабаном; и 1,15 (95% ДИ 0,66 - 2,00; p = 0,62) для эдоксабана по сравнению с дабигатраном.

Мета-анализ восьми исследований по ингибиторам Ха фактора показал отсутствие разницы в частоте возникновения рецидивов ВТЭО в сравнении с стандартной терапией (OR=0,89; 95%ДИ 0,73-1,07). Ингибиторы Ха фактора ассоциировались с низкой частотой рецидивов ТГВ (OR=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).

В дальнейшем, Robertson L et al. провели мета-анализ РКИ по оценке эффективности прямых ингибиторов тромбина (RECOVER, RECOVER-II) и ингибиторов фактора Ха (EINSTEIN-PE, AMPLIFY, HOKUSAI VTE) в терапии ТЭЛА (n=7897). Анализ показал отсутствие разницы в эффективности ингибиторов тромбина и стандартной терапии в профилактике рецидивов ТЭЛА, ТГВ и ВТЭО в общем. Частота больших кровотечений также была сопоставимой (OR=0,50; 95%ДИ 0,15-1,68).

Ингибиторы Ха фактора свертывания оказались более или менее эффективными в предупреждении рецидивов ВТЭО (OR 0,85; 95% ДИ 0,63-1,15) и ТГВ (OR 0,72; 95% ДИ 0,39-1,32). Риск возникновения больших кровотечений также был сопоставим (OR 0,97; 95% ДИ 0,59-1,62).

Результаты неинтервенционного исследования REMOTEV согласуются с выводами III фазы РКИ и постмаркетинговыми данными (Sébastien Gaertner, et al.,

2017). Частота развития клинически значимых кровотечений в группе ривароксабана составила 5,4% (15/280), а в группе АВК - 9,4% (9/96). Рецидив ВТЭО в группе ривароксабана зарегистрирован с частотой 1,4% (4/280), а в группе варфарина 3,1% (3/96).

*Таким образом, эффективность и безопасность НОАК в лечении пациентов с ВТЭО и, в частности, ТГВ не вызывает сомнений, что было подтверждено результатами крупных РКИ.*

*Однако, жесткость протоколов РКИ создает ограничения по включению пациентов (Amin A., Jing Y., Trocio J., et al., 2014), в результате чего возникают трудности в экстраполяции полученных результатов на повседневную клиническую практику.*

### 1.3. Приверженность пациентов к фармакотерапии

Эффективность проводимой терапии во многом определяется тем, в какой степени пациент следует указанным рекомендациям, или приверженностью. По определению ВОЗ, приверженность к терапии - это соответствие поведения пациента рекомендациям врача, включая прием препаратов, диету и/или изменение образа жизни (WHO, 2003).

Низкая приверженность является одной из основных причин неэффективности лечения и ассоциируется с увеличением риска развития неблагоприятных исходов заболеваний и, соответственно, затрат на их лечение (Моисеев С.В., 2014).

На протяжении нескольких десятилетий основой профилактики и лечения ВТЭО было длительное применение АВК, прежде всего варфарина, в подобранной по МНО дозе. С появлением НОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан), которые, в отличие от варфарина, назначают в фиксированных дозах ожидается, что отсутствие необходимости в титровании дозы и постоянном мониторинговании показателей свертывания крови позволит улучшить результаты антикоагулянтной терапии в клинической практике, в том числе за счет более высокой приверженности к лечению (Rodriguez R.A., et al., 2013).

Выделяют два варианта низкой приверженности к лечению (в англоязычной литературе их обозначают терминами *adherence* и *persistence* (Caetano P et al., 2006; Cramer J, et al., 2008)).

Первый вариант отражает степень выполнения рекомендаций врача в отношении доз, кратности приема и интервала дозирования лекарственных средств и измеряется в процентах в течение определенного периода времени (процент доз, принятых в соответствии с предписаниями врача). Второй вариант предполагает досрочное прекращение назначенной терапии, например, вследствие побочных эффектов, нежелания ежедневно принимать таблетки, непонимания важности постоянного лечения и т.п.

Невыполнение или неточное выполнение рекомендаций врача может быть намеренным и ненамеренным (Lowry K, et al., 2005). В первом случае пациент самостоятельно решает отклониться от назначенной схемы лечения, например, из-за сомнений в эффективности лекарственного препарата, его высокой стоимости или боязни побочных эффектов. Во втором случае причиной низкой приверженности являются забывчивость и неаккуратность пациента, когнитивные расстройства, снижение зрения и т.п.

Методы оценки приверженности к лечению можно разделить на прямые и непрямые (Osterberg L, Blaschke T., 2005). К прямым методам относят измерение содержания лекарственных препаратов, их метаболитов или биологических маркеров в крови. Существенный недостаток терапевтического мониторинга концентрации препаратов в сыворотке крови как метода оценки приверженности - получение данных о поведении больного лишь за небольшой отрезок времени, предшествующий взятию крови для измерений (Florczak E, et al., 2015). Метод достаточно сложен технически, имеет высокую стоимость и доказывает только факт приема препарата, но не регулярность его приема. В России в большинстве лечебных учреждений подобная практика отсутствует.

Непрямые методы включают в себя вопросники, дневники пациентов, оценку клинического или физиологического ответа, электронные мониторы, позволяющие фиксировать число таблеток, извлеченных из специальной упаковки, и др. В реальной клинической практике к наиболее часто применяемым опросникам относится опросник «Мориски-Грин-Левине», MGL, состоящий из 4-х вопросов. Пациент должен самостоятельно ответить на вопросы, выбирая один ответ из 2-х вариантов ответов. При обработке подсчитывается суммарный балл, и приверженными считаются больные, набравшие 4 балла. Пациенты, набравшие  $\leq 3$  баллов, считаются неприверженными к терапии (Morisky DE, et al., 1986; Shalansky SJ., 2004).

Один из методов оценки приверженности к терапии является подсчет количества таблеток, принятых пациентом за определенный промежуток времени.

По истечении определенного периода времени подсчитывается доля оставшихся таблеток и рассчитывается процент приверженности по формуле:

$$\text{Приверженность (\%)} = \frac{\text{Реальное число принятых таблеток}}{\text{Ожидаемое число принятых таблеток}} \times 100\%$$

Показатель приверженности <80% расценивается как неприверженность к терапии (Shalansky SJ, et al., 2004).

По данным мета-анализа (Castellucci LA, et al., 2013), в который включено 12 контролируемых исследований по изучению эффективности пероральных антикоагулянтов или антиагрегантов во вторичной профилактике ВТЭО было показано, что при применении АВК в подобранных по МНО дозах риск повторных ВТЭО снизился на 93% по сравнению с плацебо или отсутствием лечения (ОШ 0,07; 95%ДИ 0,03-0,15), в то время как при применении аспирина снижение риска составило всего 35% (ОШ 0,65; 95% ДИ 0,39-1,03) и не достигло статистической значимости

Низкая приверженность к лечению варфарином ухудшает эффективность контроля свертывания крови. В исследовании IN-RANGE у 136 больных увеличение числа пропущенных таблеток варфарина, прием которых контролировали с помощью специальных упаковок, снабженных электронным монитором, на 10% сопровождалось увеличением риска недостаточной коагуляции на 14% (Kimmel SE, et al., 2007). Неадекватная антикоагулянтная терапия ассоциируется с более высоким риском неблагоприятных исходов.

Кратность приема лекарственных средств имеет немаловажное значение для высокой приверженности. Регрессионный мета-анализ 29 исследований показал, что при применении сердечно-сосудистых препаратов два или три раза в день приверженность к лечению была значительно ниже ( $p < 0,01$ ), чем при их приеме один раз в день. В то же время, по данным Coleman CI и соавт., приверженность к приему препаратов, которые назначали два или три раза в день, была сопоставимой. (Coleman CI, et al., 2012). Они также отметили, что однократный режим приема лекарственных средств для лечения и профилактики сердечно-

сосудистых заболеваний повышает приверженность к назначенной терапии на 51%.

*Таким образом, известные преимущества НОАК, а именно: фиксированные дозы; упрощенные схемы фармакотерапии; отсутствие необходимости в регулярном мониторинговании лабораторных показателей; низкий риск взаимодействия с другими препаратами возможно будут способствовать повышению приверженности к антикоагулянтной терапии.*

#### **1.4. Фармакоэкономический анализ в оптимизации фармакотерапии**

На сегодняшний день ни у одной страны мира нет достаточно ресурсов для того, чтобы обеспечить медицинскую помощь на современном уровне всем, кто в ней нуждается. Основной задачей современной экономики здравоохранения является обоснованный выбор рационального расходования финансовых ресурсов для максимально возможного социально-экономического эффекта в будущем.

Проблема рационализации и экономической оправданности является актуальной в вопросе лекарственного обеспечения больных. Одним из инструментов идентификации эффективного использования выделяемых ресурсов для решения проблемы оптимизации лекарственного обеспечения пациентов в России является проведение фармакоэкономических исследований (Галанкин Т.Л., Колбин А.С., 2014).

В качестве правовой нормы в Российской Федерации введено определение «комплексная оценка лекарственного препарата», в рамках которой проводится оценка зарегистрированного ЛП, включающая в себя анализ информации о сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП, оценку экономических последствий его применения, изучение дополнительных последствий его применения в целях принятия решений о возможности включения препарата в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Организация проведения комплексной оценки лекарственного препарата относится к полномочиям федеральных органов исполнительной власти при обращении лекарственных средств. Государственное регулирование цен на ЛП для медицинского применения осуществляется посредством утверждения Правительством Российской Федерации Перечня ЖНВЛП, который сформирован на основе комплексной оценки ЛП, включающей в себя анализ сведений о сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного средства, оценку экономических последствий

применения лекарственного средства, а также изучение дополнительных последствий применения лекарственного средства (Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 29.12.2015) «Об обращении лекарственных средств»).

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 (Колбин А.С., 2013; Омеляновский В.В. и др., 2014; NICE, 2013; 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).

Современная система здравоохранения смещает фокус своего внимания с экономии расходов на рациональное использование средств с целью обеспечения максимально эффективной помощи населению за меньшие деньги (Колбин 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 (Омеляновский 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 непонятным 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 (Максимова Л. В., 2012; Хабриев Р.У., 2013). ОМТ называют своего рода «мостом» между исследователями и новейшими достижениями и организаторами здравоохранения и их решениями о внедрении инноваций в рутинную практику (WHO, 2011).

Фармакоэкономика в практике здравоохранения – это мультидисциплинарный подход, базирующийся на доказательной медицине, целью которого является обеспечение ЛПР полным объемом необходимой информации об экономических последствиях использования лекарственных средств (ЛС) и их связи с соответствующими клиническими исходами. При этом, основополагающими принципами фармакоэкономики, в рамках которых происходит синтез информации, в дальнейшем направляемой лицами, принимающими решения в области здравоохранения, являются:

- смещение фокуса в оценке использования ресурсов системы здравоохранения со стоимости самого лечения к стоимости результата лечения;
- наиболее полный учет затрат с позиции анализируемого уровня системы здравоохранения и рассматриваемой точки зрения участника системы здравоохранения;
- количественное определение фармакоэкономических показателей, основанное на доказательной медицине (использование достоверных данных об эффективности ЛС и статистического аппарата при расчете фармакоэкономических показателей) (Хабриев Р.У. и соавт., 2011; 2013).

Из всего широкого ассортимента методов фармакоэкономического анализа, наиболее востребован метод «затраты-эффективность», который позволяет определить уровень эффективности использования располагаемых системой здравоохранения ресурсов при применении того или иного ЛС. Указанный метод фармакоэкономического анализа представляет собой важнейшее качественное

изменение в управлении системой здравоохранения – переход от цены лечения к цене его результата.

Вторым, не менее актуальным является метод анализа «влияния на бюджет», который предоставляет информацию организаторам здравоохранения о необходимом для внедрения ЛС объеме финансирования. Анализ «влияния на бюджет» основан на расчете разности суммы совокупных затрат, связанных с использованием сравниваемых ЛС и позволяет определить результат сравнения: будет достигнута экономия или нужны дополнительные ресурсы. Другими словами, анализ «влияния на бюджет» позволяет определить достаточен ли бюджет данной конкретной системы здравоохранения для внедрения рассматриваемого ЛС, оперируя в отличие от анализа «затраты-эффективность» не интегральными оценками эффективности использования вложенных средств, а соотнося локальный реальный (имеющийся) объем финансирования с затратами на применение ЛС и количеством пациентов, которым в рамках данного бюджета должна быть оказана помощь.

Результаты анализа «влияния на бюджет» имеют особое значение для ЛПР в системе здравоохранения Российской Федерации, учитывая различные финансовые возможности регионов страны.

*Таким образом, выбор метода лечения в реальной клинической практике производится с учетом не только клинических, но и экономических факторов. Новые технологии зачастую требуют дополнительных расходов, поэтому их фармакоэкономическая оценка – на основе определения соотношения «затраты/эффективность» – стала необходимым условием принятия решений о необходимости изменения сложившейся практики.*

#### 1.4.1. Фармакоэкономические аспекты антикоагулянтной терапии ТГВ

По оценкам аналитиков GlobalData (GlobalData, [Электронный ресурс] //Режим доступа: <http://www.pharmaetrack.com/> (дата обращения: 01.11.16), экономическое бремя ВТЭО для высокоразвитых стран (США, Япония и 5 Европейских стран: Франция, Германия, Италия, Испания и Великобритания) в 2015 году составило 2,8 млрд \$. К 2025 году эксперты GlobalData прогнозируют рост затрат на 2,89%, достигнув объема 3,7 млрд \$.

Ежегодные прямые затраты на лечение и профилактику ВТЭО оцениваются в сумму от 1,5 до 10 млрд. \$. (Dobesh PP., 2009; Beckman MG., 2010; Grosse SD., 2012; Grosse SD., et al., 2015; Yusuf H.R., et al., 2014). Необходимо отметить, что львиная доля прямых затрат принадлежит НОАК.

В исследовании Mahan CE., 2011, было показано, что при включении в расчет непрямых затрат (недополучение ВВП, социальные затраты), бремя заболевания ВТЭО в США может быть значительно выше - от 9,8 до 52 млрд. \$. В Великобритании затраты превышают 640 млн.£ (House of Commons Health Committee, 2005; LaMori J.C., et al., 2015).

Более детально были проанализированы затраты системы здравоохранения фармакотерапии ТГВ, ТЭЛА в пересчете на 1 человека в исследовании Spyropoulos AC. et al., 2014; Casciano JP., et al., 2015; Fernandez MM., et al., 2015. При наблюдении в течение 1 года затраты системы здравоохранения оцениваются от 7,6 до 33,2\$ для ТГВ, а при сочетании ТГВ и ТЭЛА затраты увеличиваются 38,3\$ (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 ВТЭО

составила 10% - 12,9% (Heit JA., et al., 2000; Spencer FA., et al., 2006; Prandoni P., et al., 2016).

Опубликованы данные ретроспективного исследования Casciano J.P баз данных Premier's Hospital Database. За два года включено 43,734 пациента с первичным или повторным тромбоэмболическим событием с оценкой прямых затрат. Средняя стоимость лечения в когорте пациентов с первичным случаем ВТЭО составила 17,3\$, а в группе с повторным ВТЭО 27,4\$. Полученные результаты подтверждают значительные затраты системы здравоохранения на фармакотерапию повторных ВТЭО (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. Полученные данные свидетельствуют о том, что при рецидивах ВТЭО затраты здравоохранения увеличиваются практически в два раза, прежде всего за счет длительности пребывания в стационаре. Расходы государственной программы Medicare составили 31,2\$ у пациентов без ВТЭО в анамнезе и 55,9\$ с предшествующим эпизодом ТГВ и/или ТЭЛА. Прямые затраты при лечении застрахованных пациентов в частной компании составили 36,9\$ при первом случае ВТЭО и 82,1\$ при повторном (Lin J., et al., 2014).

Развитие хронических осложнений ВТЭО увеличивает бремя заболевания (MacDougall DA., et al., 2006; Mahan CE., et al., 2011; Kahn S.R., Comerota A.J., Cushman M., et al., 2014). 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; Kahn SR., et al., 2014; Sharifi M., et al., 2015; Kahn SR., 2010).

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) как осложнение ВТЭО также ложится тяжелым бременем на систему здравоохранения. Годовой курс фармакотерапии больных с ХТЭЛГ составляет 36,8 € (Schweikert B., et al., 2014).

*Таким образом, представленные исследования за разные промежутки времени однозначно показывают, что наблюдается устойчивый рост расходов на лечение венозных тромбоэмболических осложнений (Fernandez MM., et al., 2015). В настоящее время завершены международные крупные клинические исследования по изучению эффективности и безопасности НОАК. На момент проведения нашего исследования НОАК (ривароксабан и дабигатран) зарегистрированы 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 ТГВ в современном здравоохранении необходимо рассматривать по результатам оценки клинической эффективности и экономической, что может быть обеспечено проведением фармакоэкономического анализа, применение результатов которого в практической медицине способствует не только оптимальному выбору эффективной терапии, но и адекватному финансированию.*

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Общие принципы проведения исследования**

#### **2.1.1. Условия проведения исследования**

Работа выполнена на базе кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ и клинической аллергологии ФУВ ФГБОУ ВО Волгоградского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор и заведующий кафедрой - академик РАН, д.м.н., профессор В.И. Петров) в сотрудничестве с отделениями сосудистой хирургии ГБУЗ "Волгоградская областная клиническая больница №1" и ГУЗ "Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №25" в соответствии с перспективным планом научно-исследовательских работ.

#### **2.1.2. Этические аспекты проведения исследования**

Данное исследование выполнено в соответствии с законодательными и нормативными требованиями, а также с общими принципами, изложенными в Международных этических правилах проведения биомедицинских исследований с участием человека (Совета международных научных организаций, 2002 год), в соответствии с правилами Надлежащей клинической практики (Международной конференции по гармонизации, 1996 год), правилами публикации наблюдательных эпидемиологических исследований (STROBE, 2008 год), с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) (редакция, одобренная 64-ой Генеральной Асамблеей ВМА, Форталеа, Бразилия, октябрь 2013 года), с протоколом, с директивой Международной конференции по

гармонизации о надлежащей клинической практике, а также в соответствии с соответствующими нормативными требованиями и законами РФ:

- Конституцией РФ;
- Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»;
- Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) "Об обращении лекарственных средств";
- Постановления Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 "Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи."
- Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 52379-2005 "Надлежащая клиническая практика" (утв. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.09.2005 № 232-ст.);
- Руководством по проведению клинических исследований лекарственных средств (Том I, 2012 год).

Участие субъектов в исследовании было добровольным. Пациент имел право отказаться от участия в проводимом исследовании на любой его стадии.

Все основные документы исследования были предоставлены в Региональный независимый этический комитет (РНЭК) согласно установленной процедуре (протокол № 169-2013 заседания РНЭК от 13 февраля 2013 года). Утвержденный протокол исследования не содержал замечаний, изменений и дополнений.

Гарантом соблюдения этических норм при проведении исследования выступали: РНЭК и подписание пациентом Формы информированного согласия Информационного листка пациента.

### 2.1.3. Персональные данные и конфиденциальность

Личная медицинская информация о пациентах, полученная в ходе исследования, расценивалась как конфиденциальная и не разглашалась третьим лицам.

Каждому пациенту присваивался идентификационный номер для сохранения конфиденциальности его данных при передаче информации о нежелательных явлениях или других данных, связанных с процедурами исследования.

Пациентам обеспечивалась анонимность в ходе исследования. В индивидуальной регистрационной карте (ИРК) пациенты идентифицировались только по присвоенным идентификационным номерам.

Все лица, вовлеченные в проведение исследования, относились к полученной информации о пациентах, а также к информации о настоящем исследовании как конфиденциальной.

## 2.2. Дизайн исследования

### 2.2.1. Этапы и методы исследования

Исследование выполнено в четыре этапа:

**На первом этапе** выполнено комплексное фармакоэпидемиологическое исследование, состоящее из двух частей:

- сравнительное описательное фармакоэпидемиологическое исследование методом ретроспективного анализа данных первичной медицинской документации до и после регистрации НОАК на территории РФ по показанию лечение и профилактика ТГВ;

- фармакоэпидемиологический анализ объема розничных продаж пероральных антикоагулянтов на региональном уровне.

**На втором этапе** выполнен мета-анализ эффективности и безопасности новых оральных антикоагулянтов и стандартной терапии венозных тромбозомболических осложнений;

**На третьем этапе** выполнено простое открытое сравнительное рандомизированное исследование в параллельных группах;

**На четвертом этапе** выполнена сравнительная клинико-экономическая оценка применения новых пероральных антикоагулянтов.

### **2.2.2. Фармакоэпидемиологическое исследование**

С целью изучения структуры назначения, потребления, эффективности и безопасности фармакотерапии тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) выполнено ретроспективное одномоментное описательное фармакоэпидемиологическое исследование, основанное на анализе первичной медицинской документации. Проведение ретроспективного описательного фармакоэпидемиологического исследования позволило оценить исходный уровень подготовки врачей к внедрению современных международных рекомендаций по фармакотерапии венозных тромбозомболических осложнений и определить пути повышения эффективности лечения.

**В первой части** фармакоэпидемиологического исследования проанализированы данные, предоставленные 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, I87.0 за период с 01.01.2012г по 31.12.2012г.

Материалом для исследования послужила первичная медицинская документация (форма 003/у) пациентов с диагнозами: острый окклюзионный

тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ), обратившихся за медицинской помощью в лечебные учреждения города Волгограда за исследуемый период.

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

*Критерии включения (стационарный этап):*

1. пациенты 18 лет и старше;
2. первичный окклюзионный ТГВ одно- и/или двусторонней локализации, подтвержденный по данным ультразвуковой доплерографии сосудов нижних конечностей.

*В исследование не включали:*

1. флотирующий тромбоз, подтвержденный по данным ультразвуковой доплерографии сосудов нижних конечностей;
2. состояния, требующие оперативного вмешательства по поводу тромбоза глубоких вен;
3. отсутствие инструментального подтверждения тромбоза глубоких вен;
4. тромбоз поверхностных вен нижних конечностей.

В ИРК регистрировали демографические характеристики, продолжительность госпитализации, основной и сопутствующий диагнозы, анамнез заболевания с указанием факторов риска развития ТГВ. Также в ИРК регистрировали время от начала заболевания и рекомендации при выписке. Во всех картах детально указывалась вся лекарственная терапия, отраженная в листе назначения:

1. международное непатентованное наименование (МНН) лекарственных средств (ЛС);
2. торговое наименование (ТН);
3. лекарственная форма;
4. разовая/ суточная доза ЛС;

5. кратность приема;
6. продолжительность терапии (дата назначения/отмены);

Для оценки эффективности проводимой антикоагулянтной терапии в ИРК регистрировали данные лабораторных и инструментальных методов исследования.

#### Основные изучаемые показатели:

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

Данные показатели оценивались по фармакологическим группам с последующим анализом внутри групп по МНН, дозе ЛС и способам введения.

Эффективность терапии антагонистами витамина К (АВК), НФГ, НМГ оценивали на основании следующих критериев:

- кратность назначения НФГ, НМГ и АВК;
- суточная доза НФГ, НМГ и АВК и ее титрация;
- достижение целевых значений АЧТВ в 1,5 - 2,5 раза выше верхней границы нормы при назначении НФГ;
- достижение терапевтического диапазона МНО 2,0 - 3,0 для АВК;
- время достижения целевого МНО (длительность этапа подбора дозы);
- частота и количество выхода МНО ниже терапевтического диапазона (менее 2,0);

Безопасность терапии АВК и НФГ, НМГ оценивали на основании следующих критериев:

- частота развития «больших» и «малых» кровотечений (по данным медицинской документации);
- частота и количество выхода МНО выше терапевтического диапазона (более 3 или 3,5);
- активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) в крови;

В ИРК фиксировали все внесенные изменения в фармакотерапию в зависимости от показателей лабораторных тестов.

2. *Показатели потребления ЛС для лечения ТГВ в стационаре:*

- Объем потребления Defined Daily Dose (DDD);
- Показатель потребления DDD/100 койко-дней;
- Анализ «DU-90 %».

Для определения фактического потребления ЛС, в качестве международного стандарта для качественной характеристики лекарственных назначений, использовалась АТС/DDD-методология ВОЗ. В ее основе лежит классификационная система АТС (Anatomic Therapeutic Chemical Classification System) - Анатомо – терапевтическая и химическая классификация, которая служит средством для предоставления статистических данных о потреблении ЛС и специально разработанная единица измерения DDD (Guidelines for ATC classification and DDD assignment [Электронный ресурс] // Режим доступа: ([http://www.whocc.no/filearchive/publications/2015\\_guidelines.pdf](http://www.whocc.no/filearchive/publications/2015_guidelines.pdf) (дата обращения 10.01.2014/ 01.06.2016)). DDD – это расчетная средняя поддерживающая суточная доза ЛС, применяемого по основному показанию. Эта единица измерения не всегда совпадает с PDD (prescribed daily dose – средняя назначенная суточная доза). Показатели потребления оценивали по МНН ЛС, которые имели семизначный АТС-код (пятый уровень классификации) и показатель DDD (WHOCC-ATC/DDD Index [Электронный ресурс] // Режим доступа: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (дата обращения 10.01.2014/ 01.06.2016)).

DDD – анализ является методом экспертизы рациональности назначения лекарств, который дает общую картину, позволяющую принимать соответствующие управленческие решения. 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.

На основе рассчитанных NDDD/100 койко-дней для каждого ЛС, выполнен DU90 % анализ с формированием двух групп ЛС. В первую группу – DU90% вошли ЛС, составившие 90% потребляемых NDDD при ТГВ. Вторую группу составили ЛС с небольшими показателями NDDD, которые составили оставшиеся 10% всех NDDD. Выполнено ранжирование объемов потребления каждого препарата, определен суммарный объем потребления всех ЛС и процент каждого препарата в общем объеме.

Далее анализировали сегмент DU90 % и определяли соответствие действующему на момент госпитализации Перечню ЖНВЛП.

**Во второй части,** с целью изучения существующих «моделей» применения новых оральных антикоагулянтов после регистрации на территории Российской Федерации в 2015 году инициировано повторное сравнительное одномоментное описательное фармакоэпидемиологическое исследование методом ретроспективного анализа данных первичной медицинской документации.

Критерии включения/исключения, все основные изучаемые параметры (частота, структура назначения ЛС для лечения ТГВ в стационаре и степень достижения целевых значений показателей коагулограммы на фоне терапии

прямыми и непрямые антикоагулянтами, показатели потребления ЛС для лечения ТГВ в стационаре) были аналогичны первой части исследования.

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

Источник информации - база данных розничного аудита России (Маркетинговое агентство IMS Health) о продажах лекарственных средств, через аптечные учреждения страны (Маркетинговое агентство IMS Health [electronic resource] Available at [http://www.imshealth.com/ru\\_RU](http://www.imshealth.com/ru_RU))

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

Оценивались следующие показатели:

- доля розничных продаж в денежном выражении (российский рубль);
- доля розничных продаж в натуральном выражении (количество упаковок).

### **2.2.3. Мета-анализ эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов**

Методология проведения данного этапа исследования выполнена в соответствии с положениями инструкции «Предпочтительные параметры

отчетности для систематических обзоров и мета-анализа (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses PRISMA)» (Moher D., 2009).

*Источник данных и поиск*

В поисковых системах:

- PubMed [Электронный ресурс] // Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (дата обращения 10.01.2016);
- Embase U.S. [Электронный ресурс] // Режим доступа <http://www.elsevierscience.ru/products/embase/> (дата обращения 10.01.2016);
- MEDLINE [Электронный ресурс] // Режим доступа <https://www.nlm.nih.gov/bsd/pmresources.html> (дата обращения 10.01.2016);
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) [Электронный ресурс] // Режим доступа <http://www.cochranelibrary.com/central/> (дата обращения 10.01.2016);
- eLibrary.ru – отечественная научная электронная библиотека [Электронный ресурс] // Режим доступа <http://elibrary.ru/defaultx.asp> (дата обращения 10.01.2016);
- clinicaltrials.gov [Электронный ресурс] // Режим доступа <http://clinicaltrials.gov> (дата обращения 10.01.2016);
- clinicaltrialsregister.eu [Электронный ресурс] // Режим доступа (<https://www.clinicaltrialsregister.eu> (дата обращения 10.01.2016);
- U.S. Food & DRUG [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://www.fda.gov/Food/default.htm> (дата обращения 10.01.2016);
- EPAR [Электронный ресурс] // Режим доступа: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general\\_content\\_000433.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_000433.jsp) (дата обращения 10.01.2016); 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, зарегистрированных на территории РФ при лечении ВТЭО, ТГВ, ТЭЛА.

Найденные исследования анализировались по следующим критериям:

- дизайн;
- критерии включения и исключения;
- число включенных пациентов;
- группа контроля;
- длительность лечения;
- описаны применяемые методы статистического анализа;
- опубликованы результаты исследований;
- вероятность систематических ошибок.

#### *Основные критерии оценки*

Критерии оценки эффективности: в качестве первичной конечной точки эффективности принята комбинация ТГВ, фатальной и нефатальной ТЭЛА. В качестве вторичной конечной точки эффективности были приняты: общая смертность, сосудистые события (острый коронарный синдром, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака или системная эмболия), а также общая клиническая выгода, состоящая из первичной конечной точки эффективности в сочетании с большим кровотечением.

Критерии безопасности: развитие больших и небольших клинически значимых кровотечений.

Основными критериями больших кровотечений являются:

1. кровотечение с летальным исходом, и/или

2. кровотечение определенной локализации (внутричерепное, интраокулярное, внутрисуставное, ретроперитонеальное, наружное желудочно-кишечное), и/или

3. кровотечение, приведшее к снижению гемоглобина на 20 г/л и более, и/или

4. кровотечение, потребовавшее трансфузии двух и более доз эритроцитарной массы (или цельной крови), и/или

5. кровотечение с последующим хирургическим вмешательством.

К небольшим клинически значимым кровотечениям относятся:

1. небольшое кровотечение с нарушением показателей гемодинамики;

2. кровотечение, приведшее к госпитализации;

3. подкожная гематома площадью больше, чем 25 см<sup>2</sup> (или 100 см<sup>2</sup> при травматическом генезе);

4. внутримышечная гематома, подтвержденная ультразвуковым исследованием;

5. повторяющееся носовое кровотечение длительностью более 5 минут, или приведшее к вмешательству (тампонаде или электрокоагуляции);

6. десневое кровотечение, возникшее спонтанно, или длящееся более 5 минут;

7. спонтанная макроскопическая гематурия, или гематурия более 24 часов после вмешательства на мочеполовой системе;

8. макроскопическое желудочно-кишечное кровотечение, включающее, по крайней мере, 1 эпизод ректального кровотечения;

9. кровохарканье при отсутствии подозрений на ТЭЛА;

10. другие кровотечения, приведшие к медицинскому вмешательству, незапланированному визиту к врачу, прерыванию лечения, а также ассоциированные с болью и/или снижением физической активности.

#### *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)).

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

#### **2.2.4. Проспективное открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности применения НОАК и стандартной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен**

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

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

1. Для клинической диагностики использован индекс Wells (приложение 1), отражающий вероятность наличия у пациента ТГВ нижних конечностей.
2. Лабораторная диагностика - определение уровня D -димера в крови (количественный метод).
3. Инструментальная диагностика – выполнение ультразвукового компрессионного дуплексного сканирования - основной метод обследования при подозрении на венозный тромбоз.

С целью определения возможности включения в исследование в соответствии с критериями включения/исключения процедуру скрининга прошли 172 пациента. Все скрининговые процедуры проводились в течение 24-48 часов (схема исследования представлена в приложении 2).

Скрининг включал в себя:

1. опрос пациента, сбор анамнеза;
2. определение демографических, антропометрических и физикальных данных с использованием индекса Wells;
3. общий анализ крови (ОАК);
4. общий анализ мочи (ОАМ);
5. биохимический анализ крови (креатинин, СКФ по Кокрофту-Голту, мочевины, аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), билирубин – общая фракция);
6. коагулограмма (протромбиновое время, МНО, АЧТВ);
7. количественное определение Д - димера;
8. компрессионное дуплексное сканирование вен нижних конечностей;
9. электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях;
10. определение других заболеваний венозной системы (по данным амбулаторной карты пациента, опроса, осмотра и лабораторно-инструментальных методов исследования);
11. выявление патологии других органов и систем, которые могли бы препятствовать участию пациента в исследовании согласно критериям включения;
12. определение лекарственной терапии на момент скрининга.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. мужчины и женщины старше 18 лет на момент включения в исследование;
2. диагноз окклюзионного ТГВ одно- и/или двусторонней локализации, подтвержденный по данным компрессионного дуплексного ангиосканирования вен нижних конечностей;

3. длительность заболевания не более 2 недель;
4. подписанное информированное согласие больного на участие в исследовании;

Критерии не включения пациентов в исследование:

1. изолированный тромбоз поверхностных вен;
2. тромбэктомия, постановка кава-фильтра, или проведение тромболитической терапии для лечения ТГВ;
3. тромбоз кава-фильтра, или хроническая окклюзия нижней полой вены;
4. рецидивирующая ТЭЛА у больных с высокой легочной гипертензией;
5. ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой, требующая немедленного проведения тромболиза и постановки кавафильтра;
6. лечение терапевтическими дозами НМГ более 48 часов до рандомизации, или более чем однократный прием варфарина перед рандомизацией;
7. клиренс креатинина менее 30 мл/мин по Кокрофту-Голту;
8. клинически значимое заболевание печени, протекающее с коагулопатией (острый гепатит, хронический активный гепатит, цирроз), или повышение АлАТ в 3 раза и больше верхней границы нормы;
9. клинически значимое активное кровотечение любой локализации;
10. непереносимость или повышенная чувствительность к НМГ, варфарину или ривароксабану;
11. злокачественные новообразования;
12. противопоказания для назначения АВК (варфарина):
  - активное кровотечение;
  - геморрагический инсульт в анамнезе;
  - патология системы гемостаза любой этиологии;
  - известная непереносимость или аллергические реакции на АВК;
  - гиповитаминоз витамина К;

- отсутствие возможности лабораторного контроля над уровнем антикоагуляции;
  - геморрагические осложнения в анамнезе;
  - деменция;
  - наличие заболеваний или состояний, потенциально опасных развитием кровотечений (внутричерепные аневризмы и сосудистые мальформации; язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки в стадии обострения; портальная гипертензия с варикозным расширением вен пищевода);
  - расслаивающаяся аневризма аорты;
  - бактериальный эндокардит;
13. систолическое артериальное давление более 180 мм. рт. ст., диастолическое артериальное давление более 110 мм. рт. ст.;
14. одновременное использование сильных ингибиторов CYP3A4 (ингибиторы ВИЧ протеазы, азоловые антимикотики – кетоконазол, итраконазол, вориконазол, посаконазол), умеренных ингибиторов CYP3A4 (флуконазол, эритромицин, кларитромицин, амиодарон, верапамил) у пациентов с патологией почек и повышенным риском кровотечения;
15. одновременное использование сильных индукторов CYP3A4 (рифампицина, фенобарбитала, фенитоина, карбамазепина, травы зверобоя)
16. алкоголизм, наркотическая зависимость;
17. женщины фертильного возраста (при отсутствии адекватных методов контрацепции);
18. беременность и/или период грудного вскармливания;
19. психические, физические и прочие причины, не позволяющие пациенту адекватно оценивать свое поведение и правильно выполнять условия протокола исследования.
20. пациенты, являющиеся военнослужащими или сотрудниками правоохранительных органов, отбывающие наказание в местах лишения свободы или находящиеся под стражей.

В случае несоответствия пациента критериям включения или выявления

состояний и/или заболеваний, описанных в критериях исключения, пациент не допускался к Визиту 1 и выбывал из исследования. В случае соответствия критериям включения пациент включался в исследование.

Прошли скрининг и приняли непосредственное участие в исследовании 105 пациентов.

Включение пациентов в исследование проводилось с учетом клинической практики исследователя. Для привлечения пациентов в исследование были использованы следующие варианты:

1. личный контакт исследователя с пациентом;
2. поиск потенциальных испытуемых с помощью медицинских источников в стационарах;
3. контакт исследователя с лечащим врачом потенциального испытуемого.

Пациент выводился из исследования в следующих случаях:

1. нежелание больного продолжать участие в исследовании по любой причине;
2. возникновение нежелательного явления и/или обострения сопутствующих заболеваний, требующих отмены исследуемых препаратов;
3. отсутствие необходимого сотрудничества больного с исследователем;
4. невозможность или отказ следовать требованиям протокола исследования;
5. необходимость назначения препаратов, запрещённых в рамках данного исследования
6. другие административные причины.

После подтверждения диагноза, прохождения процедуры скрининга и подписания информированного согласия все пациенты рандомизированы на три группы (приложение 3):

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

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

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

- *эноксапарин натрия (Клексан ®, Санофи, Франция):* подкожно 1 мг/кг два раза в день не менее 5 дней;
- *варфарин (Варфарин, Никомед):* таблетки вместе с эноксапарином натрия, в стартовой дозе 5 мг с последующей титрацией, необходимой для поддержания МНО в терапевтическом диапазоне 2,0-3,0 и далее после отмены эноксапарина. При назначении варфарина пожилым больным, пациентам с ХСН III-IV функционального класса (ФК) начальная доза варфарина была уменьшена вдвое и составляла 2,5 мг/сут. Подбор дозы варфарина проводился эмпирически (без генотипирования) в соответствии с российскими рекомендациями по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза от 2009 года.

Для оценки качества проводимой антикоагулянтной терапии был определен показатель Time in therapeutical range (TTR) – время нахождения значений МНО в пределах терапевтического диапазона, который был рассчитан, как количество значений МНО (в процентах) для каждого больного, которые находились в пределах целевого диапазона МНО (период подбора дозы варфарина не учитывался при расчете TTR):

$$TTR = \frac{\text{Количество измерений МНО в целевом диапазоне}}{\text{Общее количество измерений МНО}} \times 100\%$$

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

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

В ходе проспективного исследования оценивали эффективность и безопасность ривароксабана по сравнению со стандартной терапией и дабигатрана по сравнению со стандартной терапией. Прямое сравнение ривароксабана и дабигатрана не проводилось.

Все назначения лекарственных препаратов выполнялись в соответствии с инструкциями по медицинскому применению.

*Рандомизация* проводилась методом конвертов на основе плана рандомизации, составленного путем формирования трех блоков рандомизации случайной последовательности чисел от 1 до 105 с помощью генератора случайных чисел [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://randstuff.ru/number/> (дата обращения 01.04.2013).

Далее все пациенты I, II, III группы *стратифицированы* по риску развития геморрагических осложнений с использованием шкалы HAS-BLED (приложение 4).

Шкала оценки риска кровотечения была предложена Р. Пистером и соавт. (Pisters R, et al., (CHEST), 2010), HAS-BLED как акроним:

Hypertension - гипертония;

Abnormal renal/liver function - нарушение функции почек и печени;

Stroke – инсульт;

Bleeding history or predisposition - кровотечения в анамнезе и/или предрасположенность к ним;

Labile international normalized ratio - лабильное международное нормализованное отношение (МНО);

Elderly - возраст (>65 лет);

Drugs/alcohol concomitantly - совместный прием медикаментов и/или алкоголя;

По одному баллу присваивается за каждый пункт, результат - это простая сумма баллов. Максимальное число баллов по шкале - 9.

Все больные стратифицированы на подгруппы (страты) с высоким и низким риском развития кровотечений (приложение 5).

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

Таким образом, в группе пациентов, получавших ривароксабан для лечения ТГВ (n=35), было сформировано две страты:

- страта 1 - высокого риска кровотечений (n=17);
- страта 2 - низкого риска кровотечений (n=18).

*В группе стандартной терапии (контрольная группа):*

- страта 3 - высокого риска кровотечений (n=18);
- страта 4 - низкого риска кровотечений (n=17).

*В группе пациентов, получавших дабигатран:*

- страта 5 - высокого риска кровотечений (n=17);
- страта 6 - низкого риска кровотечений (n=18).

Длительность антикоагулянтной терапии составила 12 недель.

Контрольные визиты:

«0» – скрининг, подписание информированного согласия;

«1» – день 1, рандомизация, стратификация по риску развития кровотечения;

«2» – 1 неделя, оценка эффективности терапии, лабораторный мониторинг, коррекция дозы варфарина (по мере необходимости);

«3» – 4 неделя, оценка эффективности терапии, лабораторный мониторинг, коррекция дозы варфарина (по мере необходимости), УЗДС;

«4» – 12 неделя, оценка эффективности терапии, лабораторный мониторинг, коррекция дозы варфарина (по мере необходимости), УЗДС;

«5» – 24 неделя, оценка эффективности терапии, лабораторный мониторинг (Д-димер, коагулограмма), коррекция дозы варфарина (по мере необходимости), УЗДС;

*Критерии оценки эффективности:*

Во время наблюдения учитывались следующие исходы:

1. развитие повторного тромбоза;
2. развитие тромбозэмболических осложнений (ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, тромбоз эмболия ветвей легочной артерии);

*Критерии безопасности:*

В качестве суррогатной и конечной точки безопасности приняты: развитие больших и небольших клинически значимых кровотечений.

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

Большое кровотечение включало в себя:

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

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

Оценка риска развития геморрагических осложнений и фиксация возникших кровотечений проводились на всех визитах в течение исследования.

*Приверженность терапии.*

Исследование приверженности лечению проводилось с использованием специализированного опросника Мориски - Грина (приложение 7) и включало в себя оценку приверженности к назначенному лечению.

Опросник Мориски - Грина состоит из четырех пунктов, касающихся отношения пациента к приему препаратов. Каждый пункт оценивается по принципу «Да-Нет», при этом ответ «Да» оценивается в 0 баллов, а ответ «Нет» - в 1 балл. Пациент должен самостоятельно ответить на вопросы, выбирая один ответ из двух вариантов ответа. При обработке подсчитывается суммарный балл. Пациенты, набравшие менее 3 баллов, являются неприверженными, пациенты, набравшие 4 балла, - приверженными, пациенты, набравшие 3 балла, -

недостаточно приверженными и относятся к категории риска по невыполнению рекомендаций врача.

#### *Контроль нежелательных лекарственных реакций*

Регистрация возможных нежелательных явлений в период лечения проводилась пациентом в Дневнике самоконтроля. Во время визитов 1, 2, 3, 4 и 5 осуществлялась оценка наличия НЛР с использованием метода стандартного вопроса.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций (НЛР) пациент имел возможность нанести незапланированный визит для решения вопроса о дальнейшем продолжении участия в исследовании.

В клинической лаборатории НУЗ Отделенческой клинической больницы на станции Волгоград 1 ОАО "РЖД" проводился мониторинг лабораторных показателей, которые могли свидетельствовать о развитии НЛР.

#### *Контроль лабораторных показателей*

##### Определение Д-димера

Определение Д-димера проводили при помощи метода иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов Asserachrom D-DI (Diagnostica Stago, Франция). Нормальным считался уровень Д-димера 0-500 нг/мл.

Оценку показателей гемостаза проводили с помощью определения АЧТВ, ПВ и МНО.

АЧТВ определялось на коагулометре Sysmex CA-1500 с использованием реактива Ultrasense APPT EA. Нормальными считали значения 19 - 29 с.

Для измерения уровня МНО был использован тромбопластин «STA Neoplastin Plus» (Diagnostica Stago, Франция) с международным индексом чувствительности 1,25. Референсные значения МНО у здоровых лиц, не принимающих АВК, составляют 0,8-1,25. Целевые значения МНО для больных с ВТЭО 2,0-3,0.

Функциональное состояние почек оценено с помощью концентрации креатинина сыворотки крови, общего анализа мочи.

Формула MDRD для расчета СКФ у мужчин и женщин:

$32788 \times [\text{Креатинин (мкмоль/л)}]^{-1,154} \times \text{возраст (годы)}^{-0,203} \times 0,742$  (для женщин).

Общий анализ крови, мочи, анализ мочи по Нечипоренко проводились по стандартной методике. Оценка функционального состояния печени осуществлена путем определения в плазме крови концентрации общего билирубина и трансаминаз (нормальные значения: АлАТ 0 – 40 Ед/л; АсАТ 0 – 40 Ед/л).

#### *Контроль инструментальных методов исследования*

*Компрессионное дуплексное сканирование вен нижних конечностей* выполнялось всем пациентам для верификации диагноза на этапе скрининга (Визит 0). В дальнейшем исследование повторяли через 4, 12, 24 недели наблюдения за пациентами. Исследование выполнялось на аппарате DC-8, Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd, Китай с помощью низкочастотных (2-4 МГц) и высокочастотных (7,5 МГц) линейных датчиков.

При диагностике учитывались характерные признаки: увеличение вены в диаметре при окклюзионном тромбозе, неполное смыкание стенок вены при неокклюзионном тромбозе. Оценивали диаметр и проходимость нижней полой вены, общей и наружной подвздошной вены, общей бедренной вены, поверхностной бедренной вены, глубокой бедренной вены, подколенной вены, задней и передней большеберцовой вены, малоберцовой вены, большой и малой подкожной вены, системы перфорантных вен.

Для исключения неокклюзионных флотирующих тромбов рассматривались такие показатели, как отсутствие фиксации к стенкам вены и подвижность, определялась длина флотирующего участка. Исследование дополнялось проведением проб Вальсальвы и мануальной компрессии области бедра при исследовании подколенно-бедренного сегмента.

Окклюзионный тромбоз верифицировался в случае отсутствия доплеровских сигналов над участком вены с тромбом и невозможности компрессии вен, расположенных дистальнее места тромбообразования.

ЭКГ. Стандартная регистрация ЭКГ по 12-ти отведениям осуществлялась 3-х канальным ЭКГ аппаратом Cardiovit AT-1 (Shiller, Швейцария).

### **2.2.5. Фармакоэкономический анализ**

На четвертом этапе исследования выполнен комплексный фармакоэкономический анализ применения новых пероральных антикоагулянтов по сравнению со стандартной терапией у больных ТГВ.

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

соответствии с рекомендациям ISPOR по проведению анализа влияния на бюджет (ISPOR., 2014).

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

Выполнен анализ затрат, анализ «затраты – эффективность», анализ «влияния на бюджет» и анализ чувствительности.

При проведении клинико-экономического анализа учитывались только прямые затраты системы здравоохранения:

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

2. Стоимость стационарного лечения ТГВ;

Анализ «затраты – эффективность» (Cost-effectiveness analysis - CEA).

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» производится по формуле:

$CER = Cost / Ef$ , где:

CER-коэффициент «затраты-эффективность»;

Cost – затраты на ЛС, руб;

Ef – показатель эффективности лекарственного средства.

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

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

В качестве критерия эффективности была использована действенность (efficacy), которая является результатом лечения, полученного в ходе РКИ (EINSTEIN DVT, RE-COVER).

Критерием эффективности был процент пациентов, получивших эффективную терапию ТГВ, то есть процент пациентов, у которых в течение 6 месяцев не наблюдалось смерти от любых причин; рецидива и развития фатальной/ нефатальной ТЭЛА.

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

Режим назначения препаратов в исследовании EINSTEIN DVT был следующим:

I группа (ривароксабан):

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

II группа (стандартная терапия):

- *эноксапарин натрия*: подкожно 1 мг/кг два раза в день до достижения целевого МНО (не менее 5 дней), медиана 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.

Режим назначения препаратов в исследовании RE-COVER был следующим:

I группа (дабигатран этексилат):

- *дабигатран этексилат*: на начальном этапе лечения *эноксапарин натрия* (подкожно 1 мг /кг два раза в день), медиана длительности введения НМГ составила 9 дней (Me=9 дней) с последующим назначением *дабигатрана этексилата* в дозе 150 мг два раза в день;

II группа (стандартная терапия):

- *эноксапарин натрия*: подкожно 1 мг/кг два раза 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.

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

Анализ «влияния на бюджет» является частью комплексной оценки лекарственных препаратов и направлен на оценку финансовых последствий применения лекарственного средства. С момента принятия Постановления Правительства РФ от 28.08.2014 г. №871 «Об утверждении правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи», анализ становится одним из основных видов экономического анализа, результаты которого представляются в Минздрав России в качестве обоснования включения препаратов в Перечень ЖНВЛП, перечень дорогостоящих лекарственных препаратов, перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан.

Результаты анализа влияния на бюджет выражены формулой:

$BIA = S(1) - S(2)$ , где:

BIA – результат анализа влияния на бюджет, в денежном выражении;

S (1) – эффект влияния на бюджет от применения ЛС сравнения, в денежном выражении;

S (2) – эффект влияния на бюджет от применения исследуемого ЛС, в денежном выражении;

$S = \Sigma \text{Cost} - \Sigma \text{CS}$ , где:

S – эффект влияния на бюджет от применения ЛС, в денежном выражении;

Cost- затраты, связанные с ЛС, в денежном выражении;

CS (costsaving) – экономия средств, возникающая благодаря использованию ЛС, в денежном выражении.

Анализ «влияния на бюджет» выполнен посредством построения математической модели, которая позволит лицам, принимающим решение (Комиссии Минздрава России по формированию перечней лекарственных препаратов и минимального ассортимента, экспертным организациям и др.) оценить возможные экономические последствия включения ривароксабана или дабигатрана в перечни лекарственных препаратов для медицинского применения с учетом изменения частоты использования стандартной схемы лечения ТГВ (НМГ/варфарина).

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

### **2.3. Статистическая обработка результатов исследования**

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

Для характеристики количественных переменных был применен унивариантный дескриптивный анализ с определением средних значений (M), стандартных отклонений (SD), 95-процентного доверительного интервала (95% ДИ), медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR): 25-го и 75-го перцентилей. Для характеристики качественных переменных применялись абсолютные (истинное значение качественного признака) и относительные

(процентное выражение) частоты. Для качественных признаков межгрупповое сравнение проводилось с расчетом относительного риска (ОР) с определением 95% доверительного интервала (95%). Пороговая величина значимости различий в двусторонних тестах была принята за 0,05.

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

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

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

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

$I^2>0\%$  - растущая гетерогенность;

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

В подобной ситуации, использовалась модель случайных эффектов вместо модели с фиксированными эффектами. Достоверность обобщенных ОР

определялась в соответствии с Z- тестом; при этом  $p < 0,050$  считалось статистически достоверным.

Для сравнения двух групп использовали U-критерий Манна-Уитни для количественных переменных, двусторонний точный тест Фишера, критерий  $\chi^2$ -квадрат – для качественных. Для сравнения количественных показателей в нескольких группах (более двух) применяли критерий Крускала-Уоллиса. Динамику количественных показателей внутри группы на фоне терапии оценивали при помощи критерия Вилкоксона.

## **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **3.1. Фармакоэпидемиологическое исследование**

**(до регистрации в РФ новых пероральных антикоагулянтов по показанию  
«лечение ТГВ и ТЭЛА, профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА »)**

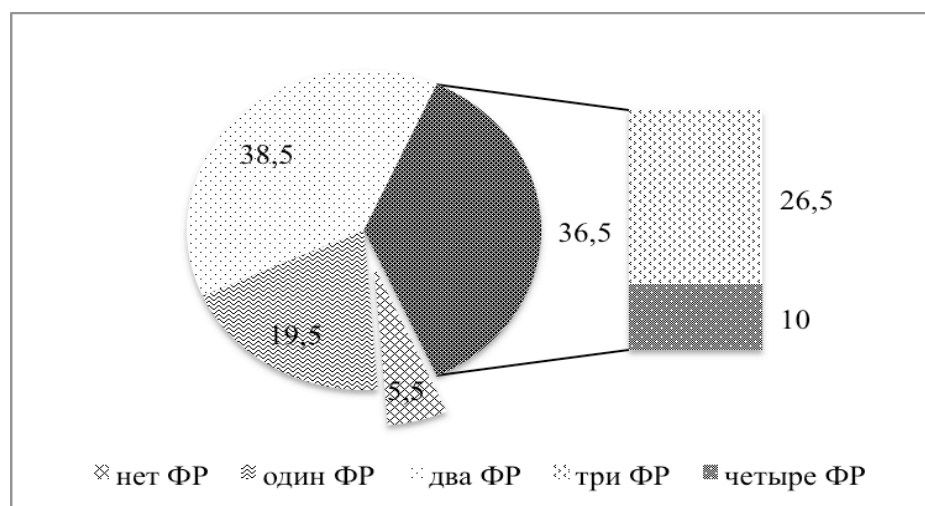
По данным ТФОМС Волгоградской области по страховым случаям оказания стационарной медицинской помощи взрослому населению с основными диагнозами по МКБ-10: I80.1, I80.2, I80.3, I87.0 за исследуемый период в стационары города Волгограда и области госпитализировано 1226 пациентов. Из них 916 пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей (ТГВ). За медицинской помощью в лечебные учреждения г. Волгограда и Волгоградской области обратились 545 пациентов с ТГВ. Среди госпитализированных пациентов у 371 диагностирован окклюзионный ТГВ.

Индивидуальную регистрационную карту (ИРК) заполняли на каждую вторую историю болезни ( $n=200$ ), отобранную случайным образом.

Изучаемую группу представляли пациенты, средний возраст которых составил  $59,7 \pm 12,8$  лет ( $M \pm m$ ), преимущественно женщины 52,5% ( $n=105$ ). Средняя продолжительность госпитализации составила  $16 \pm 4$  дней ( $M \pm m$ ).

Факторы риска развития ТГВ были выявлены у 94,5% (189/200) больных, причём в 36,5% из них имело место сочетание трех и более факторов (рисунок 3.1.).

Наиболее распространёнными оказались возраст, онкологические заболевания и/или гормональная терапия или химиотерапия злокачественного процесса и ТГВ в анамнезе.



*Рис. 3.1. Сочетание факторов риска развития ТГВ*

Примечание: ФР – факторы риска

Данные по основным клиническим факторам риска ТГВ, не связанные с травмой и операцией представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1.

Основные клинические факторы риска ТГВ, не связанные с травмой и операцией (n=200)

| Факторы риска                                                                                                                                                                          | %    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Выраженная сократительная дисфункция миокарда (особенно с хронической сердечной недостаточностью III—IV функциональных классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца — NYHA) | 7    |
| Тяжелые заболевания легких (особенно с выраженной дыхательной недостаточностью, искусственной вентиляцией легких)                                                                      | 10,5 |
| Острая инфекция (пневмония и др.)                                                                                                                                                      | 4    |
| Онкологические заболевания (рак мозга, поджелудочной железы, толстой кишки, желудка, легких, предстательной железы, почек, яичника)                                                    | 18   |
| Гормонотерапия, химиотерапия, рентгенотерапия у онкологических пациентов                                                                                                               | 5,5  |
| Заболевания центральной или периферической нервной системы с парезом или глубоким парезом одной или обеих нижних конечностей                                                           | 3,5  |
| Возраст >40 лет (с увеличением риск растет; обычные градации >40,                                                                                                                      | 88   |

|                                                                                                      |      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| >60 и >75 лет)                                                                                       |      |
| Применение пероральных контрацептивов, содержащих эстрогены, или гормональная заместительная терапия | 3    |
| Ожирение                                                                                             | 9,5  |
| Венозный тромбоз и/или легочная тромбоэмболия в анамнезе                                             | 15,5 |
| Варикозное расширение вен нижних конечностей                                                         | 8,5  |
| Беременность и ближайший (до 6 нед) послеродовой период                                              | 2    |

Частота развития идиопатического венозного тромбоза (впервые возникший, при этом предрасполагающие и провоцирующие факторы не отражены в медицинской документации) составила 5,5%.

Наличие тромбофилии (Лейденская мутация фактора свертывания крови V) было подтверждено лабораторно (генетический анализ) у двух пациентов.

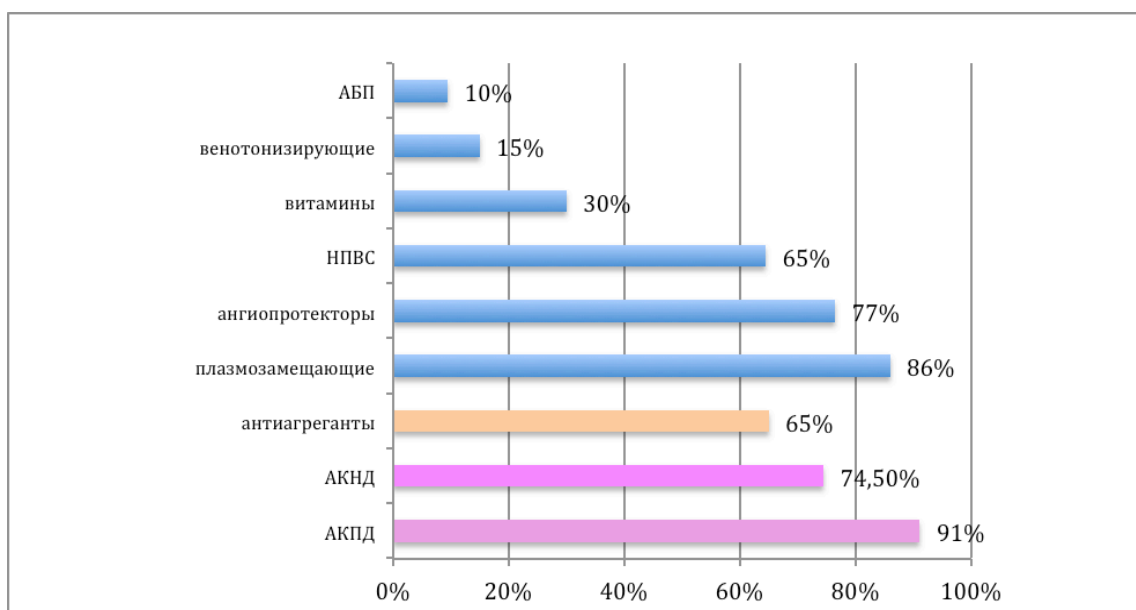
Пациентам всего было выполнено 1047 назначений двадцати шести лекарственных препаратов, из них только двадцать два входило в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Результаты частотного анализа фармакотерапии ТГВ представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2.

Частота назначения лекарственных средств (n=200)

| МНН                       | N   | %    | МНН              | N  | %   |
|---------------------------|-----|------|------------------|----|-----|
| Декстран                  | 172 | 86   | Цефтриаксон      | 12 | 6   |
| Гепарин натрия            | 169 | 84,5 | Трамадол         | 5  | 2,5 |
| Пентоксифиллин            | 153 | 76,5 | Цитофлавин       | 3  | 1,5 |
| Варфарин                  | 151 | 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 |

В общей структуре частота назначений патогенетических препаратов составила 464 назначения. Симптоматическая терапия представлена препаратами, улучшающие реологические свойства крови, нестероидными противовоспалительными, антибактериальными препаратами и группой витаминов.

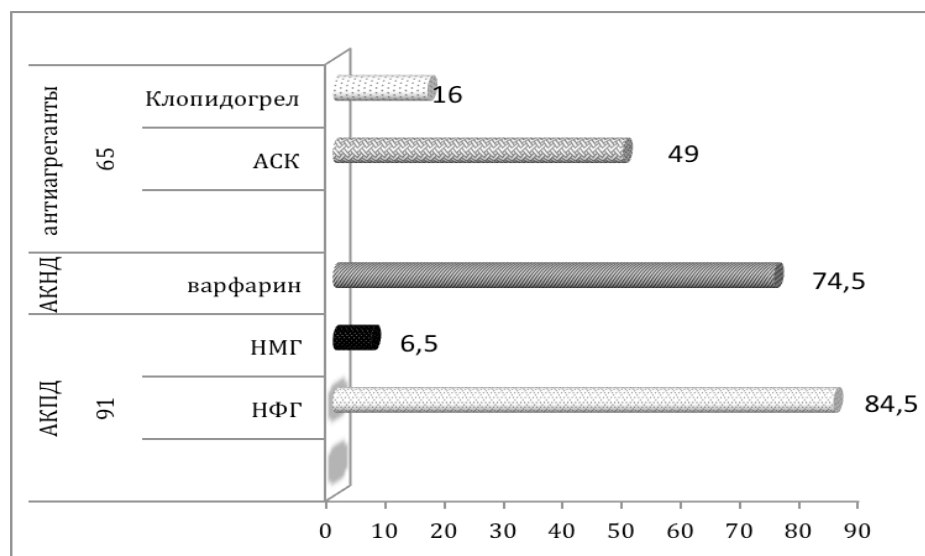


*Рис. 3.2. Структура назначений лекарственных средств для лечения ТГВ*

Примечание: АКПД – антикоагулянты прямого действия; АКНД – антикоагулянты непрямого действия; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; АБП – антибактериальные препараты.

В соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, антикоагулянтная терапия при обоснованном подозрении на ТГВ 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 84,5% пациентов (n=168) и низкомолекулярный гепарин (НМГ) у 6,5% пациентов (n=13). Среди антагонистов витамина К (АВК) препаратом выбора был варфарин, который был назначен в 75,5% (n=151) случаев. Антиагреганты (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел) назначались каждому пятому пациенту. Данные частотного анализа лекарственных средств, влияющих на гемостаз представлены на рисунке 3.3.



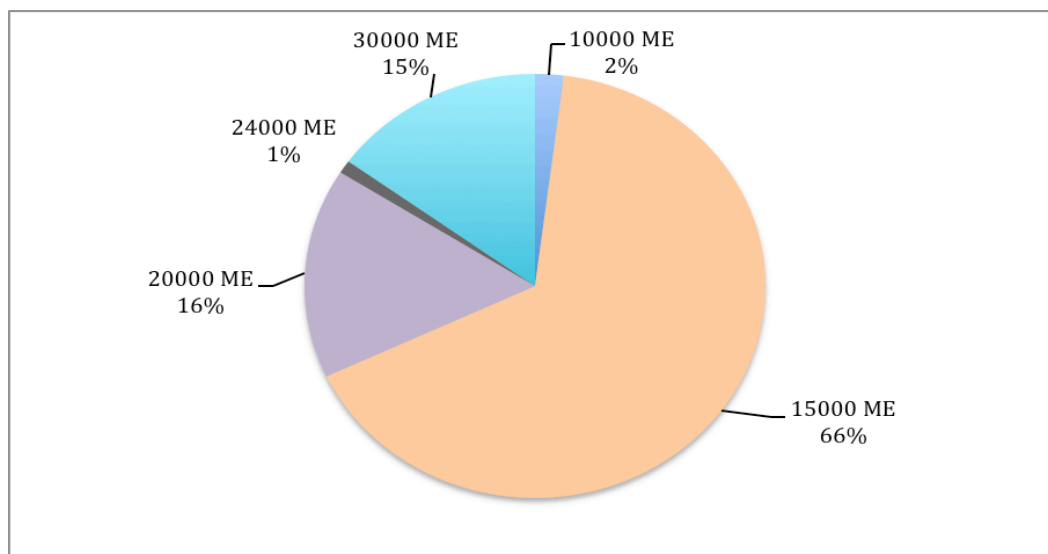
*Рис. 3.3. Частота назначений лекарственных средств, влияющих на гемостаз (%)*

Примечание: АКПД – антикоагулянты прямого действия; АВК – антагонисты витамина К; НФГ – нефракционированный гепарин; НМГ – низкомолекулярный гепарин.

Поскольку гепарины являются основой фармакотерапии венозного тромбоза, способные в кратчайшие сроки оборвать коагуляционный каскад, тем самым предупредить формирование «свежего» тромба и развитие фатальной легочной эмболии, назначать их следует как можно раньше в соответствии с инструкцией.

Анализ ИРК показал, что НФГ лишь в одном случае назначались внутривенно в виде непрерывной инфузии. В остальных случаях препарат вводился подкожно в клетчатку передней поверхности живота. Диапазон назначения суточных доз НФГ широко варьировал от 10000 МЕ до 30000 МЕ (рисунок 3.4).

Следует отметить, что подавляющее большинство пациентов (84%), у которых инструментально был подтвержден венозный тромбоз, получали профилактические (от 10000 МЕ до 20000 МЕ), а не лечебные дозы гепарина.



*Рис. 3.4. Частота назначений суточных доз НФГ при ТГВ*

Независимо от способа введения НФГ, эффективность и безопасность гепаринотерапии напрямую будет зависеть от достижения должной гипокоагуляции. Тщательный лабораторный контроль активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) – неотъемлемая часть успешной антикоагулянтной терапии НФГ. Назначенная доза гепарина адекватна, если АЧТВ, определяемое спустя 4 часа после введения препарата подкожно, либо через 2 часа после начала внутривенной инфузии, увеличено в 1,5 – 2 раза от нормы.

При выполнении фармакоэпидемиологического исследования было выявлено, что лабораторный показатель АЧТВ был проконтролирован только у 36% пациентов, получавших НФГ (61/169), что составило 0,57 раза на одного пациента. Достижения целевых значений гипокоагуляции зафиксированы только в 6% случаев (n=10).

Назначенная доза гепарина в зависимости от показателей АЧТВ была скорректирована у двух пациентов, что составило 1%.

Помимо рекомендованного в настоящее время лабораторного показателя АЧТВ для оценки эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии, в клинической практике использовался нестандартизированный лабораторный

параметр, такой как время свертывания крови (ВСК). У пациентов, получавших НФГ, контролировали ВСК в 49,7% случаев (84/169).

В настоящее время во всем мире широко распространена схема назначения низкомолекулярных гепаринов с последующим переходом на терапию антагонистами витамина К. Несмотря на то, что НМГ обладают высокой биодоступностью при подкожном введении и не требуют лабораторного мониторинга состояния гемостаза, в настоящем исследовании частота назначения НМГ составила 6,5% (n=13). Препаратом выбора во всех случаях был эноксапарин натрия.

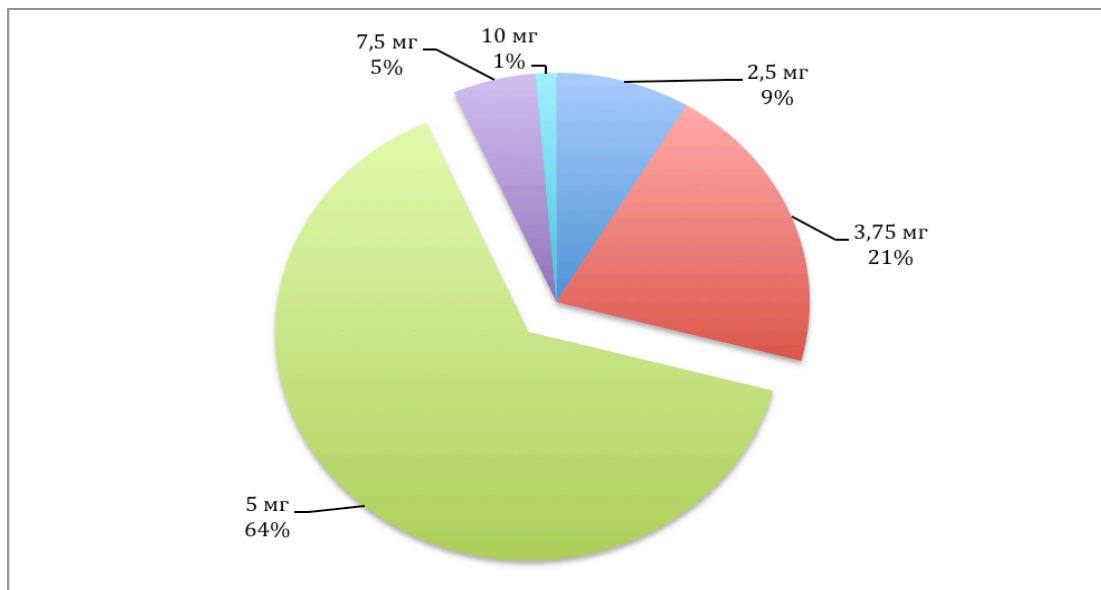
Всем больным с окклюзионным тромбозом глубоких вен показана длительная антикоагулянтная терапия (не менее трех месяцев) АВК с целью предотвратить возникновение повторного венозного тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

При отсутствии противопоказаний подбор дозы варфарина начинают одновременно с парентеральным введением антикоагулянтов (длительность этого периода должна быть не менее 5 суток). Эффективную дозу АВК подбирают таким образом, чтобы поддерживать значения Международного нормализованного отношения (МНО) в пределах от 2,0 до 3,0. Парентеральное введение АКПД можно прекратить не ранее, чем в двух последовательных анализах значения МНО будут превышать нижнюю границу терапевтического диапазона (2,0 и выше).

Анализ медицинской документации показал, что «антикоагулянтный мостик» выполнен согласно рекомендациям лишь у 14,6% пациентов (22/151). В подавляющем большинстве, в 29,8% (45/151) случаев, АВК назначались после отмены НФГ/НМГ.

В 64,2% (97/151) случаев стартовая доза варфарина составила 5 мг, в 20,53% (31/151) - 3,75 мг. Более высокие дозы, а именно 7,5 мг и 10 мг, назначали пациентам с первого дня лечения в 5,3% (8/151) и 1,32% (2/151) случаев соответственно (рисунок 3.5.). Средняя суточная доза варфарина составила  $4,93 \pm 1,02$  мг.

Во время фармакотерапии АВК – варфарином, фармакогенетическое тестирование пациентам не выполнялось.



*Рис. 3.5. Частота назначений суточных доз варфарина при ТГВ*

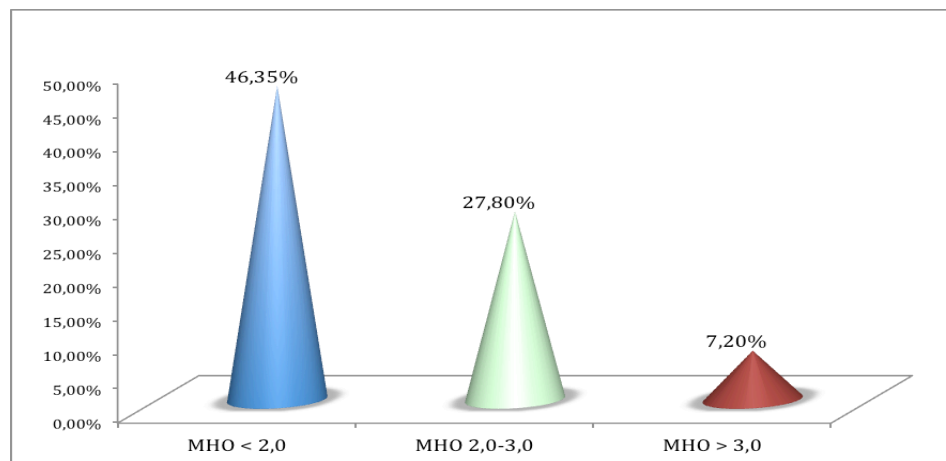
Согласно инструкции по медицинскому применению <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>, варфарин назначается однократно в сутки. Но, несмотря на это, в 2,64% (4/151) случаев данный препарат назначался два раза в сутки (утром и вечером).

Эффективность и безопасность гипокоагуляционного эффекта варфарина оценивается по изменению лабораторного показателя МНО. В данном исследовании МНО определялось в 97,35% (147/151), средняя кратность измерения на одного пациента составила 2,32 раза.

Перед выпиской из стационара, нахождение МНО в терапевтическом диапазоне 2,0 – 3,0 наблюдались у 27,8% пациентов, получавших варфарин (42/151).

Пациенты, принимавших варфарин в 46,35% (70/151) не достигли целевой гипокоагуляции. Поскольку значения МНО были меньше 2,0, можно констатировать факт, что назначенная антикоагулянтная терапия не эффективна. Каждому пятому пациенту лабораторный мониторинг МНО осуществлен ненадлежащим образом, однократно, только при поступлении в стационар – в

19,2% случаев (29/151). Степень достижения целевых значений МНО представлена на рисунке 3.6.

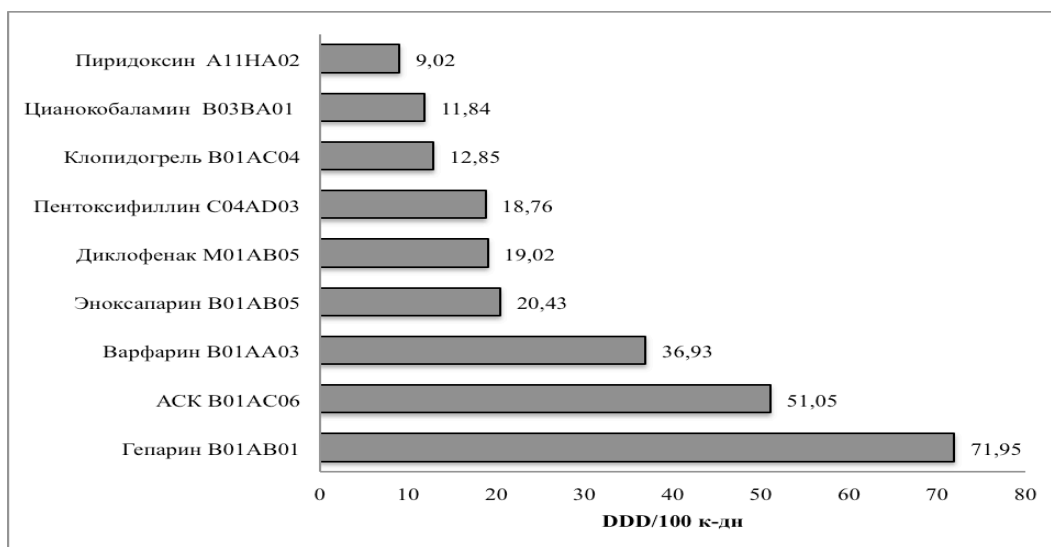


*Рис. 3.6. Достижение целевых значений МНО*

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

Следует отметить, что 7,3% пациентов (11/151) выписывались с показаниями МНО более 3,0, что может свидетельствовать о высоком риске развития кровотечений.

Объем потребления оценивался для 84,6% (22/26) лекарственных средств, которые обладали необходимыми характеристиками для применения ATC/DDD методологии ВОЗ.



*Рис. 3.7. Объем потребления (в сегменте DU-90%) лекарственных препаратов для лечения ТГВ (n=200)*

При проведении анализа было установлено, что у больных с ТГВ в сегмент DU-90% вошли все необходимые группы препаратов, что говорит о полном соответствии потребления современным рекомендациям по лечению венозных тромбозов. Наиболее потребляемыми из них были гепарин, ацетилсалициловая кислота, варфарин и эноксапарин.

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 ТГВНК сопровождалось их ежедневным потреблением в дозах меньших условной единицы потребления.

Таблица 3.3.

Объем потребления лекарственных средств, влияющих на гемостаз при ТГВ  
(n=200)

| №                    | МНН                          | АТС код | DDD | Ед.измерения | NDDD   | NDDD/100<br>к-дней |
|----------------------|------------------------------|---------|-----|--------------|--------|--------------------|
| <b>АКПД</b>          |                              |         |     |              |        |                    |
| 1                    | Гепарин натрия               | B01AB01 | 10  | МЕ           | 2278,8 | 71,9               |
| 2                    | Эноксапарин<br>натрия        | B01AB05 | 2   | МЕ           | 647    | 20,4               |
| <b>АВК</b>           |                              |         |     |              |        |                    |
| 3                    | Варфарин                     | B01AB03 | 7,5 | мг           | 1169,8 | 36,9               |
| <b>Антиагреганты</b> |                              |         |     |              |        |                    |
| 4                    | Ацетилсалициловая<br>кислота | B01AB06 | 1   | таблетка     | 1617   | 51,1               |
| 5                    | Клопидогрел                  | B01AC04 | 75  | мг           | 407    | 12,9               |

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 сердечно - 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.

Выписной эпикриз, в котором отражена вся рекомендованная терапия был в каждой истории болезни. В подавляющем большинстве случаев, из числа пациентов, которым в стационаре был назначен варфарин, рекомендовано продолжить прием препарата в 94,7% случаев (143/151) под контролем МНО. Среднесуточная рекомендованная доза варфарина составила  $4,07 \pm 1,17$  мг.

Низкомолекулярные гепарины (эноксапарин натрия) назначены пациентам, у которых диагностирован онкологический процесс – 9% (18/200). В остальных случаях рекомендован прием антиагрегантов.

*Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что антикоагулянтная терапия при ТГВ имеет ряд недостатков. Назначение низких доз НФГ и варфарина, недостаточно активный мониторинг гипокоагуляции, отсутствие коррекции фармакотерапии (титрование дозы) в зависимости от полученных лабораторных результатов привели к тому, что оптимальный «терапевтический» диапазон гипокоагуляции, который обеспечивает максимальную эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии, не был достигнут. На основании полученных данных, сегмент DU90% объема потребления лекарственных средств полностью соответствует списку ЖНВЛП на момент проведения фармакоэпидемиологического исследования и представлен в основном патогенетическими препаратами.*

*На момент проведения одномоментного ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования в 2012 году, НОАК (ривароксабан, дабигатран, апиксабан) были одобрены управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA, США) для профилактики и лечения ТГВ и ТЭЛА, но в Российской Федерации еще не были разрешены к применению по данному показанию.*

Ривароксабан - селективный ингибитор фактора Ха - первый НОАК для лечения ТГВ и ТЭЛА, а также для профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА, зарегистрирован в Российской Федерации с августа 2013 года <http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/038302%5Cксарелто.pdf> (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® таблетки покрытые пленочной оболочкой 15 мг, 20 мг. Байер Шеринг Фарма АГ, Германия).

Дабигатран - селективный конкурентный прямой ингибитор тромбина разрешен к применению в Российской Федерации по показанию «лечение ТГВ и/или ТЭЛА и профилактики смертельных исходов, вызванных этими заболеваниями» с февраля 2014 года [http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=\Ne\\_trebut\\_nesenia\Net\\_ND\\_Izm\439653\IP\\_Izm&idReg=23553&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2](http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=\Ne_trebut_nesenia\Net_ND_Izm\439653\IP_Izm&idReg=23553&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2) (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® капсулы 150 мг, Прадакса®, Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ).

Апиксабан - селективный ингибитор фактора Ха разрешен к применению в Российской Федерации с апреля 2015 года [http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=\Ne\\_trebut\\_nesenia\Net\\_ND\\_Izm\464752\IP&idReg=85745&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2](http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=\Ne_trebut_nesenia\Net_ND_Izm\464752\IP&idReg=85745&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2)

Согласно последним опубликованным Российским клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, альтернативой парентеральным

антикоагулянтам служит пероральный прием лечебных доз апиксабана или ривароксабана с первого дня лечения ТГВ или переход на эти лекарственные средства в первые двое суток после начатого введения парентеральных антикоагулянтов, либо переход на пероральный прием лечебной дозы дабигатрана этексилата (150 мг 2 раза в сутки) как минимум после 5-дневного парентерального введения НФГ или НМГ.

*Таким образом, с целью изучения существующих «моделей» применения новых оральных антикоагулянтов после регистрации на территории Российской Федерации инициировано повторное сравнительное одномоментное описательное аналитическое фармакоэпидемиологическое исследование методом ретроспективного анализа данных первичной медицинской документации (форма 003/у) стационарных больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей.*

### **3.2. Фармакоэпидемиологическое исследование**

**(после регистрации в РФ новых пероральных антикоагулянтов по показанию «лечение ТГВ и ТЭЛА, профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА »)**

Проанализировано 608 случаев госпитализации пациентов с венозными тромбозомболическими осложнениями с 01.01.2015г. по 31.12.2015г. Для более детального анализа случайным образом отобрано 200 карт первичной медицинской документации, на которые заполнены ИРК. Изучаемую группу представляли пациенты, средний возраст которых составил  $63,4 \pm 13,1$  лет ( $M \pm m$ ), преимущественно женщины 57% ( $n=114$ ). Средняя продолжительность госпитализации составила  $9 \pm 3$  дней ( $M \pm m$ ).

Пациентам всего было выполнено 967 назначений семнадцати лекарственных препаратов. Результаты частотного анализа фармакотерапии ТГВ представлены в таблице 3.4.

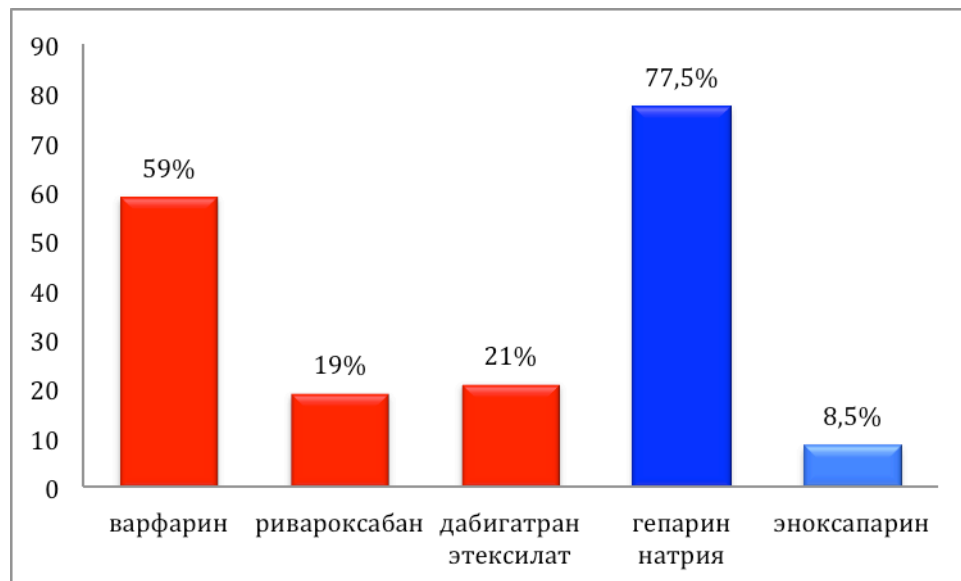
Таблица 3.4.

Частота назначения лекарственных препаратов при ТГВ (n=200)

| МНН                       | N   | %    | МНН                  | N  | %   |
|---------------------------|-----|------|----------------------|----|-----|
| Декстран                  | 178 | 89   | Пиридоксин           | 34 | 17  |
| Гепарин натрия            | 155 | 77,5 | Тиамин               | 34 | 17  |
| Пентоксифиллин            | 136 | 68   | Кеторолак            | 28 | 14  |
| Варфарин                  | 118 | 59   | Диосмин в комбинации | 16 | 8   |
| Диклофенак                | 87  | 43,5 | Клопидогрел          | 7  | 3,5 |
| Ацетилсалициловая кислота | 44  | 22   | Цитофлавин           | 7  | 3,5 |
| Дабигатран                | 42  | 21   | Ципрофлоксацин       | 5  | 2,5 |
| Ривароксабан              | 38  | 19   | Цефотаксим           | 1  | 0,5 |
| Эноксапарин               | 17  | 8,5  |                      |    |     |

При проведении частотного анализа установлено, что патогенетическая антикоагулянтная терапия проводилась в соответствии с рекомендациями в 100 % случаев, включающая НФГ у 77,5% пациентов (n=155), НМГ у 8,5% пациентов (n=17), АВК в 59% (n=118) случаев, а также НОАК – ривароксабан и дабигатран в 40% (n=75) случаев.

Следует отметить высокий процент назначения прямых и непрямых антикоагулянтов, что является основополагающим в фармакотерапии ТГВ (рис. 3.8). Регистрация в Российской Федерации лекарственных препаратов из группы новых пероральных антикоагулянтов расширило возможности перед практикующими врачами по оптимизации фармакотерапии данной нозологии.

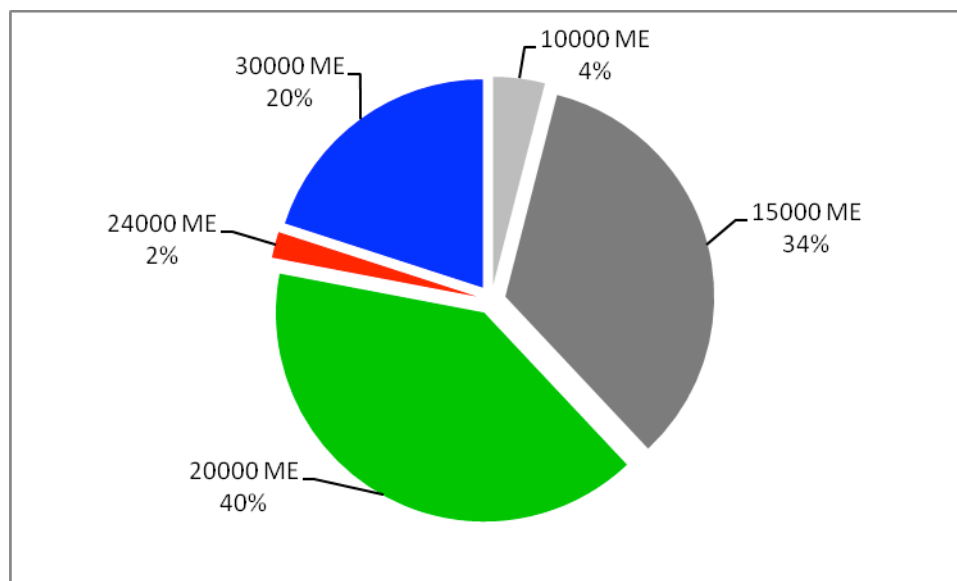


*Рис. 3.8. Частота назначения антикоагулянтов (%) при ТГВ (n=200)*

Анализ ИРК показал, что селективный ингибитор фактора Ха - ривароксабан назначен с первого дня лечения ТГВ в 30% случаев (11/38). В остальных случаях данный препарат назначался через 2-3 дня фармакотерапии парентеральными антикоагулянтами, что не противоречит Российским рекомендациям. Назначение ривароксабана в рекомендуемой дозе 15 мг 2 раза в сутки отмечается в 100% случаях.

Селективный конкурентный прямой ингибитор тромбина – дабигатрана этексилат назначен в соответствии с инструкцией по применению после 5-дневного парентерального введения НФГ или НМГ. Подавляющее число пациентов, в 83% случаях принимали назначенный препарат в дозе 150 мг 2 раза в сутки (35/42). Каждому шестому пациенту была назначена доза дабигатрана, не соответствующая инструкции по применению у пациентов с ТГВ, а именно 110 мг 2 раза в сутки.

По-прежнему, диапазон назначения суточных доз НФГ широко варьирует от 10000 МЕ до 30000 МЕ (рис. 3.9). Однако следует отметить, что большинство пациентов (62%) получали лечебные дозы гепарина (от 20000 МЕ до 30000 МЕ).



*Рис. 3.9. Диапазон назначения суточных доз НФГ*

Лабораторный мониторинг АЧТВ осуществлен у 51,6% пациентов, получавших НФГ (80/155).

Частота назначения НМГ составила 8,5% (n=17). Препаратом выбора во всех случаях был эноксапарин натрия, который назначался в дозе 40 мг 2 раза в сутки.

Несмотря на то, что практика назначения варфарина сопряжена со значительными клиническими трудностями, связанными с высокой вариабельностью фармакокинетики и фармакодинамики, а также необходимостью лабораторного мониторинга с целью избежать ретромбоза и чрезмерной гипокоагуляции, частота назначения последнего остается достаточно высокой и составляет 59% (n=59/200).

В подавляющем большинстве случаев 90% (106/118) стартовая доза варфарина составила 5 мг (рис. 3.10). Фармакогенетическое тестирование по-прежнему не выполняется.

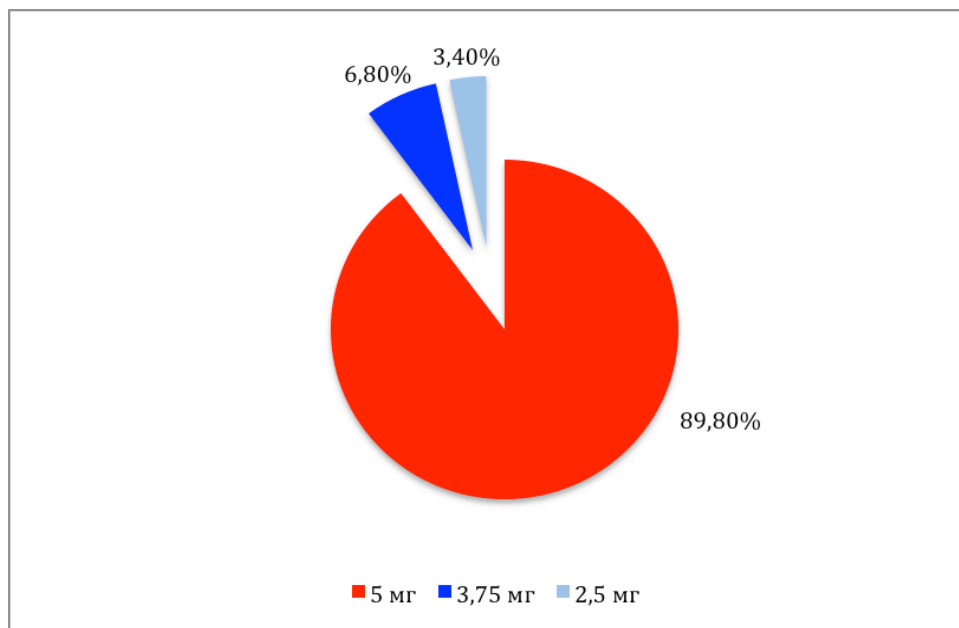


Рис. 3.10. Частота назначения суточных доз варфарина при ТГВ (n=118)

Несмотря на то, что лабораторный мониторинг МНО проводился в 100% случаях, нахождение МНО в терапевтическом диапазоне 2,0 – 3,0 наблюдалось лишь у 40,7% пациентов, получавших варфарин (48/118).

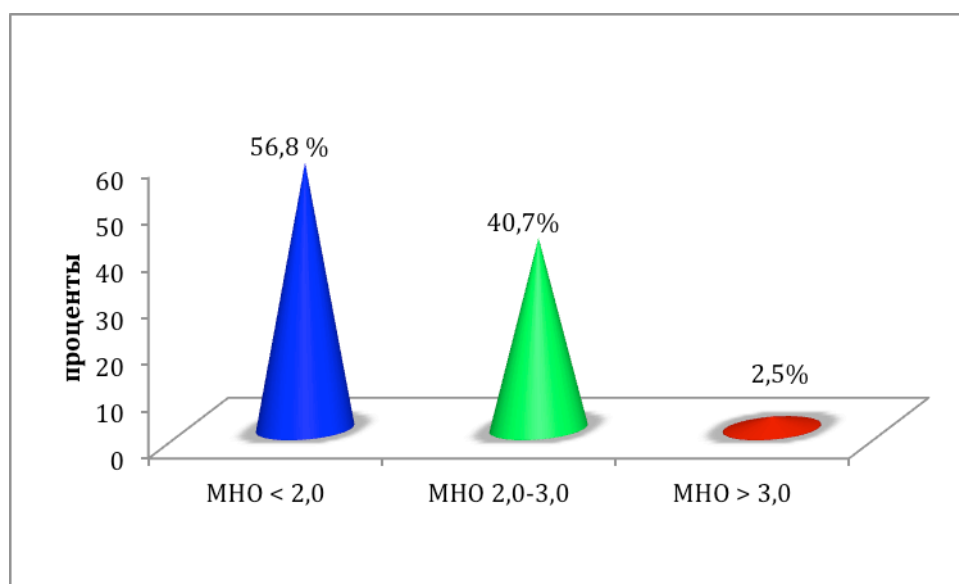


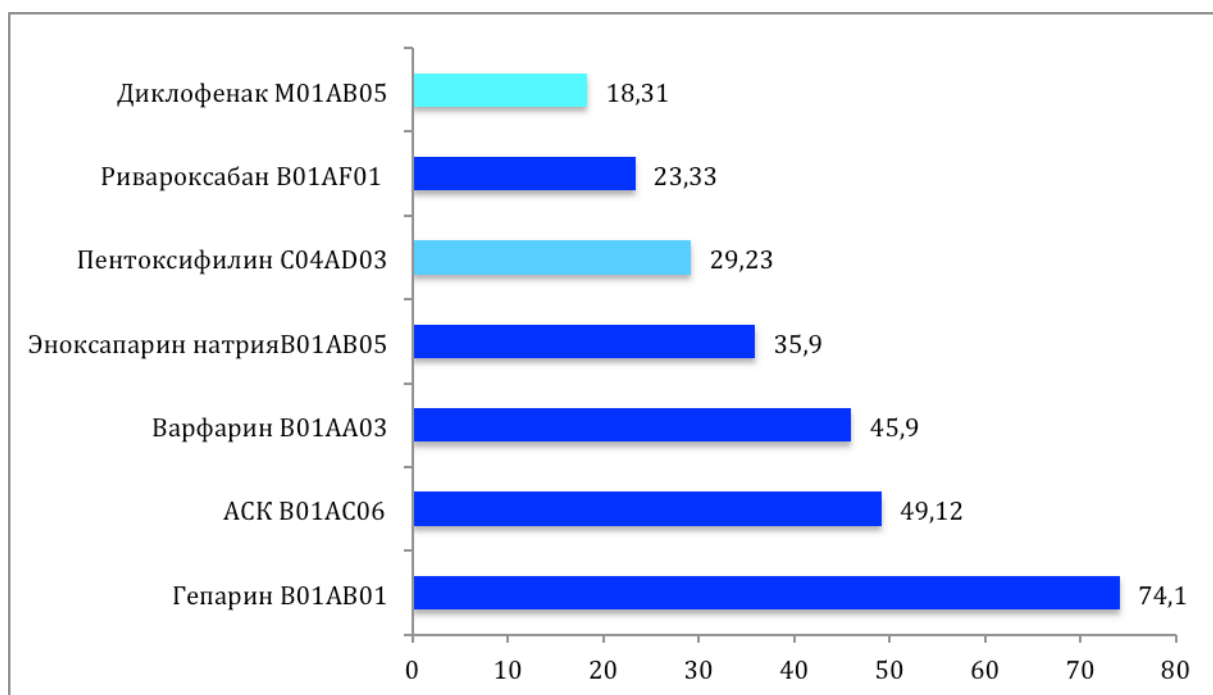
Рис. 3.11. Достижение целевых значений МНО

Не достигли целевой гипокоагуляции 56,8% пациентов (67/118), принимавших варфарин. Адекватный лабораторный мониторинг с достижением целевых значений, по-прежнему остается одной из актуальных проблем назначения антагонистов витамина К. Рекомендованный контроль МНО 2-3 раза в

неделю в первые две недели лечения до достижения целевого значения не проводился. Степень достижения целевых значений МНО представлена на рисунке 3.11.

Назначение антикоагулянтов позволяет уменьшить частоту рецидивов тромбоза, но увеличивает риск кровотечений, возникновение которых сопряжено с увеличением частоты неблагоприятных исходов. В первичной медицинской документации информация о геморрагических осложнениях отсутствовала.

При проведении DDD - анализа с использованием ATC/DDD методологии ВОЗ было установлено, что у больных с ТГВ в сегмент DU-90% вошли все необходимые группы препаратов, что говорит о соответствии потребления современным рекомендациям по лечению венозных тромбозов.



*Рис. 3.12. Объем потребления DDD/ 100 к-дней (в сегменте DU-90%) лекарственных препаратов для лечения ТГВ (n=200)*

При проведении мониторинга DDD показателей изучена динамика уровня потребления лекарственных средств для лечения ТГВ. Сравнительный анализ DDD антикоагулянтов за 2012 и 2015 гг. показал тенденцию в увеличении качественного и количественного уровня применения данной группы лекарственных средств.

Отмечается тенденция в изменении структуры и количества закупаемых антикоагулянтов прямого действия. В 2015г. в структуре потребления появились НОАК – ривароксабан, составив 23,3 DDD/100 к-дней и дабигатран этексилат, не вошедший в сегмент DU-90%.

Показатели DDD варфарина (45,9 DDD/100 к-дней) свидетельствует о том, что назначенные среднесуточные дозы варфарина были меньше условной единицы потребления 1 DDD (1 DDD=7,5мг).

Таблица 3.5.

Объем потребления лекарственных средств, влияющих на гемостаз при ТГВ, 2015г (n=200)

| №                    | МНН                       | АТС код | DDD | Ед.измерения | NDDD   | NDDD/100 к-дней |
|----------------------|---------------------------|---------|-----|--------------|--------|-----------------|
| <b>АКПД</b>          |                           |         |     |              |        |                 |
| 1                    | Гепарин натрия            | B01AB01 | 10  | МЕ           | 1320   | 74,1            |
| 2                    | Эноксапарин натрия        | B01AB05 | 2   | МЕ           | 640    | 35,9            |
| 3                    | Ривароксабан              | B01AF01 | 20  | мг           | 415,5  | 23,3            |
| 4                    | Дабигатрана этексилат     | B01AE07 | 0,3 | г            | 160,53 | 9,01            |
| <b>АВК</b>           |                           |         |     |              |        |                 |
| 3                    | Варфарин                  | B01AB03 | 7,5 | мг           | 817,5  | 45,9            |
| <b>Антиагреганты</b> |                           |         |     |              |        |                 |
| 4                    | Ацетилсалициловая кислота | B01AB06 | 1   | таблетка     | 875    | 49,12           |

Таким образом, за анализируемый период времени отмечается положительная тенденция в структуре назначения и потребления антикоагулянтных лекарственных средств. Появление на фармацевтическом рынке НОАК определило возможность дальнейшего усовершенствования антитромботической терапии. После регистрации НОАК в РФ (2013 - 2015гг.), данные лекарственные препараты активно назначаются в условиях стационара согласно рекомендациям по диагностике и лечению венозных тромбоэмболических осложнений (2015 год) и в соответствии с инструкцией по

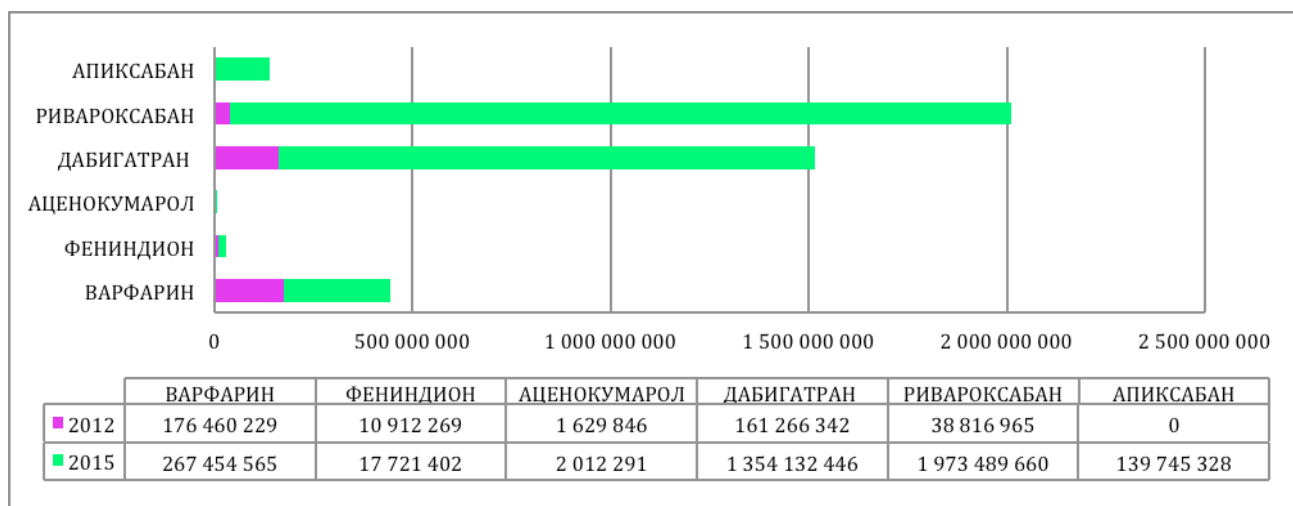
*медицинскому применению. Улучшенный профиль безопасности НОАК, отсутствие необходимости в лабораторном мониторинге НОАК способствовали тенденции в увеличении качественного и количественного уровня применения данной группы лекарственных средств в 2015 году.*

### **3.3. Фармакоэпидемиологический анализ объема розничных продаж пероральных антикоагулянтов на региональном уровне.**

Фармацевтический рынок является системой обращения лекарственных средств и изделий медицинского назначения, которая удовлетворяет потребности населения в выздоровлении и поддержании здоровья и распределяет лекарственные средства на основе рыночной конкуренции с учетом их социальной значимости.

Фармацевтический рынок России входит в десятку крупнейших фармацевтических рынков мира. По итогам 2012 года Россия заняла 7 место. Объем фармацевтического рынка России в 2012 году составил 921 млрд. руб. в ценах конечного потребления, что на 12% больше чем показатель 2011 года. По темпам роста Россия показывает третье значение. Объем фармацевтического рынка России в 2015 году достиг 1 259 млрд. рублей, что на 9,3% выше, чем годом ранее (<http://www.dsm.ru> ).

Объем розничных продаж в денежном выражении в России АТС-группы [В] подгруппы [В01] «Антикоагулянты» в 2012 и 2015 гг. составил 389085651 и 3754555692 рублей соответственно (рисунок 3.13). Таким образом, отмечается прирост практически в десятикратном размере.



*Рис. 3.13. Объем розничных продаж в РФ лекарственных средств АТС-группы [B] подгруппы [B01] «Антикоагулянты» в 2012 и 2015 гг. (в денежном выражении, рублей)*

В первую очередь, это связано с тем, что на рынок вышли принципиально новые лекарственные препараты: ингибиторы Ха фактора свертывания крови - ривароксабан и аликсабан, а также ингибитор Па фактора – дабигатрана этексилат.

На долю НОАК (ривароксабан, дабигатран и аликсабан) приходится большой прирост объема розничных продаж, составляя при этом 3267284128 рублей.

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

Объем рынка в РФ лекарственных средств АТС-группы [B] подгруппы [B01] «Антикоагулянты» в 2012 и 2015 гг. в натуральном выражении составил 2031662 и 3734921 упаковки соответственно (+18,38%). Объем розничных продаж пероральных антикоагулянтов в РФ представлен на рисунке 3.14 (в натуральном выражении - количество упаковок).

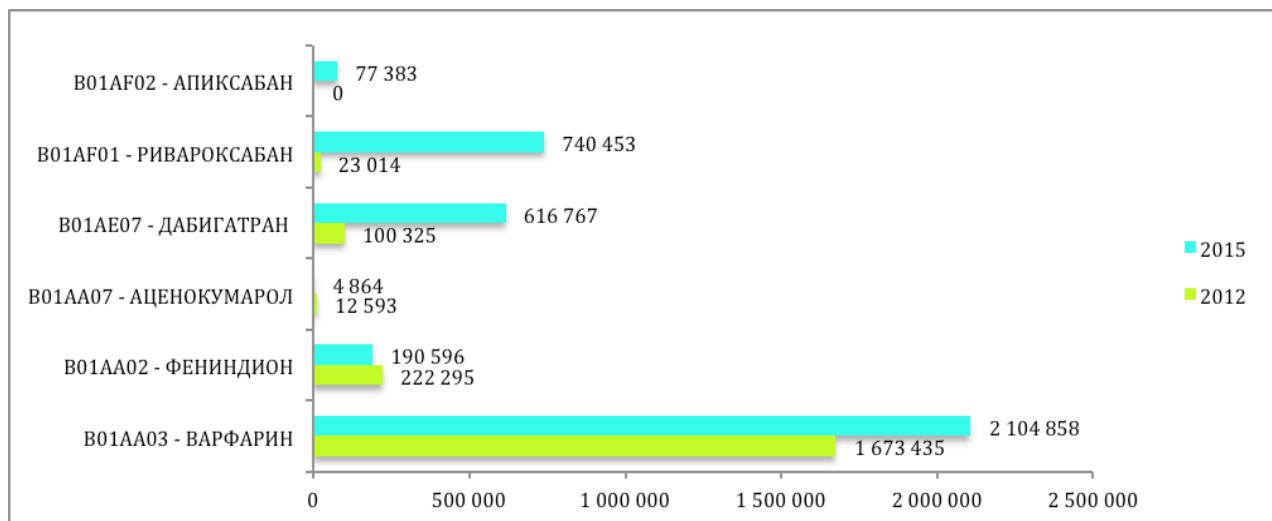


Рис. 3.14. Объём розничных продаж в РФ АТС-группы [B] подгруппы [B01] «Антикоагулянты» в 2012 и 2015 гг. (количество упаковок)

На региональном уровне (г.Волгоград) в 2015 году по сравнению с 2012 г. (рисунок 3.15) отмечается прирост (+28,54%) объема продаж пероральных антикоагулянтов в натуральном выражении (29236 и 8354 упаковки).

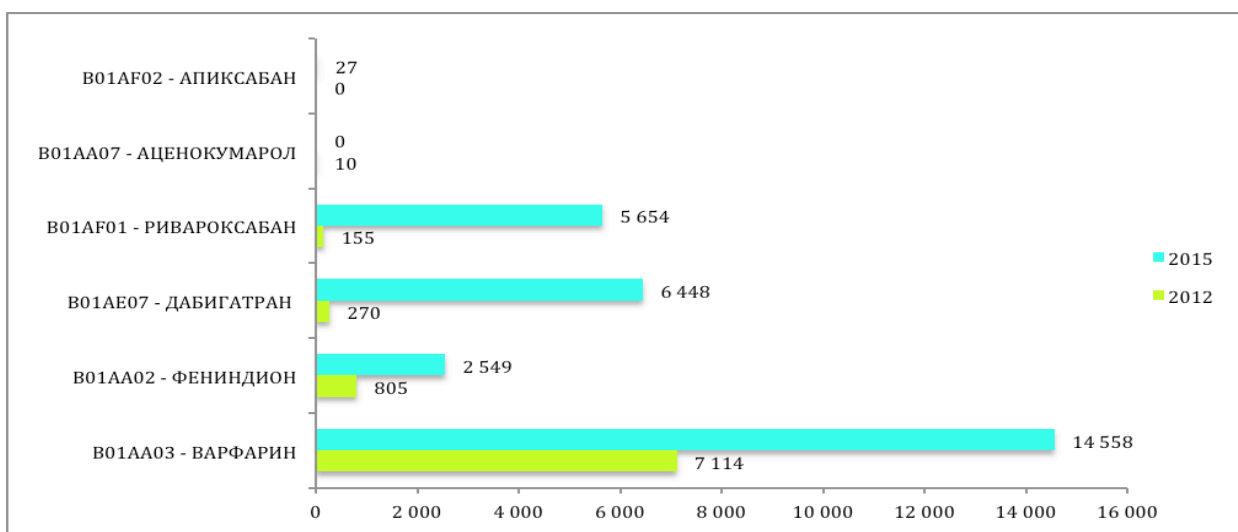


Рис. 3.15. Объём розничных продаж в г.Волгограде АТС-группы [B] подгруппы [B01] «Антикоагулянты» в 2012 и 2015 гг. (количество упаковок)

В 2012 г. на долю НОАК - дабигатрана и ривароксабана пришлось 425 упаковок от общего количества (5,1%). Аписабан на тот момент еще не был зарегистрирован на территории РФ. Структура продаж пероральных антикоагулянтов представлена на рисунке 3.16. Основной сектор занимает варфарин, составляя 85% всего сегмента, фениндион – 9,7%, аценокумарол -0,1%.

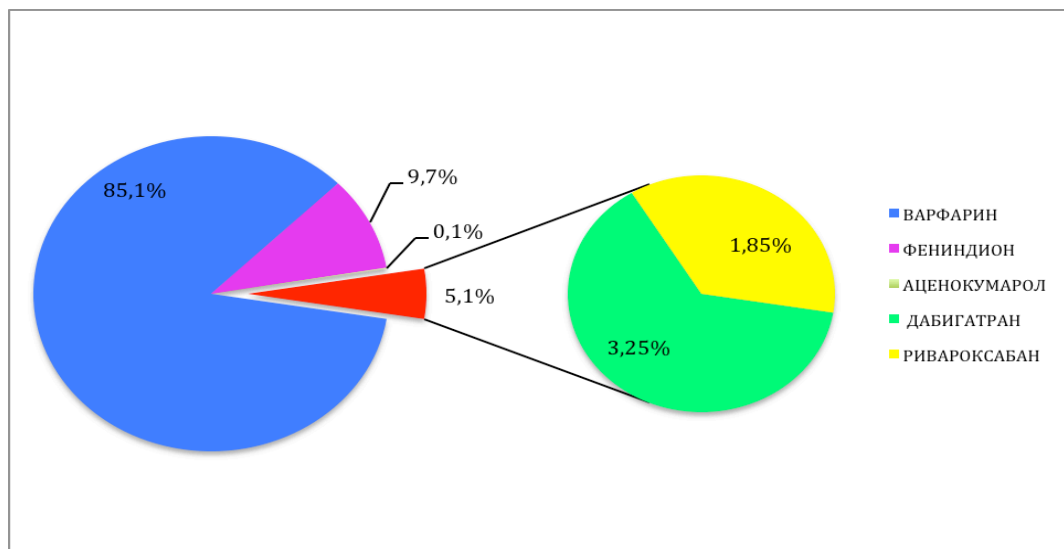


Рис. 3.16. Структура продаж пероральных антикоагулянтов в 2012 г. (г. Волгоград)

В 2015 году отмечается рост объема продаж антикоагулянтов прямого и непрямого действия. На долю НОАК (дабигатран, ривароксабан и апиксабан) приходится уже 12129 упаковок. По сравнению с 2012 годом прирост составил 11704 упаковки.

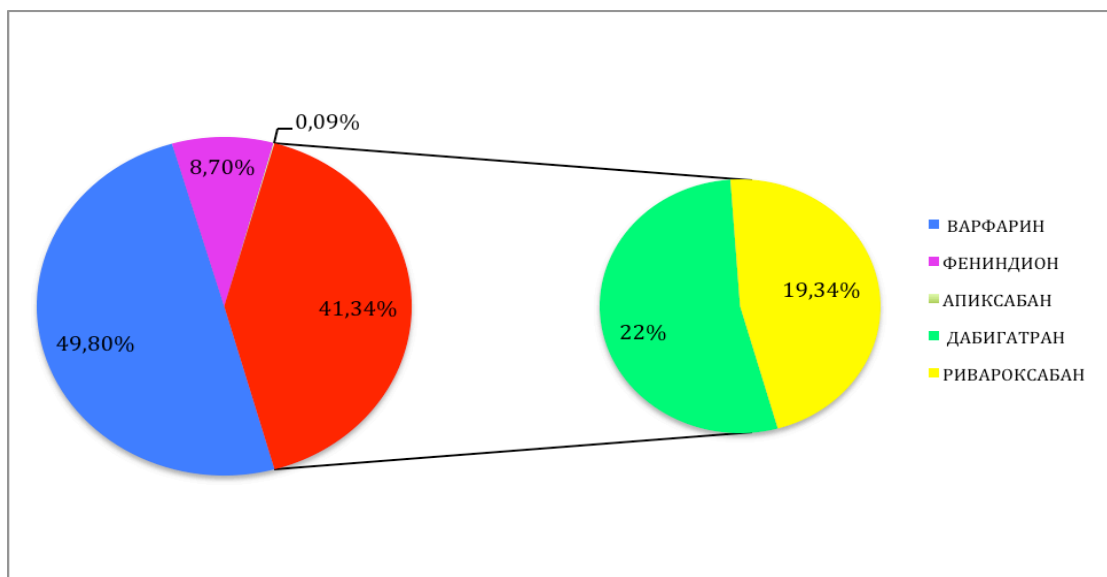


Рис. 3.17. Структура продаж пероральных антикоагулянтов в 2015 г. (г. Волгоград)

В 2015 г. было продано 29236 упаковок, среди которых 49,8% пришлось на варфарин, 22% - на дабигатрана этексилат, 19,34% - на ривароксабан, 8,7% - на фениндион, 0,09% - на апиксабан. Отмечается тенденция к увеличению доли НОАК с 5,1% в 2012 г. до 41,34% в 2015 г. (рисунок 3.17).

Объем розничных продаж пероральных антикоагулянтов прямого и непрямого действия в 2012 г. в денежном выражении составил 1463521,435 рублей, при этом на долю варфарина пришлось 47,9%, дабигатрана этексилат – 31,56%, ривароксабана - 17,65%, фениндиона – 2,77% и аценокумарола - 0,08%.

В 2015 г. розничный рынок продаж вырос до 29510564,09 рублей, структура которого представлена следующим образом: ривароксабан - 47,98%, дабигатрана этексилат - 44,9%, варфарин - 6,14%, фениндион - 0,79%, апиксабан - 0,17%. Продаж аценокумарола в 2015 г. не было.

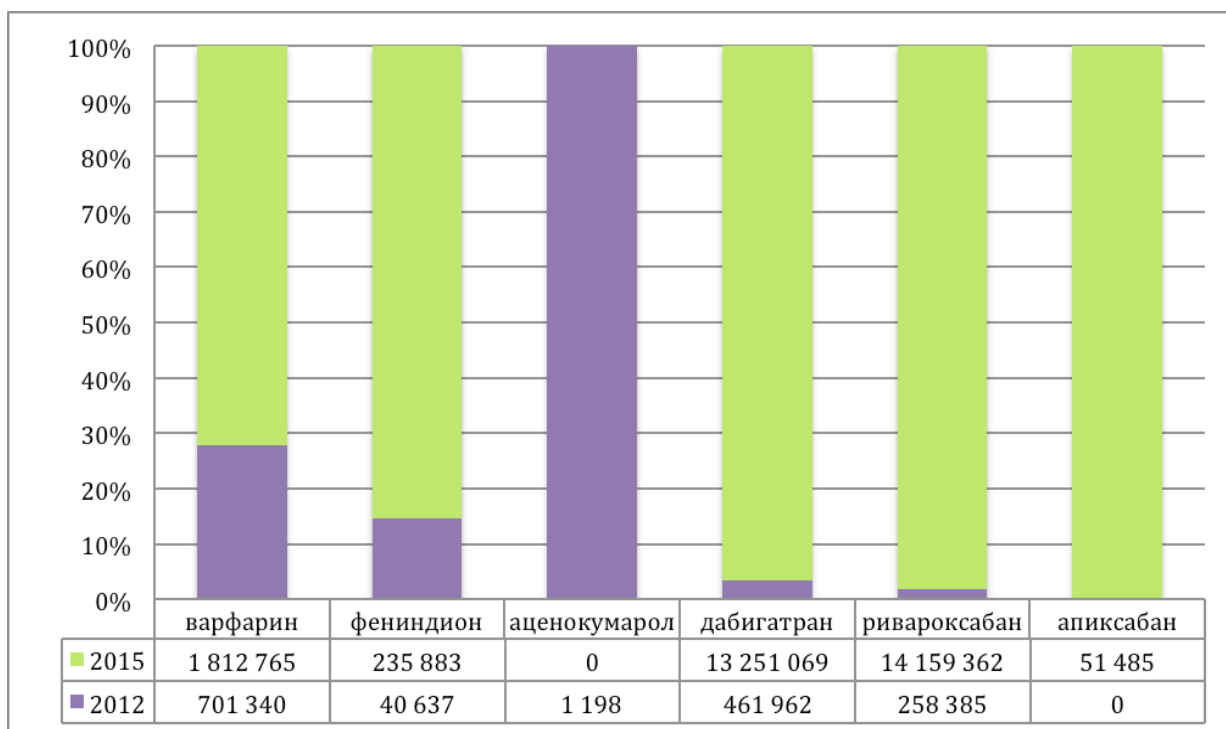


Рис. 3.18. Объем розничных продаж пероральных антикоагулянтов в г.Волгограде в 2012 и 2015 гг. (в денежном выражении, рублей)

Таким образом, объем продаж отражает доступность медицинской помощи для широких слоев населения, снабжение лекарственными средствами стационаров, а также компетентность врачей при назначении данного класса препаратов. Полученные данные свидетельствуют о значительном росте объема розничных продаж пероральных антикоагулянтов, как на уровне РФ, так и на региональном уровне. Необходимо отметить, что прирост обусловлен за счет объема продаж НОАК (ривароксабан, дабигатран и апиксабан) и АВК - варфарина и фениндиона как в денежном, так и в натуральном выражении.

## **ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СИСТЕМАТИЧЕСКОГО ОБЗОРА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ НОВЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ**

В соответствии с концепцией доказательной медицины научно обоснованными признаются результаты клинических исследований (РКИ), которые проведены на основе принципов клинической эпидемиологии, позволяющих свести к минимуму как систематические, так и случайные ошибки.

Золотым стандартом изучения сравнительной эффективности и безопасности различных медицинских технологий являются РКИ с оценкой и интеграцией результатов. Это в свою очередь, позволяет сделать обобщающий вывод - мета-анализ.

Преимущество мета-анализа заключается в том, что результаты РКИ позволяют увеличить статистическую мощность исследования, следовательно, точность оценки эффекта анализируемого вмешательства. Это позволяет более точно, чем при анализе каждого отдельно взятого небольшого клинического исследования, определить категории больных, для которых применимы полученные результаты.

Выполнен поиск по ключевым словам, анализ и количественный синтез первичных данных с целью получения суммарных статистических показателей доказательной базы эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов при тромбозе глубоких вен.

Проанализировано 1746 систематических обзоров по названиям и резюме для исключения статей, однозначно не относящихся к предмету обзора. В итоге, после ознакомления с названием и аннотацией, исключено из дальнейшей работы 1537 работ. Оставшиеся публикации (209 обзоров) изучались полностью для отбора необходимых исследований (рисунок 4.1).

В соответствии с критериями включения и исключения, из анализа были исключены все исследования, не относящиеся к фармакотерапии ВТЭО (n=194). Из оставшихся 15 РКИ, которые соответствовали запросу (антикоагулянтная терапия, ВТЭО, ТГВ, ТЭЛА, стандартная терапия НМГ/варфарин, НОАК), исключены исследования:

- посвященные продленной терапии ВТЭО;
- исследование II фазы;
- исследования, где препарат сравнения - ксимелагатран;
- исследования, где препарат сравнения эдоксабан (не зарегистрирован на территории РФ);

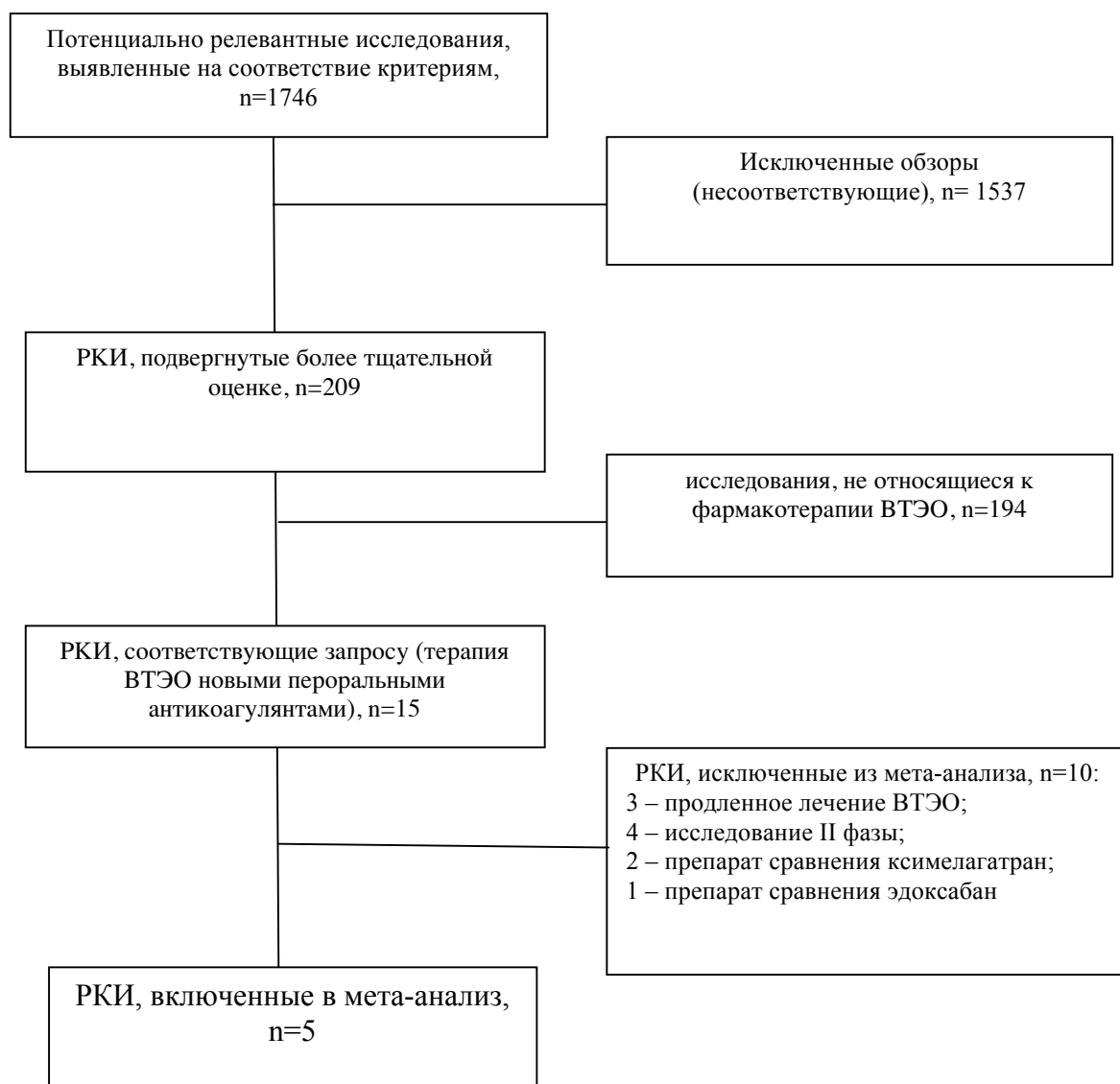


Рис. 4.1. Блок-схема PRISMA для данного исследования

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

1. EINSTEIN-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic Deep Vein Thrombosis);
2. EINSTEIN-PE (Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism);
3. RE-COVER (Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism);
4. RE-COVER II (Dabigatran Etexilate versus Warfarin for 6 m Treatment for Acute Symptomatic Venous Thromboembolism);
5. AMPLIFY (Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy).

По дизайну два исследования (EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE) были открытыми, а три (RE-COVER, RE-COVER II и AMPLIFY) – двойные слепые. В дальнейшем, при методологической оценке это учитывалось.

Во всех исследованиях НОАК (ривароксабан, дабигатрана этаксилат и апиксабан) сравнивались со стандартной терапией ВТЭО (эноксапарин/варфарин).

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 (The EINSTEIN Investigators, 2010).

Уровень доказательности: ПА.

Дизайн: проспективное открытое с активным контролем рандомизированное многоцентровое международное исследование.

Количество пациентов: 3449.

Период наблюдения: 3, 6, 12 месяцев.

Показание к применению препарата: лечение острого тромбоза глубоких вен и профилактика рецидива венозной тромбоэмболии.

Критерии оценки эффективности: в качестве первичной конечной точки эффективности принята комбинация ТГВ, фатальной и нефатальной ТЭЛА. В качестве вторичной конечной точки эффективности были приняты: общая смертность, сосудистые события (острый коронарный синдром, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака или системная эмболия), а также общая клиническая выгода, состоящая из первичной конечной точки эффективности в сочетании с большим кровотечением.

Безопасность: в качестве первичной/вторичной конечной точки безопасности были приняты – комбинация из массивных и клинически значимых небольших кровотечений.

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 (The EINSTEIN-PE Investigators., 2012).

Уровень доказательности: ПА.

Дизайн: проспективное открытое с активным контролем рандомизированное многоцентровое международное исследование.

Количество пациентов: 4833.

Период наблюдения: 3, 6, 12 месяцев.

Показание к применению препарата: лечение ТЭЛА и профилактика рецидива венозной тромбоэмболии.

Критерии оценки эффективности: в качестве первичной конечной точки эффективности принят показатель рецидивов симптомной венозной

тромбоэмболии (комбинация ТГВ, фатальной и нефатальной ТЭЛА). В качестве вторичной конечной точки эффективности были приняты: общая смертность, сосудистые события (острый коронарный синдром, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака или системная эмболия), а также общая клиническая выгода, состоящая из первичной конечной точки эффективности в сочетании с большим кровотечением.

Безопасность: в качестве первичной/вторичной конечной точки безопасности были приняты – комбинация из массивных и клинически значимых небольших кровотечений.

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 (Schulman S, et al., 2009).

Уровень доказательности: ПА.

Дизайн: рандомизированное двойное слепое многоцентровое международное исследование.

Количество пациентов: 2539.

Период наблюдения: 6 месяцев.

Показание к применению препарата: лечение острого тромбоза глубоких вен и/или ТЭЛА.

Критерии оценки эффективности: в качестве первичной конечной точки эффективности принята частота рецидива ТГВ, фатальной и нефатальной ТЭЛА. В качестве вторичной конечной точки эффективности были приняты: общая смертность, сосудистые события (острый коронарный синдром, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака или системная эмболия).

Безопасность: в качестве первичной/вторичной конечной точки безопасности были приняты – комбинация из массивных и клинически значимых небольших кровотечений.

RE-COVER II (Dabigatran Etexilate versus Warfarin for 6 m Treatment for Acute Symptomatic Venous Thromboembolism) – международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое с двойной имитацией исследование (Schulman S, et al., 2014).

Уровень доказательности: IIА.

Дизайн: рандомизированное двойное слепое многоцентровое международное исследование.

Количество пациентов: 2568.

Период наблюдения: 6 месяцев.

Показание к применению препарата: лечение острого тромбоза глубоких вен и/ или ТЭЛА.

Критерии оценки эффективности: в качестве первичной конечной точки эффективности принята частота рецидива ТГВ, фатальной и нефатальной ТЭЛА. В качестве вторичной конечной точки эффективности были приняты: общая смертность, сосудистые события (острый коронарный синдром, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака или системная эмболия).

Безопасность: в качестве первичной/вторичной конечной точки безопасности были приняты – комбинация из массивных и клинически значимых небольших кровотечений.

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 (Agnelli G., et al., 2013).

Уровень доказательности: IIА.

Дизайн: рандомизированное двойное слепое многоцентровое международное исследование.

Количество пациентов: 5395.

Период наблюдения: 6 месяцев.

Показание к применению препарата: лечение ВТЭ и профилактика рецидива ВТЭ.

Критерии оценки эффективности: в качестве первичной конечной точки эффективности принята частота рецидива ВТЭ, фатальной и нефатальной ТЭЛА. В качестве вторичной конечной точки эффективности были приняты: общая смертность, сосудистые события (острый коронарный синдром, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака или системная эмболия).

В анализ эффективности включено 18632 пациента.

Безопасность: в качестве первичной/вторичной конечной точки безопасности были приняты – комбинация из массивных и клинически значимых небольших кровотечений.

В анализ безопасности включено 18718 пациентов (таблица 4.1).

Таблица 4.1. Данные РКИ, включенных в мета-анализ

|                             | дабигатран            |             | ривароксабан                                          |             | апиксабан                                               |
|-----------------------------|-----------------------|-------------|-------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------|
| Исследование                | RE-COVER              | RE-COVER II | EINSTEIN DVT                                          | EINSTEIN PE | AMPLIFY                                                 |
| Показание                   | ВТЭ                   |             | ТГВ                                                   | ТЭЛА        | ВТЭ                                                     |
| Метод                       | Двойное слепое        |             | Проспективное открытое с активным контролем           |             | Двойное слепое                                          |
| Количество пациентов        | 2539                  | 2568        | 3449                                                  | 4932        | 5365                                                    |
| Возраст, М±m., (г)          | 54,9±16,0             |             | 56,1±16,4                                             | 57,7±7,3    | 57,0±16,0                                               |
| СКФ < 30 мл/мин., n (%)     | 22 (0,4)              |             | 15 (0,4)                                              | 6 (0,1)     | 29 (0,5)                                                |
| Возраст ≥ 75, n (%)         | 529 (10)              |             | 440 (13)                                              | 843 (17)    | 768 (14)                                                |
| Предшествующее ВТЭ (%)      | 22                    |             | 19                                                    | 20          | 16                                                      |
| Неспровоцированные ВТЭ (%)  | 35                    |             | 62,0                                                  | 64,5        | 89,8                                                    |
| Частота ТЭЛА (%)            | 31                    |             | 0,7                                                   | 100         | 34                                                      |
| НФГ/НМГ                     | Да                    |             | Нет                                                   |             | Нет                                                     |
| Схема терапии               | 150 мг 2 раза в сутки |             | 15 мг 2 раза в день 21 день, далее 20 мг 1 раз в день |             | 10 мг 2 раза в день 7 дней, далее по 5 мг 2 раза в день |
| Продолжительность (месяцев) | 6                     |             | 3, 6, 12                                              |             | 6                                                       |
| TTR (%)                     | 60                    |             | 58                                                    | 63          | 61                                                      |

Оценка достоверности мета - анализа состоит из рассмотрения многих аспектов. Одним из которых является доказательная база. Методологическое качество РКИ может значительно смещать оценки показателей эффективности и безопасности, а также существенно влиять на достоверность полученных результатов. Именно поэтому, выполнение мета-анализа сопряжено с анализом риска возникновения систематической ошибки.

Методологическое качество исследований анализировалось по следующим критериям:

1. методы рандомизации;
2. сокрытие результатов рандомизации;
3. «ослепление» всех участников исследования;
4. характеристика популяции (пол, возраст, степень тяжести заболевания, стадия заболевания) во всех включенных исследованиях (сопоставимость);
5. характеристика вмешательств (сопоставимость);
6. характеристика контроля (сопоставимость);
7. представление результатов;

Методологическое качество РКИ EINSTEIN расценено как низкое, что ослабляет достоверность полученных результатов, поскольку в данном исследовании не предусмотрено ослепление, в отличие от исследований RE-COVER, RE-COVER II и AMPLIFY.

Во всех РКИ подробно описана процедура рандомизации.

При изучении эффективности и безопасности лекарственных препаратов использовался анализ «по намерению лечить». Поэтому систематическая ошибка выбывания и ошибка из-за неполноты данных об исходе маловероятны.

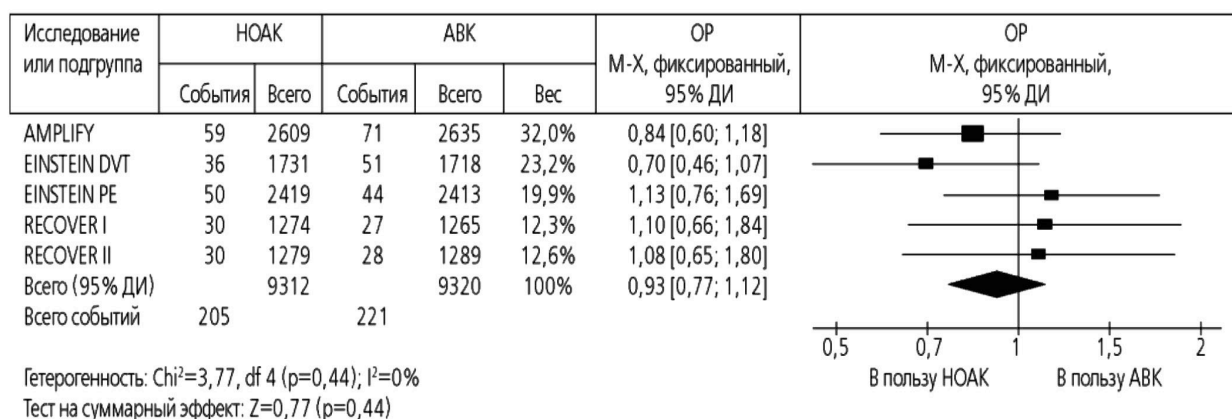
Анализ исходных характеристик показал отсутствие статистически значимых различий по тем основным характеристикам пациентов, которые могут влиять на эффект вмешательства. Таким образом, характеристика популяции сопоставима.

При оценке одного из аспектов мета-анализа «представление результатов» во всех РКИ опубликованы данные по эффективности и безопасности применения новых пероральных антикоагулянтов при ТГВ/ТЭЛА/ВТЭО.

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

По сравнению со стандартной терапией (эноксапарин/варфарин), НОАК были одинаково эффективны в предотвращении рецидива симптоматических ВТЭО (ОР=0,93; 95%ДИ 0,77 - 1,12;  $p=0,44$ ), рис. 4.2.

Рис. 4.2 Частота развития ВТЭО



Примечание: НОАК-новые пероральные антикоагулянты; АВК- антагонисты витамина К;  
ВТЭО-венозные тромбозмболические осложнения.

Аналогичные результаты получены при оценке частоты развития повторного тромбоза (ОР=0,82; 95%ДИ 0,63 - 1,08;  $p=0,16$ , рис. 4.3), а также частоты развития ТГВ ± фатальная или нефатальная ТЭЛА (ОР=1,06; 95% ДИ 0,81 - 1,40;  $p=0,66$ , рис. 4.4).

При количественном анализе летальности от всех причин, различия практически нет. Полученные данные сопоставимы (ОР=0,93; 95%ДИ 0,76-1,13,  $p=0,46$ ; рис. 4.5).

Рис. 4.3. Частота развития повторного тромбоза

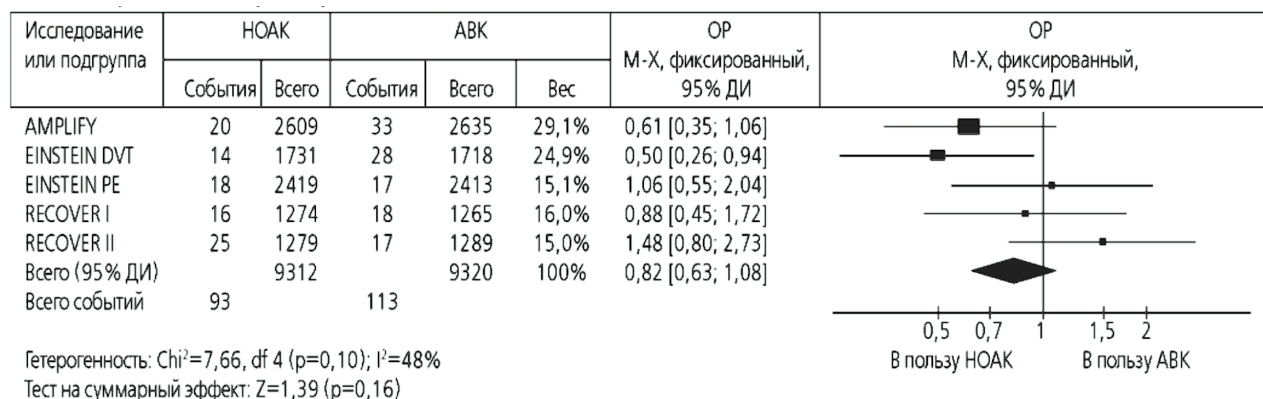


Рис. 4.4. Частота развития ТГВ ± фатальная или нефатальная ТЭЛА

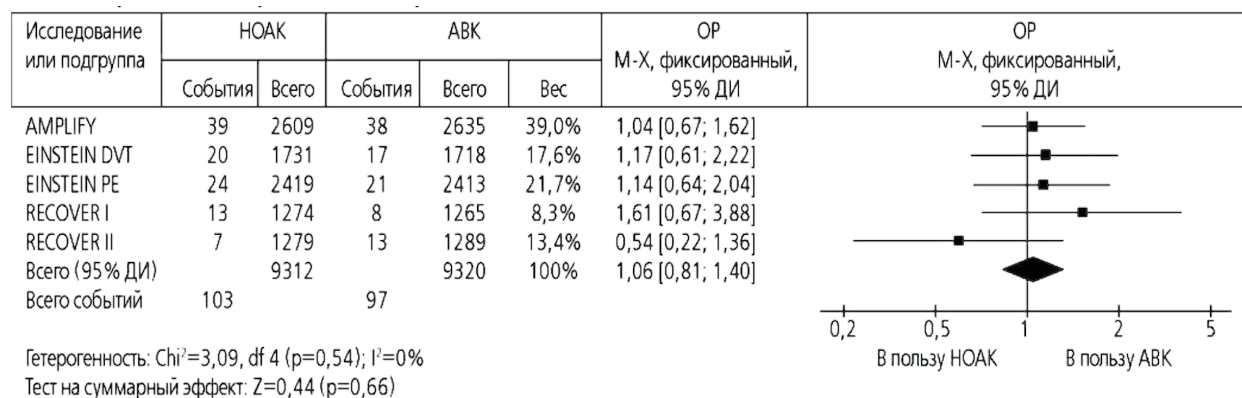
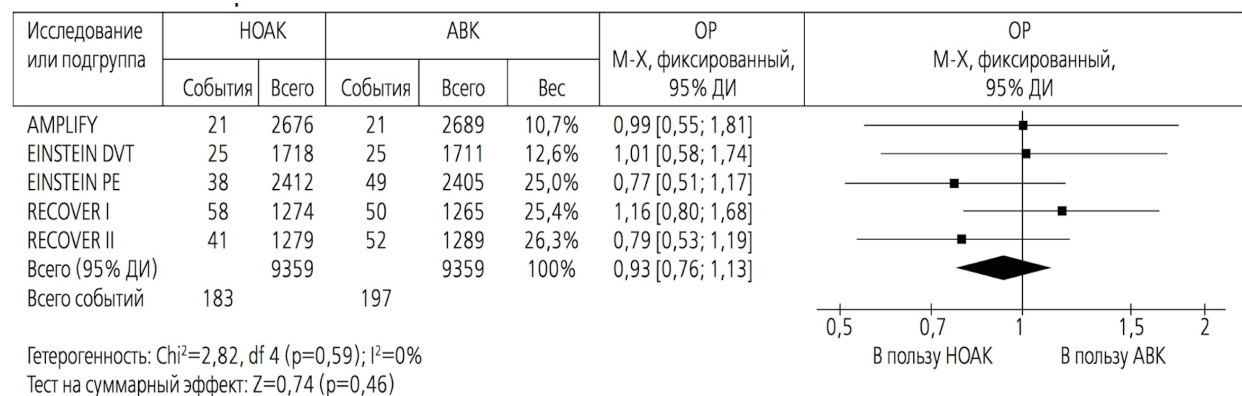


Рис. 4.5. Летальность от всех причин



Таким образом, НОАК (ривароксабан, дабигатран и апиксабан) по эффективности сопоставимы со стандартной терапией (эноксапарин / варфарин).

Главной первичной конечной точкой безопасности всех РКИ была комбинированная точка, состоящая из большого кровотечения или клинически значимого небольшого кровотечения.

На фоне назначений НОАК (ривароксабан, дабигатран и апиксабан) риск развития массивного кровотечения достоверно уменьшается в сравнении со стандартной терапией (ОР=0,54; 95%ДИ 0,42 - 0,69;  $p<0,00001$ , рис. 4.6).

Частота развития всех кровотечений на фоне приема НОАК также достоверно меньше (ОР=0,70; 95%ДИ 0,51 - 0,95;  $p=0,02$ , рис. 4.7).

Рис. 4.6. Частота развития массивных кровотечений

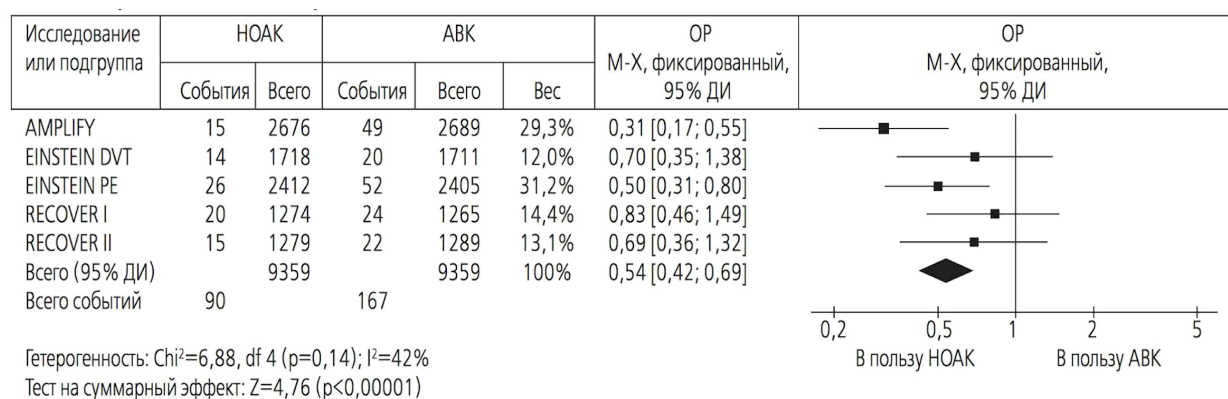
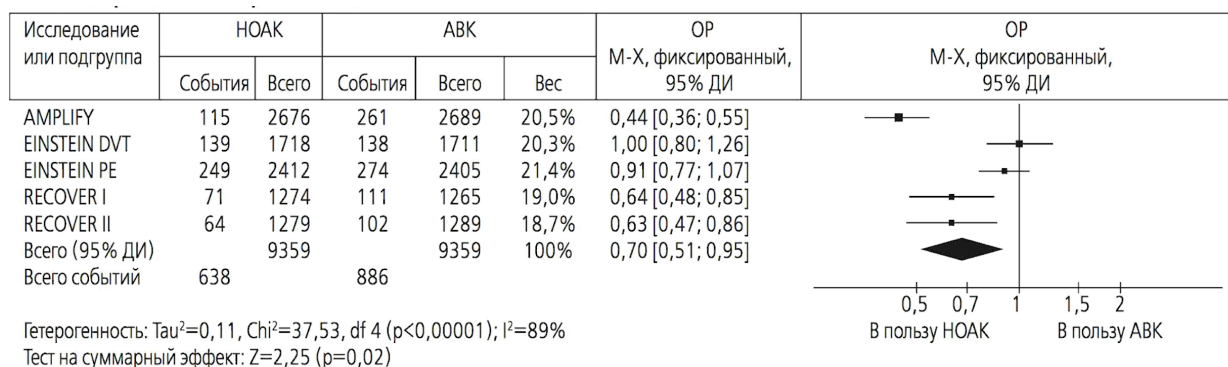


Рис. 4.7. Частота развития всех кровотечений



Примечание: НОАК-новые пероральные антикоагулянты; АВК- антагонисты витамина К;  
ВТЭО-венозные тромбозно-эмболические осложнения.

Таким образом, НОАК (ривароксабан, дабигатран и апиксабан) достоверно более безопасная альтернатива стандартной терапии ВТЭО.

С целью определения устойчивости величины эффекта, выполнен анализ чувствительности в виде двух моделей.

В первом варианте анализ чувствительности (таблица 4.2.) проводился с цензурированием (исключением) результатов РКИ EINSTEIN DVT и EINSTEIN PE, поскольку в этих работах риск возникновения систематической ошибки был высоким, что, в свою очередь, снижает достоверность полученных результатов.

Результаты первой модели подтвердили, что НОАК (апиксабан, дабигатран) снижают частоту возникновения комбинации клинически значимых кровотечений в сравнении со стандартной терапией (эноксапарин/варфарин) (OR=0,55; 95%ДИ 0,43 - 0,71;  $p<0,00001$ ).

Вторая модель определения устойчивости величины эффекта представлена результатами ингибиторов Ха – фактора (апиксабан, ривароксабан).

Результат второй модели показал, что ингибиторы Ха – фактора (апиксабан, ривароксабан), не требующие предварительного назначения парентеральных антикоагулянтов, связаны со снижением риска рецидива ТГВ (OR=0,67; 95%ДИ 0,47 - 0,95;  $p=0,02$ ).

Таблица 4.2.

## Анализ чувствительности эффективности и безопасности НОАК

| Конечные точки         | апиксабан, дабигатран / АВК                                    | апиксабан, ривароксабан / АВК                                  |
|------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| ВТЭО                   | OR 0,90; 95% ДИ 0,74-1,22<br>$p=0,68$                          | OR 0,87; 95% ДИ 0,70-1,09<br>$p=0,23$                          |
| ТГВ                    | OR 0,92; 95% ДИ 0,54-1,55<br>$p=0,75$                          | <b>OR 0,67; 95% ДИ 0,47-0,95<br/><math>p=0,02</math></b>       |
| ТЭЛА                   | OR 1,01; 95% ДИ 0,70-1,44<br>$p=0,97$                          | OR 1,09; 95% ДИ 0,80-1,49<br>$p=0,57$                          |
| Массивные кровотечения | OR 0,56; 95% ДИ 0,30-1,03<br>$p=0,06$                          | <b>OR 0,45; 95% ДИ 0,33-0,62<br/><math>p&lt;0,00001</math></b> |
| Кровотечения           | <b>OR 0,55; 95% ДИ 0,43-0,71<br/><math>p&lt;0,00001</math></b> | OR 0,74; 95% ДИ 0,46-1,20<br>$p=0,22$                          |
| Летальность            | OR 0,89; 95% ДИ 0,67-1,19<br>$p=0,43$                          | OR 0,91; 95% ДИ 0,72-1,14<br>$p=0,40$                          |

Помимо этого, были подтверждены данные по безопасности в отношении снижения частоты массивных кровотечений (OR=0,45; 95%ДИ 0,33 - 0,62;  $p<0,00001$ .)

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

*Анализ безопасности, в свою очередь, свидетельствует о статистически значимом снижении риска развития кровотечений (достоверное уменьшение частоты самых тяжёлых – внутримозговых и желудочно-кишечных) в случае применения НОАК (ривароксабана, дабигатрана и апиксабана) по сравнению со стандартной терапией (эноксапарин/варфарин).*

**ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ**  
**ПРОСПЕКТИВНОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**  
**ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НОАК**  
**РИВРОКСАБАНА, ДАБИГАТРАНА**  
**У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЗОМ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ**  
**КОНЕЧНОСТЕЙ**

Для проведения анализа полученных данных была выбрана популяция пациентов, завершивших исследование согласно протоколу (per protocol, PP), к которой относились все рандомизированные субъекты, завершившие участие в исследовании в соответствии с протоколом, включая не менее 80% применения исследуемых препаратов и препаратов сравнения в соответствии с протоколом.

Исследование завершили в группе ривароксабана 32 пациента, в контрольной группе и в группе дабигатрана по 30 пациентов:

- страта 1 - высокого риска кровотечений (n=15);
- страта 2 - низкого риска кровотечений (n=17).

В группе стандартной терапии:

- страта 3 - высокого риска кровотечений (n=15);
- страта 4 - низкого риска кровотечений (n=15).

В группе дабигатрана:

- страта 5 - высокого риска кровотечений (n=17);
- страта 6 - низкого риска кровотечений (n=13).

Основные причины выведения из исследования:

7. нежелание больного продолжать участие в исследовании – 3 пациента;
8. отсутствие необходимого сотрудничества больного с исследователем – 8 пациентов;
4. отказ следовать требованиям протокола исследования – 2 пациента;

*Антропометрические и демографические характеристики пациентов*

В стратах 1, 3 и 5 преобладали пациенты старше 65 лет, доля которых составила 60%, 77% и 59% соответственно. В страте высокого риска развития кровотечений 3 и 5 преобладали женщины (60% и 53% соответственно). Индекс массы тела (ИМТ) был повышен среди пациентов всех групп: большинство составили пациенты с избыточной массой тела (ИМТ 25-29,9 кг/м<sup>2</sup>) и ожирением (30 кг/м<sup>2</sup> и более). Демографическая характеристика больных представлена в таблице 5.1.

Таблица 5.1.

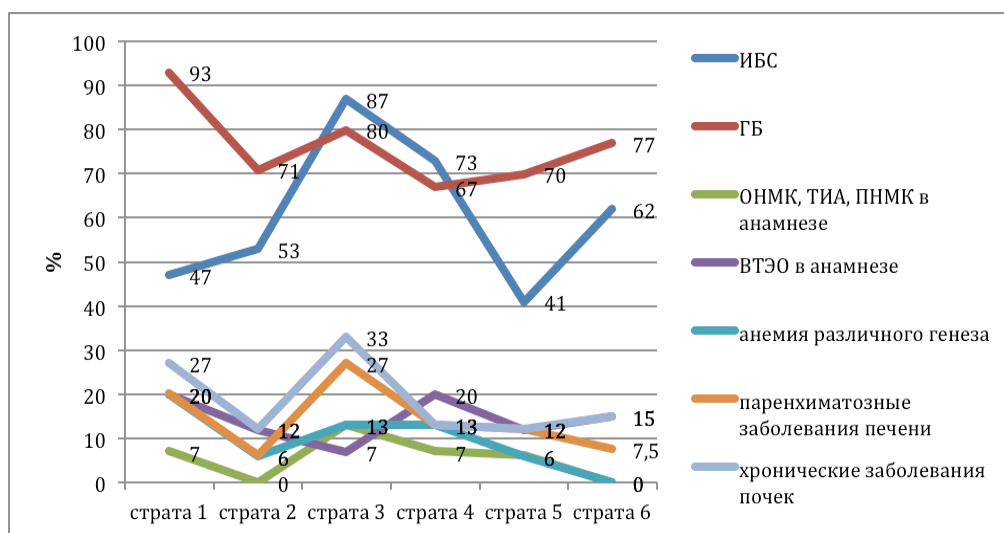
Демографическая характеристика групп

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

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

Сопутствующая патология (рисунок 5.2) сердечно-сосудистой системы отмечалась у всех пациентов, включенных в исследование. Наиболее часто

встречалась гипертоническая болезнь - 76,5% (70/92) пациентов и ишемическая болезнь сердца - 60,5% (55/92) больных. ВТЭО в анамнезе: в Группе I (получавших ривароксабан) - 5 пациентов, в Группе II (эноксапарин/варфарин) – 4 пациента и в Группе III (дабигатран) - 4 больных. В стратах высокого риска (1, 3 и 5) недостоверно чаще встречались заболевания печени и почек (критерий Фишера,  $p>0,05$ ).



*Рис. 5.1. Сопутствующая патология у больных ТГВ*

Средние значения суммы баллов были наибольшими в стратах высокого риска кровотечений, которые статистически значимо отличались от результатов в стратах низкого риска (рисунок 5.1):

- страта 1 среднее значение суммы баллов  $3,96 \pm 0,83$ ;
- страта 2 среднее значение суммы баллов  $1,75 \pm 0,47$  ( $p=0,036$ );
- страта 3 среднее значение суммы баллов  $4,02 \pm 0,71$ ;
- страта 4 среднее значение суммы баллов  $2,01 \pm 0,35$  ( $p=0,029$ );
- страта 5 среднее значение суммы баллов  $3,68 \pm 0,91$ ;
- страта 6 среднее значение суммы баллов  $1,82 \pm 0,43$  ( $p=0,039$ );

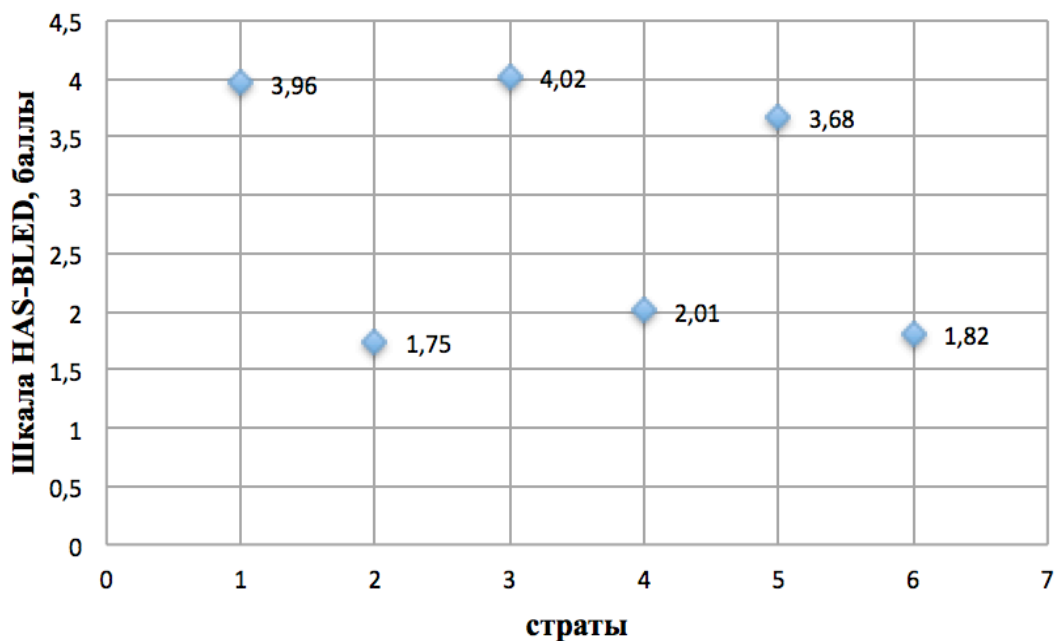


Рис. 5.2. Сумма баллов по шкале HAS-BLED

#### Исходные результаты

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

Все показатели лабораторных исследований ОАК находились в пределах референсных значений у всех пациентов. Статистически значимых различий в количестве эритроцитов, тромбоцитов, уровне гемоглобина и гематокрита, относительной плотности и pH мочи между группами не обнаружено.

Все показатели лабораторных исследований ОАМ находились в пределах референсных значений у всех пациентов. Статистически значимых различий между группами не обнаружено.

В биохимическом анализе крови в группе ривароксабана отмечено статистически достоверное различие в значении креатинина ( $p=0,042$ ) в его абсолютных значениях и при расчете СКФ по Кокрофту-Голту ( $p=0,039$ ) между стратами высокого и низкого риска.

В группе пациентов, получавших традиционную терапию ТГВ, отмечено статистически значимое повышение уровня креатинина ( $p=0,0472$ ) и снижение СКФ ( $p=0,043$ ) в страте пациентов высокого риска развития кровотечений.

В группе дабигатрана отмечено статистически достоверное различие в значении креатинина ( $p=0,048$ ) в его абсолютных значениях и при расчете СКФ по Кокрофту-Голту ( $p=0,049$ ) между стратами высокого и низкого риска (таблица 5.1).

Уровень Д-димера варьировал от 504 до 1376 нг/л, медиана распределения составила 786 нг/л, интерквартильный размах 584,1- 991,8 нг/л.

Таблица 5.2.

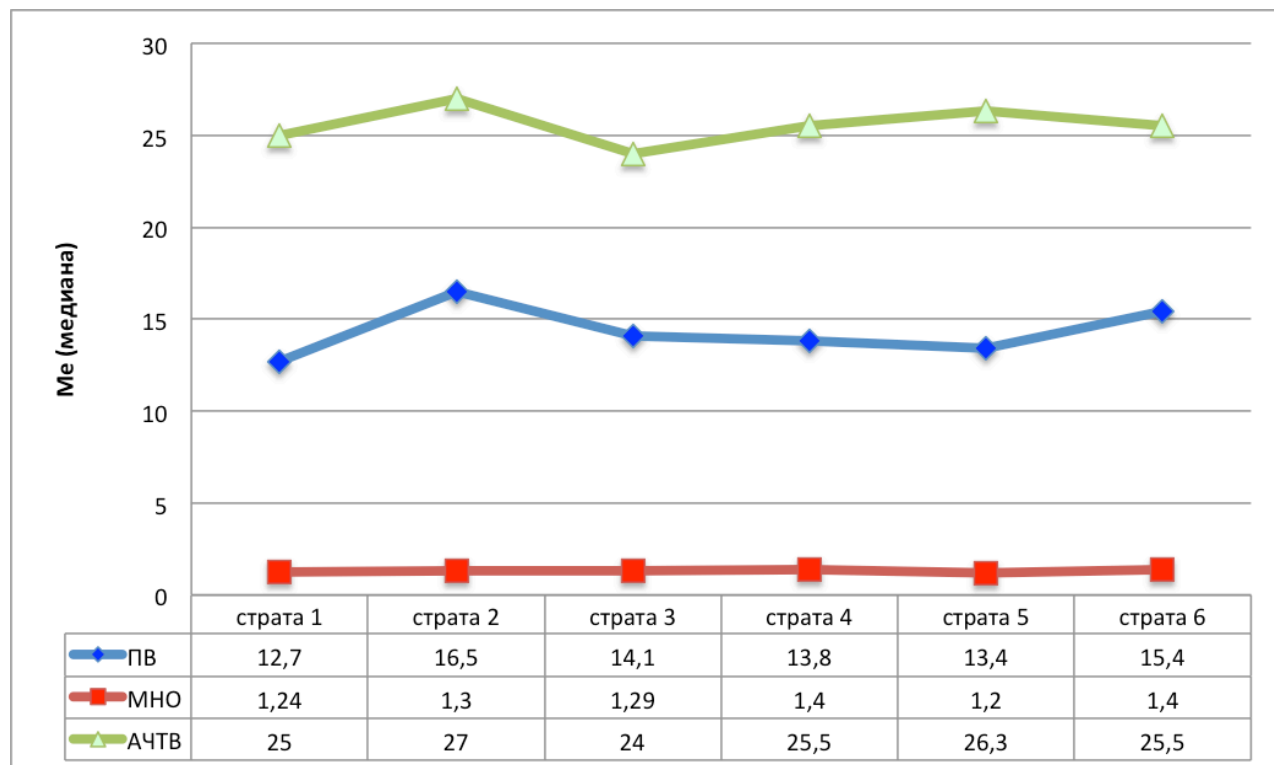
Результаты лабораторно-инструментальных методов исследования на этапе скрининга пациентов

| показатель                                                 | Группа I                    |                             | Группа II                     |                              | Группа III                      |                                 |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|                                                            | Страта 1,<br>n=15           | Страта 2,<br>n=17           | Страта 3,<br>n=15             | Страта 4,<br>n=15            | Страта 5<br>n=17                | Страта<br>6<br>n=13             |
| <i>Биохимический анализ крови</i>                          |                             |                             |                               |                              |                                 |                                 |
| Креатинин,<br>мкмоль/л,<br>Me<br>(IQR 25; 75)              | 120<br>(61; 167)*           | 86<br>(59; 126)*            | 115<br>(67; 151) <sup>#</sup> | 95<br>(75; 132) <sup>#</sup> | 119<br>(90; 137) <sub>§</sub>   | 88<br>(51; 106) <sub>§</sub>    |
| СКФ, мл/мин<br>/1,73м <sup>2</sup> ,<br>Me<br>(IQR 25; 75) | 67<br>(58; 90) <sup>£</sup> | 80<br>(68; 99) <sup>£</sup> | 75<br>(63; 96) <sup>¥</sup>   | 82<br>(72; 88) <sup>¥</sup>  | 76<br>(51; 90) <sup>&amp;</sup> | 64<br>(55; 81) <sub>&amp;</sub> |
| <i>Коагулограмма</i>                                       |                             |                             |                               |                              |                                 |                                 |
| ПВ, с,<br>Me<br>(IQR 25; 75)                               | 12,7<br>(8,1; 15,2)         | 16,5<br>(8; 20,5)           | 14,1<br>(9,2; 17)             | 13,8<br>(9,3; 18,6)          | 13,4<br>(9,7; 17,3<br>)         | 15,4<br>(11; 19,4)              |
| МНО,<br>Me<br>(IQR 25; 75)                                 | 1,24<br>(0,9; 1,5)          | 1,3<br>(1,0; 1,63)          | 1,29<br>(1,14; 1,61)          | 1,4<br>(1,09; 1,57<br>)      | 1,2<br>(1,1; 1,4)               | 1,4<br>(1,1; 1,6)               |
| АЧТВ, с,<br>Me<br>(IQR 25; 75)                             | 25<br>(19; 31)              | 27<br>(20; 34)              | 24<br>(21; 32)                | 25,5<br>(20; 32)             | 26,3<br>(20; 31,7)              | 25,5<br>(21; 29,8)              |

Примечание: \* - р страта 1 vs страта 2 0,042; <sup>#</sup> - р страта 3 vs страта 4 0,047; <sup>£</sup> - р страта 1 vs страта 2 0,039; <sup>¥</sup> - р страта 3 vs страта 4 0,043;

<sub>§</sub> - р страта 5 vs страта 6 0,048; <sup>&</sup> - р страта 5 vs страта 6 0,049;

Показатели коагулограммы (протромбиновое время, МНО и АЧТВ) находились в пределах референсных значений, статистически достоверные различия между стратами отсутствовали.



*Рис. 5.3 Показатели коагулограммы (протромбиновое время, МНО и АЧТВ) на этапе скрининга*

При проведении инструментальных методов диагностики всем пациентам было выполнено компрессионное дуплексное сканирование вен нижних конечностей. Подтвержден диагноз окклюзионного тромбоза глубоких вен.

Все пациенты, включенные в исследование в соответствии с протоколом, получали терапию на стационарном и амбулаторном этапах лечения.

#### *Режим дозирования.*

Все пациенты, включенные в исследование получали антикоагулянтную терапию в соответствии с протоколом.

#### *Группа I (ривароксабан)*

Все назначения ривароксабана (Ксарелто®) в соответствии с протоколом, отклонений в режиме дозирования не было. На всем протяжении стационарного

лечения ривароксабан назначен в дозе 15 мг два раза в день в течение 21 дня, далее (амбулаторно) по 20 мг однократно в сутки.

#### Группа II (эноксапарин/варфарин)

В группе стандартной терапии пациенты получали эноксапарин натрия (Клексан®), доза которого рассчитывалась в зависимости от массы тела пациента (1 мг/кг два раза в день).

Медиана дозы эноксапарина натрия в страте 3 составила 182 (120; 200) мг в сутки, в страте 4 - 175 (134; 190) мг в сутки ( $p>0,05$ ).

Длительность терапии НМГ составила в страте 3 - 5,5 (4,8; 6,9) дней, в страте 4 - 6,2 (5,2; 7,0) дней ( $p>0,05$ ).

Варфарин назначался одновременно с введением первой дозы эноксапарина натрия в стартовой дозе 5 мг с последующей титрацией по результатам лабораторного мониторинга МНО. При назначении варфарина пожилым больным, пациентам с ХСН III-IV функционального класса (ФК) начальная доза варфарина была уменьшена вдвое и составляла 2,5 мг/сут. Подбор дозы варфарина проводился эмпирическим путём (без учёта генотипирования). Титрация дозы варфарина на протяжении всего исследования проводилась в страте 3 в 78% случаев, в страте 4 в 62% (рисунок 5.4).

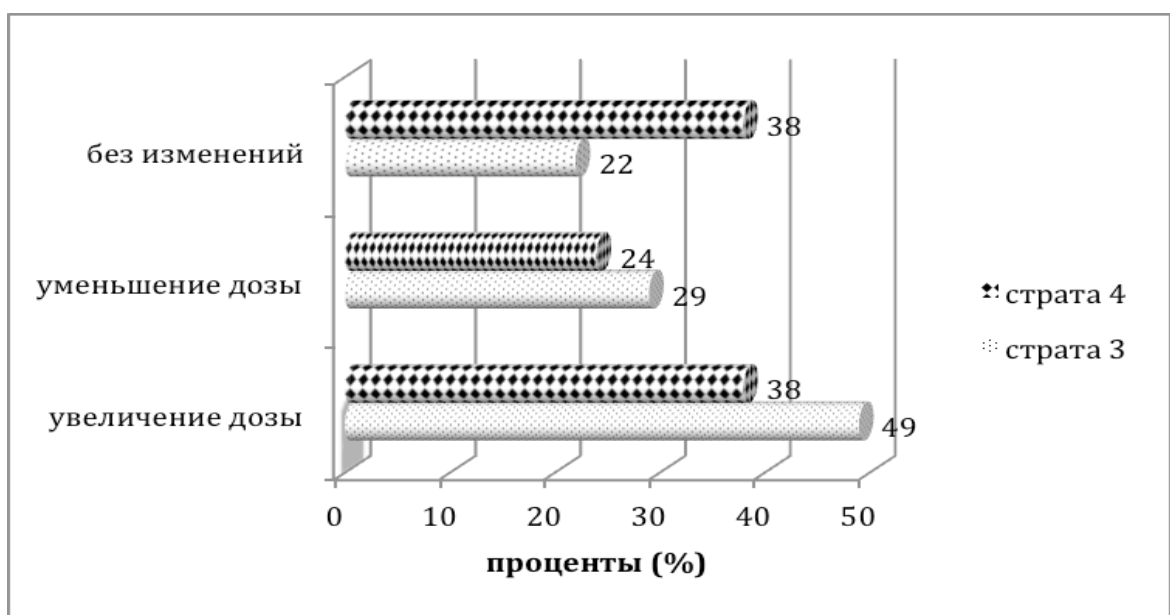


Рис. 5.4. Титрация суточных доз варфарина

### Группа III (эноксапарин натрия / дабигатран)

В группе III пациенты получали эноксапарин натрия (Клексан), доза которого рассчитывалась в зависимости от массы тела пациента (1 мг/кг два раза в день).

Медиана дозы эноксапарина натрия в страте 5 168 (130; 188) мг в сутки, в страте 6 - 160 (123; 184) мг в сутки ( $p>0,05$ ).

Длительность терапии НМГ составила в страте 5 и в страте 6 – 5 дней. Начиная с шестого дня назначался дабигатран этексилат (Прадакса®) в дозе 150 мг два раза в день.

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

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

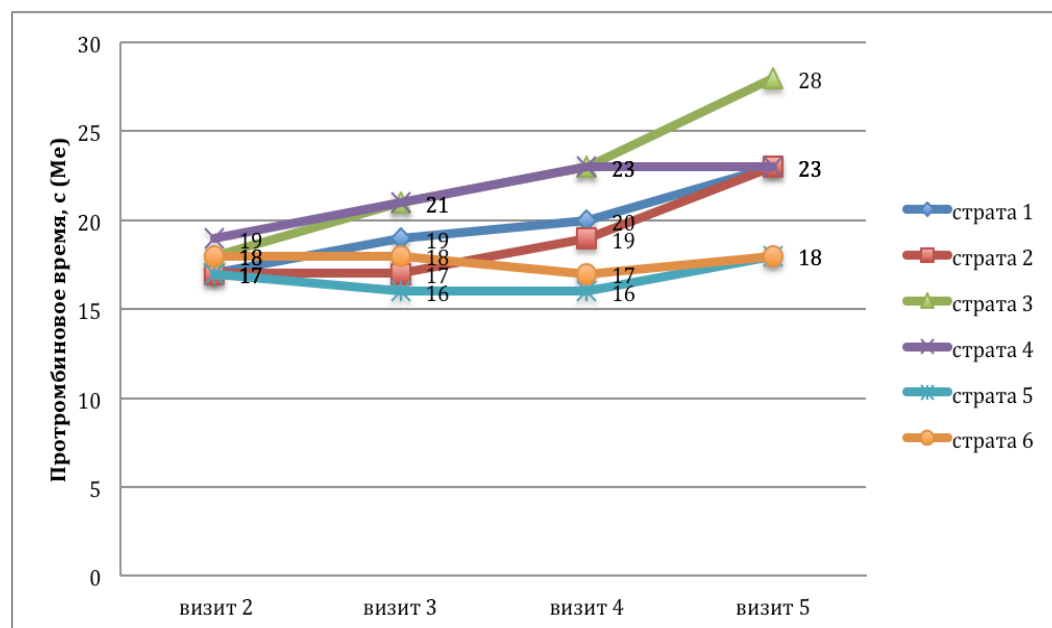


Рис. 5.5 Динамика протромбинового времени на протяжении исследования

Максимальное удлинение протромбинового времени было характерно для пациентов, получавших варфарин (страты 3 и 4) (таблица 5.3).

Таблица 5.3

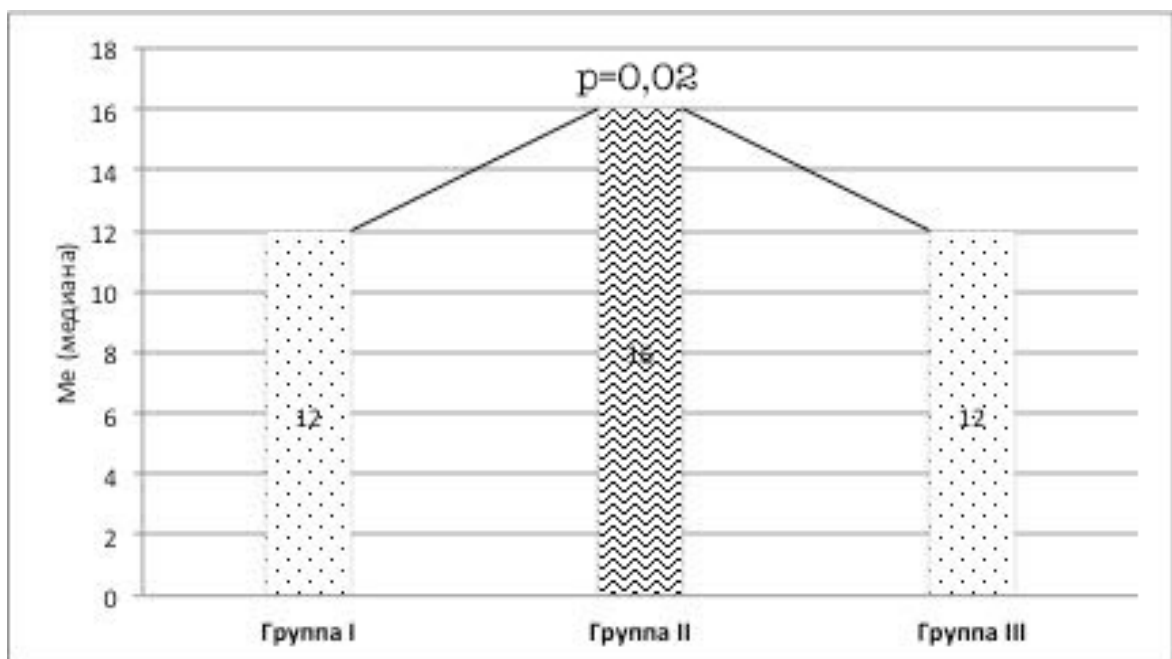
Средние значения протромбинового времени на протяжении исследования

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

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

*Продолжительность госпитализации.*

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



*Рис. 5.5. Медиана продолжительности госпитализации*

За весь период наблюдения сердечно - сосудистых или ишемических событий зарегистрировано не было.

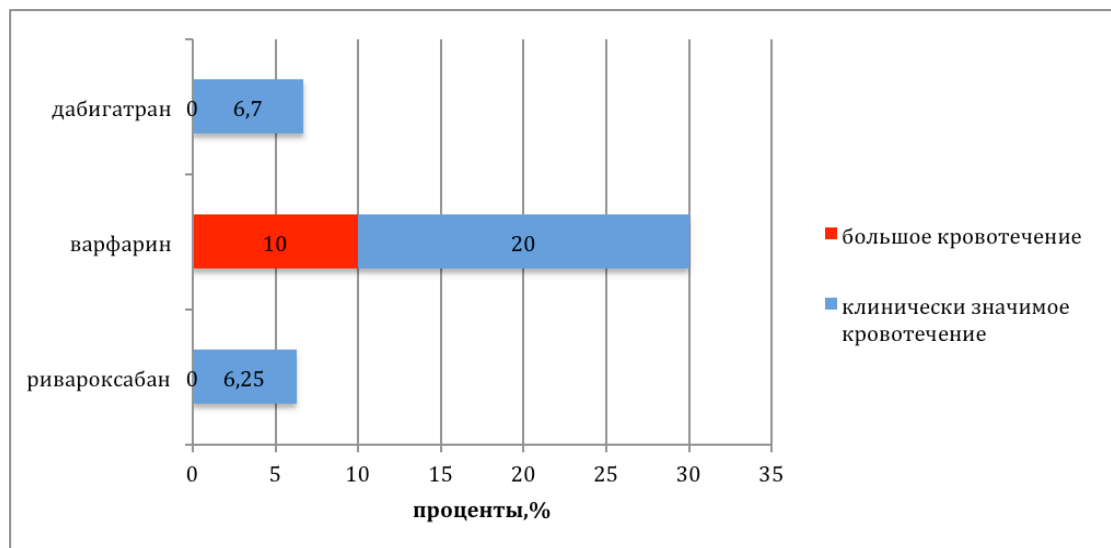
**Частота и структура геморрагических осложнений**

Фатальных геморрагических осложнений или внутричерепных кровоизлияний также не зарегистрировано.

В течение всего периода наблюдения за пациентами геморрагические осложнения развились у 14,1% (13/92) пациентов.

Большие кровотечения развились у 3,2% (3/92), клинически значимые небольшие кровотечения – у 10,9% (10/92). В Группе I (ривароксабана) суммарное количество кровотечений (больших и клинически значимых небольших) составило 6,25% (2/32), в Группе II (эноксапарин/варфарин) - 30% (9/30), в Группе III (дабигатрана) – 6,7% (2/30) (рисунок 5.6).

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



*Рисунок 5.6. Структура геморрагических осложнений за весь период наблюдения*

В течение первого месяца зарегистрировано два клинически значимых кровотечения в группе ривароксабана. Возможно это связано с тем, что в течение первых трех недель больным, согласно инструкции по медицинскому применению, назначают максимальную дозу ривароксабана - 30 мг в сутки. В двух исследованиях II фазы ODIXa-DVT и EINSTEIN-DVT Dose-Ranging Study изучались схемы лечения и подбор дозы ривароксабана 1 раз в сутки и 2 раза в сутки по сравнению с эноксапарином 2 раза в сутки с последующим переходом на антагонисты витамина К в лечении пациентов с проксимальным ТГВ. В результате была показана эффективность и безопасность ривароксабана (в дозе 15

мг дважды в сутки и 20 мг однократно), сходная с таковыми стандартной терапией (НФГ/НМГ+ антагонисты витамина К).

На фоне приема дабигатрана зарегистрировано клинически значимое кровотечение на 8 и 12 неделе терапии.

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

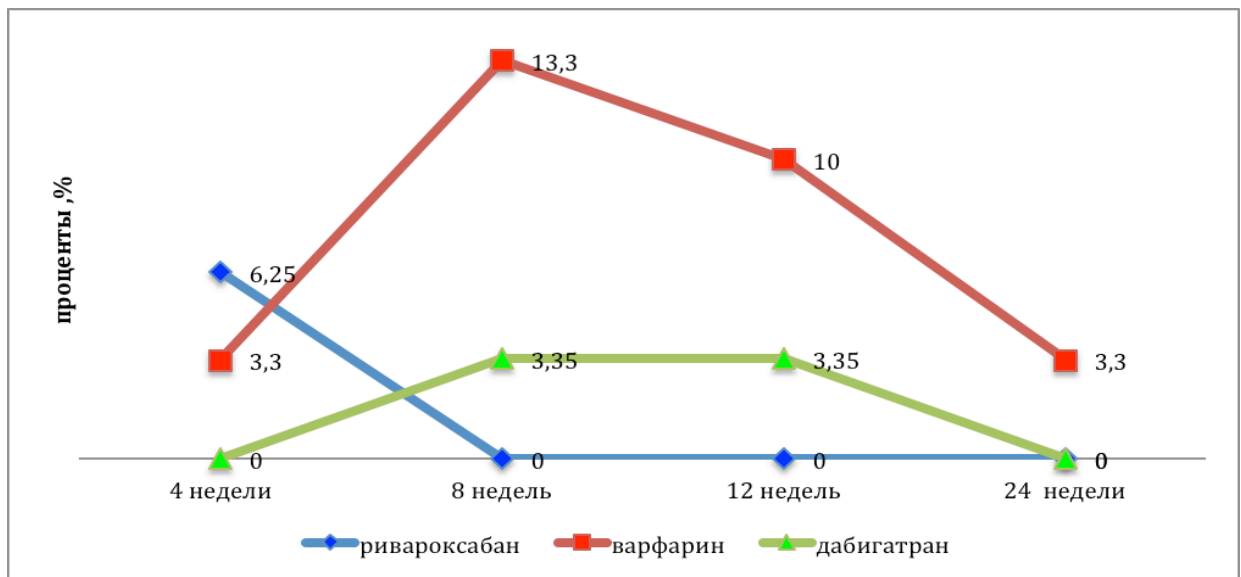


Рис. 5.7. Частота геморрагических осложнений за весь период наблюдения

Среди пациентов высокого риска геморрагических осложнений была выявлена тенденция большей частоты развития больших кровотечений на фоне приема варфарина (Группа II), в сравнении с ривароксабаном и дабигатраном. Эпизоды больших кровотечений в страте 1 (больные принимали ривароксабан) и 5 (дабигатран) зарегистрированы не были. Антикоагулянтная терапия варфарином в страте 3 осложнилась развитием больших кровотечений у каждого пятого пациента. Таким образом, относительный риск развития больших кровотечений в страте 1 по сравнению с третьей стратой составил 0,14; 95%ДИ 0,008 - 2,55;

$p=0,19$ , а в страте 5 по сравнению с третьей стратой 0,13; 95%ДИ 0,071 - 2,27;  $p=0,16$ .

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

Таблица 5.4.

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

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

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

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

Таблица 5.5.

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

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

### Характеристика геморрагических осложнений

Все эпизоды больших кровотечений были зафиксированы в страте 3 (пациенты высокого риска, получавшие стандартную терапию).

У двух пациентов зафиксировано снижение уровня гемоглобина на 32 г/л и 24 г/л соответственно, что позволило, согласно принятой классификации, расценить данные состояния как эпизоды больших кровотечений. Геморрагические осложнения развились при суточной дозе варфарина 5 мг и 6,25 мг соответственно на восьмой неделе терапии. МНО на момент развития геморрагических осложнений составило 3,65 и 4,03 соответственно. Проведенный комплекс лечебно-диагностических мероприятий выявил у данных пациентов наличие эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Назначена антихеликобактерная терапия, варфарин отменен.

В одном случае на фоне приема варфарина было отмечено развитие внутрисуставного кровоизлияния травматического генеза. В данном случае варфарин был назначен в дозе 6,25 мг. При обследовании результаты лабораторных показателей находились в пределах референсных значений. МНО 2,6. Решено продолжить фармакотерапию АВК (доза варфарина скорректирована до 2,5 мг), поскольку клинически и лабораторно проявления тромбоза сохранялись (отек, болевой синдром, Д-димер 650 нг/л).

Помимо эпизодов больших кровотечений в страте 3 также были зарегистрированы 3 случая (20%) клинически значимых небольших кровотечений: носовое и десневое кровотечения. Все возникшие эпизоды геморрагических осложнений не сопровождались изменениями лабораторных показателей системы гемостаза, купировались самостоятельно.

В страте 4 эпизоды клинически значимых небольших кровотечений развились у 3 пациентов (20%): десневое кровотечение, макроскопическая гематурия и подкожная гематома. Параметры лабораторных показателей находились в пределах референсных значений.

Среди пациентов, принимавших ривароксабан, у двух пациентов (13%) были зафиксированы клинически значимые небольшие кровотечения. В одном случае - однократный эпизод ректального кровотечения, который сопровождался снижением гемоглобина на 15 г/л. Ривароксабан отменен на время проведения эндоскопического исследования кишечника. Источник кровотечения выявлен не был, поэтому прием препарата был продолжен в прежнем режиме. Во втором случае у пациента развился эпизод носового кровотечения, которое самостоятельно прекратилось через 5 минут.

Среди пациентов, принимавших дабигатран были зафиксированы клинически значимые небольшие кровотечения у двух пациентов (13%), которые однократно проявлялись макроскопической гематурией. Отмены препарата не потребовалось.

### **Приверженность лечению**

По данным валидизированного теста Мориски-Грина через 24 недели терапии приверженными лечению (4 балла по тесту) были 74% (68/92) пациента, недостаточно приверженными (3 балла) - 17,4% (16/92), не привержены лечению (2 и < балла) - 8,6% (8/92) больных ТГВ, принимающие пероральные антикоагулянты.

Таблица 5.6.

Результаты ответов пациентов на вопросы теста Мориски-Грина (n=92)

| Вопрос                                                                                   | Да    | Нет   |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|
| Забывали ли Вы когда-нибудь принять препарат?                                            | 13%   | 87%   |
| Пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?                         | 3,2%  | 96,8% |
| Если Вы чувствуете себя плохо после приема препарата, пропускаете ли Вы следующий прием? | 5,4%  | 94,6% |
| Относитесь ли Вы невнимательно к часам приема лекарств?                                  | 16,3% | 83,7% |

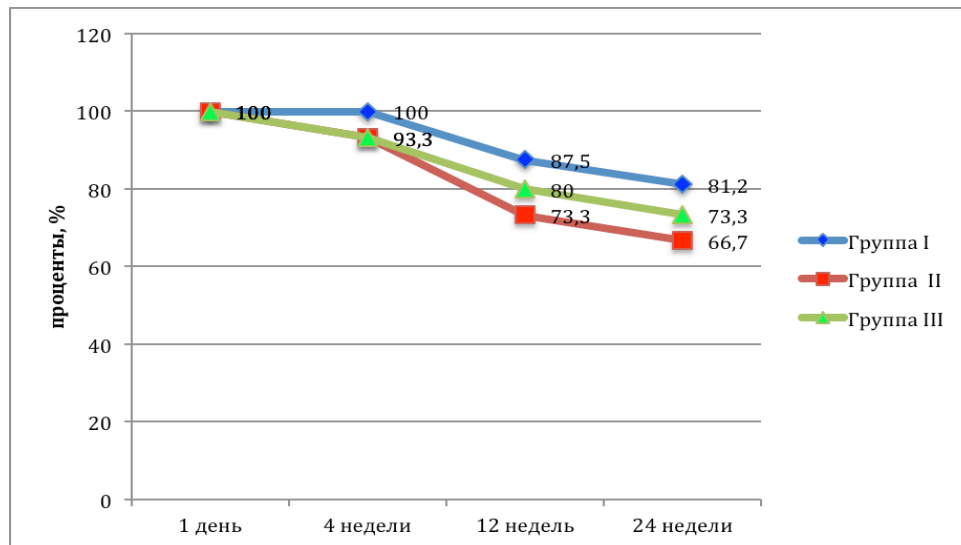
Наиболее часто пациенты отмечали, что относились невнимательно к часам приема лекарственных средств или забывали когда-либо принять препарат.

В течение первых четырех недель терапии была максимальная приверженность к антикоагулянтной терапии во всех группах (от 93,3% - в Группе II и III до 100% - в Группе I). Высокий процент приверженности в течение первого месяца, вероятно обусловлен острым периодом заболевания, пребыванием в стационаре первые 10-16 дней (максимальный контроль со стороны медицинского персонала).

Через 24 недели антикоагулянтной терапии при анализе по группам сравнения было показано, что в Группе I (ривароксабан) привержены к лечению 81,2% (26/32) больных (4 балла), недостаточно привержены - 18,75% (6/32) пациентов (3 балла). Причиной недостаточной приверженности в этой группе являлось невнимательное отношение к часам приема лекарственного средства.

В Группе II (варфарин) привержены к лечению (4 балла) 66,7% (20/30) больных, недостаточно привержены (3 балла) 16,7% (5/30), не привержены к лечению 16,7% (5/30) пациентов. Наиболее часто пациенты отмечали, что забывали принимать препараты, относились невнимательно к часам их приема или считали, что можно пропустить прием препарата при хорошем самочувствии.

В Группе III (дабигатран) привержены к лечению (4 балла) 77,3% (22/30) больных, недостаточно привержены (3 балла) 16,7% (5/30), не привержены к лечению 10% (3/30) пациентов. Основной причиной недостаточной приверженности в этой группе стал пропуск приема очередной дозы лекарственного средства.



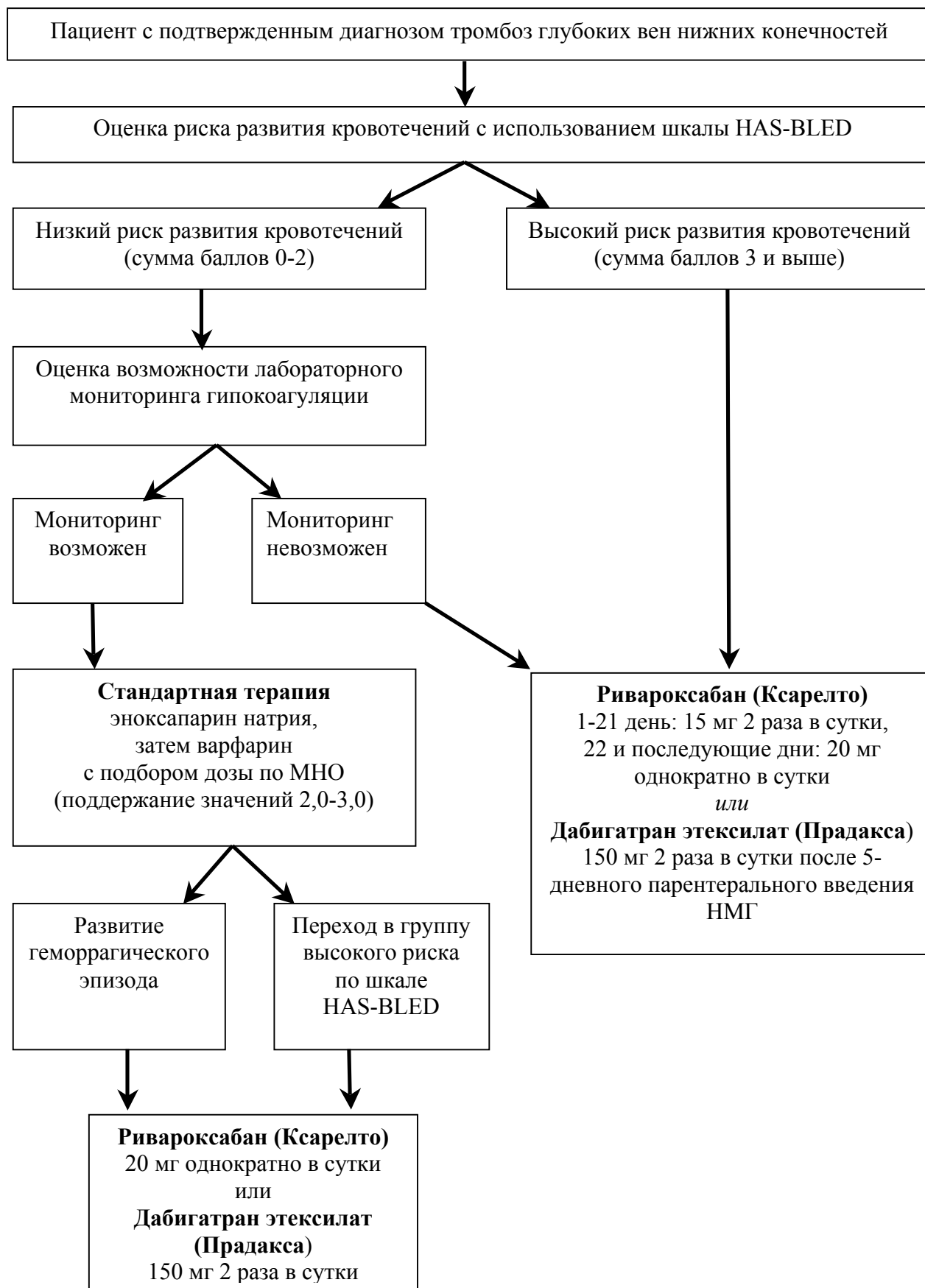
*Рис. 5.8. Приверженность лечению*

К 24 неделе терапии достоверного различия между I (ривароксабан) и II группой (варфарин) в частоте недостаточной приверженности по различным причинам не наблюдалось (ОШ 0,462; 95% ДИ 0,144-1,484),  $p=0,2$ .

При сравнении III (дабигатрана) и II группы (варфарин) также нет достоверного различия в частоте прекращения и/или пропуска очередной дозы лекарственного препарата (ОШ 0,727; 95%ДИ 0,240-2,206),  $p=0,57$ .

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

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



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

## **ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В ТЕРАПИИ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН**

Клиническая эффективность и безопасность ривароксабана и дабигатрана для лечения острого ТГВ была изучена в крупных международных многоцентровых РКИ EINSTEIN DVT и RE-COVER.

### *Анализ эффективности*

Целью исследования EINSTEIN-DVT (n=3449) было оценить эффективность и безопасность ривароксабана в лечении пациентов с ТГВ. Главной гипотезой исследования являлась равная эффективность ривароксабана и стандартной терапии (эноксапарин натрия / варфарин).

В качестве первичной конечной точки эффективности принят показатель рецидива венозной тромбоэмболии (комбинация ТГВ, фатальной и нефатальной ТЭЛА). В качестве вторичной конечной точки эффективности были приняты: общая смертность, сосудистые события (острый коронарный синдром, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака или системная эмболия), а также общая клиническая выгода, состоящая из первичной конечной точки эффективности в сочетании с большим кровотечением.

В качестве первичной / вторичной конечной точки безопасности были приняты – комбинация из массивных и клинически значимых небольших кровотечений.

В ходе исследования у пациентов с острым ТГВ ривароксабан, принимаемый перорально при оценке первичной конечной точки эффективности (суммарная частота симптомных повторных ТГВ, фатальной и нефатальной

ТЭЛА) был не менее эффективен, чем стандартная терапия (2,1% vs 3,0%, соответственно; ОР=0,68; 95%ДИ 0,44 - 1,04;  $p<0,001$ ).

Ривароксабан продемонстрировал сопоставимые результаты по первичной конечной точке безопасности, определенной как суммарная частота больших и клинически значимых небольших кровотечений (8,1% в обеих группах,  $p=0,77$ ). По показателю «чистой клинической выгоды» (суммы всех неблагоприятных с медицинской точки событий) ривароксабан значительно превосходил традиционную терапию (2,9 vs 4,2% соответственно; ОР=0,67; 95%ДИ 0,47 - 0,95;  $p=0,33$ ).

По другим дополнительным конечным точкам: общая смертность (2,2 vs 2,9% соответственно; ОР=0,67; 95%ДИ 0,44 - 1,02), частота кардиоваскулярных событий (0,7 против 0,8% соответственно; ОР=0,85; 95%ДИ 0,39 - 1,85) группы статистически не различались (таблица 6.1).

Таблица 6.1.

## Результаты исследования EINSTEIN-DVT

| Клинический исход                                                       | ривароксабан,<br>по (%) | эноксапарин<br>/ варфарин,<br>по (%) | ОР<br>(95%ДИ)          | p      |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|------------------------|--------|
| <b>Эффективность</b>                                                    |                         |                                      |                        |        |
| Рецидив ВТЭО                                                            | 36 (2,1)                | 51 (3,0)                             | ОР=0,68<br>(0,44-1,04) | <0,001 |
| <b>Безопасность</b>                                                     |                         |                                      |                        |        |
| Первый эпизод большого или клинически значимого небольшого кровотечения | 139 (8,1)               | 138 (8,1)                            | ОР=0,97<br>(0,76-1,22) | 0,77   |
| Большое кровотечение, из них                                            | 14 (0,8)                | 20 (1,2)                             | ОР=0,65<br>(0,33-1,30) | 0,21   |
| с летальным исходом                                                     | 1 (<0,1)                | 5 (0,3)                              |                        |        |
| определенной локализации                                                | 3 (0,2)                 | 3 (0,2)                              |                        |        |
| со снижением Нб $\geq 20$ г/л,                                          | 10 (0,6)                | 12 (0,7)                             |                        |        |
| клинически значимое небольшое кровотечение                              | 126 (7,3)               | 119 (7,0)                            |                        |        |

Клиническая эффективность и безопасность дабигатрана для лечения ВТЭО была изучена в крупном международном многоцентровом РКИ RE - COVER (n=2564). Первичная конечная точка эффективности включала в себя случаи симптоматических, объективно подтвержденных рецидивов венозных тромбозов и связанных с ними смертей в течение 6 месяцев лечения, которая в 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 на 0,3%, чем в группе варфарина (1,6% vs 1,9%). Относительный риск = 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,  $p=0,002$ ).

В РКИ RE-COVER II (n=2568) конечные точки эффективности и безопасности были идентичными исследованию RE-COVER. В группе дабигатрана у 30 пациентов был рецидив венозных тромбозов (2,4%) и у 28 в группе варфарина (2,2%) (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 (1,2% vs 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).

Результаты исследований RE-COVER и RE-COVER II подтвердили, что дабигатран не уступает по эффективности варфарину в лечении ВТЭО и характеризуется низким риском развития кровотечений (таблица 6.2).

Таблица 6.2.

## Результаты РКИ RE-COVER

| Исследование                  | RE-COVER <sup>1</sup>          | RE-COVER II <sup>2</sup>       |
|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Число пациентов               | 2564                           | 2568                           |
| Длительность наблюдения, мес. | 6                              | 6                              |
| Контроль                      | эноксапарин / варфарин         | эноксапарин / варфарин         |
| ОР ВТЭ (95%ДИ) *              | ОР=1,10<br>(95%ДИ 0,65 - 1,84) | ОР=1,08<br>(95%ДИ 0,64 - 1,80) |
| p (ВТЭ)                       | p<0,001                        | p<0,0001                       |
| ОР кровотечения (95%ДИ) *     | ОР=0,82<br>(95%ДИ 0,45 - 1,48) | ОР=0,69<br>(95%ДИ 0,36 - 1,32) |
| p (кровотечения)              | p=0,38                         |                                |

3. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. The New England Journal of Medicine. 2009;361(24):2342–52.

4. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. Circulation. 2014;129(7):764–72.

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

*Анализ затрат*

При проведении фармакоэкономического анализа учитывались только прямые затраты системы здравоохранения:

## 3. Стоимость лекарственной терапии ТГВ:

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

Стоимость лекарственной терапии была рассчитана исходя из стоимости лекарственных средств, зарегистрированных в Государственном реестре предельных отпускных цен (<http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.) на момент проведения фармакоэкономического анализа (28 октября 2016 года).

4. Рассчитаны затраты на лекарственные средства стационарного лечения ТГВ;

Стоимость одного дня стандартной терапии (эноксапарин / варфарин) составляет 743,08 рублей, при этом основная доля приходится на парентеральные антикоагулянты. Стоимость одного дня терапии ривароксабаном не превышает 200,00 рублей в сутки (таблица 6.3).

В условиях реальной клинической практики прямые медицинские затраты (на лекарственные препараты) при назначении ривароксабана в условиях стационара для лечения ТГВ составляют 2994,58 рублей (16 дней- в соответствии со стандартом РФ №835н), в то время как затраты при назначении стандартной терапии - 5975,68 рублей, что в два раза превышает расходы системы здравоохранения по сравнению с терапией ривароксабаном.

Таблица 6.3.

Затраты на лечение ТГВ ривароксабаном в условиях стационара

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

Затраты на лекарственную терапию в случае назначения дабигатрана в стационаре составляют 4911,5 рублей (эноксапарин натрия в течение 5 дней, далее дабигатран). Затраты на традиционную терапию составили 6695,5 рублей (Ме назначения эноксапарина 9 дней) (таблица 6.4).

Таблица 6.4.

## Затраты на лечение ТГВ дабигатраном в условиях стационара

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

Таким образом, прямые медицинские затраты при назначении ривароксабана или дабигатрана в условиях стационара требуют меньших расходов (рисунок 6.1; 6.2), чем стандартная терапия (эноксапарин / варфарин). Рассчитанная экономия на одного больного составляет от 1784,4 рублей (в случае назначения дабигатрана) до 2981,1 рублей (в случае назначения ривароксабана).

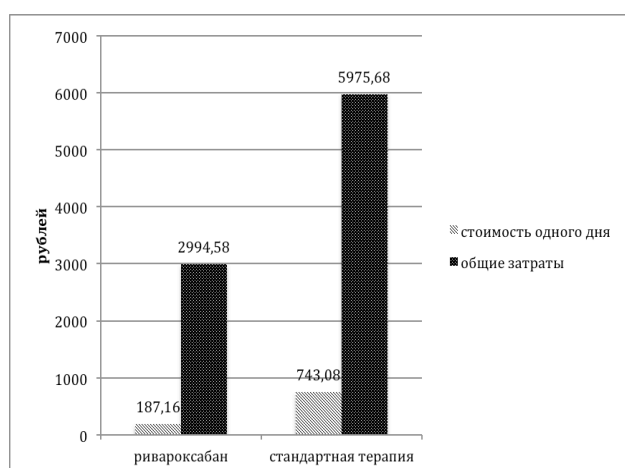


Рис. 6.1. Прямые затраты на терапию (ривароксабан vs эноксапарин / варфарин)

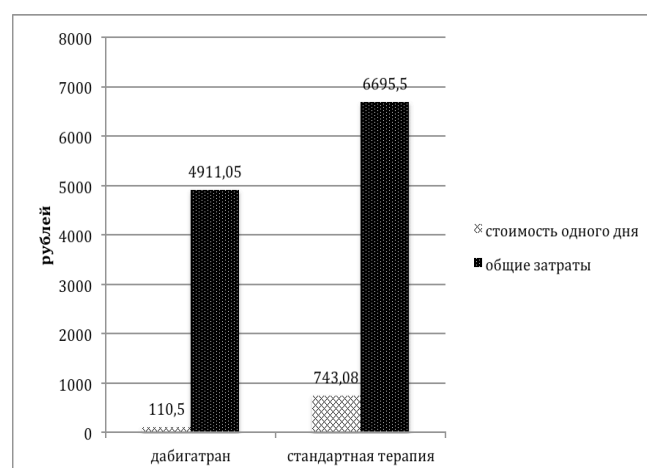


Рис. 6.2. Прямые затраты на терапию (дабигатран vs эноксапарин / варфарин)

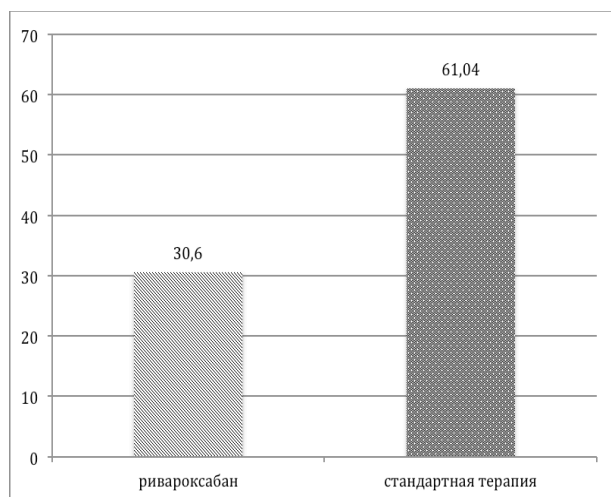
В исследовании EINSTEIN DVT процент пациентов, получивших эффективную терапию ТГВ в группе ривароксабана составил 97,9%, а в группе стандартной терапии 97%.

В ходе исследования RE-COVER у пациентов с ТГВ дабигатран, принимаемый перорально при оценке первичной конечной точки эффективности (суммарная частота симптомных повторных ТГВ, фатальной и нефатальной ТЭЛА) был не менее эффективен, чем стандартная терапия (эноксапарин / варфарин). Эффективную терапию получили 97,8% пациентов, принимающих дабигатран и 97,9%-варфарин.

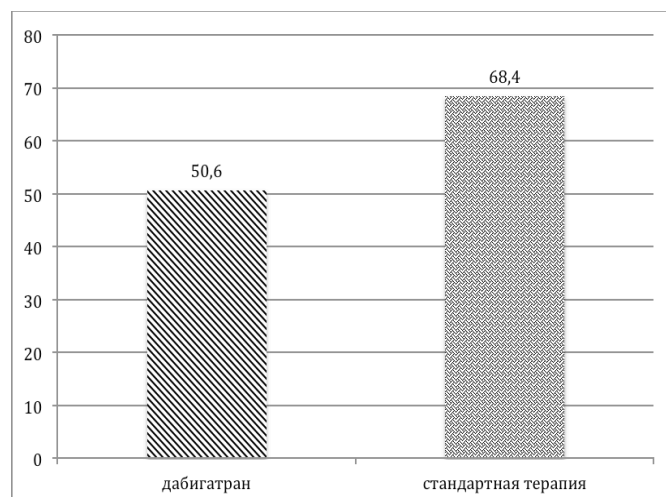
Анализ «затраты – эффективность» позволяет соотнести расходы и клиническую эффективность медицинских вмешательств. Данный метод представляет собой важнейшее качественное изменение в управлении системой здравоохранения - переход от цены лечения к цене его результата. Чем меньше величина показателя «затраты/эффективность»,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

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

При выполнении анализа «затраты/эффективность», терапия пероральными антикоагулянтами ривароксабаном и дабигатраном является наиболее экономически эффективной по сравнению со стандартной терапией, поскольку характеризуется меньшими затратами и большей эффективностью (рисунок 6.3).



*Рис. 6.3. Коэффициент «затраты/эффективность» (ривароксабан vs эноксапарин / варфарин)*



*Рис. 6.4. Коэффициент «затраты/эффективность» (дабигатран vs эноксапарин / варфарин)*

Таким образом, при выполнении анализа «затраты-эффективность» коэффициент «затраты/эффективность» значительно меньше при назначении ривароксабана (30,6 vs 61,04), чем при назначении стандартной терапии (эноксапарин / варфарин). Достижение эффекта от лечения ривароксабаном требует в два раза меньших затрат, то есть является альтернативной для фармакотерапии ТГВ в условиях здравоохранения.

В случае назначения дабигатрана также показаны меньшие затраты (50,6 vs 68,4) на единицу эффективности по сравнению с терапией эноксапарином и варфарином.

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

Анализ «влияния на бюджет» (budget impact analysis – BIA) предоставляет информацию организаторам здравоохранения о необходимом для внедрения лекарственных средств объеме финансирования. Этот метод является важным дополнением к анализу «затраты-эффективность» (CEA) и позволяет провести более полную экономическую оценку новой технологии.

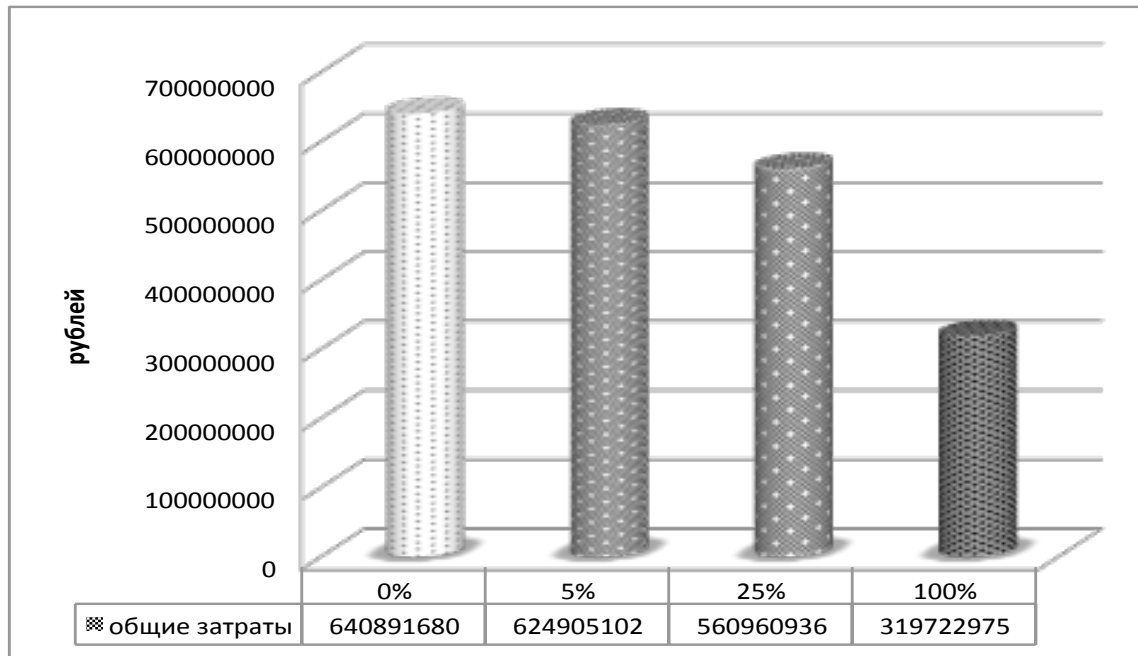
Результат данного анализа выражается в виде денежной суммы, которую можно либо сэкономить, либо наоборот дополнительно потратить на использование оцениваемой медицинской технологии.

#### *Анализ «влияния на бюджет» для ривароксабана*

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

Расчеты выполнены на 107 250 случаев (75% от 143 000 случаев). В том случае, если всем пациентам назначается стандартная терапия (эноксапарин /варфарин), затраты для системы здравоохранения составят 640 891 680 рублей (рисунок 6.5).

Если наращивать долю назначений ривароксабана, то можно добиться экономии бюджета от 2,5% в случае 5% частоты назначения ривароксабана до 12,5% в том случае, если пациентам ривароксабан назначается с 25% частотой.

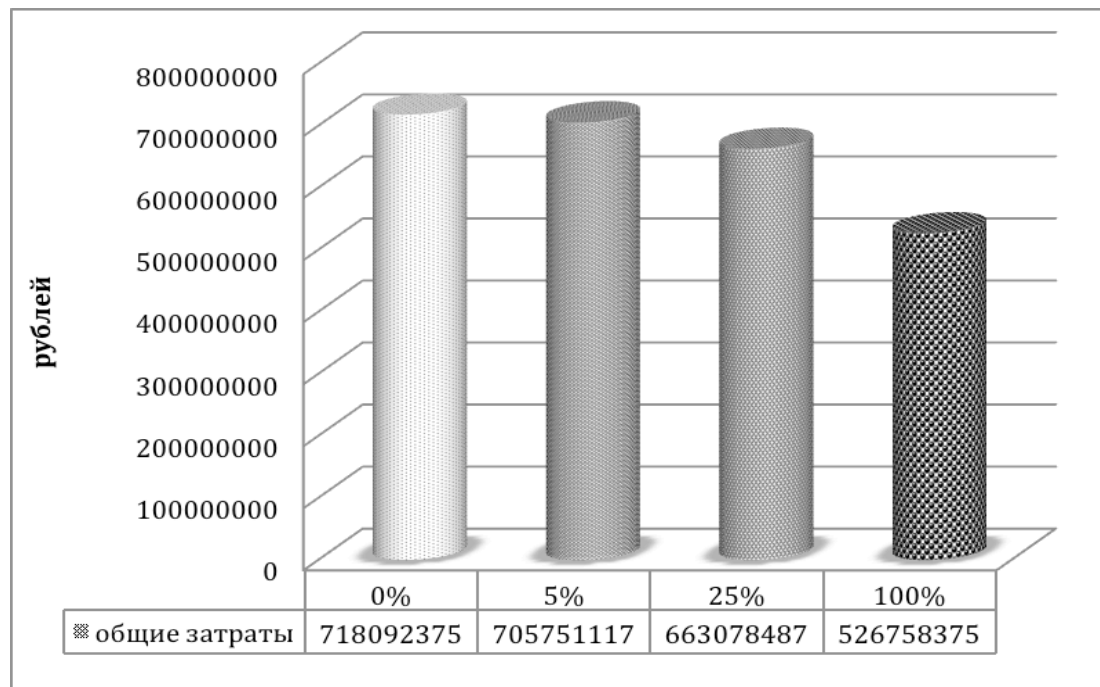


*Рис. 6.5. Анализ «влияние на бюджет» для ривароксабана*

Таким образом, наращивая долю назначений ривароксабана до 100%, можно добиться экономии бюджета до 50,1%.

### *Анализ «влияния на бюджет» для дабигатрана*

Величина экономии при увеличении доли назначения дабигатрана по сравнению с эноксапарином рассчитана на 107 250 случаев (75% от 143 000 случаев). В том случае, если всем пациентам назначается стандартная терапия (эноксапарин / варфарин), затраты для системы здравоохранения составят 716 419 275 рублей (рисунок 6.6).



*Рис. 6.6. Анализ «влияние на бюджет» для дабигатрана*

При наращивании доли назначений дабигатрана, можно добиться экономии бюджета от 1,5% в случае 5% частоты назначения дабигатрана до 7,5% в том случае, если пациентам дабигатран назначается с 25% частотой.

Наращивая долю назначений дабигатрана до 100%, экономия для системы здравоохранения достигнет экономии бюджета до 26,7%.

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

- снижение стоимости эноксапарина минимум на 30% (в случае сравнения с дабигатраном) и более, чем на 46% (в случае сравнения с ривароксабаном);

- увеличение стоимости ривароксабана более, чем на 101% или увеличение стоимости дабигатрана более, чем на 50%

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

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

## ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Заболевания сердечно-сосудистой системы занимают первое место среди причин смертности и ранней инвалидизации населения РФ. Так, в 2015 году болезни системы кровообращения были впервые диагностированы более, чем у 4 млн. граждан РФ (Федеральный ресурс государственной статистики [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://www.gks.ru/> (дата обращения: 01.11.16).

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) – собирательное понятие, включающее ТГВ и ТЭЛА, является опасным, часто внезапным и бессимптомным заболеванием.

Эксперты – аналитики GlobalData прогнозируют увеличение диагностированных случаев ВТЭО в США, Франции, Германии, Италии, Испании, Великобритании, Японии и в Китае от 1,116,358 случаев в 2015 году до 1,354,846 в 2025 году, прирост при этом составит 2,14% (GlobalData, [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://www.pharmaetrack.com/> (дата обращения: 01.11.16). Помимо этого, эксперты прогнозируют рост числа больных с высоким риском развития ВТЭ от 44,611,144 в 2015 году до 54,143,874 в 2025 г.

Эпидемиологических исследований данной проблемы на территории РФ не проводилось. Экстраполяция имеющихся данных на население РФ свидетельствует о том, что заболеваемость ВТЭ в нашей стране также имеет тенденцию к росту, составляя около 100 000 пациентов в год.

Количество научных публикаций по вопросам диагностики и лечения венозных тромбозов за последние пять лет неуклонно растет. Это связано с появлением на рынке НОАК.

Основой лечения ВТЭО является антикоагулянтная терапия, которая должна быть назначена при отсутствии противопоказаний еще до инструментальной верификации диагноза (Российские клинические

рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, 2015; АССР (CHEST), 2012; ESC, 2014).

Несмотря на то, что антикоагулянтная терапия является основой лечения больных ТГВ, цель которого предотвращение повторных тромбозов, тромбоэмболий, смертельных исходов, а также осложнений – ПТФС и ХТЭЛГ, частота применения оптимальных режимов антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике по-прежнему остается низкой (Cochan A., 2012; Mahé I, 2015).

Результаты проводимых фармакоэпидемиологических исследований имеют важнейшее значение для системы здравоохранения (Флетчер Р., 1998; 347 с. Петров В.И., Недогода С.В., Сабанов А.В., 2005; Петров В.И., 2006; Strom B.L., et al., 2013).

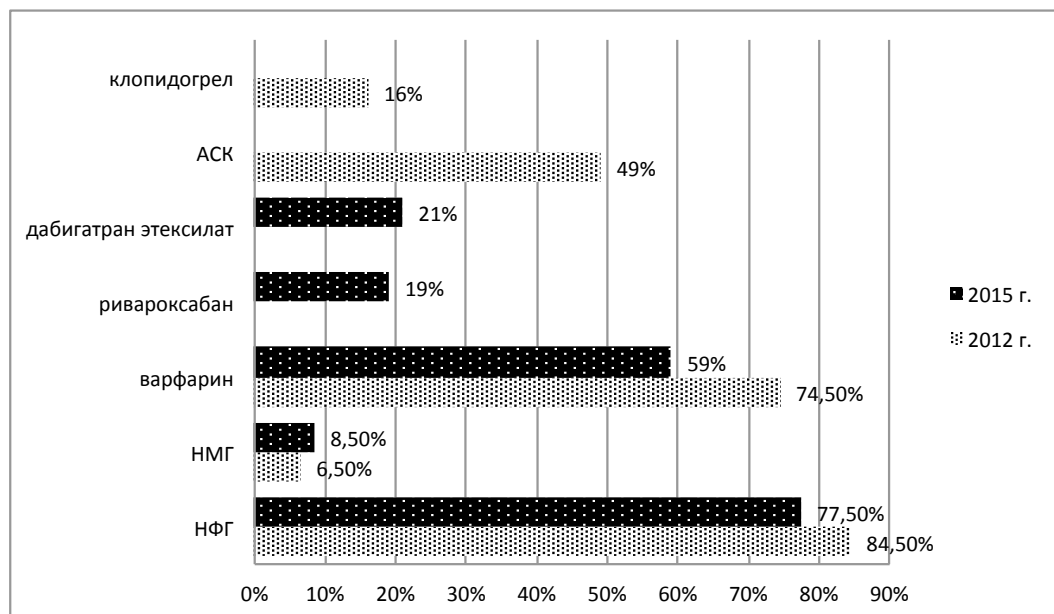
Основными задачами фармакоэпидемиологических исследований являются:

- мониторинг применения ЛС в регионах РФ;
- выявление потребности регионов;
- планирование закупок с соответствующим выделением финансовых средств;
- планирование образовательных программ для врачей;
- проведение мероприятий, направленных на снижение побочных эффектов лекарственной терапии.

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

По результатам ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования были оценены стереотипы фармакотерапии ТГВ, проанализированы структура назначения и потребления лекарственных средств при ТГВ, дана системная оценка эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии в лечении ТГВ на региональном уровне.

При проведении частотного анализа установлено, что как до, так и после регистрации НОАК на территории РФ по показанию ТГВ, среди назначаемых антикоагулянтов прямого действия в подавляющем большинстве случаев применялся НФГ (рисунок 7.1), который является неотъемлемой частью терапии, так как его быстрое начало действия, возможность внутривенного или подкожного введения позволяют в короткие сроки достичь необходимой концентрации для обеспечения эффективной гипокоагуляции.



*Рис. 7.1. Частота назначений лекарственных средств, влияющих на гемостаз при ТГВ (%) 2012/2015гг.*

Несмотря на то, что в 2004 году результаты крупного мета-анализа (14 рандомизированных исследований ТГВ и 12 рандомизированных исследований ТЭЛА) подтвердили наличие определенных преимуществ НМГ перед НФГ по влиянию на смертность, количество рецидивов ВТЭО и кровотечений (Quinlan DJ, et al., 2004), частота назначения НМГ остается крайне низкой - 6,5% (2012 г.) и 8,5% (2015г.) . Опубликованные результаты аналитического исследования Raquel

Morillo в 2016 году о тенденциях в лечении ВТЭО в Европейских странах противоречат полученным в нашем фармакоэпидемиологическом исследовании данным по частоте назначения НМГ. Уменьшение частоты назначения НМГ при ТГВ с 98% до 90% ( $P < 0,01$ ) обусловлено в первую очередь увеличением частоты назначения НОАК (с 0,5% в 2010 году до 13,4% в 2014 году,  $p < 0,001$ ).

В результате расширения показаний для НОАК в качестве профилактики и лечения ТГВ и ТЭЛА в августе 2013 года для Ксарелто (МНН - ривароксабан), а с февраля 2014 года – для Прадаксы (МНН - дабигатрана этексилат), стало возможным назначение данных ЛС в качестве альтернативы стандартной терапии ВТЭО.

Все перечисленные препараты обладают прямой инактивацией факторов свертывания, выпускаются в таблетированной форме (или в капсулах), назначаются в фиксированной стандартной дозе и, что имеет весьма важное значение, не требуют рутинного лабораторного мониторинга.

Анализ ИРК показал, что отмечается положительная тенденция в назначении НОАК (ривароксабан и дабигатран). Если в 2012 в структуре назначений данных ЛС вообще не было, то в 2015 году частота назначения ривароксабана увеличилась до 19% (38/200), а дабигатрана до 21% (42/200).

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

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

Среди АВК препаратом выбора остается варфарин. Частота назначения последнего в 2012 году составила 75,5 % (151/200) случаев.

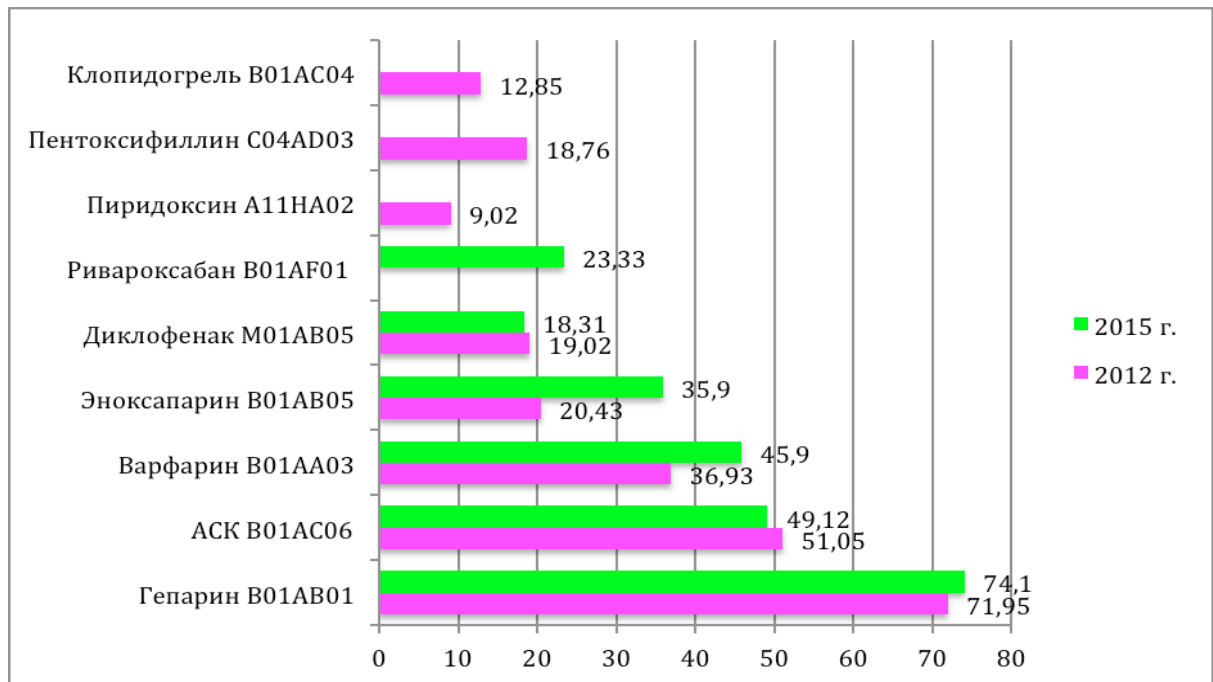
Практика назначения варфарина сопряжена со значительными клиническими трудностями, связанными с высокой вариабельностью фармакокинетики и

фармакодинамики, а также необходимостью лабораторного мониторинга с целью избежать ретромбоза и чрезмерной гипокоагуляции. Однако, несмотря на появление НОАК, частота назначения варфарина остается достаточно высокой и составляет 59% (59/200) в 2015 году.

Длительное применение варфарина существенно снижает риск рецидива ТГВ и ВТЭО (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмболических осложнений, 2015; АССР (CHEST), 2012; ESC, 2014). По результатам данного исследования четверть пациентов с ТГВ, не получавших терапию пероральными антикоагулянтами, находилась в группе повышенного риска развития ретромбоза и поздних осложнений в виде посттромботической болезни (Van Dongen C.J. et al., 2005).

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

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



*Рис. 7.2. Объем потребления DDD/ 100 к-дней (в сегменте DU-90%) лекарственных препаратов для лечения ТГВ (2012/2015 гг.)*

Отмечается тенденция в изменении структуры и количества закупаемых антикоагулянтов прямого действия. В 2015г. в структуре потребления появились НОАК – ривароксабан и дабигатран. Объем потребления ривароксабана составил 23,3 DDD/100 к-дней, что соответствует частоте назначения (19%), то есть можно сделать вывод о назначении адекватной дозы данного препарата. Несмотря на то, что частота назначения дабигатрана достаточно высока 21%, потребление данного препарата 9,01 DDD/100 к-дней. Вероятно, это связано с тем, что дабигатран назначается не с первого дня лечения, а как минимум через 5 дней терапии парентеральными антикоагулянтами согласно инструкции по медицинскому применению.

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

На основании полученных данных, сегмент DU90% объема потребления лекарственных средств соответствует списку ЖНВЛП на момент проведения

фармакоэпидемиологического исследования как в 2012, так и в 2015 гг. и представлен в основном патогенетическими лекарственными средствами.

Среди недостатков фармакотерапии следует признать низкий процент назначения АВК, в частности варфарина и назначение среднесуточных доз меньше 1 DDD.

Таким образом, за анализируемый период времени отмечается положительная тенденция в структуре потребления антикоагулянтных лекарственных средств. После регистрации НОАК на территории Российской Федерации (2013-2015 гг.), данные препараты активно назначаются в условиях стационара согласно инструкции по применению.

Эффективность терапии НФГ зависит от дозы и способа введения (АССР, 2012). При подкожном введении НФГ оказывает свое терапевтическое действие в дозе 20 000 – 30 000 МЕ в сутки и больше (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений, 2015; АССР (CHEST), 2012; Kearon C. et al., 2006; Prandoni P. et al., 2004).

При выполнении фармакоэпидемиологического исследования отчетливо прослеживается положительная тенденция (в 2015 г.) к назначению адекватных лечебных доз у 62% пациентов против 32% в 2012 г. Согласно данным Smith S. et al., 2010, при назначении низкой дозы НФГ, риск рецидива тромбоза значительно выше, в сравнении с пациентами, которым назначаются рекомендованные лечебные дозы НФГ (Smith S. et al., 2010).

Поскольку НФГ может вызывать геморрагические осложнения, при его применении для обеспечения безопасности и эффективности необходим тщательный лабораторный мониторинг. Несмотря на то, что определение анти-Ха активности более точно характеризует концентрацию гепарина в крови, в реальной клинической практике определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) является наиболее предпочтительным (Guervil DJ., 2011; Garcia DA, et al., (CHEST) 2012; Kearon C, et al., (CHEST) 2012; Whitlock RP, et al., 2012; АССР 2012).

Достижение целевых значений АЧТВ в первые 24 часа от поступления позволяет уменьшить госпитальную смертность и смертность в течение 30 дней (Smith S. et al., 2010).

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

Одновременно с введением лечебных доз парентеральных антикоагулянтов (НФГ или НМГ) должны быть назначены АВК, препаратом выбора среди которых является варфарин. Длительность совместного приема прямых и непрямых антикоагулянтов составляет не менее 5 дней. (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, 2015).

Длительное применение варфарина существенно снижает риск рецидива ТГВ и ВТЭО (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, 2015; АССР (CHEST), 2012; ESC, 2014).

На сегодняшний день известен ряд генетических мутаций (CYP2C9, VKORC1), которые изменяют (повышают или снижают) чувствительность пациента к варфарину, что затрудняет титрование и поддержание терапевтической дозы. Отечественными исследователями было установлено, что носительство аллелей CYP2C9\*2 и CYP2C\*3 сопряжено со снижением скорости элиминации варфарина, при этом необходимо назначение более низкой поддерживающей дозы, так как частота геморрагических осложнений на фоне терапии в этой популяции была достоверно выше, чем у пациентов, у которых эти аллели отсутствовали (Сычев Д.А. и др., 2010).

Результаты проведенного Sanderson S et al. (2005г.) мета-анализа 9 крупных исследований (2775 пациентов) демонстрировали снижение риска кровотечений у

больных, которым подбирали дозу варфарина на основе фармакогенетического тестирования по CYP2C9, по сравнению с больными, которым доза варфарина подбиралась традиционно (Sanderson S., Emery J., Higgins J., 2005). Однако в более поздних работах было показано, что фармакогенетический подход к дозированию варфарина не имеет преимуществ перед стандартной схемой его назначения (Stergiopoulos K. et al., 2014).

В нашем исследовании, при анализе медицинской документации, все назначения варфарина проводились без фармакогенетического исследования.

Стартовая доза варфарина назначалась согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Варфарин Никомед. Необходимо отметить, что в 2015 г. в 90% (106/118) случаев стартовая доза варфарина составила 5 мг однократно в сутки против 64% случаев (97/200) в 2012 г., с последующей коррекцией в зависимости от показателей МНО. Для повышения эффективности терапии варфарином необходим тщательный лабораторный мониторинг МНО (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений, 2015).

В связи со сложностями при подборе дозы варфарина у большого количества пациентов уровень МНО нестабилен, с частыми изменениями как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения. Было установлено, что недостаточный контроль за антикоагулянтной терапией приводит к увеличению риска ОНМК – чем меньше времени у пациента МНО находится в пределах целевых значений (2,0–3,0), тем больше вероятность развития у него инсульта (Morgan C.L. et al., 2009).

Особое значение имеет повышение риска кровотечений на фоне приема АВК. Даже при правильном подборе дозы и поддержании МНО в рамках целевых значений геморрагические осложнения при терапии АВК наблюдаются приблизительно в 2 раза чаще, чем в группе плацебо (Hart R.G. et al., 2007).

Несмотря на то, что лабораторный мониторинг МНО проводился в 100% случаях (в 2015 г.), нахождение МНО в терапевтическом диапазоне (2,0 – 3,0) наблюдалось лишь у 40,7% пациентов, получавших варфарин (48/118). В то

время, как 56,8% пациентов (67/118), принимавших варфарин, не достигли целевой гипокоагуляции ( $MHO < 2,0$ ).

Анализ ИБ показал, что проводившаяся коррекция дозы варфарина в зависимости от результатов МНО составила всего лишь 21% случаев, чего явно было недостаточно. При нахождении МНО вне целевых значений, необходимо корректировать дозу варфарина согласно алгоритма дозирования (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений, 2015).

Адекватный лабораторный мониторинг с достижением целевых значений, по-прежнему остается одной из актуальных проблем назначения АВК - варфарина.

Необходимость контроля безопасности антикоагулянтной терапии, в частности пероральным антикоагулянтом - варфарином, не вызывает сомнений. Прием варфарина сопряжен с повышенным риском геморрагических осложнений вследствие узкого «терапевтического окна», непредсказуемой фармакокинетики и фармакодинамики, взаимодействия с лекарственными препаратами и продуктами питания, индивидуальной чувствительности, которые определяют большой разброс в поддерживающих дозах препарата, обеспечивающих адекватный уровень гипокоагуляции (даже при нахождении МНО в пределах терапевтического диапазона) (Сычѳв Д.А., 2010; Mahan С., 2012; Scaglione F., 2013; Ansell J. et al., 2004).

Ежегодно большие кровотечения на фоне приема антагонистов витамина К составляют от 0,2% до 5,2%, среди которых фатальные кровотечения составляют 0,07-0,7%. Малые кровотечения в клинической практике встречаются гораздо чаще: около 15%, принимающих варфарин, испытывали хотя бы один эпизод небольшого кровотечения в год (Krauth D. et al., 1987; Levine M. et al., 2001).

Однако, в нашем исследовании в первичной медицинской документации не было зарегистрировано ни одного случая развития кровотечений, что можно объяснить нежеланием врачей фиксировать информацию об осложнениях лекарственной терапии в истории болезни.

В тоже время была выявлена группа пациентов с повышенным риском развития кровотечений, которую составили 7% пациентов со значением МНО перед выпиской из стационара выше 3,0 в 2012г. и 2,5% пациентов в 2015г.

По данным многочисленных исследований, увеличение МНО выше 3,0 не дает дополнительных преимуществ в эффективности лечения, при этом в 2,5 раза возрастает риск развития внутричерепного кровоизлияния, а в диапазоне МНО от 4,0 до 6,0 этот риск увеличивается в 16 раз (Palareti G., Leali N., Coccheri S., 1997; Gorter J.W., 1999).

Регистрация НОАК определило возможность дальнейшего усовершенствования антитромботической терапии. В течении последних пяти лет резко возрос интерес к антикоагулянтной терапии. Постоянно проводятся симпозиумы, семинары, конференции, съезды, посвященные проблеме применения НОАК при различной патологии. Повышенный интерес к проблеме применения НОАК врачей всех без исключения специальностей, образовательные проекты способствовали увеличению качественного и количественного уровня применения данной группы лекарственных средств в 2015 г.

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

В целом, система лекарственного обеспечения, реализуемая на данный момент в РФ, включает 4 основных этапа, к которым относятся регистрация ЛП и получение соответствующего разрешения на производство, производство или импорт препаратов, их распространение и потребление.

В 2015 г. объем мирового фармацевтического рынка прогнозируется на уровне 1,07 трлн долл. К 2020 г. среднегодовой темп роста (CAGR - Compound Annual Growth Rate) составит 4–7%. Согласно прогнозу IMS Health, к 2020 г. объем мирового фармацевтического рынка достигнет 1,4 трлн долл. (IMS Health, [Электронный ресурс] // Режим доступа: [http://www.imshealth.com/ru\\_RU](http://www.imshealth.com/ru_RU) / (дата обращения: 01.11.16).

Около 63% потребления лекарств к 2020 г. будет приходиться на развитые страны на фоне более высоких цен и возможности доступа к новым и самым дорогим препаратам. По данным IMS Health, в девяти развитых странах расходы на лекарства составят 880 млрд долл., из которых 575 млрд долл. придется на долю США. Объем фармацевтического рынка Китая, являющегося крупнейшей развивающейся страной, к 2020 г. составит около 165 млрд долл., несмотря на замедление экономического роста (IMS Health, [Электронный ресурс] // Режим доступа: [http://www.imshealth.com/ru\\_RU/](http://www.imshealth.com/ru_RU/) (дата обращения: 01.11.16).

Данные британской исследовательской компании GBI Research свидетельствуют о том, что к 2022 г. глобальный объем продаж лекарственных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертензии, дислипидемии и тромбозов), составит 146,4 млрд долларов при среднегодовом темпе роста всего 1,8% (GBI Research, [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://www.gbiresearch.com> (дата обращения: 01.11.16).

Глобальный рынок препаратов для лечения тромбоемболических осложнений к 2025 году возрастет до 3,7 млрд долларов, тогда как в 2015 году он оценивался в 2,8 млрд. По прогнозам консалтинговой компании GlobalData, среднегодовые темпы роста рынка составят 11,2%. (GlobalData, [Электронный ресурс] // Режим доступа: <https://www.pharmaetrack.com> / (дата обращения: 01.11.16)

Аналитики подчеркивают, что в первую очередь на развитии рынка скажется рост продаж препаратов для первичной профилактики тромбоза глубоких вен с 2,4 млрд долларов в 2015 году до 3,5 млрд долларов в 2025 году. Особенно ожидается рост спроса на НОАК, такие как ривароксабан и дабигатран.

По данным IMS Health, ривароксабан (Ксарелто) входит в топ-20 лекарственных брендов по стоимостному объему продаж в мире в 2015г.

## TOP 20 GLOBAL PRODUCTS 2015

|               | RANK | 2015<br>SALES<br>(US\$ Mn) | 2015<br>GROWTH<br>(LC\$ %) | 2014<br>SALES<br>(US\$ Mn) |
|---------------|------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| GLOBAL MARKET |      | 954,116                    | 9.5                        | 943,934                    |
| HARVONI       | 1    | 18,144                     | 1,159.0                    | 1,565                      |
| HUMIRA        | 2    | 14,950                     | 27.7                       | 12,437                     |
| LANTUS        | 3    | 11,458                     | 14.6                       | 10,380                     |
| ENBREL        | 4    | 9,471                      | 9.2                        | 9,194                      |
| CRESTOR       | 5    | 8,608                      | 5.8                        | 8,511                      |
| REMICADE      | 6    | 8,195                      | 6.2                        | 8,299                      |
| SERETIDE      | 7    | 7,996                      | -2.6                       | 8,684                      |
| SOVALDI       | 8    | 6,578                      | -28.2                      | 9,388                      |
| MABTHERA      | 9    | 6,298                      | 3.3                        | 6,631                      |
| AVASTIN       | 10   | 6,183                      | 9.6                        | 6,134                      |
| LYRICA        | 11   | 6,035                      | 7.7                        | 6,022                      |
| ABILIFY       | 12   | 5,799                      | -36.3                      | 9,299                      |
| NOVORAPID     | 13   | 5,612                      | 23.5                       | 4,736                      |
| HERCEPTIN     | 14   | 5,596                      | 8.4                        | 5,688                      |
| JANUVIA       | 15   | 5,440                      | 14.3                       | 4,965                      |
| SPIRIVA       | 16   | 5,364                      | 3.3                        | 5,521                      |
| XARELTO       | 17   | 5,144                      | 38.9                       | 3,996                      |
| NEXIUM        | 18   | 5,065                      | -32.2                      | 7,682                      |
| COPAXONE      | 19   | 5,050                      | 7.1                        | 4,920                      |
| NEULASTA      | 20   | 4,737                      | 5.1                        | 4,654                      |

*Рис. 7.3 Топ-20 лекарственных брендов по стоимостному объему продаж в 2015г. (IMS Health MIDAS)*

В ходе анализа розничного фармацевтического рынка РФ за 2012-2015 гг. на основании данных ежегодного аудита, проводимого маркетинговыми компаниями IMS Health, было определено место ЛП в общей структуре коммерческого рынка России как в стоимостном, так и в натуральном выражении.

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

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

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

На региональном уровне (г. Волгоград) также отчетливо прослеживается тенденция к увеличению объема фармацевтического рынка антикоагулянтных препаратов в 2015 году по сравнению с 2012 г. Отмечается прирост объема продаж пероральных антикоагулянтов как в натуральном выражении (+28,54%), так и в денежном выражении. В 2015 г. розничный рынок продаж вырос до 29 510 564,09 рублей.

Полученные данные на региональном и общероссийском уровне свидетельствуют о значительном росте объема розничных продаж пероральных антикоагулянтов как в денежном, так и в натуральном выражении.

Эффективность и безопасность использования НОАК по сравнению со стандартным режимом антикоагулянтной терапии (применение НФГ или НМГ с дальнейшим переходом на АВК) была оценена в рамках РКИ III фазы. После того, как были опубликованы результаты исследований для дабигатрана (RE-COVER, RE-COVER II), апиксабана (AMPLIFY) и ривароксабана (EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE), появилась возможность сделать обобщающие выводы с оценкой и интеграцией результатов в мета-анализе.

Опубликованный в 2012 г. мета-анализ B.D. Fox, et al., посвященный оценке эффективности и безопасности ривароксабана (4РКИ), дабигатрана (2 РКИ), апиксабана (1 РКИ) и ксимелагатрана (2 РКИ) при рецидивирующей острой венозной тромбоэмболии, показал отсутствие существенных различий в событиях между НОАК и стандартной терапии. Для ривароксабана (ОР=0,85; 95% ДИ 0,55 - 1,31), дабигатрана (ОР=1,09; 95% ДИ 0,76-1,57); ксимелагатрана (ОР=1,06; 95% ДИ 0,62 - 1,80) и апиксабана (ОР=0,98; 95% ДИ 0,20 - 4,79).

В этом исследовании было показано, что ривароксабан снижает риск развития тяжелых кровотечений по сравнению с традиционным лечением (ОР=0,57; 95%ДИ 0,39 - 0,84), в отличие от других НОАК ОР=0,76; 95%ДИ 0,49 - 1,18 для дабигатрана; ОР=0,54; 95%ДИ 0,28 - 1,03 для ксимелагатрана и ОР= 2,95; 95%ДИ 0,12 - 71,8 для апиксабана).

Для всех причин смертности не было никаких существенных различий между НОАК и стандартного лечения  $OR=0,96$ ; 95%ДИ 0,72 - 1,27 для ривароксабана;  $OR=1,00$ ; 95%ДИ 0,67 - 1,50 для дабигатрана;  $OR=0,67$ ; 95%ДИ 0,42 - 1,08 для ксимелагатрана;  $OR=6,89$ ; 95%ДИ 0,36 – 1,32 для апиксабана.

Возможно, ранее полученные результаты связаны с высоким уровнем гетерогенности включенных в исследование РКИ.

В 2015 г. 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 ( $OR\ 0,68$ ; 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., 2014).

Выполненный статистический анализ эффективности и безопасности результатов РКИ НОАК, зарегистрированных на территории РФ, продемонстрировал реальную альтернативу АВК в лечении венозных тромбозов.

Большое количество пациентов (анализ эффективности - 18632, анализ безопасности - 18718), включенных в мета-анализ пяти РКИ, позволили сделать выводы даже при относительно редких событиях, включая показатели смертности, с высокой степенью достоверности.

Выполненный мета-анализ свидетельствует о том, что НОАК были более эффективными, чем АВК в предотвращении развития повторного тромбоза ( $OR=0,82$ ; 95%ДИ 0,63 - 1,08;  $p=0,16$ ). На фоне фармакотерапии ингибитора Ха фактора апиксабана и ривароксабана (в исследовании EINSTEIN DVT) значительно реже развивается рецидив ( $OR=0,61$ ; 95%ДИ 0,35 - 1,06) в отличие от дабигатрана (RECOVER и RECOVER II) ( $OR=0,88$ ; 95%ДИ 0,45 - 1,72 и  $OR=1,49$ ; 95%ДИ 0,80 - 2,73).

При количественном анализе летальности от всех причин, получены сопоставимые данные ( $OR=0,93$ ; 95%ДИ 0,76 - 1,13;  $p=0,46$ ).

При статистическом анализе безопасности, НОАК по сравнению со терапией достоверно реже способствовали развитию массивных кровотечений ( $OR=0,54$ ; 95%ДИ 0,42 - 0,69;  $p<0,00001$ ). Для апиксабана  $OR=0,31$ ; 95%ДИ 0,17 - 0,55; ривароксабана (EINSTEIN DVT и EINSTEIN PE)  $OR=0,70$ ; 95%ДИ 0,35 - 1,38 и  $OR=0,50$ ; 95%ДИ 0,31 - 0,80; дабигатрана (RECOVER и RECOVER II)  $OR=0,83$ ; 95%ДИ 0,46 - 1,49 и  $OR=0,69$ ; 95%ДИ 0,36 - 1,32.

С целью устойчивости полученных результатов, выполнен анализ чувствительности, который подтвердил данные мета-анализа.

Апиксабан и ривароксабан по сравнению со стандартной терапией (НМГ/варфарин) достоверно реже вызывают рецидив ТГВ  $OR=0,67$ ; 95%ДИ 0,47 - 0,95;  $p=0,02$  и массивные кровотечения  $OR=0,45$ ; 95%ДИ 0,33 - 0,62;  $p<0,00001$ .

Таким образом, мета-анализ эффективности и безопасности НОАК (ривароксабан, апиксабан, дабигатран) по сравнению со стандартной терапией

ВТЭО и, в частности, ТГВ свидетельствует о достоверном снижении частоты массивных кровотечений при сопоставимой эффективности.

Однако, жесткость протоколов исследований создает ограничения по включению пациентов, в результате чего возникают трудности в экстраполяции полученных результатов на повседневную клиническую практику.

Поэтому для изучения эффективности и безопасности применения ривароксабана и дабигатрана у пациентов с ТГВ в реальной клинической практике было проведено открытое проспективное сравнительное исследование.

В проспективном сравнительном исследовании эффективности и безопасности применения ривароксабана и дабигатрана в сравнении со стандартной терапией рандомизировано 105 пациентов. В анализ полученных данных была включена популяция PP (per protocol), которая составила 92 человека.

Диагноз верифицирован и подтвержден лабораторными и инструментальными методами исследования.

По основным демографическим характеристикам все группы оказались относительно однородными (критерий значимости превышал 0,05). Средний возраст был наибольшим у пациентов высокого риска, получавших ривароксабан, варфарин и дабигатран для лечения ТГВ (страта 1, 3 и 5). Возраст старше 65 лет является независимым предиктором риска развития геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии. В нашем исследовании число пациентов старше 65 лет было наибольшим среди пациентов высокого риска, что согласуется с данными литературы о влиянии возраста на частоту развития кровотечений (Werth S. et al., 2015).

При анализе сопутствующей патологии у пациентов, входящих в страты высокого риска чаще были выявлены заболевания печени и почек, которые также являются факторами риска геморрагических осложнений (Pisters R. et al., 2010).

В данном исследовании с целью стратификации пациентов по риску развития кровотечений использовалась шкала HAS-BLED, которая широко зарекомендовала себя в российских исследованиях, посвященных мониторингу

безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП (Морева О.В. и др., 2015; Закиров Н.У. и др., 2013).

Шкала HAS-BLED показала наибольшую предсказательную доступность среди всех имеющихся для оценки риска геморрагических осложнений у пациентов с ВТЭО, что послужило возможностью использовать ее в данном проспективном исследовании (Piovella C. et al., 2014; Riva N. et al., 2014).

С помощью шкалы HAS-BLED пациенты, получавшие НОАК (ривароксабан или дабигатран) или традиционную терапию (эноксапарин/варфарин), были стратифицированы по риску развития геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии, в результате чего сформировались 6 страт. Страты высокого риска – 1,3 и 5, а также страты низкого риска геморрагических осложнений – 2, 4 и 6.

Среди показателей фильтрационной способности почек было определено статистически значимое повышение концентрации креатинина и снижение СКФ у пациентов высокого риска, получавших терапию варфарином, дабигатраном и ривароксабаном. Хронические заболевания почек чаще встречались в диагнозах у пациентов, входящих в страты 1, 3 и 5. Следует отметить, что в соответствии с инструкцией по медицинскому применению ривароксабана и дабигатрана, у пациентов с ХБП коррекция режима дозирования препарата не осуществлялась, поскольку препарат применяется в стандартных терапевтических дозах при СКФ выше 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® таблетки покрытые пленочной оболочкой 15 мг, 20 мг, Байер Шеринг Фарма АГ, Германия; Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® капсулы 150 мг, Берингер Ингельхайм ЛТД). Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) не включались в исследование.

Одним из факторов риска геморрагических осложнений является наличие предшествующего кровотечения в анамнезе, или предрасположенность к нему (наличие анемического синдрома). Между концентрацией гемоглобина и большими кровотечениями существует обратная взаимосвязь: снижение

гемоглобина на каждые 10 г/л увеличивает риск кровотечений на 45% (отношение рисков 0,65; 95%ДИ 0,56 - 0,75) (Di Nisio M., Ageno W., Rutjes A.W., 2016).

При рассмотрении результатов ОАК исходно частота анемического синдрома составила от 13% до 20% в стратах высокого риска и от 6% до 13% в стратах низкого риска. В ходе исследования страты достоверно не различались по показателю гемоглобина менее 110 г/л как признаку анемии. Таким образом, снижение данного показателя не повлияло на частоту регистрации геморрагических осложнений в стратах.

Мониторинг лабораторных показателей гемостаза выявил дозозависимое удлинение протромбинового времени у пациентов, получавших ривароксабан, дабигатран и варфарин. Согласно литературным данным, варфарин оказывает более жесткий эффект на процесс формирования тромбина, что может приводить к удлинению протромбинового времени и увеличению риска развития кровотечений (Tajiri K. et al., 2015).

Терапия ривароксабаном и дабигатраном характеризуется стабильным гипокоагуляционным действием, что находит свое подтверждение при контроле протромбинового времени. По данным исследований, прием ривароксабана характеризуется удлинением протромбинового времени, в среднем, до 17 с, с максимальным увеличением до 30-32 с (Nakano Y. et al., 2015).

Контроль терапии варфарином в стратах 3 и 4 осуществлялся с помощью мониторинга значений МНО. Несмотря на то, что титрация дозы варфарина осуществлялась в 78% и 62% случаях в стратах 3 и 4 соответственно, время нахождения МНО в "терапевтическом окне" (TTR) составило 52% и 55%. Данные показатели согласовываются с данными РКИ по изучению эффективности и безопасности НОАК у пациентов с ВТЭО. В РКИ показатель TTR варьировал от 57,7% до 62,7% (EINSTEIN-DVT Investigators, 2010; EINSTEIN-PE Investigators, 2012; RE-COVER Study Group, 2009; RE-COVER II Trial Investigators, 2014).

Назначение лекарственных препаратов из группы антикоагулянтов с различной частотой сопровождается развитием геморрагических осложнений. В

исследовании Калинина Р.Е. и др. частота геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии венозных тромбозов составила 16,8%, в исследовании Кривошекова Е.П. и др., - 12,5% (Кривошеков Е.П., 2015; Калинин Р.Е. и др., 2015).

По результатам данного исследования общее число геморрагических осложнений составило 17,7%, из которых на долю больших кровотечений пришлось 4,8%, на долю клинически значимых небольших - 12,9%.

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

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

Среди пациентов высокого риска все эпизоды геморрагических осложнений (больших и клинически значимых небольших) характеризовались тенденцией к более частому развитию у пациентов, получавших варфарин: ОР=0,33; 95%ДИ 0,08 - 1,39;  $p=0,13$  (ривароксабан vs варфарин), ОР=0,3; 95%ДИ 0,07 - 1,24;  $p=0,096$  (дабигатран vs варфарин). Полученные данные не противоречат мета-анализу Di Minno MN, опубликованному в 2017 году. В данном мета-анализе включено 41015 пациентов с ВТЭО. У пациентов, которые относились к группе высокого риска развития кровотечений (возраст>75 лет; масса тела<65 кг; нарушение функции почек), достоверно чаще регистрировались геморрагические осложнения на фоне приема варфарина (ОР=1,62, 95%ДИ 1,28 - 2,05;  $p < 0,0001$ ; ОР=1,20, 95%ДИ 1,03 - 1,40;  $p=0,02$ ; ОР=1,59, 95%ДИ 1,30 - 1,94;  $p < 0,00001$ ).

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

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало зависимость между геморрагическими осложнениями при назначении антикоагулянтной терапии пациентам с ТГВ и прогнозе их развития с использованием специально разработанной шкалы HAS-BLED, с помощью которой появляется возможность выделить пациентов высокого и низкого риска развития кровотечений. Согласно результатам проведенного исследования, для пациентов высокого риска характерно увеличение числа кровотечений, особенно больших, которые являются наиболее грозными осложнениями антикоагулянтной терапии и требуют проведения дополнительных лечебно-диагностических мероприятий.

Эффективность проводимой терапии во многом определяется тем, в какой степени пациент следует указанным рекомендациям, или приверженностью. По определению ВОЗ, приверженность терапии - это соответствие поведения пациента рекомендациям врача, включая прием препаратов, диету и/или изменение образа жизни (WHO, 2003). Как показывают опубликованные к настоящему времени исследования, приверженность пациентов к лечению является ключевым фактором успешности фармакотерапии и позволяет существенно снизить риск развития ССО независимо от класса принимаемого препарата (Sokol MG, et. al., 2005; Simpson SH, et al., 2006).

В нашем исследовании по данным валидизированного теста Мориски-Грина через 12 недель антикоагулянтной терапии приверженными лечению (4 балла по тесту) были 74% (68/92) пациента, недостаточно приверженными (3 балла) - 17,4% (16/92), не привержены лечению (2 и < балла) - 8,6% (8/92) больных ТГВ, принимающие пероральные антикоагулянты.

По данным Еременко М., 2008, если индекс применения препарата достигает 80% и более, комплаентность считается приемлемой.

По результатам нашего исследования максимальная приверженность к антикоагулянтной терапии была в первые четыре недели. Необходимо отметить, что пациенты, которые получали НОАК (ривароксабан и дабигатран) были максимально привержены – 100%, а пациенты, которым назначен варфарин были менее привержены в 93,3% к фармакотерапии. Высокий процент приверженности в течение первого месяца, вероятно обусловлен острым периодом заболевания, пребыванием в стационаре первые 10-16 дней (максимальный контроль со стороны медицинского персонала).

Приверженность к лечению АВК в разных исследованиях варьирует от 42 до 78% (Rodriguez RA et al., 2013). В Канаде среди 125000 больных с ФП, которым был назначен варфарин, 32% и 43% прекратили лечение через 12 и 24 месяцев, соответственно (Gomes T, et al., 2012). В США 43% из 16000 больных с ФП, начавших лечение варфарином в стационаре, прекратили его в течение 12 месяцев (Song X, et al., 2012).

Низкая приверженность к терапии является одной из причин осложнений и летальных исходов у пациентов с различными заболеваниями, но особенно актуальна эта проблема среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией (Ezzati M, et al., 2004). В исследовании IN-RANGE у 136 больных увеличение числа пропущенных таблеток варфарина, прием которых контролировали с помощью специальных упаковок, снабженных электронным монитором, на 10% сопровождалось увеличением риска недостаточной коагуляции на 14% (IN-RANGE, 2007).

В нашем исследовании пациенты, которые принимали варфарин были наименее привержены лечению спустя 3 месяца лечения: 4 балла - 66,7% (20/30) больных, недостаточно привержены (3 балла) 16,7% (5/30), не привержены к лечению 16,7% (5/30) пациентов. Наиболее часто пациенты отмечали, что забывали принимать препараты, относились невнимательно к часам их приема или считали, что можно пропустить прием препарата при хорошем самочувствии.

Неадекватная антикоагулянтная терапия ассоциируется с более высоким риском неблагоприятных исходов. По данным мета-анализа 21 исследования (Reynolds MW, et al., 2004), низкое МНО ( $<2,0$ ) при лечении варфарином у больных с ФП сопровождалось увеличением риска ишемических исходов в 5,07 раза по сравнению с таковым при целевом МНО  $\geq 2,0$ , в то время как у больных с МНО  $>3,0$  вероятность кровотечений повышалась в 3,21 раза. В когортном исследовании у больных с ФП, осложнившейся ишемическим инсультом, низкое МНО на фоне варфарина при поступлении ассоциировалось с более тяжелыми последствиями (отношение шансов 1,9; 95 ДИ% 1,1-3,4) и более высокой летальностью в течение 30 дней (отношение шансов 3,4; 95% ДИ 1,1-10,1) (Hylek EM, et al., 2003; O'Donnell M, et al., 2006).

В нашем исследовании максимальная приверженность лечению (от 100% до 81,2%) сохранялась на протяжении всего периода наблюдения у пациентов, которые принимали ривароксабан. Возможно, это обусловлено простотой режима дозирования (однократный режим дозирования с 21 дня терапии), а также отсутствием необходимости в регулярном мониторинговании лабораторных показателей. Общеизвестно, что один из эффективных способов повышения приверженности терапии - снижение кратности приема препарата при сохранении его эффективности.

На основании полученных данных эффективности, безопасности, приверженности терапии для пациентов с подтвержденным диагнозом тромбоза глубоких вен предложен алгоритм назначения антикоагулянтной терапии в зависимости от риска развития геморрагических осложнений. Применение данного алгоритма в клинической практике позволит оптимизировать лечение тромбоза глубоких вен и снизить частоту развития кровотечений.

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

Фармацевтическая индустрия постоянно выводит на рынок все новые дорогостоящие, инновационные и более эффективные ЛС. Все это требует от лиц принимающих решение, действий. Данные полученные в ходе РКИ дают информацию о эффективности и безопасности новых технологий, тем не менее остается непонятным насколько новая медицинская технология может оптимально работать в российских условиях (Максимова Л. В., Омеляновский В.В., 2012). Со временем пришло понимание, что после регистрации ЛС и 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 нисколько не учитывает имеющиеся ресурсы. В последнее время принято говорить о том, насколько новая медицинская технология имеет превосходство перед стандартной практикой в условиях реальной клинической практики. Данное превосходство может проявляться в повышенной эффективности, безопасности, более удобном способе применения, повышении качества жизни (Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., 2012).

Комплексный клинико-экономический анализ целесообразности применения медицинских технологий предполагает взаимосвязанную оценку последствий (результатов) применения и стоимости медицинских вмешательств. Наиболее принципиальным в данном определении является именно взаимосвязанная оценка, т. е. речь идет не просто о сравнении затрат, а об оценке соотношения между затратами и результатами. С точки зрения практической реализации это означает, что целью является не поиск наиболее дешевых вмешательств, а расчет затрат, необходимых для достижения желаемой эффективности, и соотнесение этих затрат с возможностями (Федоренко А.С. и др., 2016).

Таким образом, фармакоэпидемиологическое и фармакоэкономическое исследование являются важной составляющей системы российского здравоохранения. Они дают новую информацию, позволяющую проводить

организационные мероприятия, направленные на улучшение лекарственного обеспечения населения и улучшение показателей общественного здоровья.

Проведенный нами фармакоэкономический анализ показал, что при равной эффективности и большей безопасности в сравнении со стандартной терапией ТГВ НОАК (ривароксабан и дабигатран) требуют меньших затрат. Данная закономерность устойчива к колебаниям цен на НОАК (ривароксабан и дабигатран), и на эноксапарин.

При учёте расходов на лечение ТГВ не учитывались расходы на мониторинг лабораторных показателей (МНО), которые неизбежно будут при назначении терапии ТГВ (эноксапарина/варфарина). Вопрос контроля МНО особенно актуален на стадии подбора режима дозирования варфарина именно в первые дни, в стационаре. Именно в первые дни будет проводиться наиболее частый контроль МНО. В случае учёта расходов на контроль МНО для всех схем с использованием варфарина, экономия от применения НОАК (ривароксабана и дабигатрана) будет выше.

На протяжении стационарного этапа назначение антикоагулянтной терапии возмещается из средств ОМС, т.е. 16 дней лечения ТГВ покрываются государством, оно является плательщиком. Далее в течение 3, 6 или 12 месяцев (как в исследованиях EINSTEIN и RE-COVER) пациент покупает антикоагулянты за свой счёт, а также за его средства осуществляется мониторинг МНО. Вдобавок реальная практика значительно отличается от качественного клинического исследования в плане приверженности пациентов терапии и частоты лабораторного контроля за ними. Таким образом, ввиду сложности приёма варфарина и удержания МНО в терапевтическом диапазоне в реальных условиях, существует большая вероятность того, что стандартная терапия (эноксапарин/АВК) не будет обеспечивать ту же эффективность и безопасность, как в клинических исследованиях EINSTEIN и RE-COVER. Поэтому в случае фармакоэкономического расчёта на весь период лечения ТГВ (стационарный и амбулаторный) пришлось бы не только разделять интересы разных плательщиков

(государства и пациента), но практикующими врачами и специалистами ставилась бы под сомнение воспроизводимость результатов клинических исследований с участием варфарина в реальной практике. Такой подход является методологически не оправданным.

С учётом ряда ограничений данного исследования, можно сделать вывод о том, что использование НОАК (ривароксабана и дабигатрана) в реальной практике лечения ТГВ демонстрирует равную эффективность и максимальную безопасность по сравнению со стандартной схемой лечения (энокспарин/варфарин).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ ВЫВОДЫ

1. По данным ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования за анализируемый период времени (2015г. vs 2012г.) отмечается положительная тенденция в структуре назначения антикоагулянтных ЛС. При проведении частотного анализа установлено, что патогенетическая антикоагулянтная терапия проводится в соответствии с рекомендациями в 100% случаев против 91% (2012г.). Частота назначения НФГ и АВК уменьшилась (77,5% vs 84,5% и 59% vs 75,5% соответственно) в пользу НМГ 8,5% vs 6,5% и НОАК (ривароксабан и дабигатран) - 40% назначений.

2. Мониторинг лабораторных показателей по данным фармакоэпидемиологического исследования свидетельствует о том, что по-прежнему одной из актуальных проблем назначения АВК (варфарина) является достижение целевых значений МНО (2,0-3,0). Нахождение МНО в терапевтическом диапазоне наблюдается лишь у 40,7% vs 28% пациентов (2015 vs 2012 гг.) на фоне назначения варфарина. Лабораторный мониторинг АЧТВ на фоне назначения НФГ проводится у 51,6% vs 6% пациентов, лечебные дозы НФГ получают лишь 52% пациентов.

3. Объем розничных продаж в денежном выражении в РФ АТС-группы [В] подгруппы [В01] «Антикоагулянты» в 2015 по сравнению с 2012 гг. характеризуется десятикратным приростом (3754555692 vs 389085651 рублей), составив в натуральном выражении 18,38%.

4. На региональном уровне (г. Волгоград) в 2015 году по сравнению с 2012 г. отмечается прирост (+28,54%) объема продаж пероральных антикоагулянтов как в натуральном (29236 и 8354 упаковок), так и в денежном выражении (29510564,09 vs 1463521,435 рублей).

5. Среди НОАК максимальные объемы продаж на региональном уровне в денежном выражении имеет ЛС Ксарелто (ривароксабан), на долю которого приходится 47,98%, а в натуральном выражении ЛС Прадакса (дабигатран), на долю которого приходится более 22%.

6. Мета –анализ эффективности НОАК (ривароксабана, дабигатрана и апиксабана) по сравнению со стандартной терапией (эноксапарин / варфарин) показал сопоставимые результаты: (ОР=0,93; 95%ДИ 0,77 - 1,12;  $p=0,44$ ). Частота развития повторного ТГВ (ОР=0,82; 95%ДИ 0,63 - 1,08;  $p=0,16$ ); фатальная или нефатальная ТЭЛА (ОР=1,06; 95%ДИ 0,81 - 1,40;  $p=0,66$ ) также сопоставима в группах сравнения.

7. Результаты мета-анализа РКИ, включающие в общей сложности 18853 пациента показали, что НОАК по сравнению со стандартной терапией венозных тромбозов достоверно снижают риск развития массивных кровотечений (в том числе самых тяжелых – внутримозговых и желудочно-кишечных) ОР=0,54; 95%ДИ 0,42 - 0,69;  $p<0,00001$ . Частота развития всех кровотечений на фоне приема НОАК достоверно меньше ОР=0,70; 95%ДИ 0,51 - 0,95;  $p=0,02$ . Летальность от всех причин сопоставима ОР=0,93; 95%ДИ 0,76 - 1,13;  $p=0,46$ .

8. Применение шкалы HAS-BLED позволило прогнозировать риск развития кровотечения на фоне терапии антикоагулянтами в стратифицированных группах. Результаты проспективного исследования показали, что у пациентов, которые получали НОАК (ривароксабан и дабигатран), частота геморрагических осложнений была статистически меньше, чем в группе варфарина (ОР=0,208; 95% ДИ 0,048-0,89,  $p=0,034$  (ривароксабан vs варфарин)) и (ОР=0,22; 95% ДИ 0,052-0,94,  $p=0,04$  (дабигатран vs варфарин)).

9. Среди пациентов с высоким риском развития геморрагических осложнений была выявлена тенденция к снижению частоты развития больших кровотечений у пациентов, получавших ривароксабан и дабигатран по сравнению со стандартной терапией ОР 0,14; 95% ДИ 0,008-2,55;  $p=0,19$  и 0,13; 95%ДИ 0,071-2,27;  $p=0,16$ . Все эпизоды геморрагических осложнений (больших и клинически значимых небольших) характеризовались тенденцией к более частому

развитию у пациентов, получавших варфарин: ОР=0,33; 95% ДИ 0,08-1,39;  $p=0,13$  (ривароксабан vs варфарин), ОР=0,3; 95% ДИ 0,07-1,24;  $p=0,096$  (дабигатран vs варфарин).

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

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

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

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

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать назначение новых пероральных антикоагулянтов (ривароксабан и дабигатран) для лечения тромбоза глубоких вен, поскольку данные лекарственные средства сопоставимы по эффективности, но превосходят по безопасности традиционную терапию (НМГ/варфарин).

2. Рекомендовать использование шкалы оценки риска развития кровотечений HAS-BLED в качестве предиктора геморрагических осложнений при принятии клинического решения о назначении антикоагулянтных лекарственных препаратов у пациентов с тромбозом глубоких вен.

3. Рекомендовать новые пероральные антикоагулянты (ривароксабан и дабигатран) в качестве альтернативы варфарину и НМГ, поскольку достижение эффекта от лечения ривароксабаном требует в два раза меньших затрат, а от лечения дабигатраном на 41% меньше затрат по сравнению со стандартной терапией в условиях здравоохранения.

4. Рекомендовать наращивание доли назначения ривароксабана, поскольку при 100% назначении, можно добиться экономии бюджета до 50,1%.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

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

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

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

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

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВК - антагонисты витамина К

АлАТ - аланинаминотрансфераза

АсАТ – аспартатаминотрансфераза

АКПД – антикоагулянты прямого действия

АТХ классификация - анатомо-терапевтическо-химическая классификация

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

ВВП – внутренний валовый продукт

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ВСК - время свертывания крови

ВТЭО - венозные тромбоэмболические осложнения

ДИ - доверительный интервал

ЖНВЛП – жизненно необходимые важнейшие лекарственные препараты

ИБ - история болезни

ИМТ – индекс массы тела

ИРК - индивидуальная регистрационная карта

КК - клиренс креатинина

ЛС - лекарственное средство

ЛП - лекарственный препарат

МКБ-10 - Международная классификация болезней десятого пересмотра

МНН - международное непатентованное наименование

МНО - международное нормализованное отношение

НОАК - новые пероральные антикоагулянты

НЛР - нежелательная лекарственная реакция

НМГ - низкомолекулярный гепарин

НФГ - низкофракционированный гепарин

ОМТ – оценка медицинских технологий

ОР - относительный риск

ОШ - отношение шансов

ПВ - протромбиновое время

ПТБ - посттромботическая болезнь

ПТФС – посттромбофлебитический синдром

ПТИ - протромбиновый индекс

РКИ - рандомизированные клинические исследования

РНЭК - региональный независимый этический комитет

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

ТГВ - тромбоз глубоких вен

ТН - торговое наименование

ТФОМС - Территориальный фонд обязательного медицинского страхования

ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии

УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование

ФК – функциональный класс

ХПЭЛГ - хроническая постэмболическая легочная гипертензия

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

АССР - American College of Chest Physicians

АТС - Anatomic Therapeutic Chemical Classification System

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

ATRIA - Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation

AUC - Area Under Curve

BIA - Budget impact analysis

DDD - Defined Daily Dose

NDDD - Number of Defined Daily Dose

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

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

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

ENDORSE - Epidemiologic International Day for the Evaluation of Patients at Risk for Venous Thromboembolism in the Acute Hospital Care Setting

GARFIELD-VTE - Global Anticoagulant Registry in the FIELD

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

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

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

ISCOAT - Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy

ISTH - International Society on Thrombosis and Haemostasis

CEA - Cost-effectiveness analysis

Me - median

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

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

RevMan - Review Manager /Cochrane Collaboration

RIETE - Computerized registry of patients with venous thromboembolism

TTR - Time in Therapeutic Range

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Галанкин, Т.Л. Роль рандомизированных исследований в фармакоэпидемиологии [Текст] / Галанкин, Т.Л., Колбин А.С. // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2014. – Т.7, № 1. – С. 4 – 8.
2. ГОСТ Р 52379–2005. Надлежащая клиническая практика [Текст]. – М.: Стандартинформ. – 2005. – 33 с.
3. ГОСТ Р 56377–2015 Национальный стандарт Российской Федерации. Клинические рекомендации (протоколы лечения). Профилактика тромбоэмболических синдромов [Текст]. – М.: Стандартинформ. – 2015. – 46 с.
4. Государственный реестр лекарственных средств: [Электронный ресурс] / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>
5. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий [Текст]: Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т.102, № 4. – С. 1 – 100.
6. Еременко, М. В. От клинических исследований к совершенствованию клинической практики. Обзор. / Еременко М. В. // Нейро News: психоневрология и нейропсихиатрия. – 2008. – Т.7, №2.
7. Научная библиотека КиберЛенинка: <http://cyberleninka.ru/article/n/psihosomaticheskie-osobennosti-i-komplaentnost-bolnyh-s-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnostyu#ixzz4ghpfVSiG>
8. Закиров, Н.У. Информативность шкалы HAS–BLED в прогнозировании риска развития чрезмерной гипокоагуляции/кровотечений у больных с фибрилляцией предсердий [Текст] / Р.У. Закиров, Д.Б. Ирисов, Р.Д.

Курбанов // Клиническая фармакология и терапия. – 2013. – Т. 22, № 5. – С. 30 – 33.

9. Затейщиков, Д.А. Вопросы организации лечения антикоагулянтами [Текст] / Д.А. Затейщиков, М.Ю. Исаева // Клиническая практика – 2012. – № 3. – С. 51 – 62.

10. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Варфарин Никомед, таблетки 2,5 мг. Никомед Дания АпС, Дания // Государственный реестр лекарственных средств: [Электронный ресурс] / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Режим доступа: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=36a29114-681f-4699-bfac-1294b1947d2d&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=36a29114-681f-4699-bfac-1294b1947d2d&t=)

11. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® таблетки покрытые пленочной оболочкой 15 мг, 20 мг. Байер Шеринг Фарма АГ, Германия // Государственный реестр лекарственных средств: [Электронный ресурс] / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Режим доступа: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=c409eaf3-a0e4-4a13-8359-d0540c0bdcd3&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c409eaf3-a0e4-4a13-8359-d0540c0bdcd3&t=)

12. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® капсулы 150 мг. Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ// Государственный реестр лекарственных средств: [Электронный ресурс] / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Режим доступа: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=081c3544-fc4b-4c5a-bc9a-5a1e2aef0657&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=081c3544-fc4b-4c5a-bc9a-5a1e2aef0657&t=)

13. Калинин, Р.Е. Оценка эффективности и безопасности различных вариантов антикоагулянтной терапии при венозных тромбозах [Текст] / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшенников [и др.] // Новости хирургии. – 2015. – № 4. – С. 416 – 423.

14. Колбин, А.С. Основные понятия в оценке медицинских технологий [Текст] / Колбин А.С., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю.// – Москва: Издательство ОКИ. – 2013. – С. 42.
15. Конституция Российской Федерации [Текст]. – М.: Юрид. лит., [2011]. – 64 с. – ISBN 978–5–7260–1118–9.
16. Кривошеков, Е.П. Современный подход в лечении острого тромбоза глубоких вен препаратом ривароксабан [Текст] / Е.П. Кривошеков, И.А. Мигунов // Архив внутренней медицины. – 2015. – Т. 23, № 4. – С. 416 – 423.
17. Кропачева, Е.С. Обеспечение безопасности длительной терапии варфарином: возможно ли возобновить лечение больного после геморрагического осложнения [Текст] / Е.С. Кропачева // РФК. – 2009. – Т. 5, № 3. – С. 89 – 94.
18. Максимова, Л. В. Международный опыт взаимодействия агентств по оценке медицинских технологий и лиц, принимающих решения в здравоохранении [Текст] / Максимова Л. В., Омеляновский В.В. // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2012. – Т.7, № 1. – С. 79–85.
19. Маркетинговое агентство DSM Group [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.dsm.ru>
20. Маркетинговое агентство IMS Health [Электронный ресурс] – Режим доступа: [http://www.imshealth.com/ru\\_RU](http://www.imshealth.com/ru_RU)
21. Методические рекомендации по многокритериальному анализу принятия решений в здравоохранении ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России» [Текст] // Приказ от 23.12. 2016 г. № 145–од.
22. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России» [Текст] // Приказ от 23.12. 2016 г. № 145–од.
23. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико–экономической оценки лекарственного препарата ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России» [Текст] // Приказ от 23.12. 2016 г. № 145–од.

24. Миронов, А.Н. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств [Текст]. в 2 ч. Ч. 1. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств / Под ред. Миронова А.Н. [и др.]. – М.: Гриф и К, – 2012. – С. 244.
25. Моисеев, С.В. Приверженность к антикоагулянтной терапии: проблемы и пути решения [Текст] // Клиническая Фармакология и Терапия.– 2014. – Т.23, № 4. – С.23 – 28.
26. Морева, О.В. Значимость общепринятых шкал HAS–BLED и HEMORR2HAGES для оценки риска геморрагических осложнений у пациентов, длительно принимающих варфарин [Текст] / О.В. Морева, Е.С. Кропачева, Е.П. Панченко [и др.] // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 9. – С. 50 – 56.
27. Напалков, Д.А. Новые пероральные антикоагулянты: безопасность в фокусе внимания [Текст] / Д.А. Напалков, А.А. Соколова // РФТ. – 2014. – Т. 10, № 4. – С. 444 – 447.
28. Омеляновский, В.В. Ключевые параметры систем здравоохранения [Текст] / Омеляновский В.В., Максимова Л.В., Татарinov А.П. // Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2014. – Т.7, № 2. – С. 51–56.
29. Омеляновский, В.В. Предпосылки и перспективы формирования национальной институциональной системы оценки медицинских технологий в России [Текст] / Омеляновский В.В., Авксентьева М.В. // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2012. – Т.7, № 1. – С. 54–62.
30. Петров, В.И. Динамика оценки медицинской общественностью результатов фармакоэпидемиологических исследований в России [Текст] / В.И. Петров // Качественная клиническая практика. – 2006. – № 2. – С. 29 – 37.
31. Петров, В.И. Фармакоэпидемиологические исследования в России: основные направления и особенности [Текст] / В.И. Петров, С.В. Недогода, А.В. Сабанов // Лекарственный вестник. – 2005. – № 3. – С. 5 – 10.
32. Постановление Правительства Российской Федерации от 28.08.2014 № 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных

препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

33. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмболических осложнений [Текст] // Флебология. – 2015. – Т. 9, Вып. 2. – № 4. – 52с.

34. Российский статистический ежегодник 2015 [Текст]: статистический сборник. / Росстат. – М., – 2015. – С. 728.

35. Российский статистический ежегодник, 2015. Федеральный ресурс государственной статистики [Электронный ресурс] – Режим доступа: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc\\_1139919134734](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1139919134734) (Дата обращения 01/11/2016)

36. Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации. Отраслевой стандарт «Клинико–экономические исследования. Общие положения» [Текст] // Приказ № 163 Минздрава России от 27.05.2011 г.

37. Суковатых, Б.С. Оптимизация антикоагулянтной терапии венозного тромбозмболизма [Текст] / Б.С. Суковатых, В.П. Михин, Л.Н. Беликов Л.Н. [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. – № 3. – С. 95 – 100.

38. Сычев, Д.А. Персонализированная антикоагулянтная терапия на основе результатов фармакогенетического тестирования [Текст]: Методические рекомендации / Д.А. Сычев. – СПб.: Группа компаний АЛКОР БИО, 2010. – С. 81.

39. Сычев, Д.А. Антикоагулянтное действие и безопасность применения варфарина при его дозировании, основанном на результатах фармакогенетического тестирования: результаты первого российского проспективного исследования [Текст] / Д.А. Сычев, И.М. Антонов, И.В. Игнатьев [и др.] // Кардиология.– 2010.– № 5.– С. 42 – 46.

40. Федеральный закон от 12 апреля 2010 года N61–ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [Текст]: [принят Гос. Думой 24 марта 2010 г.: одобр. Советом Федерации 31 марта 2010 г.]. – М.: Российская газета. – Т. 5157, № 78.

41. Федеральный закон от 21 ноября 2011 года № 323–ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [Текст]: [принят Гос. Думой 1 ноября 2011г.: одобрен Советом Федерации 9 ноября 2011 г.]. – М.: Российская газета. – Т. 5639, № 263.

42. Федоренко, А.С. Возможности клинико–экономического анализа в работе клинического фармаколога [Текст] / Федоренко А.С., Бурбелло А.Т., Покладова М.В. и др. // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2016. – Т.4, № 1. – С. 222.

43. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины [Текст] / Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Перевод с английского. – М., – 1998. – 347 с.

44. Хабриев, Р.У. Методологические основы фармакоэкономического анализа [Текст] / Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. – М.: ОАО Издательство «Медицина», – 2011. – 128 с.

45. Хабриев, Р.У. Оценка технологий здравоохранения [Текст] / Хабриев Р.У., Ягудина Р.И., Правдюк Н.Г. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013. – 416 с.

46. Хруслов, М.В. Оценка экономической эффективности системы централизованного мониторинга пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты [Текст] / М.В. Хруслов, И.Ю. Уханова, В.И. Лобачев В.И. [и др.] // Лаборатория ЛПУ. – 2014. – № 4. – С. 40 – 43.

47. Явелов, И.С. Пероральные антикоагулянты в лечении тромбоза глубоких вен нижних конечностей и (или) тромбозмболии легочной артерии: возможности ривароксабана [Текст] / И.С. Явелов // Трудный пациент – 2015. – Т. 13, № 4. – С. 24 – 28.

48. Явелов, И.С. Поддержание целевых значений международного нормализованного отношения [Текст] / И.С. Явелов // Поликлиника. – 2015. – № 1 – С. 19 – 22.

49. Addendum to Clinical Guidelines 144, Venous thromboembolic diseases in adults: diagnosis, management and thrombophilia testing / National Institute for Health

and Care Excellence // Clinical Guideline Addendum 144.1 Methods, evidence and recommendations. – 2015.

50. Ageno, W. Oral Anticoagulant Therapy [Text]: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of CHEST Physicians, Evidence–Based Clinical Practice Guidelines [Text] / W.Ageno, A. Gallus, A. Wittkowsky [et al.] // CHEST. – 2012. – Vol. 141. – P. 44s – 88s.

51. Ageno, W. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep–vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non–interventional study [Text] / W.Ageno, L.G. Mantovani, S. Haas [et al.] // Lancet Haematol. – 2016 Jan. – Vol. 3., N 1. – P. 12 – 21.

52. Agnelli, G. AMPLIFY Investigators (2013) 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.

53. Agnelli, G. Anticoagulant treatment for acute pulmonary embolism: a pathophysiology–based clinical approach [Text] / Agnelli G., Becattini C. // Eur Respir J – 2015. – Vol. 45. – P. 1142 – 1149.

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

55. Agnelli, G. Risk assessment for recurrence and optimal agents for extended treatment of venous thromboembolism [Text] / Agnelli, G., Becattini C. // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. – 2013. – Vol.1. – P. 471 – 477.

56. Ahrens, I. Oral anticoagulation with edoxaban. Focus on current phase III clinical development [Text] / Ahrens I., Bode C. // Hämostaseologie. – 2012. – Vol.32. – P. 212 – 215.

57. Al–Badri, A. Treatment and long–term management of venous thromboembolism [Text] / Al–Badri A., Spyropoulos AC. // Clinics in Laboratory Medicine. – 2014. – Vol. 34., N.3. – P. 519 – 536.

58. All–cause and potentially disease–related health care costs associated with venous thromboembolism in commercial, Medicare, and Medicaid beneficiaries [Text] /

Lefebvre P., Laliberté F., Nutescu EA., [et al.] // J Manag Care Pharm. – 2012. – Vol.18. – P.363 – 374

59. Ansell, J. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy [Text] / J. Ansell, J. Hirsh, L. Poller [et al.] // Chest. – 2004. – Vol. 126. – Suppl. 3. – P. 204 – 233.

60. ATC/DDD Index 2014/2016 [electronic resource]. – Available at [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/).

61. Baglin, T. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study [Text] / Baglin T, Luddington R, Brown K, [et al.] // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 523 – 526.

62. Beckman, MG. Venous thromboembolism: a public health concern [Text] / Beckman MG, Hooper WC, Critchley SE, [et al.] // Am J Prev Med. – 2010. – Vol. 38., Suppl. 4. – P. 495 – 501.

63. Beyth, RJ. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin [Text] / Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS // Am J Med. – 1998. – Vol. 105. – N.2. – P. 91 – 99.

64. Black, SA. Anticoagulation strategies for venous thromboembolism: moving towards a personalised approach [Text] / S. A. Black, A. T. Cohen // Thromb Haemost. – 2015. – Vol. 114. – N.4. – P. 660 – 669.

65. Blann, A.D. Venous thromboembolism [Text] / Blann A.D., Lip G.Y. // BMJ. – 2006. – Vol. 332. – P. 215 – 219.

66. Bouee, S. Incidence of venous thromboembolism in France: a retrospective analysis of national insurance claims database [Text] / Bouee S, Adeline Samson, Julie Gourmelen, [et al.] // Thrombosis Journal. – 2016. – Vol. – 14., N. 4. – P. 1 – 9.

67. Boutitie, F. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials [Text] / Boutitie F., Pinede L., Schulman S., [et al.]. // BMJ. – 2011. – P. 342.

68. Buller, H.R. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis [Text] / H.R. Buller, B.L. Davidson, Herve' Decousus [et al.] // Ann Intern Med. – 2004. – Vol. 140. – P. 867 – 873.
69. Buller, H.R. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism [Text] / H.R. Buller, Davidson B.L, Decousus H., [et al.] // N Engl J Med – 2003. – Vol. 348. – P. 1695 – 1702.
70. Caetano, P. Toward a standard definition and measurement of persistence with drug therapy: examples from research on statin and antihypertensive utilization [Text] / Caetano P, Lam J, Morgan S. // Clin Ther. – 2006. – Vol. 28. – P. 1411 – 1424.
71. Casciano, JP. Economic burden of recurrent venous thromboembolism: Analysis from a U.S. hospital perspective [Text] / Casciano JP, Dotiwala ZJ, Martin BC [et al.] // Am J Health Syst Pharm. – 2015 – Vol.72 – P.291–300.
72. Castellucci, LA. Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis [Text] / Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G [et al.]. // BMJ. – 2013. Vol. 347. P. 5133.
73. Cheuk, BLY. Epidemiology of venous thromboembolism in a Chinese population [Text] / Cheuk BLY, Cheung GC, Cheng SW [et al.]. // British Journal of Surgery. – 2004. Vol. 91. N. 4. – P. 424 – 428.
74. clinicaltrials.gov [Электронный ресурс] // Режим доступа <http://clinicaltrials.gov> (дата обращения 10.01.2016).
75. clinicaltrialsregister.eu [Электронный ресурс] // Режим доступа (<https://www.clinicaltrialsregister.eu> (дата обращения 10.01.2016)).
76. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) [Электронный ресурс] // Режим доступа <http://www.cochranelibrary.com/central/> (дата обращения 10.01.2016).
77. Cohen, A.T. Long-term benefits of preventing venous thromboembolic events [Text] / A.T. Cohen // Curr Med Res Opin. – 2012. – Vol. 28., N 6. – P. 877 – 889.

78. Cohen, A.T. The use of rivaroxaban for short- and long-term treatment of venous thromboembolism [Text] / A.T. Cohen, M. Dobromirski // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2012. – Vol. 107. – P. 1035–1043.

79. Cohen, A.T. VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe: the number of VTE events and associated morbidity and mortality [Text] / Cohen, A.T., Agnelli G., Anderson F.A. [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2007. – Vol. 98. – P. 756–764.

80. COL Lisa K. Moores. Prevention of Venous Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients. Prevention of VTE in Medical Patients: Current Evidence and Recommendations [Text] / COL Lisa K. Moores, Chee M. Chan, Andrew F. Shorr. // *CHEST*. – 2009. – P. 12.

81. Coleman, CI. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence [Text] / Coleman CI, Roberts MS, Sobieraj DM, [et al.]. // *Curr Med Res Opin*. – 2012. – Vol. 28. – N. 5. – P. 669 – 80.

82. Comerota, A. The future of deep venous thrombosis and post-thrombotic syndrome in 2020 [Text] / A. Comerota // *Phlebology*. – 2012 Mar. – Vol. 27. – Suppl. 1. – P. 95–102.

83. 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 [Text] / Connolly S., Pogue J., Eikelboom J., [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118. – P. 2029 – 2037.

84. Connolly, S. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation [Text] / Connolly S.J., Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S [et al.] // *N Engl J Med*. – 2009. – Vol. 361. N. 12. – P. 1139 – 1151.

85. Copland, M. Oral anticoagulation and hemorrhagic complications in an elderly population with atrial fibrillation [Text] / M. Copland, I.D. Walker, R.C. Tait // *Arch Intern Med*. – 2001 Sep 24. – Vol 161. – N. 17. – P. 2125 – 2128.

86. Cramer, J. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research

(ISPOR) [Text] / Cramer J, Roy A, Burrell Anita [et al.] // Value in Health. – 2008. – Vol.11. P. 44 – 47.

87. Delluc, A. Current evidence of venous thromboembolism and comparison with 1998: a community-based study in Western France [Text] / Delluc A, Tromeur C, Le Ven F, [et al.] // Thromb Haemost. – 2016. – Vol. 116. – N 5. – P. 967 – 974.

88. Cushman, M. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in Two Cohorts: The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology [Text] / Cushman M, Tsai AW, White RH [et al.] // Am J Med. – 2004. – Vol. 117. P. 19 – 25.

89. de Miguel-Díez, J. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011 [Text] / de Miguel-Díez J, Jimenez-Garcia R, Hernandez-Barrera V [et al.]. // European Respiratory Journal. – 2012. – Vol. 44. – N. 4. – P. 1 – 9.

90. De Stefano, V. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of the G20210A prothrombin gene mutation / De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM. [et al.] // Br J Haematol. – 2001. Jun. – Vol. 113. – N.3. – P. 630 - 635.

91. Dentali, F. Non-vitamin K oral anticoagulants in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of the literature / Dentali, F., Di Minno, M.N., Gianni, M., [et al.] // Intern. Emerg. Med. – 2015. Vol. 10. – P. 507 – 514.

92. Di Minno, M.N. Direct oral anticoagulants for the treatment of unprovoked venous thromboembolism: a meta-analysis of randomised controlled trials / Di Minno, M.N., Ambrosino, P., Lupoli, [et al.] // Blood Transfus. – 2015. – Vol. 13. – P. 391 – 395.

93. Di Nisio, M. Risk of major bleeding in patients with venous thromboembolism treated with rivaroxaban or with heparin and vitamin K antagonists [Text] / M. Di Nisio, W. Ageno, A.W. Rutjes // Thromb Haemost. – 2016 Jan 27. – Vol. 115. – N 2. – P. 424 – 432.

94. Dobesh, PP. Economic burden of venous thromboembolism in hospitalized patients [Text] / Dobesh PP. // Pharmacotherapy. – 2009. – Vol. 29. – P. 943 – 953.

95. Dolovich, L.R. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency [Text] / Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD [et al.] // Arch Intern Med. – 2000. – Vol. 160. – N 2. – P. 181 – 188.

96. Eichinger, S. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model [Text] / Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM [et al.] // Circulation – 2010 – Vol. 121. N. 14. – P. 1630 – 1636.

97. EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism [Text] / EINSTEIN-PE Investigators: H.R. Buller, M.H. Prins, A.W. Lensin [et al.] // N Engl J Med. – 2012 Apr. – Vol. 366. – N 14. – P. 1287 – 1297. Osterberg L. Adherence to medication [Text] / Osterberg L, Blaschke T. // N Engl J Med. – 2005. Vol. 353. – P. 487 – 97.

98. EINSTEIN-DVT Investigators. Oral rivaroxaban or symptomatic venous thromboembolism [Text] / EINSTEIN-DVT Investigators: R. Bauersachs, S.D. Berkowitz, B. Brenner [et al.] // N Engl J Med. – 2010 Dec. – Vol. 363. – N 26. – P. 2499 – 2510.

99. EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism [Text] / EINSTEIN-PE Investigators: H.R. Buller, M.H. Prins, A.W. Lensin [et al.] // N Engl J Med. – 2012 Apr. – Vol. 366. – N 14. – P. 1287 – 1297.

100. eLibrary.ru – отечественная научная электронная библиотека [Электронный ресурс] // Режим доступа <http://elibrary.ru/defaultx.asp> (дата обращения 10.01.2016);

101. Elmi, G. The optimal duration of anticoagulant therapy after unprovoked venous thromboembolism: still a challenging issue [Text] / Elmi G, Di Pasquale G, Pesavento R. // Vasa. – 2017 Jan. – Vol. 46. – N. 2. P. 87 – 95.

102. Embase U.S. [Электронный ресурс] // Режим доступа <http://www.elsevierscience.ru/products/embase/> (дата обращения 10.01.2016);

103. EPAR [Электронный ресурс] // Режим доступа: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general\\_content\\_000433.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_000433.jsp) (дата обращения 10.01.2016);

104. Erkens, P.M. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism [Text] / P.M. Erkens, M. Prins // Cochrane Database of Syst Rev. – 2010. – Iss. 9. – CD001100.

105. Erkens, P.M. Benchmark for time in therapeutic range in venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis [Text] / P.M. Erkens, Ten Cate H., Buller H.R. [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7. – N.9. – e42269.

106. Ezzati, M. Comparative quantification of health risk: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors [Text] / Majid Ezzati, Stephen Vander Hoorn, Alan D. Lopez, [et al.] // Geneva: World Health Organization. – 2004.

107. Fang, M.C. The association of warfarin control with pulmonary embolism mortality: The CVRN VTE Study [Text] / Fang MC, Fan D, Witt DM, [et al.] // Circulation. – 2013. – Vol. 128. – A12186.

108. Fernandez, MM. Review of the cost of venous thromboembolism [Text] / Fernandez MM., Hogue S, Preblich R [et al.] // Clinicoecon Outcomes Res. – 2015. – Vol.28. – P.451–462.

109. Fiessinger, J. Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial [Text] / Fiessinger J., Huisman MV, Davidson BL, [et al.]. // JAMA. – 2005. Vol. 293. – N. 6. – P 681 – 9.

110. Florczak, E. Assessment of adherence to treatment in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. A subgroup evaluation of the RESIST-POL study [Text] / Florczak E, Tokarczyk B, Warchoł – Celińska E [et al.] // Pol Arch Med Wewn. – 2015. Vol. 125. N. 1. – P. 65 – 72.

111. Fox, B.D. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants for treatment of acute venous thromboembolism: direct and adjusted indirect meta-analysis of randomised controlled trials [Text] / B.D. Fox, S.R. Kahn, D. Langleben, [et al.]. // BMJ. – 2012. – Vol.345. – P.7498.

112. Gage, B.F. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF) [Text] / B.F. Gage, Y. Yan, P.E. Milligan [et al.] // *Am Heart J.* – 2006. – Vol 151. – P. 713 – 719.

113. Galanaud, J.P. Postthrombotic syndrome: a 2014 update [Text] / J.P. Galanaud, S.R. Kahn // *Curr Opin Cardiol.* – 2014 Nov. – Vol. 29. – N 6. – P. 514 – 519.

114. Galanis, T. Contemporary treatment of venous thromboembolic disease [Text] / Galanis T., Merli GJ. // *Cardiology Clinics.* – 2015. Vol. 33. N.1. – P. 49 – 57.

115. Gary, H. Lyman. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014 / Gary H. Lyman, Kari Bohlke, Alok A. Khorana [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2015. – Vol. 33. – P. 654 - 656.

116. Garcia, D.A. Parenteral anticoagulants [Text]: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of CHEST Physicians evidence based clinical practice guidelines / D.A. Garcia, T.P. Baglin, J.I. Weitz [et al.] // *CHEST.* – 2012. – Vol. 141. – P. 24 – 43.

117. GBI Research, [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://www.gbiresearch.com>

118. Geldhof, V. Venous thromboembolism in the elderly: efficacy and safety of non-VKA oral anticoagulants [Text] / Geldhof, V., Vandenbriele C., Verhamme P., [et al.] // *T. Thromb. J.* – 2014. Vol. 12. – P.21.

119. General guidelines for economic evaluations from the Pharmaceutical Benefits Board: Sweden (LFNAR 2003:2) [Электронный ресурс] // Режим доступа: [http://www.ispor.org/PEguidelines/source/Guidelines\\_in\\_Sweden.pdf](http://www.ispor.org/PEguidelines/source/Guidelines_in_Sweden.pdf).

120. Glund, S. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial [Text] / Glund S., Stangier J., Schmohl M. [et al.] // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386. – P. 680 – 690.

121. Go, A.S. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice [Text] / A.S. Go, E.M. Hylek, Y. Chang Y [et al.] // JAMA. – 2003. – Vol. 290. – N 20. – P. 2685 – 2692.

122. Goldhaber, SZ. Optimal duration of anticoagulation after venous thromboembolism [Text] / Goldhaber SZ, Piazza G. // Circulation. – 2011. – Vol. 123. P. 664 – 667.

123. Goldhaber, SZ. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis [Text] / Goldhaber SZ, Bounameaux H. // Lancet. – 2012. – Vol.379. – P. 1835 – 1846.

124. Goldhaber, S. Z. Venous thromboembolism: epidemiology and magnitude of the problem [Text] / S.J. Goldhaber // Best Pract Res Clin Haematol. – 2012. – Vol. 25. – P. 235 – 242.

125. Gomes, T. Persistence with therapy among patients treated with warfarin for atrial fibrillation [Text] / Gomes T, Mamdani MM, Holbrook AM, [et al.] // Arch Intern Med. – 2012. – Vol. 172. – P. 1687 – 1689.

126. Gómez-Outes, A. Case fatality rates of recurrent thromboembolism and bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants for the initial and extended treatment of venous thromboembolism: a systematic review [Text] / Gómez-Outes A. Lecumberri R, Suárez-Gea ML [et al.] // J Cardiovasc Pharmacol Ther. – 2015. – Vol. 20. – P. 490 – 500.

127. Gómez-Outes, A. Direct oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism, with a focus on patients with pulmonary embolism: an evidence-based review [Text] /A. Gómez-Outes, L. Suárez-Gea, R. Lecumberri, [et al.] // Vasc Health Risk Manag. – 2014. Vol. 10. – P. 627 – 639.

128. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Pradaxa: highlights of prescribing information. [Электронный ресурс] / Режим доступа: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/022512s018lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022512s018lbl.pdf).

129. Bristol-Myers Squibb Company. Eliquis: highlights of prescribing information. [Электронный ресурс] / Режим доступа: [http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_eliquis.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_eliquis.pdf).

130. Janssen Pharmaceuticals, Inc. Xarelto: Highlights of prescribing information. [Электронный ресурс] / Режим доступа: [http://www.xareltohcp.com/sites/default/files/pdf/xarelto\\_0.pdf](http://www.xareltohcp.com/sites/default/files/pdf/xarelto_0.pdf).

131. Riva, N. Pros and cons of vitamin K antagonists and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. [Text] / Riva N, Ageno W. // *Semin Thromb Hemost.* – 2015. – Vol. 41. – P. 178 - 187.

132. Holbrook A. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. [Text] / Holbrook A, Schulman S, Witt DM, [et al.] // *Chest.* – 2012. – Vol. 141. – P. 152S - 184S.

133. Gordon, H. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, Executive Summary: 9th ed American College of CHEST Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [Text]/ Gordon H.Elie Akl, Mark Crowther, [et al.] // *CHEST.* – 2012. – Vol.141. – P. 7S–47S.

134. Gorter, J.W. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) [Text]: European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups / J.W. Gorter // *Neurology.* – 1999. – Vol. 53. – N 6. P. 1319 – 1327.

135. Greene, L. Deep vein thrombosis: thrombolysis in the pediatric population [Text] / Greene L., Goldenberg N. // *Semin Interventional Radiology.* – 2012. – Vol. 29. N.1 – P. 36 – 43.

136. Grosse, SD. Incidence-based cost estimates require population-based incidence data[Text] / Grosse SD. // *Thromb Haemost.* – 2012. – Vol.107. – P. 192 – 193.

137. Grosse, SD. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: a review of estimated attributable healthcare costs [Text] / Grosse SD, Nelson RE, Nyarko KA, [et al.]. // *Thromb Res.* – 2016. – Vol.137. – P. 3 – 10.

138. Guervil, D.J. Activated partial thromboplastin time versus antifactor Xa heparin assay in monitoring unfractionated heparin by continuous intravenous infusion [Text] / D.J. Guervil // *Ann Pharmacother.* – 2011. – Vol. 45. – P. 861 – 868.

139. Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada [3rd Edition]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2006 [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://www.ispor.org/PEguidelines/source/HTAGuidelinesfortheEconomicEvaluationofHealthTechnologies-Canada> .

140. Guyatt, G.H. American College of CHEST Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel Executive summary [Text]: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of CHEST Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / G.H. Guyatt, Elie A. Akl, Mark Crowther, [et al.] // CHEST. – 2012 Feb. – Vol 141. – Suppl. 2. – P. 7s–47s.

141. Hart, R.G. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy. Recent Data and Ideas [Text] / R.G. Hart, S.B. Tonarelli, L.A. Pearce // Stroke. – 2005. – Vol 36. – P. 1588 – 1593.

142. Heit, J.A. Predictors of venous thromboembolism recurrence, adjusted for treatments and interim exposures: a population-based case-cohort study [Text] / J.A. Heit, B.D. Lahr, A.A. Ashrani [et al] // Thromb Res. – 2015 Aug. – Vol. 136. – N 2. – P. 298–307.

143. Heit, J.A. The epidemiology of venous thromboembolism [Text] / J.A. Heit, F.A. Spencer, R.H. White // J Thromb Thrombolysis. – 2016 Jan. – Vol. 41. – N 1. – P. 3 – 14.

144. Heit, JA. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study [Text] / Heit JA., Mohr DN., Silverstein MD., [et al.] // Arch Intern Med. – 2000. – Vol.160. – P. 761–768.

145. Hoffmann, P. Increased major bleeding risk in patients with kidney dysfunction receiving enoxaparin: a meta-analysis / P. Hoffmann, F. Keller // Eur J Clin Pharmacol. – 2012. – Vol. 68. – P. 757 – 765.

146. Huang, W. Occurrence and predictors of recurrence after a first episode of acute venous thromboembolism: population-based Worcester Venous Thromboembolism Study [Text] / Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA [et al.] // J Thromb Thrombolysis. – 2016. – Vol. 41. – P. 525.

147. Huerta, C. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. / Huerta C, Johansson S, Wallander MA [et al.]. // Archives of Internal Medicine. – 2007. – Vol. 167. – N. 9. – P. 935 – 943.

148. Hunter, DJ. Convergence to common purpose in global health. / Hunter DJ, Fineberg HV. // N Engl J Med. – 2014. – Vol. 370. – P.1753 – 1755.

149. Hylek, E.M. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation [Text] / E.M. Hylek, H. Heiman, S.J. Skates [et al.] // JAMA. – 1998. – Vol. 279. – P. 657 – 662.

150. Hylek, E.M. Challenges to the effective use of unfractionated heparin in the hospitalized management of acute thrombosis [Text] / E.M. Hylek, S. Regan, L.E. Henault [et al.] // Arch Intern Med. – 2003. – Vol. 163. – P. 621 – 627.

151. Hylek, E.M. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation [Text] / E.M. Hylek, A.S. Go, Y. Chang [et al.] // NEJM. – 2003. – Vol. 349. – P. 1019 – 1026.

152. Iorio, A. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review [Text] / Iorio A., Kearon C, Filippucci E, [et al.]. // Arch Intern Med. – 2010. Vol. 170. N. 19. – P. 1710 – 1716.

153. ISPOR. Budget Impact Analysis – Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force [Text] // Value in health. – 2014. – Vol.17. – P. 5–14.

154. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden [Text] // J Thromb Haemost. – 2014. – Vol.12. – P. 1580 – 1590.

155. Wendelboe, AM. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day Global public awareness of venous thromboembolism. [Text] / Wendelboe AM, McCumber M, Hylek EM [et al.] // J Thromb Haemost. – 2015. – Vol. 13. – P. 1365 – 1371.

156. Jacques, Donzé. Scores to Predict Major Bleeding Risk During Oral Anticoagulation Therapy: A Prospective Validation Study [Text] / Jacques Donzé, Rodondi N, Waeber G, [et al.] // The American Journal of Medicine. – 2012. Vol. 125. – P. 1095 – 1102.

157. Japan Intractable Diseases Information Center (JIDIC) (2015). Pulmonary Thromboembolism (FY 2009) / [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://www.nanbyou.or.jp/entry/606> .

158. Johnson, E.G. Genotype-based dosing algorithms for warfarin therapy: data review and recommendations [Text] / E.G. Johnson, B.D. Horne, J.F. Carlquist [et al.] // Mol Diagn Ther. – 2011 Oct 1. – Vol. 15. – N 5. – P. 255 – 264.

159. Joint Working Group (2010) Guidelines for pharmacotherapy of atrial fibrillation (JCS 2008): digest version [Text] // Circ J. – 2010. Vol. 74. – P. 2479–2500.

160. Kafeza, M. A systematic review of clinical prediction scores for deep vein thrombosis [Text] / Kafeza M, Shalhoub J, Salooja N, [et al.] // Phlebology. – 2016. Nov 24.

161. Kahn, S.R. The post-thrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association [Text] /Kahn S.R., Comerota A.J., Cushman M., [et al.] // Circulation. – 2014. – Vol.130. – N.18. – P. 1636 – 1661.

162. Shannon, W. Finks. Management of Venous Thromboembolism: Recent Advances in Oral Anticoagulation Therapy [Text] / Shannon W. Finks, Toby C. Trujillo, Paul P. Dobesh // Ann Pharmacother. – 2016. Jun. – Vol. 50. - N.6. – P. 486 – 501.

163. Kahn, SR. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th edition. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. / Kahn SR, Lim W, Dunn AS, [et al.] // Chest. – 2012. – Vol.14. – P. 195S – 226S.

164. Kakkos, S.K. Editor's choice—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 [Text] / Kakkos S.K., Kirkilesis G.I., Tsolakis I.A. // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2014. Vol. 48. – P.565 – 575.

165. Kearon, C. American College of CHEST Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of CHEST Physicians Evidence–Based Clinical Practice Guidelines [Text] / Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, [et al.]. // *CHEST.* – 2012. Vol. 142. – P. 1698 – 1704.

166. Kearon, C. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. American College of CHEST Physicians Evidence– based clinical practice guidelines (8th edition) [Text] / Kearon C, Susan R. Kahn, Giancarlo Agnelli, [et al.] // *CHEST.* – 2008. Vol.133. – P. 454S – 545S.

167. 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 [Text] / Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, [et al.] // *CHEST.* – 2012. Vol.141. – P. 419s – 494s.

168. Kearon, C. Long–Term Management of Patients After Venous Thromboembolism [Text]/ Kearon C. // *Circulation.* – 2004. Vol. 110. – P. 10 – 18.

169. Kearon, C. Comparison of low–intensity warfarin therapy with conventional–intensity warfarin therapy for long–term prevention of recurrent venous thromboembolism [Text] / C. Kearon, J.S. Ginsberg, M.J. Kovacs [et al.] // *N Engl J Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 631 – 639.

170. Kearon, C. Fixed–Dose Heparin (FIDO) Investigators . Comparison of fixed–dose weightadjusted unfractionated heparin and low–molecular–weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism [Text] / C. Kearon, J.S. Ginsberg, J.A. Julian [et al.] // *JAMA.* – 2006. – Vol. 296. – N. 8. – P. 935 – 942.

171. Kevorkian J.P. Monitoring of patients with deep-vein thrombosis during and after anticoagulation with D-dimer / Kevorkian J.P., Halimi C., Segrestaa J.M. [et al.] // *Lancet.* – 1998. Vol. 351. P. 571 - 572.

172. Khan, F. Risk of bleeding during long-term anticoagulation with warfarin: a tertiary care center experience [Text] / F. Khan, Y.H. Datta // *Blood Coagul Fibrinolysis*. – 2015 Jan. – Vol. 26. – N 1. – P. 110 – 112.

173. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [Text] // *Kidney Int*. – 2013. – Vol. 3. – P. 150.

174. Kimmel, SE. The influence of patient adherence on anticoagulation control with warfarin: results from the International Normalized Ratio Adherence and Genetics (IN-RANGE) study [Text] / Kimmel SE, [et al.] // *Arch Intern Med*. – 2007. Vol. 167. – P. 229 – 235.

175. Klok, FA, Quality of life in long-term survivors of acute pulmonary embolism [Text] / Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP [et al.] // *CHEST*. – 2010. Vol.138. N.6. – P. 1432 – 1440.

176. Konstantinides, S. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism [Text]: 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) / S. Konstantinides, A. Torbicki, G. Agnelli [et al.] // *European Heart Journal*. – 2014. – Vol. 8. – P. 28 – 64.

177. Krauth, D. Safety and efficacy of long-term oral anticoagulation in cancer patients [Text] / D. Krauth, A. Holden, N. Knapic [et al.] // *Cancer*. – 1987. – Vol. 59. – P. 983 – 985.

178. Kuijer, P.M. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism [Text] / P.M. Kuijer, B.A. Hutten, M.H. Prins [et al.] // *Arch Intern Med*. – 1999. – Vol. 159. – P. 457 – 460.

179. Kyrle, P.A. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. / Kyrle P.A., Rosendaal F.R., Eichinger S. // *Lancet*. – 2010. Vol. 376. – P. 2032—2039.

180. LaMori, J.C. Inpatient resource use and cost burden of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the United States. / LaMori J.C., Shoheiber O., Mody S.H., [et al.]. // *Clin Ther*. – 2015. Vol. 37. – P. 62 – 70.

181. Landefeld, C.S. Identification and preliminary validation of predictors of major bleeding in hospitalized patients starting anticoagulant therapy [Text] / C.S. Landefeld, E.F. Cook, M. Flatley [et al.] // *Am J Med.* – 1987. – Vol. 82. – P. 703–713.
182. Landefeld, C.S. Major bleeding in out-patients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy [Text] / C.S. Landefeld, L. Goldman // *Am J Med.* – 1989. – Vol. 87, – P. 144–152.
183. Lang, I.M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. / Lang I.M., Madani M. // *Circulation.* – 2014. Vol. 130. – P. 508–518.
184. Laux, V. Direct inhibitors of coagulation proteins — the end of the heparin and low-molecular-weight heparin era for anticoagulant therapy? / Laux V, Perzborn E, Heitmeier S, [et al.]. // *Thromb Haemost.* – 2009. Vol. 102. – P. 892–899.
185. Legnani, C. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of d-dimer performed after oral anticoagulation is stopped / Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2002. Vol. 87. – P. 7–12.
186. Lensing, A.W. Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight heparins: a meta-analysis [Text] / A.W. Lensing, M.H. Prins, B.L. Davidson [et al.] // *Arch Intern Med.* – 1995. – Vol. 155. – N 6. – P. 601–607.
187. Levine, M.N. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment [Text] / M.N. Levine, G. Raskob, S. Landefeld [et al.] // *CHEST.* – 2001 Jan. – Vol. 119. – Suppl. 1. – P. 108S–121S.
188. Lin, J. Incremental healthcare resource utilization and economic burden of venous thromboembolism recurrence from a US payer perspective [Text] / Lin J. R. Preblich, M. Lingohr-Smith [et al.] // *J Manag Care Pharm.* – 2014. –Vol.20. – P. 174–186.
189. Linkins, LA. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. / Linkins LA, Choi PT, Douketis JD // *Ann Intern Med.* – 2003. – Vol.139. – P. 893 - 900.
190. Lowry, K. Intentional and unintentional nonadherence to antihypertensive medication. / Lowry K, Dudley T, Oddone E., [et al.]. // *Ann Pharmacother.* – 2005. Vol. 39. P. 1198–203.

191. MacDougall, DA. Economic burden of deep-vein thrombosis, pulmonary embolism, and post-thrombotic syndrome [Text] / MacDougall DA, Feliu AL, Boccuzzi SJ, [et al.] // *Am J Health-Syst Ph.* – 2006. – Vol.63. – suppl. 20. – P. 5 – 15.

192. MacLean, S. American College of Chest Physicians. Patient values and preferences in decision making for antithrombotic therapy: a systematic review: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / MacLean S, Mulla S, Akl EA, [et al.] // *CHEST.* – 2012. Vol. 141. – Suppl. 1. – P. 1–23.

193. Mahan, CE. Deep-vein thrombosis: A United States cost model for a preventable and costly adverse event [Text] / Mahan CE., Holdsworth MT, Welch SM [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2011. – Vol. 106. – P. 405–415.

194. Mahan, C. Improving prevention and treatment of venous thromboembolism: clinical trial results [Text] / C. Mahah, A.C. Spyropoulos // *Journal of Medical Economics.* – 2012. – Vol. 15. – N 4. – P. 611–622.

195. Mahé, I. RIETE Investigators. Long-Term Anticoagulant Therapy of Patients with Venous Thromboembolism. What Are the Practices? [Text] Treatment of Thromboembolic Events in Real Life / Mahé I, Sterpu R, Bertoletti L, [et al.] // *PLoS One.* – 2015 Jun.15. Vol. 10. N. 6. – P. 1 – 12.

196. Mantha, S. Indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban for the treatment of acute venous thromboembolism [Text] / S. Mantha, J. Ansell // *J Thromb Thrombolysis.* – 2015 Feb. – Vol. 39. – N 2. – P. 155 – 165.

197. Martinez, C. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: A population-based cohort study in patients without active cancer [Text] / Martinez C., Cohen A.T., Bamber L., [et al.] // *Thrombol Haemost.* – 2014. – Vol. 112. – P. 255 – 263.

198. McRae, S. Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis [Text] / McRae S, Tran H, Schulman S, [et al.] // *Lancet.* – 2006. Vol. 368. – P. 371 – 378.

199. MEDLINE [Электронный ресурс] // Режим доступа <https://www.nlm.nih.gov/bsd/pmresources.html> (дата обращения 10.01.2016);
200. Middeldorp, S. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism [Text] / Middeldorp S, Prins MH, Hutten BA. // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2014, Issue 8.
201. Miles, JS. G20210A mutation in the prothrombin gene and the risk of recurrent venous thromboembolism [Text] / Miles JS, Miletich JP, Goldhaber SZ. [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2001. Jan. – Vol. 37. – N.1. – P. 215 - 258.
202. Moher, D. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement [Text] / Moher D., Liberati A., Tetzlaff J. [et al.] // Open. Med. – 2009. – Vol. 3. – P. 123–130.
203. Morisky, DE. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence [Text] / Morisky DE, Green LW, Levine DM. // Med Care. – 1986. – Vol. 24. – P. 67 – 74.
204. Naess, IA. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study [Text] / Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P. [et al.] // J Thromb Haemost. – 2007. – Vol. 5. – P. 692 – 699.
205. Nakano, Y. Clinical usefulness of measuring prothrombin time and soluble fibrin levels in Japanese patients with atrial fibrillation receiving rivaroxaban [Text] / Y. Nakano, T. Kondo, H. Osanai [et al.] // J Cardiol. – 2015 Mar. – Vol. 65. – N 3. – P. 185 – 190.
206. Nichols, M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update [Text] / Nichols M., Townsend N., Scarborough P. [et al.] // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 3028 – 3034).
207. Nicolaides, AN. Prevention and treatment of venous thromboembolism [Text]: International Consensus Statement / Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, [et al.] // Int Angiol. – 2013. – Vol. 32. – N 2. – P. 111 – 260.
208. Nicolaides, AN. Prevention and treatment of venous thromboembolism [Text]: International Consensus Statement / Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, [et al.] // Int Angiol. – 2006. Vol. 25. – P. 101 – 161.

209. Nishioka, J. Low-molecular-weight heparin in cancer-associated thrombosis: treatment, secondary prevention, and survival [Text] / Nishioka J, Goodin S. // J Oncol Pharm Pract. – 2007. – Vol. 13. – P. 85 – 97.

210. O'Donnell, M. Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Preadmission antithrombotic treatment and stroke severity in patients with atrial fibrillation and acute ischaemic stroke: an observational study [Text] / O'Donnell M, Oczkowski W, Fang J, [et al.] // Lancet Neurol. – 2006. Vol. 5. – N. 9. – P. 749 – 54.

211. Oger, E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in western France [Text] / Oger E. // Thrombosis and Haemostasis – 2000. – Vol. 83. – N.5. – P. 657 – 660.

212. Ozaki, A. Venous Thromboembolism (Deep Venous Thrombosis & Pulmonary Embolism) Disease Management / Ozaki A, Bartholomew JR. // Cleveland Clinic. – 2010. – [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/cardiology/venous-thromboembolism/>.

213. Palareti, G. Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia [Text] / Palareti G, Legnani C, Cosmi B, [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol.108. – N.3. – P. 313 – 8.

214. Palareti, G. PROLONG Investigators. D-Dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy [Text] / Palareti G, Cosmi B, Legnani C, [et al] // N Engl J Med. – 2006. – Vol.355. – P. 1780 – 1789.

215. Palareti, G. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of d-dimer performed after oral anticoagulation is stopped [Text] / Palareti G, Legnani C, Cosmi B, [et al.] // Thromb Haemost. – 2003. – Vol. 87. – P. 7–12.

216. Palareti, G. Hemorrhagic complications of oral anticoagulant therapy: results of a prospective multicenter study ISCOAT (Italian Study on Complications of

Oral Anticoagulant Therapy) [Text] / G. Palareti, N. Leali, S. Coccheri [et al.] // *G Ital Cardiol.* – 1997. – Vol. 27. – N 3. – P. 231 – 243.

217. Piovella, C. Comparison of four scores to predict major bleeding in patients receiving anticoagulation for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry [Text] / C. Piovella, F. Valle, J. Trujillo–Santos [et al.] // *Intern Emerg Med.* – 2014 Dec. – Vol. 9 – N 8. – P. 847 – 852.

218. Pisters, R. A novel user–friendly score (HAS–BLED) to assess 1–year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey [Text] / R. Pisters, D.A. Lane, R. Nieuwlaat [et al.] // *CHEST.* – 2010. – Vol. 138. – N 5. – P. 1093 – 1100.

219. Poli, D. Stroke risk in atrial fibrillation patients on warfarin. Predictive ability of risk stratification schemes for primary and secondary prevention [Text] / D.Poly, E. Antonucci, E. Grifoni [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2009. – Vol 101. – N 2. – P. 367 – 372.

220. Prandoni, P. Optimal duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism [Text] / Prandoni P., Piovella C., Spiezia L. [et al.] // *Indian J Med Res.* – 2011. – Vol.134. – P. 15–21.

221. Prandoni P. Optimal duration of anticoagulation in patients with unprovoked venous thromboembolism: the impact of the novel anticoagulants [Text] / Prandoni P., Milan M., Sarolo L. [et al.] // *Int Angiol.* – 2016.

222. Prandoni, P. Subcutaneous adjusted–dose unfractionated heparin vs fixeddose low–molecular–weight heparin in the initial treatment of venous thromboembolism [Text] / P. Prandoni, M. Carnovali, A. Marchiori // *Arch Intern Med.* – 2004. – Vol. 164. – N 10. – P. 1077 – 1083.

223. Prins, M.H. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN–DVT and PE randomized studies [Text] / M.H. Prins, A.W. Lensing, R. Bauersachs [et al.] // *Thromb J.* – 2013. – Vol. 11, N 1. – P. 21.

224. PubMed [Электронный ресурс] // Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (дата обращения 10.01.2016);

225. Quinlan, D.J. Low-molecular weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: meta-analysis of randomized, controlled trials [Text] / D.J. Quilman, A. McQuillan, J.W. Eikelboom // *Ann Intern Med.* – 2004. – Vol. 140. – P. 175 – 183.

226. Raquel Morillo. RIETE investigators DVT Management and Outcome Trends, 2001 to 2014 Original Research [Text] / Raquel Morillo, David Jiménez, Miguel Ángel Aibar, [et al.] // *CHEST* – 2016. – Vol. 150. – N.2. – P. 374 – 383.

227. Raskob, G. Thrombosis: a major contributor to global disease burden [Text] / Raskob G, [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 2014. – Vol. 34. – N. 11. – P. 2363 – 2371.

228. RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis [Text] / RE-COVER II Trial Investigators: S Schulman, A.K. Kakkar, S.Z. Goldhaber [et al.] // *Circulation.* – 2014. – Vol. 129. – N 7. – P. 764 – 772.

229. RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism [Text] / RE-COVER Study Group: S. Schulman, C. Kearon, A.K. Kakkar [et al.] // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 361. – N 24. – P. 2342 – 2352.

230. Reynolds, MW. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis [Text] / Reynolds MW, Fahrbach K, Hauch O, [et al.] // *CHEST.* – 2004. Vol.126. – N.6. – P. 1938 – 45.

231. Ridker, P.M. Long-term, lowintensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism [Text] / P.M. Ridker, S.Z. Goldhaber, E. Danielson [et al.] // *N Engl J Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 1425 – 1434.

232. Riva, N. Poor predictive value of contemporary bleeding risk scores during long-term treatment of venous thromboembolism [Text] / N. Riva, M. Bellesini, M.N. Di Minno // *Thromb Haemost.* – 2014. – Vol. 112. – N 3. – P. 511 – 521.

233. Robertson, L. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis [Text] / L. Robertson, P. Kesteven, J.E. McCaslin // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015 Jun. – Iss. 6. – CD010956.

234. Rodger, M.A. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy [Text] / Rodger M.A., Kahn S.R., Wells P.S., [et al.] // CMAJ. – 2008. – Vol. 179. –N.5. – P. 417 – 426.

235. Rodriguez, RA. Nonadherence to new oral anticoagulants: areason for concern during long-term anticoagulation? [Text] / Rodriguez RA, Carrier M, Wells PS. // J Thromb Haemost. – 2013. – Vol.11. – P. 390 – 394.

236. Romualdi, E. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-extension study) [Text] / E. Romualdy, M.P. Donadini, W. Ageno // Expert Rev Cardiovasc Ther. – 2011 Jul. – Vol. 9. – N 7. – P. 841 – 844.

237. Frost C. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. / Frost C, Wang J, Nepal S, [et al.] // Br J Clin Pharmacol. – 2013. – Vol. 75. – P. 476 - 487.

238. Rose, AJ. Risk-adjusted percent time in therapeutic range as a quality indicator for outpatient oral anticoagulation results of the Veterans Affairs Study To Improve Anticoagulation (VARIA) [Text] / Rose AJ, [et al.] // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. – 2011. – Vol. 4. – P. 22 – 29.

239. Chang M. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban. [Text] / Chang M, Yu Z, Shenker A, [et al.] // J Clin Pharmacol. – 2016. – Vol. 56. – P. 637 - 645.

240. Ruíz-Giménez, N. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. RIETE Investigators. [Text] / Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, [et al.] // Thromb Haemost. – 2008. Jul. – Vol. 100. – N.1. – P. 26 - 31.

241. Schulman, S. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. [Text] / Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, [et al.] // Circulation. – 2014. – Vol.129. – P. 764 - 772.

242. Samantha, MacLean. /Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of CHEST Physicians Evidence-Based Clinical

Practice Guidelines / Samantha MacLean, Sohail Mulla, Elie A. Akl, [et al.] // CHEST. – 2012. – P. 141.

243. Sandén, P. Bleeding complications and mortality in warfarin-treated VTE patients, dependence of INR variability and iTTR [Text] / Sandén P, Renlund H, Svensson PJ, [et al.] // Thromb Haemost. – 2017Jan. – Vol.117. – N.1. – P. 27 – 32.

244. Sandén, P. Bleeding complications in venous thrombosis patients on well-managed warfarin [Text] / Sandén P, Renlund H, Svensson PJ, [et al.] // Thromb Thrombolysis. – 2016. – Vol. 41. – N.2. – P. 351 – 358.

245. Sanderson, S. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGENet systematic review and metaanalysis [Text] / S. Sanderson, J. Emery, J. Higgins // Genet Med. – 2005. – Vol. 7. – N 2. – P. 97 – 104.

246. Sardar, P. Novel oral anticoagulants in patients with renal insufficiency: a meta-analysis of randomized trials [Text] / Sardar, P., Chatterjee, S., Herzog, E., [et al.] // Can. J. Cardiol. – 2014. – Vol.30. – P. 888 – 897.

247. Scaglione, F. New oral anticoagulants: comparative pharmacology with vitamin K antagonists [Text] / F. Scaglione // Clin Pharmacokinet. – 2013. – Vol. 52. – P. 69 – 82.

248. Schulman, S. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism [Text] / Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2009. – Vol. 361. – N.24. – P. 2342 – 2352.

249. Schulman, S. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch [Text] / Schulman S, Crowther M.A. // Blood. – 2012. – Vol.119. – P. 3016 – 3023.

250. Schulman, S. RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis / Schulman, S., Kakkar AK, Goldhaber SZ, [et al.]. // Circulation. – 2014. – Vol. 129. – N.7. – P. 764 – 772.

251. Schweikert, B Demographics, clinical characteristics, health resource utilization and cost of chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients: retrospective results from six European countries [Text] / Schweikert B, Pittrow D,

Carmino Dario Vizza [et al.] // BMC Health Services Research. – 2014. – Vol. 14. – P. 246.

252. Sébastien, Gaertnera, , Rivaroxaban versus standard anticoagulation for symptomatic venous thromboembolism (REMOTEV observational study): Analysis of 6-month outcomes [Text] / Sébastien Gaertnera, Elena-Mihaela Cordeanua, Salah Nouria, [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2017. – Vol. 226. – P. 103 – 109.

253. Shalansky, SJ. Self-reported Morisky Score for identifying nonadherence with cardiovascular medications [Text] / Shalansky SJ, Levy AR, Ignaszewski AP. // The Annals of Pharmacotherapy. – 2004. – Vol. 38. – P. 1363 – 1368.

254. 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 [Text] / M. Sharifi, W. Freeman, C. Bay [et al.] // Vasc Med. – 2015 Apr. – Vol. 20. – N 2. – P. 112 – 116.

255. Simpson, SH. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality [Text] / Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR. [et al.] // BMJ. – 2006. – Vol. 333. – P. 15 – 20.

256. Siragusa, S. Low-molecular-weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: results of a meta-analysis [Text] / S. Siragusa, B. Cosmi, F. Piovella [et al.] // Am J Med. – 1996. – Vol. 100. – N 3. – P. 269 – 277.

257. Smith, ML. Weight based heparin protocol using antifactor Xa monitoring [Text] / Smith ML., Wheeler KE. // Am J Health-Syst Pharm. – 2010. – Vol. 67. – P. 371 – 374.

258. Smith, S. Early anticoagulation is associated with reduced mortality for acute pulmonary embolism [Text] / S. Smith, J. Geske, J. Maguire [et al.] // CHEST. – 2010. – Vol. 137. – N 6. – P. 1382 – 1390.

259. Sogaard, K.K. 30-Year mortality after venous thromboembolism: a population-based cohort study [Text] / Sogaard K.K., Schmidt M., Pedersen L., [et al.] // Circulation. – 2014. – Vol. 130. – P. 829 – 836.

260. Sokol, MG. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost [Text] / Sokol MG, McGuigan KA, Verbrugge R. [et. al.] // Med Care. – 2005. Vol. 43. – N.6. – P. 521 – 530.

261. Song, X. Patterns and predictors of use of warfarin and other common long-term medications in patients with atrial fibrillation [Text] / Song X, Sander SD, Varker H, [et al.] // Am J Cardiovasc Drugs. – 2012. Vol.12. – P. 245 – 53.

262. Spencer, F. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism [Text] / F.Spencer, C. Emery, D. Lessard [et al.] // J. Gen. Intern. Med. – 2006. – N 21. – P. 722 – 727.

263. Spyropoulos, AC. Direct medical costs of venous thromboembolism and subsequent hospital readmission rates: An administrative claims analysis from 30 managed care organizations [Text] / Spyropoulos AC., Lin J. // J Manag Care. Pharm. – 2007. – Vol.13. – N.6 – P.475–486.

264. Stergiopoulos, K. Genotype-guided vs clinical dosing of warfarin and its analogues: meta-analysis of randomized clinical trials [Text] / K. Stergiopoulos, D.L. Brown // JAMA Intern Med. – 2014 Aug. – Vol. 174. – N 8. – P. 1330 – 1338.

265. Strom, B.L. Textbook of Pharmacoepidemiology [Text] / Strom B.L. , Kimmel S.E., Hennessy S // 2nd edition: Wiley–Blackwell. – 2013.

266. Tagalakakis, V. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q–VTE Study Cohort [Text] / Tagalakakis V, Patenaude V, Kahn SR, [et al.] // The American Journal of Medicine. – 2013. Vol.126. – N.9. – spp. 832. – P. 13 – 21.

267. Tajiri, K. Impact of rivaroxaban compared with warfarin on the coagulation status in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation: a preliminary analysis of the prothrombin fragment 1+2 levels [Text] / K. Tajiri, F. Sato, T. Harunari [et al.] // J Cardiol. – 2015 Mar. – Vol. 65. – N 3. – P. 191 – 196.

268. The AMCP Format for Formulary Submissions [Version 3.1.] Academy of Managed Care Pharmacy, December 2012. Режим доступа: <http://www.amcp.org/practice-resources/amcp-format-formulary-submissions.pdf>

269. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism [Text] // N Engl J Med. – 2010. – Vol. 363. – P. 2499 – 2510.

270. The Ninth ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: Evidence-Based Guidelines [Text] // CHEST. – 2012. Vol. 141. – N.2. – spp. 7S–801S.

271. Tosetto, A. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH) [Text] / Tosetto A., Iorio A., Marcucci M., [et al.] // J Thrombol Haemost. – 2012. Vol. 10. N.6. – P. 1019 – 1025.

272. U.S. Food & DRUG [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://www.fda.gov/Food/default.htm> (дата обращения 10.01.2016);

273. Ho, WK. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review [Text] / Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, [et al.] // Arch Intern Med. – 2006. – Vol.166. – P. 729 – 36.

274. Van Dongen, C.J. Relation between quality of anticoagulant treatment and the development of the postthrombotic syndrome [Text] / C.J. Van Dongen, P. Prandoni, M. Frulla [et al.] // J Thromb Haemost. - 2005. - Vol. 3. - P. 939 - 942

275. Van Den Belt, AG. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism [Text] / van Den Belt AG, Prins MH, Lensing AW, [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2000. Vol. 2. – CD001100.

276. 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 [Text] / van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, [et al.] // J Thromb Haemost. – 2014. Vol. 12. – P. 320 – 328

277. Van Dongen, C.J. Relation between quality of anticoagulant treatment and the development of the postthrombotic syndrome [Text] / C.J. Van Dongen, P. Prandoni, M. Frulla [et al.] // J Thromb Haemost. – 2005. – Vol. 3. – P. 939 – 942.

278. Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. NICE clinical guideline 144. [Guidance.nice.org.uk/cg144](http://guidance.nice.org.uk/cg144). – 2014.

279. Venous Thromboembolism: morbidity // GlobalData: [electronic resource] / Analytics company. – Last update November 2016.

280. Verhovsek, M. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism [Text] / Verhovsek M., Douketis J.D., Yi Q., Shrivastava S., [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2008. Vol. 149. N. 7. – P. 481 – 490.

281. Vienna prediction model for recurrent VTE [Электронный ресурс]. Med Univ Vienna Cent Med Stat Informatics Intell Syst Режим доступа: <http://cemsiiis.meduniwien.ac.at/en/kb/science-research/software/clinical-software/recurrent-vte/#calc-params>.

282. Weitz, J.I. EINSTEIN CHOICE Investigators. Two doses of rivaroxaban versus aspirin for prevention of recurrent venous thromboembolism. Rationale for and design of the EINSTEIN CHOICE study [Text] / Weitz J.I., Bauersachs R., Beyer-Westendorf J., [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2015. Vol.114. – P. 645 – 650.

283. Wells, PS. Long-term Anticoagulation With Rivaroxaban for Preventing Recurrent VTE: A Benefit-Risk Analysis of EINSTEIN-Extension [Text] / Wells PS, Prins MH, Levitan B, [et al.] // *CHEST.* – 2016.Nov. Vol.150. N. 5. – P. 1059 – 1068.

284. Wells, PS. Treatment of venous thromboembolism [Text] / Wells PS, [et al.] // *JAMA.* – 2014. Vol. 311. N.7. – P. 717 – 728.

285. Werth, S. Bleeding risk, management and outcome in patients receiving non-VKA oral anticoagulants (NOACs) [Text] / S. Werth, T. Breslin, F. NiAinle [et al.] // *Am J Cardiovasc Drugs.* – 2015 Aug. – Vol. 15. – N 4. – P. 235 – 242.

286. White, R.H. Major bleeding after hospitalization for deep-venous thrombosis [Text] / R.H. White, R.J. Beyth, H. Zhou [et al.] // *Am J Med.* – 1999. – Vol 107. – N 5. – P. 414 – 424.

287. White, RH. Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996 [Text] / White RH, Zhou H, Murin S, [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2005. Vol. 93. – P. 298 – 305.

288. Whitlock, RP. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: [Text] / Whitlock RP, Sun JC, Fries SE, [et al.] // *American College of CHEST Physicians evidence based clinical practice guidelines.* CHEST – 2012. Vol. 141. P. 576s – 600s.

289. Wittkowsky, AK. New oral anticoagulants: a practical guide for clinicians [Text] / Wittkowsky AK. // *J Thromb Thrombolysis.* – 2010. Vol. 29. – P. 182 – 191.

290. World Health Organization: Adherence to long-term therapies, evidence for action. / Geneva. – 2003. – [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4883e/s4883e.pdf>

291. Young VL. The need for venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in plastic surgery [Text] / Young VL, Watson ME. // *Aesthet Surg J.* – 2006. – Vol. 26. – N.2. – P. 157 - 175.

292. Morgan, C.L. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. [Text] / Morgan, C.L., McEwan, P., Tukiendorf, A., [et al.] // *Thromb Res.* – 2009. – Vol. 124. – P. 37 – 41.

293. Yusuf, H.R. Hospitalizations of adults  $\geq 60$  years of age with venous thromboembolism [Text] / Yusuf H.R., Reyes N., Zhang Q.C., [et al.] // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2014. – Vol. 20. – P. 136 – 142.

294. Yusuf, H.R. Venous thromboembolism in adult hospitalizations United States, 2007 – 2009 [Text] / H.R. Yusuf, J. Tsai, H.K. Atrash [et al.] // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2012. – Vol. 61. – P. 401 – 404.

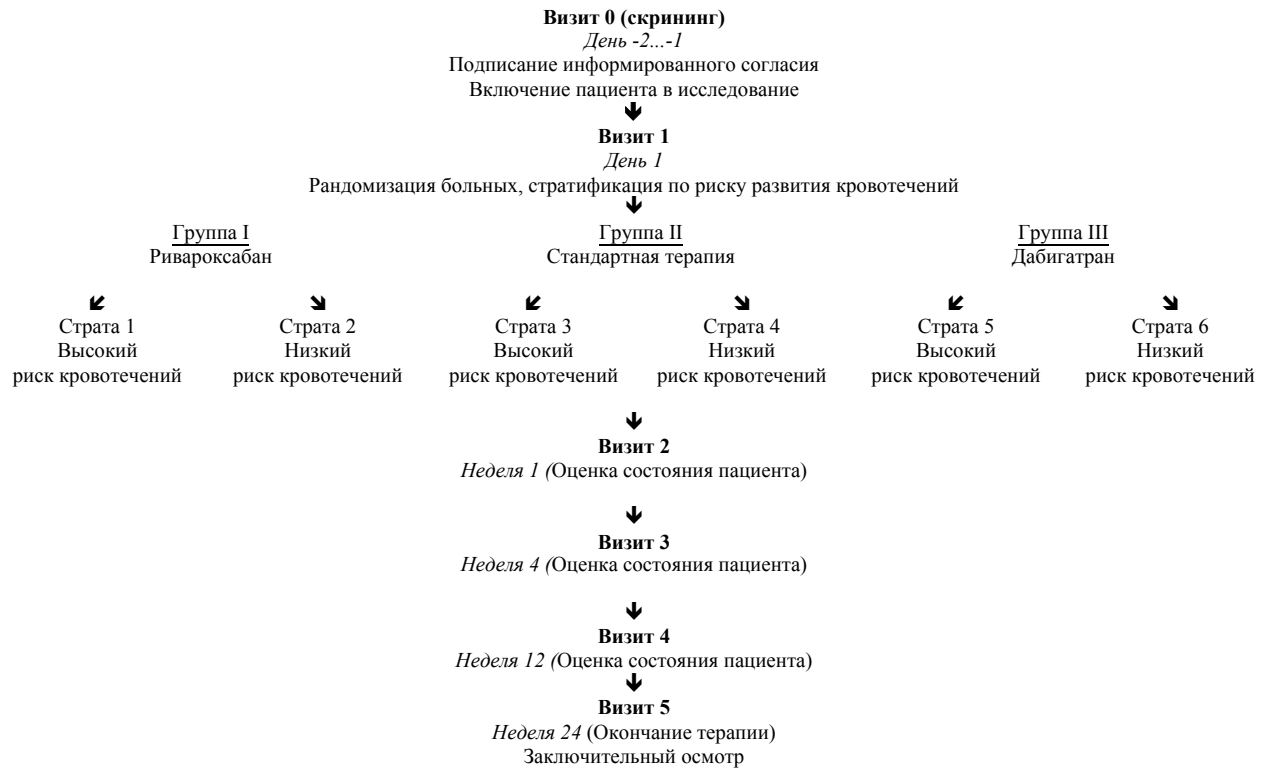
295. Simon, J. Evaluation of prescribing and patient use of target-specific oral anticoagulants in the outpatient setting [Text] / Simon J, Hawes E, Deyo Z, [et al.] // *J Clin Pharm Ther.* – 2015. – Vol. 40. – P. 525 - 530.

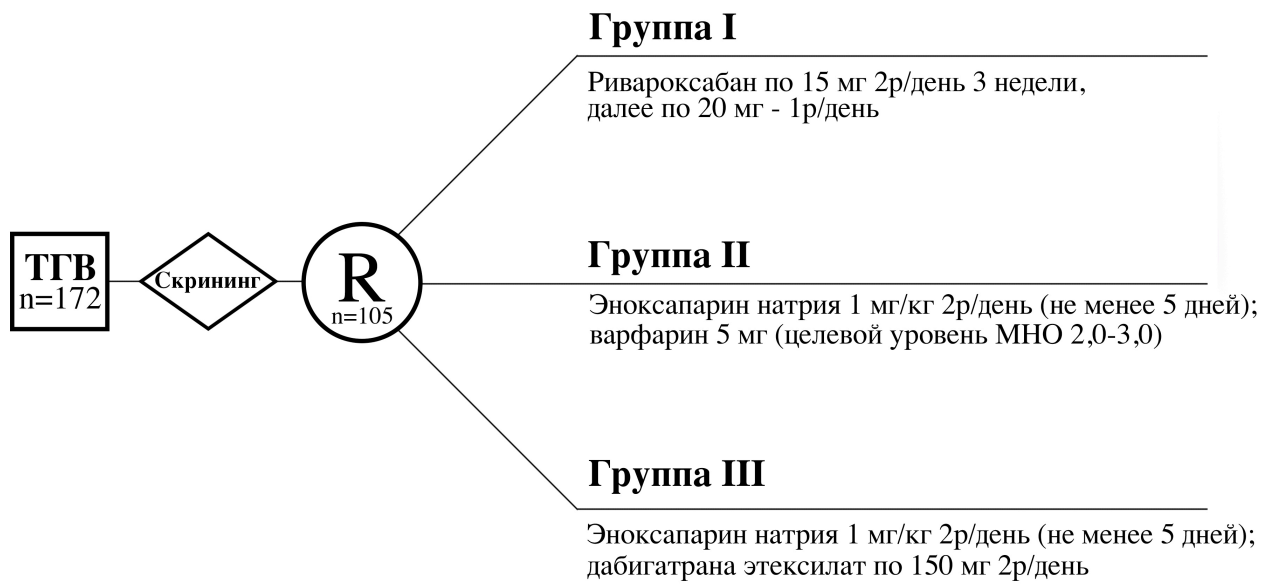
296. Wang X. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. [Text] / Wang X, Tirucheraï G, Marbury TC, [et al.] // J Clin Pharmacol. – 2016. – Vol. 56. – P. 628 - 636.

**Приложение 1. Индекс Wells для оценки вероятности ТГВ нижних конечностей по клиническим данным**

| Признак                                                                                          | Балл         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Активный рак (в настоящее время или в предшествующие 6 месяцев)                                  | +1           |
| Плегия или глубокий парез, либо недавняя иммобилизация нижней(их) конечности(ей) с помощью гипса | +1           |
| Постельный режим $\geq 3$ сут или крупная операция $\leq 4$ мес                                  | +1           |
| Болезненность при пальпации по ходу глубоких вен                                                 | +1           |
| Отек всей ноги                                                                                   | +1           |
| Разница в отеке икр $> 3$ см на уровне 10 см ниже tibial tuberosity                              | +1           |
| Отек с ямкой на больной ноге                                                                     | +1           |
| Расширенные коллатеральные поверхностные вены (не варикоз)                                       | +1           |
| ТГВ или ТЭЛА в анамнезе                                                                          | +1           |
| Другой диагноз как минимум столь же вероятен                                                     | -2           |
| Вероятность наличия ТГВ нижних конечностей:                                                      | Сумма баллов |
| — низкая (3%)                                                                                    | 0            |
| — средняя (17%)                                                                                  | 1-2          |
| — высокая (75%)                                                                                  | $\geq 3$     |

## Приложение 2. Схема исследования

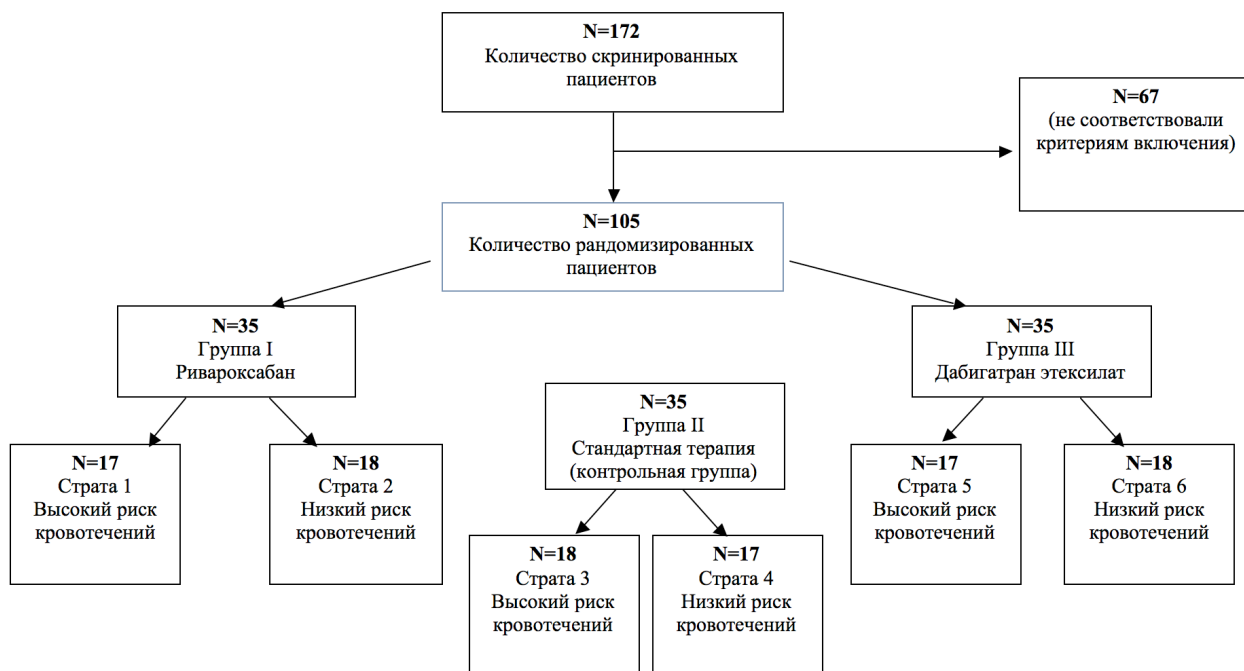


**Приложение 3. Рандомизация пациентов**

#### Приложение 4. Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLED

| Факторы риска                                                                                                                                                                            | Баллы |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Артериальная гипертензия (систолическое АД>160 мм рт.ст.)                                                                                                                                | 1     |
| Нарушенная функция печени (тяжелое хроническое заболевание или повышение билирубина >2 раз от верхней границы нормы в сочетании с повышенными АсАТ/АлАТ >3 раз от верхней границы нормы) | 1     |
| Нарушенная функция почек (диализ, трансплантация или креатинин $\geq 200$ мкмоль/л)                                                                                                      | 1     |
| Перенесенный инсульт или ТИА                                                                                                                                                             | 1     |
| Кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечениям (в т.ч. анемия)                                                                                                        | 1     |
| Лабильное МНО (нестабильное/высокое или в терапевтическом диапазоне <60% времени)                                                                                                        | 1     |
| Возраст >65 лет                                                                                                                                                                          | 1     |
| Злоупотребление алкоголем                                                                                                                                                                | 1     |
| Прием лекарств, повышающих риск кровотечения (антиагреганты, НПВС)                                                                                                                       | 1     |

## Приложение 5. Стратификация пациентов



### Приложение 6. Алгоритм подбора дозы варфарина

| День приема | Значения МНО                                                                                                                                                                                       | Режим дозирования варфарина                                                                         |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| День 1-2    | Прием 2 таблетки (5 мг) однократно вечером после ужина.                                                                                                                                            |                                                                                                     |
| День 3      | Утром определить МНО                                                                                                                                                                               |                                                                                                     |
|             | МНО < 1,5                                                                                                                                                                                          | Увеличить суточную дозу на 1/2 таблетки.<br>Определить МНО через 1-2 дня.                           |
|             | МНО 1,5-2,0                                                                                                                                                                                        | Увеличить суточную дозу на 1/4 таблетки.<br>Определить МНО через 1-2 дня.                           |
|             | МНО 2,0-3,0                                                                                                                                                                                        | Оставить суточную дозу без изменений.<br>Определить МНО через 1-2 дня.                              |
|             | МНО 3,0-4,0                                                                                                                                                                                        | Уменьшить суточную дозу на 1/4 таблетки.<br>Определить МНО через 1-2 дня.                           |
|             | МНО > 4,0                                                                                                                                                                                          | Пропустить 1 прием, далее суточную дозу уменьшить на 1/2 таблетки.<br>Определить МНО через 1-2 дня. |
| День 4-5    | Утром определить МНО. Действия соответствуют алгоритму 3-го дня. Если подбор дозы занимает более 5 дней, дальнейшая кратность определения МНО - 1 раз в 2 дня с использованием алгоритма 3-го дня. |                                                                                                     |

### **Приложение 7. Тест Мориски-Грина**

1. Вы когда-нибудь забывали принять препараты?
2. Не относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема ЛС?
3. Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?
4. Если Вы чувствуете себя плохо после приема ЛС, не пропускаете ли Вы следующий прием?