

микробных ассоциаций в группе здоровых детей Центрального района, который, по данным комитета охраны окружающей среды и природопользования Волгоградской области, является экологически благополучным, требует дополнительных исследований для его объяснения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доклад о состоянии окружающей среды Волгоградской области в 2011 году. — Волгоград: СМОТРИ, 2012.
2. Канцерогенный риск для здоровья населения от выбросов в атмосферу промышленных предприятий г. Волгограда // Поволжский экологический вестник. — Вып. 10. — Волгоград: Изд-во ВолГУ, 2001. — 120 с.
3. Карпова Е. П., Тулупов Д. А. Хронический аденоидит у детей: Пособие для врачей. — М., 2009. — 130 с.
4. Пальчун В. Т., Кунельская Н. Л., Артемьев М. Е. Микробный пейзаж и пути рациональной антибиотикотерапии при острых гнойных заболеваниях ЛОР органов // Вестник оториноларингологии. — 2005. — № 4.

5. Филатов Б. Н., Британов Н. Г., Клаучек В. В., Сливина Л. П. Гигиеническое обеспечение вывода особо опасных химических объектов из эксплуатации // Вестник ВолгГМУ. — 2012. — № 2.

6. Цыбалова Л. М. Влияние промышленного загрязнения среды на заболеваемость детей острыми респираторными инфекциями. Острые респираторные вирусные инфекции у детей: клиника, диагностика и лечение ВНИИ гриппа. — СПб., 1991. — С. 141, 153—156.

7. Яблоков А. В. Здоровье населения и химическое загрязнение окружающей среды в России / А. В. Яблоков, В. А. Ревич, А. К. Дёмин. — М.: Медицина, 1994. — 83 с.

Контактная информация

Пелих Елена Владимировна — аспирант кафедры оториноларингологии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: pelikh-e@yandex.ru

УДК 615.036.8:616-005.6

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ ВЕНОЗНОМ ТРОМБОЗЕ

О. В. Шаталова, О. Н. Смусева, В. С. Горбатенко, А. С. Маслаков

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии*

Представлены результаты фармакоэкономического исследования стационарного лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Показано, что применение ривароксана приводит к экономии затрат на лечение ТГВ от 2959,66 руб. до 4431,72 руб. на одного больного. Вне зависимости от колебаний цен на препараты схема лечения ТГВ ривароксаном в условиях стационара является наиболее приоритетной.

Ключевые слова: фармакоэкономическое исследование, антикоагулянты, ривароксан, дабигатран этексилат, тромбоз глубоких вен нижних конечностей.

COST-EFFECTIVENESS OF NEW ORAL ANTICOAGULANTS IN THE TREATMENT OF DEEP VEIN THROMBOSIS

O. V. Shatalova, O. N. Smuseva, V. S. Gorbatenko, A. S. Maslakov

The results of a pharmacoeconomic study of treating deep vein thrombosis in an inpatient setting are presented in the article. The authors have demonstrated that the use of rivaroxaban results in cost savings of 2959.66–4431.72 roubles per patient for the treatment of DVT. Irrespective of price fluctuations in DVT medicines, the use of rivaroxaban for treating DVT in an inpatient setting seems to be beneficial.

Key words: cost-effectiveness, new oral anticoagulants, rivaroxaban, dabigatran, deep vein thrombosis (DTV).

Венозные тромбозомболические осложнения (ВТЭО), объединяющие понятия тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбозомболии легочных артерий (ТЭЛА), на протяжении многих десятилетий остаются одними из актуальных клинических проблем, затрагивающих профессиональную сферу врачей всех без исключения специальностей [14]. Ежегодно регистрируется ТГВ нижних конечностей с частотой от 105 до 143 случаев на 100000 населения [7, 8], с возрастом частота случаев ТГВ экспоненциально возрастает.

Общее бремя на бюджет здравоохранения велико: с течением времени общие затраты неуклонно возрастают. В США затраты на лечение ВТЭО составляют до 1,5 млрд долларов в год, в Великобритании около 640 млн фунтов стерлингов в год [9, 10]. В Российской Федерации подобные исследования не проводились.

Несмотря на то что антикоагулянтная терапия является основой лечения больных ТГВ, цель которого — предотвращение повторных тромбозов, тромбозомболий, смертельных исходов, а также осложнений — посттром-

ботического синдрома (ПТФС) и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ), частота применения оптимальных режимов антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике по-прежнему остается низкой [3, 4].

В соответствии с современными рекомендациями по лечению ТГВ и профилактики ТЭЛА фармакотерапия осуществляется в несколько этапов: назначение инъекционных форм нефракционированного или низкомолекулярного гепарина на протяжении 8—10 дней, с переводом пациента на антагонисты витамина К (АВК) при регулярном лабораторном мониторинге международного нормализованного отношения (МНО) с последующей отменой гепаринов. Продолжается лечение до 3—6 месяцев (в зависимости от клинической ситуации) только пероральными антикоагулянтами [5].

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

На сегодняшний день одобрены к применению управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Food and Drug Administration (FDA) и зарегистрированы на территории РФ новые пероральные антикоагулянты: ривароксабан (Ксарелто) и дабигатран (Прадакса) [1]. Это, в свою очередь, расширило возможности фармакотерапии ВТЭО.

Новые медицинские технологии, появляющиеся в арсенале врача, нуждаются не только в исследованиях клинической эффективности и безопасности, но и в оценке клинико-экономических последствий использования на практике.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка экономической эффективности применения новых пероральных антикоагулянтов по сравнению со стандартной терапией парентеральными антикоагулянтами/АВК при ТГВ в условиях стационара.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнен поиск клинических исследований в базе данных Medline по ключевым словам: рандомизированные крупные клинические исследования (РКИ), ривароксабан, дабигатран, ВТЭО, Rivaroxaban, Dabigatran, Deep Vein Thrombosis.

Проанализированы полученные данные РКИ ривароксабана и дабигатрана при ВТЭО.

Фармакоэкономический анализ был рассчитан с точки зрения перспективы российской системы здравоохранения.

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

При проведении фармакоэкономического анализа использован Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования» [6].

Для фармакоэкономического анализа был выбран метод минимизации затрат, поскольку в РКИ EINSTEIN DVT и RECOVER показана сопоставимая эффективность и безопасность ривароксабана и дабигатрана соответственно в сравнении со стандартной терапией. Фармакоэкономическая оценка осуществлялась в соответствии со стандартом оказания специализированной медицинской помощи при остром тромбозе в системе верхней и нижней полых вен, утвержденным приказом Министерства здравоохранения РФ от 01.02.2013 № 835н.

Анализ включал прямые медицинские затраты на антикоагулянты: ривароксабан (Ксарелто), дабигатран этексилат (Прадакса), эноксапарин (Клексан), и варфарин (Варфарин Никомед) в соответствии с рекомендуемой дозировкой [1].

Дизайн выполнения фармакоэкономических расчетов:

- группа стандартной терапии: первые 8/9 дней (медиана длительности назначения эноксапарина в исследованиях EINSTEIN/ RECOVER) больным был назначен низкомолекулярный гепарин (НМГ) эноксапарин натрия подкожно по 1 мг/кг два раза в день (16/18 ампул соответственно по 8000 анти-Ха МЕ). Вместе с эноксапарином назначался варфарин в дозе 5 мг в сутки (согласно инструкции);

- группа ривароксабана: на протяжении госпитализации (16 дней в соответствии со стандартом РФ № 835н) больной принимает по 15 мг два раза в день;

- группа дабигатрана: первые 9 дней эноксапарин натрия, далее на протяжении 7 дней дабигатран по 150 мг дважды в сутки. Расчеты представлены исходя из длительности госпитализации — 16 дней.

Информацию о затратах на лекарственную терапию получили из Государственного реестра предельно отпускных цен [2].

В целях определения устойчивости полученных результатов анализа к изменяющимся условиям был выполнен однофакторный анализ чувствительности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая эффективность и безопасность ривароксабана для лечения острого ТГВ и профилактики рецидива ВТЭ была изучена в исследовании EINSTEIN DVT [13]. Эффективность и безопасность дабигатрана для лечения острого ТГВ была изучена в исследовании RECOVER [12]. Данные исследования представляют собой крупные международные многоцентровые рандомизированные контролируемые испытания.

Основная цель РКИ — изучение эффективности, безопасности и удобства применения новых оральных антикоагулянтов по сравнению с принятым стандартом терапии.

РКИ EINSTEIN DVT включало 3449 пациентов острым ТГВ с клиническими проявлениями. Ривароксабан назначался в режиме по 15 мг 2 раза в день в течение 21 дня после острого эпизода, затем по 20 мг 1 раз в день в течение 3, 6 или 12 месяцев в зависимости от решения лечащего врача. НМГ эноксапарин назначался в дозе 1 мг/кг подкожно 2 раза в день в течение минимум 5 дней (медиана длительности назначения эноксапарина в исследовании составила 8 дней) с одновременным началом приема перорального АВК — варфарина до достижения значений МНО в диапазоне 2,0–3,0. После отмены эноксапарина продолжался прием АВК [13].

Главной конечной точкой эффективности являлась комбинация «ТГВ + фатальная или нефатальная ТЭЛА». Основным конечной точкой безопасности было число массивных кровотечений.

Полученные данные доказали сопоставимую эффективность и безопасность ривароксабана по сравнению со стандартной терапией [11].

В исследование RE-COVER было включено 2564 пациента с подтвержденным диагнозом ТГВ нижних конечностей или ТЭЛА, которые нуждались в антикоагулянтной терапии. Все пациенты были разделены на две группы: в группе дабигатрана ($n = 1273$) пациенты на начальном этапе получали парентеральные антикоагулянты в течение 8—11 дней (медиана длительности назначения эноксапарина составила 9 дней) с последующим назначением дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки; в группе контроля ($n = 1266$) одновременно назначались прямые антикоагулянты и АВК с последующей титрацией дозы до достижения целевого диапазона МНО 2,0—3,0. Длительность исследования в обеих группах составила 6 месяцев [12].

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

Безопасность оценивалась на основании определения частоты развития большого кровотечения и клинически значимого небольшого кровотечения (табл. 1). Полученные данные доказали сопоставимую эффективность и безопасность дабигатрана по сравнению со стандартной терапией [12].

Таблица 1

Результаты РКИ

Исследование	EINSTEIN DVT [8]	RE-COVER
Число пациентов	3449	2564
Длительность наблюдения, мес.	3, 6, 12	6
Контроль	Эноксапарин/АВК (1718)	Эноксапарин/АВК (1266)
ОР ВТЭ (95 % ДИ)	0,68 (0,44—1,04)	1,10 (0,65—1,84)
p (ВТЭ)	$p < 0,001$	$p < 0,001$
ОР безопасность (95 % ДИ)	0,97 (0,76 — 1,22)	0,63 (0,47—0,84)
p (безопасность)	$p = 0,77$	$p = 0,002$

Клинико-экономический анализ предполагает взаимосвязанную оценку клинических результатов лечения и стоимости медицинских вмешательств. Поскольку результаты РКИ продемонстрировали сопоставимую эффективность ривароксабана и дабигатрана по сравнению с контрольной группой (эноксапарина/АВК), для фармакоэкономического анализа был выбран метод минимизации затрат. В данном анализе учитывались лишь прямые затраты на приобретение лекарственных препаратов.

Данные о прямых медицинских затратах антикоагулянтной терапии представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Затраты на лечение ТГВ ривароксабаном в условиях стационара

Лекарственные препараты	Эноксапарин натрия (Клексан)	Варфарин (Варфарин Никомед)	Ривароксабан (Ксарелто)
Дозировка	8000 анти-Ха МЕ	2,5 мг	15 мг
Кратность	2	2	2
Путь введения	п/к	<i>per os</i>	<i>per os</i>
Упаковка, №	10	100	14
Стоимость упаковки, руб.	3696,19	127,70	1310,13
Стоимость одного дня терапии, руб.	739,20	2,54	187,16
Затраты, руб.	5913,60	40,64	2994,58

Таблица 3

Затраты на лечение ТГВ дабигатраном в условиях стационара

Лекарственные препараты	Эноксапарин натрия (Клексан)	Варфарин (Варфарин Никомед)	Дабигатран (Прадакса)
Дозировка	8000 анти-Ха МЕ	2,5 мг	150 мг
Кратность	2	2	2
Путь введения	п/к	<i>per os</i>	<i>per os</i>
Упаковка, №	10	100	10
Стоимость упаковки, руб.	3696,19	127,70	552,50
Стоимость одного дня терапии, руб.	739,20	2,54	110,50
Затраты, руб.	6652,80	40,64	773,50

Стоимость одного дня стандартной терапии (эноксапарин/варфарин) составляет 741,74 руб., при этом основная доля приходится на парентеральные антикоагулянты. Прямые затраты на приобретение ривароксабана не превышают 187,16 руб. в сутки.

В условиях реальной клинической практики прямые медицинские затраты (на лекарственные препараты) при назначении ривароксабана в условиях стационара для лечения ТГВ составляют 2994,58 руб. (16-днев-

ное лечение), в то время как затраты при назначении стандартной терапии — 5954,24 руб., что в два раза превышает расходы системы здравоохранения по сравнению с терапией ривароксабаном.

Несмотря на то что стоимость одного дня лечения дабигатраном обходится на 60 % меньше, чем ривароксабаном, 16-дневный курс лечения ТГВ дабигатраном (назначение с первого дня госпитализации эноксапарина на 9 дней, а далее дабигатран) составил 7426,30 руб.

Фармакотерапия ТГВ в условиях стационара оказалась наиболее затратной в группе назначения дабигатрана. Возможно, оценивая затраты на лечение ТГВ пероральными антикоагулянтами в амбулаторных условиях на протяжении 3—6 месяцев, преимущество (минимальные затраты) будет в группе дабигатрана. Приведенные фармакоэкономические расчеты еще предстоит выполнить.

Безусловно, анализируя только прямые затраты на приобретение лекарственных препаратов, данное исследование является ограниченным при выполнении расчетов. Для более детального анализа необходимо было учитывать расходы, связанные с лабораторным мониторингом антикоагулянтной терапии (контроль МНО). В случае учета расходов на контроль МНО для всех схем с использованием варфарина, экономия от применения ривароксабана будет выше.

Таким образом, прямые медицинские затраты при назначении ривароксабана в условиях стационара требуют меньших расходов, чем стандартная терапия (эноксапарин с варфарином) и терапия дабигатраном. Рассчитанная экономия на одного больного составляет от 2959,66 руб. до 4431,72 руб.

Для оценки зависимости результатов исследования к изменению входных параметров выполнен анализ чувствительности, при котором учитывалось изменение цен. В качестве изменения стоимости препаратов были взяты минимальная (предельно-отпускные цены ЛС) и максимальная (розничные) цены на антикоагулянты.

Вне зависимости от колебаний цен на препараты, схема лечения ТГВ ривароксабаном в условиях стационара является наиболее приоритетной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что данное исследование является ограниченным (учитывались только прямые медицинские затраты на приобретение лекарственных препаратов), фармакоэкономический анализ применения антикоагулянтной терапии ТГВ в условиях стационара показал, что применение ривароксабана является наиболее целесообразно. Рассчитанная экономия на одного больного составляет от 2959,66 руб. до 4431,72 руб. На положительный экономический эффект от внедрения ривароксабана в практику стационаров малое влияние имеют колебания цен на препараты для лечения ВТЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный реестр лекарственных средств. — URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>.
2. Государственный реестр предельно-отпускных цен. — URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.
3. Петров В. И., Маслаков А. С., Шаталова О. В., Смушева О. Н., Горбатенко В. С. Анализ потребления лекарственных средств при лечении тромбоза глубоких вен нижних конечностей // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2013. — № 4 (48). — С. 12—15.
4. Петров В. И., Шаталова О. В., Маслаков А. С. Мониторинг антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2014. — № 13 (4). — С. 54—59.
5. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // Флебология. — 2010. — Т. 4. — С. 3—37.
6. Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации. Отраслевой стандарт клинко-экономического исследования. Общие положения 91500.14.0001-2002. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 27.05.2002 № 163.
7. Belohlavek J., Dytrych V., Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism // Exp Clin Cardiol. — 2013. — Vol. 18. — P. 129—138.
8. Goldhaber S. Z. Venous thromboembolism: epidemiology and magnitude of the problem // Best Pract Res Clin Haematol. — 2012. — Vol. 25. — P. 235—242.
9. Groce J. B. Initial management of deep venous thrombosis in the outpatient setting // American Journal of Health-System Pharmacy. — 2008. — Vol. 65(9). — P. 866—874.
10. Merli G., Ferrufino C., Lin J., Hussein M., Battelman D. Hospital-based costs associated with venous thromboembolism treatment regimens // Journal of Thrombosis & Haemostasis. — 2008. — Vol. 6 (7). — P. 1077—1086.
11. Prins M. H., 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. — Vol. 11. — P. 21.
12. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 361. — P. 2342—2352.
13. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 363. — P. 2499—2510.
14. White R. H. The epidemiology of venous thromboembolism // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P. 4—8.

Контактная информация

Шаталова Ольга Викторовна — к. м. н., докторант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, email: shov_med@mail.ru