

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

Т.В. Кулинчик, О.Ю. Реброва, А.В. Маргиева, М.В. Авксентьева

НИИ клиничко-экономической экспертизы и фармакоэкономики ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, РФ

По результатам отечественного мультицентрового исследования по оценке клинической эффективности и безопасности дабигатрана этексилата (ДЭ) и других широко применяемых антикоагулянтов (АК) проведен анализ минимизации затрат. На основе данных об объемах медицинской помощи, полученных из индивидуальных регистрационных карт 828 пациентов, рассчитаны затраты на лабораторные и инструментальные исследования, консультации специалистов в связи с развитием венозных тромбозов (ВТЭ), антикоагулянтную терапию в послеоперационном периоде. Затраты рассчитывались на основе тарифов на оказание медицинской помощи по программе ОМС г. Москвы за 2009 г. Анализ минимизации затрат проводился отдельно в группах пациентов, перенесших эндопротезирование крупных суставов (тазобедренный, коленный) (n=761, 91,9%) и другие ортопедические операции (n=67, 8,1%). В подгруппе пациентов, получавших ДЭ (моно- или комбинированная терапия) после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей, затраты на медикаментозную тромбопрофилактику и общие затраты на одного пациента были статистически значимо меньше — на 1196,66 и 432,41 руб. соответственно, чем в подгруппе пациентов, получавших другие АК (моно- или комбинированная терапия). Достоверных различий между подгруппами в затратах на медикаментозную тромбопрофилактику и в общих затратах на одного пациента после других ортопедических операций выявлено не было, но значимость результатов ограничена небольшим объемом выборки и различиями в исходных характеристиках пациентов.

Ключевые слова: дабигатрана этексилат, антикоагулянты, ортопедические вмешательства, эндопротезирование, тромботические осложнения, профилактика, анализ минимизации затрат.

Comparative Clinical and Economical Analysis of Drugs for Primary Prevention of Thrombotic Complications after Orthopaedic Operations

T.V. Kulinchik, O.Yu. Rebrova, A.V. Margieva, M.V. Avksent'eva

Cost minimization analysis was performed on the basis of the efficacy and safety evaluation of dabigatran etexilate (DE, Pradaxa®) versus other common anticoagulants (AC). Total costs including laboratory and instrumental examinations, consultations related to venous thromboembolism (VTE) and post-operative anticoagulation therapy were calculated by the data of 828 individual registration cards. All patients were divided into 2 groups: 761 patients (91.9%) after total hip and knee arthroplasty (1st group) and 67 patients (8.1%) after other orthopaedic operations (2nd group). In 1st group costs for drug prophylaxis of VTE and total costs per patient were significantly lower (by 1196.66 and 432.41 rubl, respectively) when DE was used as compared to AC application. After other orthopaedic operations reliable differences neither in costs for drug prophylaxis of VTE nor in total costs per patient were detected. However the significance of obtained results was limited by the number as well as the differences in initial condition of patients.

Key words: dabigatran etexilate, anticoagulants, orthopaedic intervention, total joint arthroplasty, thrombotic complications, prophylaxis, cost minimization analysis.

Эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов стало рутинной процедурой в большинстве европейских стран — ежегодно в мире выполняется около 1,5 млн подобных операций [1]. Потребность в реконструктивных операциях на крупных суставах нижних конечностей в России составляет более 300 тыс. в год, выполняется их

пока значительно меньше, но число операций неуклонно растет [2]. Так, в 2012 г. только по высокотехнологичной помощи за счет средств федерального бюджета было запланировано 38 700 операций.

Ортопедические операции являются дорогостоящим видом лечения. Нормативы финансовых зат-

рат на оказание высокотехнологичной медицинской помощи в расчете на одного пролеченного больного по профилю «травматология и ортопедия» в 2011 г. составили около 121 тыс. руб. [3]. Основная доля реконструктивных операций приходится на эндопротезирование крупных суставов [1].

Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) рекомендована всем пациентам, которым проводятся ортопедические операции [4–6]. В отсутствие целенаправленной профилактики тромбозы глубоких вен (ТГВ) развиваются в 40–60% случаев эндопротезирования, тромбоэмболии (ТЭ) — в 4–10% [4]. В настоящее время существуют различные антикоагулянты (АК), способные значительно снизить риск возникновения тромботических осложнений: препараты стандартного (нефракционированного) гепарина (гепарин натрия, гепарин кальция), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин натрия, надропарин кальция, далтепарин натрия), антагонисты витамина К (варфарин), фондапаринукс натрия. Все они незначительно отличаются по эффективности и довольно существенно — по стоимости. Очевидно, что сокращение числа осложнений приводит и к уменьшению расходов на их лечение, однако стоимость самих АК также является важным фактором, ограничивающим применение отдельных препаратов в условиях фиксированного бюджета [7–9].

В последние годы были созданы новые пероральные антикоагулянты, использование которых может повысить эффективность профилактики ВТЭ. Одним из них является дабигатран этексилат (ДЭ, Прадакса®) — пероральный прямой ингибитор фактора IIa (тромбин). Проведенные в различных странах клинические испытания ДЭ показали, что эффективность этого препарата не ниже, чем у существующих АК [10–12], при этом пероральная форма делает его прием более удобным и позволяет проводить профилактику более длительно, в том числе и после выписки из стационара. Оценка экономической эффективности ДЭ по сравнению с уже представленными на фармацевтическом рынке АК уже проводилась в различных странах, в том числе и в России; исследования продемонстрировали большую экономическую целесообразность применения ДЭ по сравнению с эноксапарином [13–15]. Однако сравнительная медицинская и экономическая эффективность различных АК, используемых в практике российского здравоохранения, остается неизвестной.

Целью настоящего исследования явилось проведение сравнительного клинико-экономического анализа применения ДЭ и других препаратов для первичной профилактики тромботических осложнений у пациентов после ортопедических операций в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено многоцентровое исследование, в которое были включены пациенты, поступившие в

стационар для проведения ортопедической операции в период с 27.10.09 по 01.02.11 в 13 ЛПУ в 10 городах России.

Методика сбора данных подробно описана ранее [16]. Данные из первичной медицинской документации выкопировывали в специально разработанную индивидуальную регистрационную карту (ИРК). В ходе исследования оценивали клиническую эффективность и безопасность ДЭ при профилактике тромботических осложнений после ортопедических вмешательств. Анализ проводился в двух группах пациентов: 761 (92%) больной, перенесший эндопротезирование крупных суставов (тазобедренный, коленный) и 67 (8%) больных, которым были выполнены другие ортопедические операции.

Внутри каждой клинической группы (эндопротезирование крупных суставов, другие ортопедические операции) были выделены подгруппы в зависимости от вида медикаментозной тромбопрофилактики, использованной в послеоперационном периоде: подгруппа ДЭ — пациенты, которые получали в послеоперационном периоде ДЭ или комбинацию ДЭ и других АК; подгруппа АК — пациенты, которые получали в послеоперационном периоде какой-либо другой АК или комбинацию других АК, не включавшую ДЭ [16].

Критерием оценки клинической эффективности ДЭ и других АК была частота ВТЭ в послеоперационном периоде, к которым относили дистальный и проксимальный ТГВ, тромбоэмболию легочной артерии. Критерием безопасности была частота послеоперационных кровотечений при применении АК после операции.

Клинико-экономический анализ был выполнен с использованием метода минимизации затрат. Данный метод, являясь частным случаем базового метода клинико-экономического анализа «затраты — эффективность», применяется для сравнения медицинских технологий, имеющих сопоставимые клиническую эффективность и безопасность, но предположительно разную стоимость.

Расчет минимизации затрат проводили по следующей формуле:

$$CMD = DC_1 - DC_2,$$

где CMD (cost minimization difference) — показатель разницы затрат; $DC_{1,2}$ — затраты на оказание медицинской помощи в зависимости от анализируемого сценария терапии.

На основе сведений ИРК были определены израсходованные ресурсы здравоохранения в каждой из подгрупп. Рассчитывались затраты на лабораторные и инструментальные исследования, консультации специалистов в связи с развитием тромботических осложнений, антикоагулянтную терапию в послеоперационном периоде. Затраты на проведение медикаментозной тромбопрофилактики в предоперационном периоде в анализе минимизации затрат не учитывали, так как в соответствии с инструкцией ДЭ не применяется для

Табл. 1. Затраты на медицинские услуги с учетом поправочного коэффициента, отражающего долю средств ОМС в общей структуре расходов здравоохранения

Услуга	Название исследования	Затраты, руб.
Лабораторные исследования	Общий анализ крови	395,47
	Биохимический анализ крови	1588,44
	Определение протромбинового индекса	17,96
	МНО	17,96
	АЧТВ	47,25
	Общий анализ мочи	212,84
	Кальций общий	25,14
	Антитромбин-3	135,68
	D-димер	1080,00
	Гемостазиограмма	277,76
	Тромбоэластография	71,93
	Гликемический профиль	210,92
	Глюкоза сыворотки крови	30,13
	Гликогемоглобин	53,27
	Функциональные пробы печени	432,38
	Фибриноген	29,51
	XIIa-зависимый фибринолиз	65,48
	Кислотно-основное состояние	75,01
	Тромбиновое время	29,40
	УЗДГ вен нижних конечностей	103,90
	Контрастная венография	4017,98
	ЭКГ	111,01
	Рентгенография грудной клетки	235,63
	КТ органов грудной клетки	893,84
Инструментальные исследования	Рентгенография тазобедренного сустава	194,29
	Рентгенография коленного сустава	194,29
	Рентгенография трубчатых костей	338,77
	Рентгенография головы	241,16
	ЭхоКТ	387,19
	Рентгенография кости таза, крестец, копчик	473,85
	Рентгенография костей таза	238,60
	ФГДС	640,82
	МСКТ тазобедренного сустава	5760,00
	МСКТ органов грудной клетки	6480,00
	Уретрография	758,62
	УЗИ печени, поджелудочной железы, селезенки	323,76
Консультации специалистов	Функция внешнего дыхания	457,81
	Ангиохирург	116,07
	Терапевт	109,97
	Анестезиолог-реаниматолог	168,86
	Кардиолог	110,38
	Невролог	107,43

профилактики тромботических осложнений перед операций.

Затраты на предоставляемые услуги (лабораторные, инструментальные исследования, консультации специалистов) рассчитывали на основе тарифов на оказание медицинской помощи по программе ОМС г. Москвы за 2009 г.¹ с поправочным коэффициентом, отражающим долю средств ОМС в структуре расходов на здравоохранение в 2009 г. (табл. 1) [17, 18]².

Стоимость определения уровня D-димера была принята равной цене лаборатории INVITRO (www.invitro.ru/analizes/for-doctors/137/2341), стоимость МСКТ тазобедренного сустава и органов грудной клетки — цене на соответствующие платные услуги в Центральной клинической больнице РАН, так как в перечне услуг, на которые определен тариф на оказание медицинской помощи по программе ОМС, данные исследования отсутствовали.

Стоимость лекарственных препаратов рассчитывали, исходя из суточных доз, назначаемых пациентам в настоящем исследовании. В качестве источника информации о ценах на АК была использована база данных «Оптовый фармрынок» (<http://fbr.info/db/pr/page162300.html>).

Рассчитывали затраты на все инструментальные и лабораторные методы исследования, консультации специалистов и общие затраты на все медицинские услуги для каждого пациента, а также стоимость медикаментозной тромбопрофилактики в каждой подгруппе.

Оценку статистической значимости различий в затратах между подгруппами проводили с помощью критерия Манна — Уитни. Выбор данного критерия был обусловлен тем, что анализ вида распределения по критерию Шапиро — Уилка показал, что распределение затрат отличается от нормального. В связи с этим затраты описывали медианой и значениями верхнего и нижнего квартилей ($Me [Q1; Q3]$). Разницу в затратах между сравниваемыми группами рассчитывали по медианам стоимости по методу минимизации затрат.

Для статистического анализа данных использовали пакет прикладных программ Statistica 9.1 (StatSoft, Inc., США). При проверке статистических гипотез статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ассортимент назначаемых в реальной практике АК для профилактики ВТЭ довольно широк: в послеоперационном периоде применяли ДЭ (прадакса), гепарин натрия (гепарин), эноксапарин натрия (клексан), надропарин кальция (фраксипа-

¹ Данные об объемах помощи собирались в различных ЛПУ, в которых стоимость одних и тех же услуг различается. Однако целью настоящего исследования была оценка различий в затратах на ведение больных с применением ДЭ и других АК, а не различий в затратах между учреждениями, в связи с чем было необходимо использовать один источник информации о затратах на отдельные услуги.

² Поправочный коэффициент рассчитан следующим образом. Пусть Т — тариф ОМС на оказание услуги, Х — общий объем затраченных средств системы здравоохранения. $T = 37\%$; $X = 100\%$. Соответственно $X = 100 \cdot T : 37 = 2,7T$.

Табл. 2. Эффективность и безопасность ДЭ и других АК при использовании после эндопротезирования крупных суставов и других ортопедических операций

Параметр	Эндопротезирование крупных суставов		Другие ортопедические операции	
	подгруппа ДЭ (n=342)	подгруппа АК (n=419)	подгруппа ДЭ (n=28)	подгруппа АК (n=39)
Эффективность				
Дистальный тромбоз вен	14 (4 [2; 7])	16 (4 [2; 6])	1 (4 [0; 18])	1 (3 [0; 13])
Проксимальный тромбоз вен	0 (0 [0; 1])	2 (0 [0; 1])	1 (4 [0; 18])	0 (0 [0; 9])
Безопасность				
Минимальное послеоперационное кровотечение	3 (1 [0; 3])	6 (1 [0; 2])	0 (0 [0; 12])	0 (0 [0; 9])
Большое кровотечение	0 (0 [0; 1])	1 (0 [0; 1])	0 (0 [0; 12])	0 (0 [0; 9])

Примечание. В скобках указано относительное количество (%) и 95% доверительный интервал.

рин), далтепарин натрия (фрагмин), варфарин (варфарин), фондапаринукс натрия (арикстра). Многие пациенты получали последовательно несколько различных препаратов, что, возможно, обусловлено, их физической доступностью в учреждения здравоохранения в разные моменты времени.

В результате исследования клинической эффективности и безопасности первичной профилактики тромботических осложнений не было выявлено статистически значимых различий по частоте развития ВТЭ и кровотечений после операции при применении ДЭ и других АК как после эндопротезирования крупных суставов, так и после других ортопедических операций (табл. 2) [16].

Таким образом, установлено, что ДЭ сопоставим по клинической эффективности и безопасности с другими широко применяемыми АК для первичной профилактики тромботических осложнений после ортопедических вмешательств.

Затраты на суточные дозы каждого АК приведены в табл. 3. Поскольку препараты исходно различаются по цене, различаются и затраты на медикаментозную профилактику у отдельных больных: от 0 (при применении АК не для профилактики, а для лечения, если ТГВ развился в 1-е сутки после операции) до 14 100,46 руб.

Следует отметить, что среди других АК преимущественно назначались эноксапарин и надропарин, затраты на суточную дозу которых довольно высоки. В частности, более 80% пациентов, перенесших эндопротезирование, в подгруппе АК получало их в монотерапии. В результате затраты на тромбопрофилактику в этой подгруппе были статистически значимо больше, чем в подгруппе ДЭ: медиана затрат на АК составила 2666,66 и 1470,00 руб. соответственно.

Результаты расчета затрат на ведение пациентов, подвергшихся оперативным ортопедическим вмешательствам, в подгруппах ДЭ и АК представлены в табл. 4.

В группе эндопротезирования крупных суставов затраты на инструментальные исследования у пациентов, получавших ДЭ, были статистически значимо меньше, однако анализ минимизации зат-

рат не выявил разницы в общих затратах между подгруппами сравнения (табл. 5). Затраты на медикаментозную тромбопрофилактику и общие затраты на ведение одного пациента при эндопротезировании крупных суставов были статистически значимо меньше в подгруппе ДЭ: на 1196,66 и 432,41 руб. соответственно. Несмотря на то что затраты на проведение лабораторных исследований в подгруппе пациентов, получавших ДЭ, больше на 1087,05 руб., чем в подгруппе других АК, разность затрат на данный вид услуг не является статистически значимой.

Затраты на лабораторные исследования у пациентов, получавших другие АК, были статистически значимо меньше — разница в затратах по сравнению с получавшими ДЭ составила 2752,50 руб.

Табл. 3. Стоимость суточной дозы АК

Антикоагулянт	Суточная доза	Затраты на суточную дозу, руб.
Гепарин натрия (гепарин)	30 000 ЕД	619,74
	20 000 ЕД	413,16
	15 000 ЕД	309,87
	10 000 ЕД	206,58
	5 000 ЕД	103,29
	2 500 ЕД	51,65
Надропарин кальция (фраксипарин)	0,6 мл	259,52
	0,3 мл	150,62
Варфарин (варфарин)	7,5 мг	3,90
	6,25 мг	3,25
	5 мг	2,60
	3,75 мг	1,95
	2,5 мг	1,30
	220 мг	122,50
ДЭ (прадакса)	150 мг	122,50
Фондапаринукс натрия (арикстра)	2,5 мг	211,51
Далтепарин натрия (фрагмин)	2500 МЕ	159,87
Эноксапарин натрия (клексан)	160 мг	914,82
	80 мг	457,41
	60 мг	405,63
	40 мг	278,99
	20 мг	162,74

Табл. 4. Затраты (в руб.) в подгруппах, получавших различную антикоагулянтную терапию в связи с ортопедическими операциями (Me [Q1; Q3])

Параметр	Эндопротезирование крупных суставов (n=761)			Другие ортопедические операции (n=67)		
	подгруппа ДЭ (n=342)	подгруппа АК (n=419)	p	подгруппа ДЭ (n=28)	подгруппа АК (n=39)	p
Затраты на лабораторные исследования, руб.	4252,41 [2504,91; 6626,92]	3165,36 [2586,78; 5414,07]	0,064	4411,84 [2781,81; 9169,41]	1659,34 [608,31; 8380,76]	0,044
Затраты на инструментальные исследования, руб.	111,01 [103,90; 214,91]	111,01 [103,90; 339,53]	<0,001	218,47 [111,01; 502,11]	111,01 [0,00; 457,65]	0,093
Затраты на консультации специалистов, руб.	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,982	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,796
Затраты на медикаментозную тромбопрофилактику в послеоперационном периоде, руб.	1470,00 [1347,50; 1837,50]	2666,66 [2076,16; 3347,88]	<0,001	2044,98 [1514,96; 5429,18]	4043,85 [2324,56; 6610,56]	0,053
Общие затраты на одного пациента, руб.	6135,09 [4075,91; 8085,43]	6567,50 [5549,96; 8741,36]	<0,001	7266,20 [4752,36; 16155,42]	9815,62 [6717,86; 11955,43]	0,799

Табл. 5. Разница в затратах на одного пациента между подгруппами, получавшими разную антикоагулянтную терапию

Параметр	Разница затрат, руб.	
	эндопротезирование крупных суставов (n=761)	другие ортопедические операции (n=67)
Лабораторные исследования	1087,05	2752,50
Инструментальные исследования	0	107,46
Консультации специалистов	0	0
Медикаментозная терапия	-1196,66	-1998,87
Общие затраты	-432,41	-2549,42

Кажущиеся противоречия между табл. 4 и 5 обусловлены тем, что распределения анализируемых признаков не соответствуют Гауссову закону, поэтому применены непараметрические описательные статистики и методы проверки гипотез, в связи с чем группы могут статистически значимо различаться даже при совпадении параметров описательной статистики.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование является первым сравнительным клинико-экономическим анализом применения ДЭ и других широко используемых препаратов с целью первичной профилактики ВТЭ после ортопедических операций в ЛПУ России.

Клинико-экономический анализ был проведен на основании отечественного мультицентрового исследования по оценке клинической эффективности и безопасности ДЭ и других широко применяемых АК [15]. Как это часто бывает в исследова-

ниях реальной практики, между подгруппами, получающими разные препараты (в нашем случае ДЭ (моно- или комбинированная терапия) и другие АК (моно- или комбинированная терапия)) были обнаружены статистически значимые различия в исходных характеристиках пациентов. Так, и в группе эндопротезирования крупных суставов, и в группе других ортопедических операций частота предоперационной антикоагулянтной терапии была статистически значимо меньше в подгруппе пациентов, получавших ДЭ (моно- или комбинированная терапия). Однако это не могло привести к завышению показателя эффективности ДЭ. Напротив, логично предположить, что в отсутствие предоперационной профилактики частота ВТЭ могла бы быть больше, чего, однако, не наблюдалось в нашем исследовании. Безопасность в целом могла быть выше именно из-за того, что АК перед операцией не использовали, поэтому в нашем сравнительном анализе мы не учитывали интраоперационные кровотечения. Следует отметить, что частота больших кровотечений в целом была низкой: подобное имело место только у 1 пациента.

Низкая частота применения АК перед операцией потенциально могла обусловить меньшие расходы в подгруппе получавших ДЭ. Для того чтобы избежать такого смещения в анализе минимизации затрат, мы не учитывали расходы на предоперационную профилактику.

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют утверждать, что в условиях реальной практики проведения эндопротезирования крупных суставов применение ДЭ позволяет экономить на расходах здравоохранения по сравнению с уже сложившимися подходами к антитромботической терапии.

Подгруппы сравнения в группе других ортопедических операций статистически значимо разли-

чались по ряду признаков: возрасту пациентов, числу факторов риска развития тромботических осложнений [16]. К тому же пациентов, у которых выполнялись другие операции, в настоящем исследовании было немного. Соответственно, нельзя исключить, что выявленные результаты обусловлены случайностью. Эффективность, безопасность и экономическая целесообразность применения различных АК при проведении различных оперативных вмешательств нуждаются в дальнейшем изучении.

ЛИТЕРАТУРА

- Загородний Н.В. Профилактика тромбоэмболических осложнений у ортопедических больных при эндопротезировании крупных суставов. В кн.: Материалы симпозиума «Профилактика тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии». М.; 2002: 34–40.
- Корнилов Н.В. Состояние эндопротезирования крупных суставов в РФ. В кн.: Материалы симпозиума с международным участием «Эндопротезирование крупных суставов». М.; 2000: 49–52.
- Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 31 декабря 2010 г. N 1248н «О порядке формирования и утверждении государственного задания на оказание в 2011 году высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета». Приложение 3. URL: <http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/orders/1155>
- Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F., Heit J.A., Samama C.M., Lassen M.R. et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008; 133 (suppl): 381S–453S.
- Nicolaides A.N., Fareed J., Kakkar A.K., Breddin H.K., Goldhaber S.Z., Hull R. et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). Int. Angiol. 2006; 25: 101–61.
- Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии. Российские клинические рекомендации. Травматология и ортопедия России. 2012; 1 (63, Приложение): 3–24.
- Duran A., Sengupta N., Diamantopoulos A. Cost effectiveness of rivaroxaban versus enoxaparin for prevention of post-surgical venous thromboembolism from a U.S. payer's perspective. Pharmacoeconomics. 2012; 30 (2): 87–101.
- Botteman M.F., Caprini J., Stephens J.M. Results of an economic model to assess the cost-effectiveness of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, versus warfarin for the prophylaxis of deep vein thrombosis and associated long-term complications in total hip replacement surgery in the United States. Clin. Ther. 2002; 24 (11): 1960–86.
- Avorn J., Winkelmayer W.C. Comparing the costs, risks, and benefits of competing strategies for the primary prevention of venous thromboembolism. Circulation. 2004; 110 (24 Suppl 1): IV25–32.
- Eriksson B., Dahl O., Rosencher N., Kurth A.A., van Dijk C.N., Frostick S.P. et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet. 2007; 370 (9591): 949–56.
- Eriksson B., Dahl O., Rosencher N., Kurth A.A., van Dijk C.N., Frostick S.P. et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. J. Thromb. Haemost. 2007; 5 (11): 2178–85.
- Eriksson B., Friedman R. Dabigatran etexilate: pivotal trials for venous thromboembolism prophylaxis after hip or knee arthroplasty. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2009; 15 (Suppl 1): 25S–31S.
- Wolowacz S.E., Roskell N.S., Maciver F. Economic evaluation of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after total knee and hip replacement surgery. Clin. Ther. 2009; 31 (1): 194–212.
- McCullagh L., Tilson L., Walsh C., Barry M. A cost-effectiveness model comparing rivaroxaban and dabigatran etexilate with enoxaparin sodium as thromboprophylaxis after total hip and total knee replacement in the Irish healthcare setting. Pharmacoeconomics. 2009; 27 (10): 829–46.
- Омельяновский В.В., Загородний Н.В., Маргиева А.В. Клинико-экономический анализ эффективности и безопасности методов профилактики тромбоэмболических осложнений при ортопедических вмешательствах. Хирургия. 2010; 5: 72–81.
- Кулинчик Т.В., Реброва О.Ю., Маргиева А.В., Авксентьева М.В. Клиническая эффективность и безопасность первичной профилактики тромботических осложнений после ортопедических операций в реальной практике. Вестник травматологии и ортопедии им. Приорова. 2012; 3: 39–47.
- Постановление Правительства Российской Федерации от 5 декабря 2008 г. № 913 «О Программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2009 год».
- Воробьев П.А., ред. Клинико-экономический анализ. М.: Ньюдиамед; 2008.

REFERENCES

- Zagorodniy N.V. Prevention of thromboembolic complications in orthopaedic patients at large joints arthroplasty. In: Proceedings of the Symp. "Prevention of thromboembolic complications in Traumatology and orthopaedics". Moscow; 2002: 34–40 (In Russian).
- Kornilov N.V. Status of large joints arthroplasty in Russian Federation. In: Proceedings of the Symp. "Large Joints Arthroplasty". Moscow; 2000: 49–52 (in Russian).
- Order of the Public Health Ministry of the Russian Federation from December 31, 2010 № 1248n. Available at: www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/orders/1155 (in Russian).
- Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F., Heit J.A., Samama C.M., Lassen M.R. et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008; 133 (suppl): 381S–453S.
- Nicolaides A.N., Fareed J., Kakkar A.K., Breddin H.K., Goldhaber S.Z., Hull R. et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). Int. Angiol. 2006; 25: 101–61.
- Prevention of thromboembolic complications in traumatology and orthopaedics. Travmatologiya i ortopediya Rossii. 2012; 1 (63, Appendix): 3–24 (in Russian).
- Duran A., Sengupta N., Diamantopoulos A. Cost effectiveness of rivaroxaban versus enoxaparin for prevention of post-surgical venous thromboembolism from a U.S. payer's perspective. Pharmacoeconomics. 2012; 30 (2): 87–101.
- Botteman M.F., Caprini J., Stephens J.M. Results of an economic model to assess the cost-effectiveness of

- enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, versus warfarin for the prophylaxis of deep vein thrombosis and associated long-term complications in total hip replacement surgery in the United States. Clin. Ther. 2002; 24 (11): 1960–86.
9. Avorn J., Winkelmayer W.C. Comparing the costs, risks, and benefits of competing strategies for the primary prevention of venous thromboembolism. Circulation. 2004; 110 (24 Suppl 1): IV25–32.
 10. Eriksson B., Dahl O., Rosencher N., Kurth A.A., van Dijk C.N., Frostick S.P. et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet. 2007; 370 (9591): 949–56.
 11. Eriksson B., Dahl O., Rosencher N., Kurth A.A., van Dijk C.N., Frostick S.P. et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. J. Thromb. Haemost. 2007; 5 (11): 2178–85.
 12. Eriksson B., Friedman R. Dabigatran etexilate: pivotal trials for venous thromboembolism prophylaxis after hip or knee arthroplasty. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2009; 15 (Suppl 1): 25S–31S.
 13. Wolowacz S.E., Roskell N.S., Maciver F. Economic evaluation of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after total knee and hip replacement surgery. Clin. Ther. 2009; 31 (1): 194–212.
 14. McCullagh L., Tilson L., Walsh C., Barry M. A cost-effectiveness model comparing rivaroxaban and dabigatran etexilate with enoxaparin sodium as thromboprophylaxis after total hip and total knee replacement in the Irish healthcare setting. Pharmacoeconomics. 2009; 27 (10): 829–46.
 15. Omel'yanovskiy V.V., Zagorodniy N.V., Margieva A.V. Clinical and economic analysis of the efficacy and safety of thromboembolic complications prevention at orthopaedic interventions. Khirurgiya. 2010; 5: 72–81 (in Russian).
 16. Kulinchik T.V., Rebrova O.Yu., Margieva A.V., Avksent'eva M.V., Voskresenskiy O.Yu., Petrova N.V., Reino E.V. Clinical efficacy and safety of primary thrombotic complications prevention after orthopaedic operations. Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. 2012; 3: 39–47 (in Russian).
 17. Order of the government of the Russian Federation No. 913 from December 5, 2008 "About the Program of the state guarantees of rendering to citizens of the Russian Federation of the free medical care for 2009". Available at: <http://www.cis-legislation.com/document.fwx?rgn=25591>.
 18. Vorob'yov P.A., ed. Clinical and economic analysis. Moscow: Newdiamed; 2008 (in Russian).

Сведения об авторах: Кулинчик Т.В.—младший науч. сотр. НИЛ биостатистики НИИ клинко-экономической экспертизы и фармакоэкономики (НИИ КЭЭФ) РНИМУ; Реброва О.Ю.—доктор мед. наук, зав. НИЛ биостатистики НИИ КЭЭФ РНИМУ; Маргиева А.В.—аспирантка кафедры управления и экономики фармации фармацевтического факультета Первого МГМУ; Авксентьева М.В.—доктор мед. наук, зам. директора НИИ КЭЭФ РНИМУ.

Для контактов: Авксентьева Мария Владимировна. 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 14. Тел.: +7 (499) 245-38-07. E-mail: niikeef@yandex.ru

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статей в редакцию просим обращать особое внимание на правильность представления материала.

План построения **оригинальных статей** должен быть следующим: резюме, ключевые слова, краткое введение, отражающее состояние вопроса к моменту написания статьи и задачи настоящего исследования, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы по пунктам или заключение, список цитированной литературы.

Методика исследований должна быть описана очень четко, так чтобы ее легко можно было воспроизвести.

При представлении в печать экспериментальных работ следует руководствоваться «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Помимо вида, пола и количества использованных животных, авторы обязательно должны указываться применявшиеся при проведении болезненных процедур методы обезболивания и методы умерщвления животных.

Изложение статьи должно быть ясным, сжатым, без длинных исторических введений и повторов. Предпочтение следует отдавать новым и проверенным фактам, результатам длительных исследований, важных для решения практических вопросов.

Следует указывать, являются ли приводимые числовые значения первичными или производными, приводить пределы точности, надежности, интервалы достоверности.