

На правах рукописи

Горбатенко Владислав Сергеевич

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

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Волгоград – 2016

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

Научный руководитель:

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

Петров Владимир Иванович

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор,
ученый секретарь ФГБУ «Научный центр средств
медицинского применения» Минздрава России

Яворский Александр Николаевич

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой клинической фармакологии
ГБОУ ВПО «Смоленский государственный
медицинский университет» Минздрава России

Козлов Сергей Николаевич

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Защита диссертации состоится «___» июня 2016 г. в ____ часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.008.02 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (www.volgmed.ru) ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

Автореферат разослан « ___ » _____ 2016 г.

Ученый секретарь
Диссертационного Совета,
доктор биологических наук

Бугаева Любовь Ивановна

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования

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

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

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

В соответствии с современными рекомендациями по лечению и профилактики ВТЭО фармакотерапия осуществляется в несколько этапов: назначение инъекционных форм нефракционированного или низкомолекулярного гепарина на протяжении 8-10 дней, с переводом пациента на антагонисты витамина К (АВК) при регулярном лабораторном мониторинге международного нормализованного отношения (МНО) с последующей отменой гепаринов. Продолжается лечение до 3-6 месяцев (в зависимости от клинической ситуации) только пероральными антикоагулянтами (Кириенко А.И., 2015).

До недавнего времени основными пероральными антикоагулянтами были антагонисты витамина К, в частности 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 (НОАК): ривароксабан (Ксарелто), дабигатран этексилат (Прадакса) и апиксабан (Эликвис) (Государственный реестр лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru/>). Это, в свою очередь, расширило возможности фармакотерапии ВТЭО.

В этой связи выбор медицинских технологий для лечения ВТЭО в современном здравоохранении необходимо рассматривать по результатам оценки клинической эффективности и экономической, что может быть обеспечено проведением полноценного фармакоэкономического анализа, применение результатов которого в практической медицине способствует не только оптимальному выбору эффективной терапии, но и адекватному финансированию. Однако, в Российской Федерации в настоящее время пока отсутствуют полноценные данные фармакоэкономических исследований, посвященные проблеме применения НОАК в лечении ВТЭО. Это обстоятельство обусловило выбор темы, формулировку основной цели и задач исследования для ее достижения.

Степень научной разработанности проблемы

Степень научной разработанности проблемы эффективного и безопасного лечения ВТЭО остается достаточно невысокой. Относительно недавно на лекарственном рынке Российской Федерации появилась новая группа лекарственных препаратов – НОАК, которые представляют собой терапевтическую альтернативу терапии варфарином. После того, как были опубликованы данные крупных клинических исследований (AMPLIFY, RE-COVER , RE-COVER II, EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE) появилась возможность изучать эффективность и безопасность новой группы препаратов в сравнении со стандартной терапией в лечении ВТЭО.

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

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

Задачи исследования:

1. оценить объем назначения и объем потребления лекарственных средств при лечении венозных тромбоэмболических осложнений в условиях реальной клинической практики;
2. выполнить мета-анализ эффективности ривароксабана, дабигатрана, апиксабана при ВТЭО;
3. провести мета-анализ безопасности ривароксабана, дабигатрана, апиксабана при ВТЭО;
4. оценить сравнительную эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов при ВТЭО на основании данных крупных рандомизированных клинических исследований методом не прямых сравнений;
5. сравнить эффективность и безопасность традиционной схемы фармакотерапии и терапии новыми пероральными антикоагулянтами с позиции комплексного фармакоэкономического анализа;

Научная новизна.

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

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость исследования.

Результаты диссертационного исследования послужили обоснованием внедрения в практику работы клинических фармакологов, сосудистых хирургов, организаторов здравоохранения алгоритма назначения новых пероральных антикоагулянтов при ВТЭО.

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

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

Методология и методы исследования

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

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

Реализация результатов исследования

Результаты диссертационного исследования послужили обоснованием внедрения в практику работы клинических фармакологов, сосудистых хирургов, терапевтов, кардиологов НОАК как более безопасную терапию ВТЭО в ГУЗ "ГКБСМП № 25" и ГБУЗ "ВОКБ № 1".

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, используются на семинарских занятиях для практических врачей и курсантов ФУВ.

Положения, выносимые на защиту

1. Мета-анализ крупных рандомизированных контролируемых исследований по изучению новых пероральных антикоагулянтов показал, что эффективность новых пероральных антикоагулянтов по сравнению с традиционной терапией ВТЭО сопоставима, при этом являясь более безопасной в отношении развития геморрагических осложнений.

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

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов достигнута за счет применения в качестве методологической и теоретической базы фундаментальных трудов отечественных и зарубежных ученых в области доказательной медицины, клинической фармакологии, сердечно-сосудистой хирургии, а также за счет отсутствия внутренней противоречивости результатов.

По результатам исследования опубликовано 17 работ, из них 9 в изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией для опубликования основных материалов диссертационных исследований. Материалы диссертации были представлены в виде докладов и обсуждены на III Евразийском конгрессе кардиологов (Москва, 2014); Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2011-2014); Научно-

практической конференции «Современные возможности лечения и профилактики ТГВ и ТЭЛА» (Волгоград, 2014; 2015); Российско-Украинском венозном форуме «от Днепра до Дона» (Ростов-на Дону, 2013); Всероссийском совещании «Актуальные вопросы клинической фармакологии и лекарственного обеспечения» (Смоленск, 2013; Саратов, 2014); VI Всероссийской конференции «Функциональная диагностика» (Москва, 2014); VIII, IX национальном конгрессе с международным участием «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации» (Ростов-на-Дону, 2014; Уфа, 2015), X юбилейной научно – практической конференции Ассоциации флебологов России (Нижний Новгород, 2014); 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, 2013; 2014; 2015; 2016).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, в том числе 9 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста и включают введение, обзор литературы (глава 1), описание материалов и методов исследования (глава 2), три главы собственных исследований (главы 3-5), обсуждение (глава 6), выводы, практические рекомендации. Список литературы содержит 192 источника, включающий 66 отечественных и 126 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 23 рисунками.

Личный вклад автора

Автору принадлежит выбор направления исследования, анализ, научное обоснование и обобщение полученных результатов. Автором лично проведен сбор материалов и их обработка. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач, их экспериментально-теоретической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях, докладах и внедрения в практику.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В главе 1 представлен обзор литературы работ, отражающих современные представления о проблеме венозных тромбоэмболических осложнений. В первой части обзора приводятся данные о распространенности и заболеваемости ВТЭО в Российской Федерации и ряде других стран. Во второй части проводится анализ основных принципов антикоагулянтной терапии и обобщение информации о применении парентеральных антикоагулянтов и антагонистов витамина К, а также представлены результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) новых пероральных антикоагулянтов при ВТЭО. В заключительной части обзора литературы обсуждается роль оценки медицинских технологий в оптимизации затрат системы здравоохранения и фармакоэкономические аспекты терапии ВТЭО.

В главе 2 представлены материалы и методы, использованные для проведения исследования. В основу работы положены клинические наблюдения и исследования, выполненные на кафедре клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ ГБОУ ВПО Волгоградского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации в соответствии с перспективным планом научно-исследовательских работ и состояла из одномоментного ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования, мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований и фармакоэкономического

исследования. Проведение исследования одобрено на заседании Комиссии по экспертизе диссертационных исследований Регионального Независимого Этического Комитета (протокол № 1880-2014 от 14 января 2014 года). Утвержденный протокол исследования не содержал замечаний, изменений и дополнений. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики Good Clinical Practice (GCP), этическими принципами Хельсинкской Декларации и Правилами проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации.

На первом этапе проведено фармакоэпидемиологическое исследование. Были оценены стереотипы лечения ВТЭО в условиях стационара. Проведен анализ данных, предоставленных Территориальным фондом обязательного медицинского страхования (ТФОМС) Волгоградской области по страховым случаям оказания стационарной медицинской помощи взрослому населению с основными диагнозами по МКБ-10: I80.1, I80.2, I80.3, I26. за период с 01.01.2012г по 31.12.2012г. За исследуемый период в стационары города Волгограда и области госпитализировано 1226 пациентов. В городе Волгограде госпитализирован 371 больной ВТЭО.

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

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

В качестве основных изучаемых показателей были выбраны:

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

Изучена частота и структура назначений ЛС по фармакологическим группам с последующим анализом внутри групп по международным непатентованным наименованиям (МНН), дозы ЛС и способы их введения. 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) определяли по формуле: $NDDD = Q/DDD$, где NDDD – число установленных суточных доз. С помощью DDD рассчитывали отношение DDD/100 койко-дней. $DDD/100 \text{ койко-дней} = NDDD \times 100 / \Sigma \text{ койко-дней всех пациентов}$. Сегмент DU90 % был оценен на соответствие действующему на момент госпитализации Перечню жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП).

На втором этапе выполнен мета-анализ эффективности и безопасности НОАК (ривароксабана, дабигатрана и апиксабана) в сравнении со стандартной терапией ВТЭО. Методология проведения данного этапа исследования выполнена в соответствии с положениями инструкции «Предпочтительные параметры отчетности для систематических обзоров и мета-анализа (PRISMA)». Идентифицированы все РКИ, посвященные эффективности и безопасности НОАК при лечении ВТЭО, ТГВ, ТЭЛА. Главной конечной точкой эффективности были ВТЭО, повторный ТГВ и ТЭЛА. В качестве основной конечной точки безопасности служило число массивных кровотечений. Риск систематической ошибки и качество методологии включенных в анализ исследований оценивался на основе принципов Кокрановского руководства по систематическим обзорам медицинских вмешательств.

Поскольку в настоящее время отсутствуют результаты прямых сравнений НОАК, возможно рассматривать результаты непрямых сравнений (indirect comparison), которые представляют собой статистические сравнения эффекта друг друга относительно группы контроля. В качестве контроля во всех исследованиях была терапия эноксапарином/варфарином ВТЭО. В соответствии с методикой Н.С. Buchera для проведения непрямого сравнения препарата «А» и препарата «С», при наличии прямых сравнений «А-В» и «В-С», выполнены следующие действия: рассчитаны значения относительного риска (ОР) одной альтернативы и второй из опубликованных прямых сравнений двух медицинских технологий; проведено не прямое сравнение одной альтернативы «А» относительно другой «С»: $OP_{AC} = OP_{AB} / OP_{BC}$; кроме непосредственной оценки ОР проведена оценка 95% доверительного интервала (ДИ), при этом величина стандартного отклонения непрямого сравнения учитывалась с учетом значений стандартных отклонений двух прямых сравнений: $SE(\ln OP_{AC}) = \sqrt{SE(\ln OP_{AB})^2 + SE(\ln OP_{BC})^2}$.

На третьем этапе выполнен фармакоэкономический анализ применения НОАК (ривароксабана, дабигатрана этексилат и апиксабана) при ВТЭО. Экономическая оценка проведена с позиции системы здравоохранения Российской Федерации. Целевой аудиторией результатов данного исследования являются клинические фармакологи, хирурги, терапевты, специалисты по организации здравоохранения и лица, принимающие решение о лекарственном обеспечении. Все виды фармакоэкономического анализа выполнены в соответствии с отраслевым стандартом «Клинико-экономические исследования» согласно требованиям и руководствуясь методологическими основами проведения фармакоэкономических исследований, а также в соответствии с рекомендациями международного общества фармакоэкономических исследований ISPOR по проведению анализа влияния на бюджет. Выполнен анализ затрат, анализ «затраты – эффективность» (cost-effectiveness analysis – CEA), анализ «влияния на бюджет» (budget impact analysis – BIA) и анализ чувствительности. При проведении фармакоэкономического анализа учитывались только прямые затраты системы здравоохранения. Все расчеты выполнены в рублевых ценах 2015 года. Анализ "затраты - эффективность" производился по формуле: $CER = Cost / Ef$, где: *Cost* – затраты на ЛС, руб; *Ef* – показатель эффективности лечения. В качестве критерия эффективности была использована действенность (efficacy), которая является результатом лечения, полученного в ходе РКИ или мета-анализа. Источником данных для моделирования были РКИ: EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, RECOVER, RECOVER II, AMPLIFY. Критерием эффективности был процент пациентов, получивших эффективную терапию, то есть процент пациентов, у которых в течении 6 месяцев не наблюдалось смерти от любых причин; рецидива ТГВ, ВТЭО и развития фатальной/нефатальной ТЭЛА. Безопасность оценивали на основании определения частоты развития массивных кровотечений и клинически значимых небольших кровотечений.

В исследовании построена модель «дерево решений» для каждого режима терапии. Горизонт моделирования составил 6 месяцев.

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

Режим назначения препаратов в исследовании EINSTEIN: I группа пациентов (ривароксабан): ривароксабан: по 1 таблетке 15 мг дважды в день в течение первых 3 недель, затем по 1 таблетке 20 мг один раз в день; II группа пациентов (стандартная терапия): эноксапарин натрия: подкожно по 1 мг на килограмм массы тела дважды в день до достижения целевого МНО, медиана (Me) 8 дней; варфарин: таблетки вместе с эноксапаринном, в дозе,

необходимой для поддержания МНО в терапевтическом диапазоне 2,0-3,0, и далее после отмены эноксапарина. Моделирование исходов в группах ривароксабана и стандартной терапии представлено на рисунке 1.

Режим назначения препаратов в исследовании RE-COVER: I группа пациентов (дабигатран этексилат): на начальном этапе лечения эноксапарин натрия (подкожно по 1 мг на килограмм массы тела дважды в день), Ме 9 дней с последующим назначением дабигатрана этексилата в дозе 150 мг дважды в день; II группа пациентов (традиционная терапия): эноксапарин натрия: подкожно по 1 мг на килограмм массы тела дважды в день до достижения целевого МНО (но не менее 5 дней) и варфарин (таблетки вместе с НМГ), в дозе, необходимой для поддержания МНО в терапевтическом диапазоне 2,0-3,0, и далее после отмены НМГ. Моделирование исходов в исследовании RE-COVER представлено на рисунке 2.

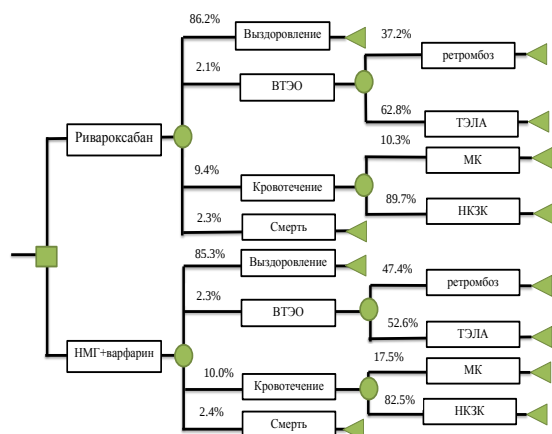


Рисунок 1. Сравнительная эффективность и безопасность ривароксабана и стандартной терапии ВТЭО (моделирование «дерево решений»)

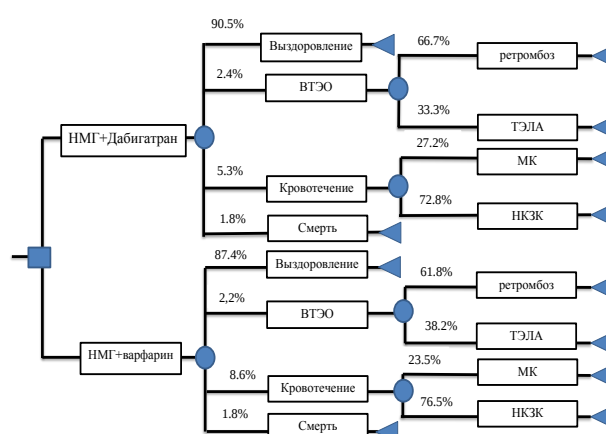


Рисунок 2. Сравнительная эффективность и безопасность дабигатрана и стандартной терапии ВТЭО (моделирование «дерево решений»)

МК - массивные кровотечения;
НКЗК – незначительные клинически-значимые кровотечения;

Режим назначения препаратов в исследовании *AMPLIFY*: I группа пациентов (апиксабан): апиксабан: по 1 таблетке 10 мг дважды в день в течение 7 дней, затем по 1 таблетке 5 мг дважды в день; II группа пациентов (традиционная терапия): эноксапарин натрия: подкожно по 1 мг/кг массы тела каждые 12 часов до достижения целевого МНО (Ме = 6, 5 дней); варфарин: таблетки вместе с эноксапарином, в дозе, необходимой для поддержания МНО в терапевтическом диапазоне 2,0-3,0, и далее после отмены эноксапарина. Модель «дерево решений», построенная с учетом исходов в исследовании *AMPLIFY* представлена на рисунке 3.

При оказании медицинской помощи в рамках системы Обязательного медицинского страхования (ОМС) данные о затратах, использованные в расчётах, соответствуют генеральному тарифному соглашению на 2015г. в Волгоградской области, в соответствии с которым фонд ОМС (г. Волгоград) возмещает лечебному учреждению 34 786,5 рублей за один случай ТЭЛА (КСГ 1400060), законченный случай ТГВ составляет 18 685,3 рублей (КСГ 1400156), тариф «внутричерепное кровоизлияние» - 56 056 рублей (КСГ 1400076), желудочно-кишечное кровотечение – 11 728 рублей (КСГ 1300170). При оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях учитывались лишь затраты на одно обращение к врачу - хирургу (781,1 руб.) по тарифам ОМС.

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

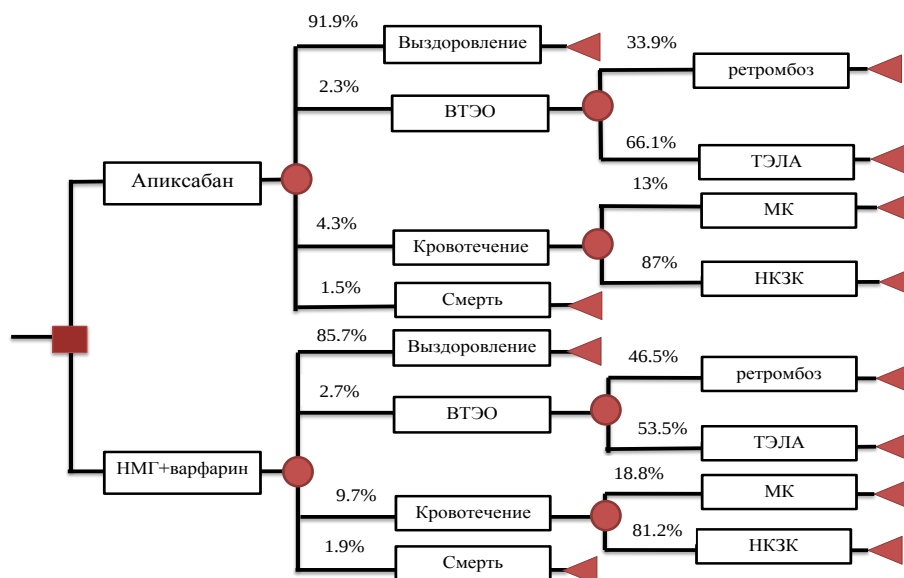


Рисунок 3. Сравнительная эффективность и безопасность апиксабана и стандартной терапии ВТЭО (моделирование «дерево решений»)

МК - массивные кровотечения;

НКЗК – незначительные клинически-значимые кровотечения;

Для определения устойчивости полученных моделей был проведен *однофакторный анализ чувствительности*. Для выполнения анализа «влияния на бюджет» (*budget impact analysis – BIA*) сформирована когорта 1000 человек в каждой альтернативной моделируемой группе. В рамках исследования рассчитано: как именно изменятся затраты системы здравоохранения на лечение ВТЭО, если в медицинскую практику будут внедрены НОАК; сколько можно будет сэкономить средств при лечении 1000 пациентов; какое количество пациентов можно будет дополнительно пролечить на сэкономленные деньги.

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

Мета-анализ выполнен с помощью программного обеспечения Review Manager. При не обнаружении существенной неоднородности, обобщенные относительные риски (ОР) с соответствующим 95% доверительным интервалом (ДИ) рассчитывались с помощью модели постоянных эффектов (метод Мантеля–Хэнзеля). Предположение об однородности эффектов лечения в разных РКИ проверялась с помощью Q – теста χ^2 . На отсутствие существенной неоднородности исследований указывало $p > 0,100$ в Q –тесте. Степень неоднородности измерялась при помощи статистического индекса I^2 . Достоверность обобщенных ОР определялась в соответствии с Z-тестом; при этом $p < 0,050$ считалось статистически достоверным. Для оценки устойчивости результатов, полученных в мета-анализе проводился анализ чувствительности.

В главе 3 представлены результаты фармакоэпидемиологического исследования, анализ структуры назначений фармакотерапии ВТЭО показал наличие как патогенетических (антикоагулянты, антиагреганты, ангиопротекторы, венотоники), так и симптоматических препаратов (обезболивающие и спазмолитики). Всего пациентам было назначено 1047 назначений двадцати шести лекарственных средств, из них только двадцать два входило в Перечень ЖНВЛП.

В соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО, антикоагулянтная терапия при обоснованном подозрении на ВТЭО должна быть начата ещё до верификации диагноза инструментальными методами. Единственной возможностью медикаментозного предотвращения рецидивов ВТЭО с доказанной эффективностью является использование антикоагулянтов прямого и непрямого действия. На момент проведения одномоментного ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования (2012 год) НОАК (ривароксабан, дабигатран, апиксабан) были одобрены управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA, США) для профилактики и лечения ВТЭО, но в РФ еще не были разрешены к применению по данному показанию. В результате, при проведении частотного анализа установлено, что терапия антикоагулянтами прямого действия (АКПД) проводилась в 91 % случаев, включающая нефракционированный гепарин (НФГ) у 84,5 % пациентов (n=169) и низкомолекулярный гепарин (НМГ) у 6,5% пациентов (рис. 4). НОАК (ингибиторы Ха фактора – ривароксабан и апиксабан, ингибитор Па фактора - дабигатран) не назначались.

Среди антагонистов витамина К (АВК) препаратом выбора был варфарин, который назначен в 74,5 % (n=149) случаев. В то же время 24,5 % пациентов не получали АВК, при этом обоснования или противопоказания к применению данных препаратов в документации отсутствовали. Таким образом, каждый четвертый пациент находился в группе повышенного риска развития ретромбоза и поздних осложнений в виде ПТФС и ХПЭЛГ.

Для оценки объёма потребления включено только 84,6% лекарственных средств, которые обладали необходимыми характеристиками для применения АТС/DDD методологии ВОЗ. Эти препараты составляли большую часть от общей структуры назначений.

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 АВК - 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 АВК для лечения ВТЭО сопровождалось их ежедневным потреблением в дозах меньших условной единицы потребления. Потребление ацетилсалициловой кислоты (51,1 DDD/100 к-дней) было несколько выше частоты его назначения (49%). Учитывая, что 1DDD ацетилсалициловой кислоты не зависит от дозы препарата (1 таблетка), выявленный факт, скорее всего, свидетельствует о том, что назначался препарат в более высоких дозах, чем те, которые рекомендованы к применению для профилактики сосудистых событий. Частота назначения клопидогрела была значительно выше (16%), по сравнению с объемом потребления (12,9 DDD/100 к-дней), что вновь указывает на небольшие дозы (1DDD=75 г) и/или отсутствие ежедневного приёма этого препарата.

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 (рис. 5). Среди недостатков фармакотерапии следует признать низкий процент назначения АВК, в частности варфарина и назначение среднесуточных доз меньше 1 DDD.

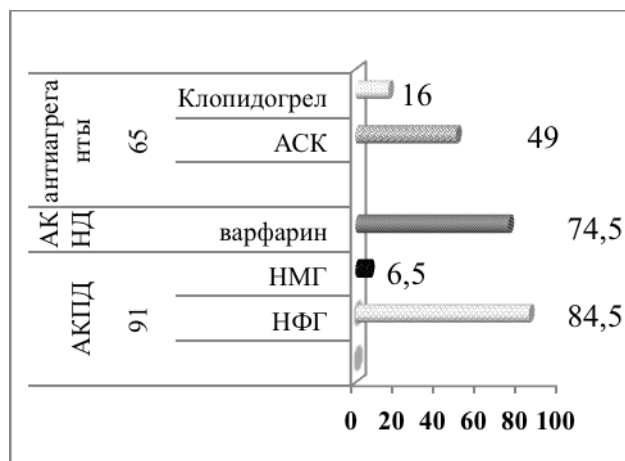


Рис. 4. Частота назначений лекарственных средств, влияющих на гемостаз (%)

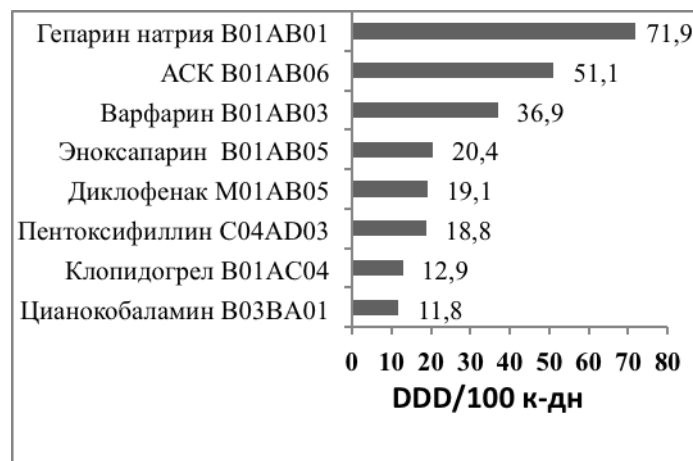


Рис.5. Объем потребления лекарственных средств сегмента DU90% при лечении ВТЭО

В главе 4 выполнен мета-анализ и не прямые сравнения эффективности и безопасности НОАК при ВТЭО. Последнее пятилетие ознаменовалось появлением на фармацевтическом рынке целого ряда новых антикоагулянтов-селективных ингибиторов фактора Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) и прямых ингибиторов IIa (тромбина) - дабигатран, которые обеспечили возможность дальнейшего усовершенствования антитромботической терапии. Из них апиксабан, дабигатран и ривароксабан в настоящее время одобрены для профилактики и лечения ВТЭО в России, Европе и США. Эдоксабан в настоящее время одобрен в Японии и США для профилактики венозной тромбоэмболии после крупных ортопедических операций и для лечения и вторичной профилактики ВТЭ в послеоперационном периоде. В ходе систематического поиска, проанализировано 1746 публикации, посвященных НОАК. В соответствии с критериями включения для выполнения мета-анализа включено 5 РКИ (общее количество включенных больных 18 784, таблица 1), в которых оценивали эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов для профилактики и лечения ВТЭО:

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

Таблица 1. РКИ, включенные в мета-анализ

РКИ	EINSTEIN-DVT n=3449	EINSTEIN-PE n=4833	RE-COVER n=2539	RE-COVER II n=2568	AMPLIFY n=5395
дизайн	открытое	открытое	двойное слепое	двойное слепое	двойное слепое
препарат	ривароксабан	ривароксабан	дабигатран	дабигатран	апиксабан
Доза изучаемого препарата	15 мг 2 раза в сутки 21 день, затем 20 мг в сутки	15 мг 2 раза в сутки 21 день, затем 20 мг в сутки	150 мг 2 раза в сутки 6 месяцев после НМГ ≥ 5 суток	150 мг 2 раза в сутки 6 месяцев после НМГ ≥ 11 суток	10 мг 2 раза в сутки (7 дней), затем 5 мг 2 раза в сутки
терапия сравнения	эноксапарин/варфарин	эноксапарин/варфарин	Варфарин после НМГ ≥ 5 суток	Варфарин после НМГ ≥ 11 суток	эноксапарин/варфарин
Критерии включения	ТГВ	ТЭЛА±ТГВ	ВТЭО	ВТЭО	ВТЭО
Длительность	3,6,12 месяцев	3,6,12 месяцев	6 месяцев	6 месяцев	6 месяцев

Анализ данных РКИ показал, что по эффективности НОАК не уступают стандартной терапии ВТЭО (ОР=0,93; 95% ДИ 0,77-1,12 $p=0,44$, рис. 6А). Аналогичные результаты получены при оценке частоты развития повторного тромбоза (ОР=0,82; 95% ДИ 0,63-1,08 $p=0,16$, рис. 6В) и комбинации ТГВ + фатальная или нефатальная ТЭЛА (ОР=1,09; 95% ДИ 0,84-1,41 $p=0,50$, рис. 6С). Таким образом, достоверного преимущества той или иной медицинской технологии при выполнении мета-анализа эффективности ривароксабана, дабигатрана, апиксабана и стандартной терапии нет.

Главной первичной конечной точкой безопасности всех РКИ была комбинированная точка, состоящая из большого кровотечения или клинически значимого небольшого кровотечения. Вторичные конечные точки включали общую смертность, острые сосудистые катастрофы (острый коронарный синдром, ишемический инсульт, транзиторную ишемическую атаку и системную эмболию), а также летальность.

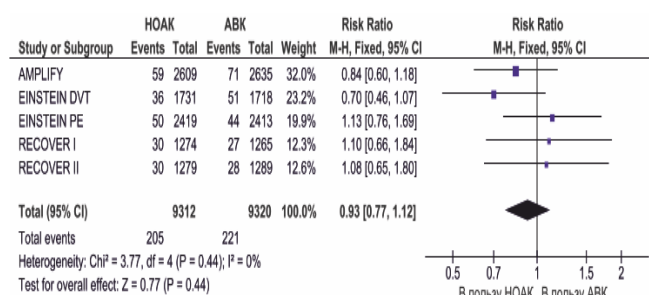


Рисунок 6А. Эффективность НОАК в лечении ВТЭО

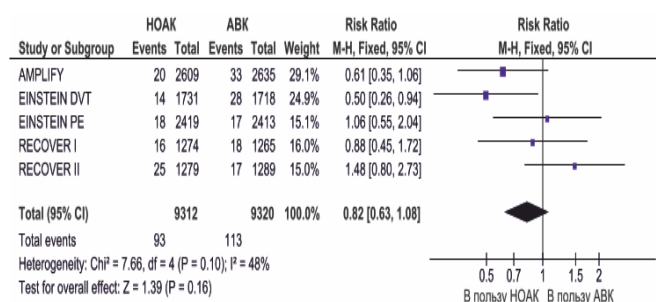


Рисунок 6В. Эффективность НОАК в лечении тромбоза глубоких вен



Рисунок 6С. Эффективность НОАК в лечении ТЭЛА

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

В результате выполненного мета-анализа безопасности ривароксабана, дабигатрана и апиксабана при ВТЭО, показано достоверное уменьшение риска развития массивного кровотечения в сравнении со стандартной терапией ($OR=0,54$; 95% ДИ 0,42-0,69 $p<0,00001$, рис. 7А). Частота развития всех кровотечений на фоне приема НОАК достоверно меньше ($OR=0,70$; 95% ДИ 0,51-0,95 $p<0,00001$, рис. 7В). Летальность от всех причин была сопоставимой ($OR=0,93$; 95% ДИ 0,76-1,13 $p=0,46$, рис. 7С).

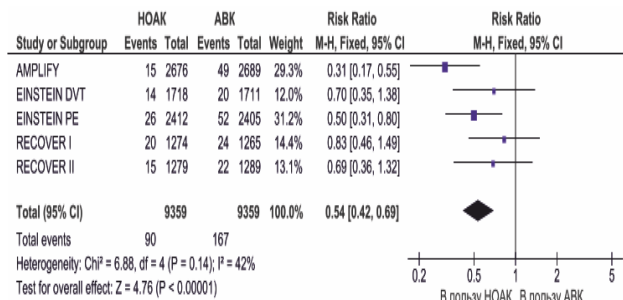


Рис. 7А. Безопасность НОАК в лечении ВТЭО (массивные кровотечения)

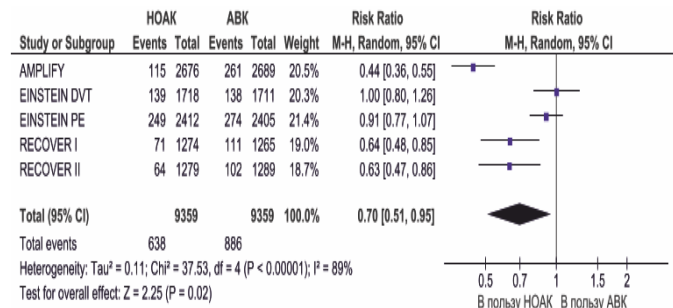


Рис. 7В. Безопасность НОАК в лечении ВТЭО (кровотечения)



Рис. 7С. Безопасность НОАК в лечении ВТЭО (летальность)

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

Таким образом, мета-анализ безопасности свидетельствует о достоверном уменьшении риска развития кровотечений, при этом в наибольшей степени снижалась частота самых тяжёлых кровотечений – внутримозговых и желудочно-кишечных.

Для определения устойчивости обобщенной оценки величины эффекта в нашем исследовании выполнен анализ чувствительности, который проводился с цензурированием результатов исследований ривароксабана, поскольку в этих работах риск возникновения

систематической ошибки был высоким (таблица 2). В результате, анализ чувствительности подтвердил, что НОАК снижают частоту возникновения комбинации клинически значимых кровотечений в сравнении с варфарином (ОР=0,55; 95% ДИ 0,43-0,71 $p<0,00001$). Анализ чувствительности ингибиторов Ха –фактора свертывания (ривароксабана и аписабана) показал, что НОАК достоверно снижают частоту повторного ТГВ (ОР=0,67; 95% ДИ 0,47-0,95 $p=0,02$). Также подтверждены данные по безопасности в отношении снижения частоты массивных кровотечений (ОР=0,45; 95% ДИ 0,33-0,62 $p<0,00001$).

Таблица 2. Анализ чувствительности эффективности и безопасности НОАК при лечении ВТЭО

Конечные точки	аписабан и дабигатран против АВК	Ингибиторы Ха фактора против АВК
ВТЭО	ОР=0,90; 95% ДИ 0,74-1,22 $p=0,68$	ОР=0,87; 95% ДИ 0,70-1,09 $p=0,23$
ТГВ	ОР=0,92; 95% ДИ 0,54-1,55 $p=0,75$	ОР=0,67; 95% ДИ 0,47-0,95 $p=0,02$
ТЭЛА	ОР=1,01; 95% ДИ 0,70-1,44 $p=0,97$	ОР=1,09; 95% ДИ 0,80-1,49 $p=0,57$
Массивные кровотечения	ОР=0,56; 95% ДИ 0,30-1,03 $p=0,06$	ОР=0,45; 95% ДИ 0,33-0,62 $p<0,00001$
Кровотечения	ОР=0,55; 95% ДИ 0,43-0,71 $p<0,00001$	ОР=0,74; 95% ДИ 0,46-1,20 $p=0,22$
Летальность	ОР=0,89; 95% ДИ 0,67-1,19 $p=0,43$	ОР=0,91; 95% ДИ 0,72-1,14 $p=0,40$

Результаты субгруппового анализа свидетельствуют о том, что НОАК достоверно снижают частоту ВТЭО у пациентов старше 75 лет (ОР=0,59; 95% ДИ 0,36-0,96 $p=0,03$ Рис. 8А). У пациентов младше 75 лет не было выявлено достоверных различий в снижении повторных ВТЭО (ОР=1,01; 95% ДИ 0,82-1,23 $p=0,96$ Рис. 8В).

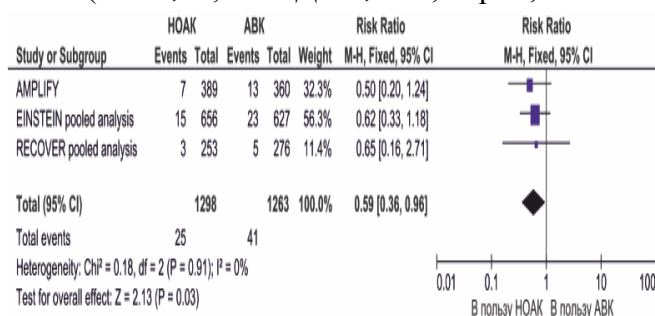


Рисунок 8А. Субгрупповой мета-анализ эффективности и безопасности НОАК в лечении ВТЭО (пациенты старше 75 лет)

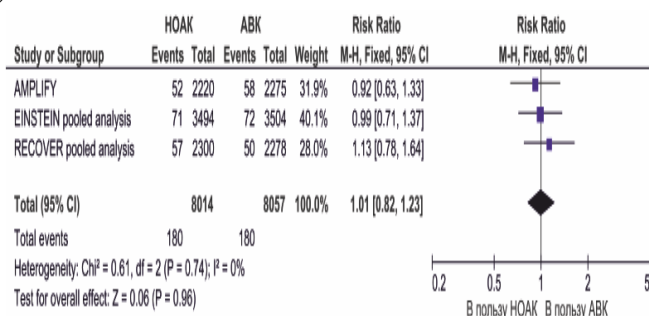


Рисунок 8В. Субгрупповой мета-анализ эффективности и безопасности НОАК в лечении ВТЭО (до 75 лет)

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

Поскольку наибольшая степень научности исследования обычно бывает достигнута при проведении РКИ (в таких случаях организация и проведение исследования наиболее близки к эксперименту в общенаучном понимании), результаты выполненного мета-анализа, являясь самым высоким уровнем доказательности, позволили получить более точную оценку применения НОАК при ВТЭО.

В настоящее время отсутствуют прямые сравнения НОАК, поэтому статистические сравнения эффекта друг друга относительно группы контроля возможны при проведении

непрямых сравнений. Непрямые сравнения выполнены по методике Bucher. Для этого в начале был рассчитан попарный относительный риск для каждого из антикоагулянтов, данные представлены в таблице 3.

В результате полученных данных для исходов, оценивающих эффективность, включая ВТЭО, ТГВ, ТЭЛА не было выявлено статистически достоверных различий между ривароксабаном, дабигатраном и апиксабаном (таблица 4).

При оценке безопасности были выявлены различия между изучаемыми препаратами. Риск массивных кровотечений отличался между дабигатраном и апиксабаном в пользу последнего (ОР=2,36; 95% ДИ 1,15-4,82). Полученные данные свидетельствуют о том, что апиксабан достоверно реже вызывает все клинически значимые кровотечения (ОР=1,43; 95% ДИ 1,06-1,93). При непрямом сравнении по конечной точке комбинации всех клинически значимых кровотечений ривароксабан уступает дабигатрану и апиксабану, (ОР=1,49; 95% ДИ 1,17-1,91) и (ОР=2,13; 95% ДИ 1,66-2,74), соответственно (таблица 5).

Таблица 3. Попарный относительный риск для каждого антикоагулянта

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

Таблица 4. Непрямые сравнения эффективности НОАК

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

Таблица 5. Непрямые сравнения безопасности НОАК

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

Таким образом, в отсутствие прямых сравнительных исследований подобный подход для сравнения, по крайней мере, дает возможность представить относительно сопоставимое влияние НОАК на конечные точки эффективности и безопасности при ВТЭО. При сопоставимой эффективности ривароксабана, дабигатрана и апиксабана, у последнего есть все

шансы, чтобы в будущем рассматривать данный препарат в качестве наиболее безопасного (по частоте геморрагических осложнений) из зарегистрированных в настоящее время препаратов данной группы.

В главе 5 выполнен фармакоэкономический анализ применения НОАК в условиях российского здравоохранения. Постановление 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» регламентирует правила формирования перечня, в котором содержатся положения о необходимости предоставления данных о фармакоэкономической характеристике препарата.

В результате выполнения фармакоэкономического анализа применения ривароксабана в комплексном лечении ВТЭО, моделировалась группа пациентов аналогичная выборке РКИ EINSTEIN. В условиях реальной клинической практики прямые медицинские затраты (на лекарственные препараты) при назначении ривароксабана в условиях стационара для лечения ТГВ составляют 3 200,00 рублей, в то время как затраты при назначении стандартной терапии – 5 952,00 рублей. Лечение ТЭЛА для системы здравоохранения при назначении ривароксабана обходится в 4 500,00 рубля, в то время как затраты при назначении стандартной терапии (НМГ/АВК) – 5 971,04 рублей. Безусловно, преимущество назначения ривароксабана заключается в удобстве назначения – используется один препарат на всех этапах лечения без предварительного применения НМГ и не требует лабораторного мониторинга. Прямые медицинские затраты применения медицинской технологии эноксапарин натрия + дабигатран этексилат при моделировании группы пациентов исследования RE-COVER по сравнению со стандартной терапией превышают затраты для системы здравоохранения, составляя при ТГВ 7 312,96 рублей. Назначение дабигатрана при ТЭЛА составляют 8 144,16 рублей, а в случае стандартной терапии 6 710,28 рублей. Столь значительные затраты, превышающие затраты при назначении стандартной терапии обусловлены тем, что дабигатран назначается после курса терапии НМГ (эноксапарином). Применение апиксабана сопряжено с минимальными расходами системы здравоохранения по сравнению с ривароксабаном и дабигатраном. Экономия составляет от 868,33 до 4 981,29 рублей при лечении ТГВ, в случае лечения ТЭЛА от 1 357,02 до 5 001,18 рублей.

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

Методология расчета дополнительных затрат системы ОМС с учетом частоты возникновения кровотечений, ретромбозов или ТЭЛА на фоне применения антикоагулянтов – это производное стоимости одного законченного случая конкретного осложнения и частоты развития этого осложнения по данным РКИ. В результате полученных данных, суммарные прямые затраты с учетом всех НПР, были минимальными для схемы терапии, включающей дабигатран (таблица 6).

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

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

Затраты	EINSTEIN		RECOVER		AMPLIFY	
	ривароксабан	Стандартная терапия	дабигатран	Стандартная терапия	апиксабан	Стандартная терапия
Стоимость стационарного лечения	28 136,71	28 152,80	23 708,88	23 805,49	24 320,73	24 175,81
Затраты на амбулаторное наблюдение	1 562,2	4 296,05	1 562,2	4 296,05	1 562,2	4 296,05
Расходы на лечение осложнений	940,63	1 199,14	1 051,75	1 233,83	874,63	1 339,98
Итого	30 639,54	33 647,99	26 322,83	29 335,37	26 757,56	29 811,84

Эффективность лечения рассчитывалась с учетом частоты венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), крупных клинически значимых и небольших клинически значимых кровотечений и летальности. В качестве критерия эффективности был использован параметр процент пациентов, получивших эффективную терапию без рецидивов и осложнений (таблица 7).

Таблица 7. Процент эффективно пролеченных пациентов

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

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

В результате фармакоэкономического анализа «стоимость-эффективность», фармакотерапия ВТЭО дабигатраном и апиксабаном характеризуется наибольшей эффективностью и наименьшими затратами, что и обуславливает минимальный коэффициент эффективности затрат (рис. 9). В данном случае коэффициент эффективности затрат отражает прямые медицинские затраты в системе ОМС на одного эффективно пролеченного пациента, т.е. стоимость эффективного лечения одного пациента, при учете только средств ОМС составляет 29115,95, руб. за 6 месяцев или 4852,65 руб. за месяц в случае схемы назначения дабигатрана и 29086 рублей за 6 месяцев в случае фармакотерапии данной нозологии апиксабаном. Несмотря на то, что терапия ривароксабаном требует больших вложений, чем другие НОАК, данная схема является более экономически эффективной по сравнению со стандартной терапией, поскольку характеризуется меньшими затратами и большей эффективностью. Стоимость эффективного лечения ВТЭО ривароксабаном одного пациента для системы здравоохранения составляет 35 544,66 рублей за 6 месяцев терапии. В то время как

расходы системы здравоохранения при назначении стандартной терапии составили 39 446,65 рубля. Таким образом, терапия ривароксабаном позволяет расходовать средства в системе ОМС с максимальным клинико-экономическим эффектом по сравнению со стандартной терапией эноксапарином/варфарином.

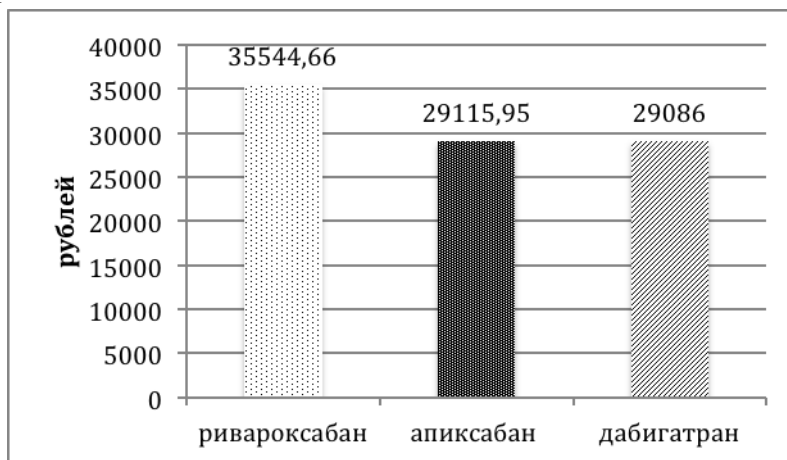


Рисунок 9. Коэффициент стоимость-эффективность сравниваемых альтернатив (ривароксабаном, дабигатраном и апиксабаном)

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

Если выполнить анализ на 1000 пациентов, то экономия затрат при лечении новыми пероральными антикоагулянтами составит от 3 008 490 до 3054280 рублей. На эту сумму можно дополнительно пролечить апиксабаном и дабигатраном по 114 пациентов, а ривароксабаном 98 человек (таблица 8).

Таблица 8. Анализ влияния на бюджет

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

В главе 6 проведено обобщение и обсуждение результатов, полученных в ходе исследования. Проводится интерпретация полученных данных и сравнение с результатами других исследователей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ВЫВОДЫ

- 1) По данным ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования стационарным больным ВТЭО при проведении частотного анализа антикоагулянтная терапия антикоагулянтами прямого действия назначается в 91% случаев, в подавляющем большинстве нефракционированный гепарин (84,5%), а антагонисты витамина К (варфарин) в 74,5%. Сегмент DU90% представлен патогенетическими препаратами, влияющими на гемостаз.
- 2) Мета-анализ эффективности новых пероральных антикоагулянтов (ривароксабана, дабигатрана и апиксабана) по сравнению с традиционной терапией ВТЭО сопоставим: ОР=0,93; 95% ДИ 0,77-1,12 $p=0,44$. Частота развития повторного тромбоза ОР=0,82; 95% ДИ 0,63-1,08 $p=0,16$ и комбинация тромбоз глубоких вен (ТГВ) $\pm$ фатальная или нефатальная тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) ОР=1,06; 95% ДИ 0,81-1,40 $p=0,66$ также сопоставима в группах сравнения.
- 3) Мета-анализ безопасности новых пероральных антикоагулянтов (ривароксабана, дабигатрана и апиксабана) свидетельствует о достоверном снижении риска развития массивного кровотечения в сравнении со стандартной терапией ОР=0,54; 95% ДИ 0,42-0,69 $p<0,00001$. Частота развития всех кровотечений на фоне приема ривароксабана, дабигатрана и апиксабана достоверно меньше ОР=0,70; 95% ДИ 0,51-0,95 $p=0,02$. Летальность от всех причин сопоставима ОР=0,93; 95% ДИ 0,76-1,13 $p=0,46$.
- 4) По результатам субгруппового анализа ривароксабан, дабигатран и апиксабан достоверно снижают частоту ВТЭО у пациентов старше 75 лет ОР=0,59; 95% ДИ 0,36-0,96 $p=0,03$. У пациентов младше 75 лет не было выявлено достоверных различий в снижении повторных ВТЭО ОР=1,01; 95% ДИ 0,82-1,23 $p=0,96$.
- 5) Для исходов, оценивающих эффективность, включая ВТЭО, ТГВ, ТЭЛА не было выявлено статистически достоверных различий между тремя новыми антикоагулянтами. В то же время, при оценке безопасности были выявлены различия между препаратами. Риск развития массивных кровотечений на фоне терапии дабигатраном выше, чем в случае назначения апиксабана ОР=2,36; 95% ДИ 1,15-4,82, также апиксабан достоверно реже вызывает все клинически значимые кровотечения ОР=1,43; 95% ДИ 1,06-1,93. При непрямом сравнении по конечной точке комбинации всех клинически значимых кровотечений ривароксабан уступает дабигатрану и апиксабану, ОР=1,49; 95% ДИ 1,17-1,91 и ОР=2,13; 95% ДИ 1,66-2,74, соответственно.
- 6) Проведенный фармакоэкономический анализ показал, что целесообразно использовать ингибитор Ха фактора - ривароксабан для лечения ВТЭО вместо стандартной терапии, поскольку это не снижает эффективность лечения, обеспечивает удобство – используется один препарат на всех этапах лечения - и приводит к экономии затрат от 1 471 до 2 752 рублей на одного пациента. Возможная экономия ресурсов системы здравоохранения при лечении 1000 пациентов ривароксабаном составит 3 008 490 рублей по сравнению с традиционной терапией. Это позволит дополнительно пролечить 98 пациентов на сэкономленные средства системы здравоохранения.
- 7) С учетом доли эффективно пролеченных пациентов, коэффициент затраты/эффективность» фармакотерапии ВТЭО ингибитором Па фактора - дабигатраном и ингибитором Ха фактора - апиксабаном характеризуется наибольшей эффективностью и наименьшими затратами, что и обуславливает минимальный коэффициент эффективности затрат. В данном случае коэффициент эффективности затрат составляет 29115,95, руб. за 6

месяцев в случае схемы назначения дабигатрана в расчете на одного пациента и 29086 рублей за 6 месяцев в случае фармакотерапии данной нозологии апиксабаном. Терапия ингибитором IIa фактора - дабигатраном и ингибитором Ха фактора – апиксабаном позволяет расходовать средства в системе ОМС с максимальным клинико-экономическим эффектом.

8) Результаты анализа влияния на бюджет демонстрируют снижение нагрузки на бюджет при включении ривароксабана, дабигатрана и апиксабана в схемы лечения ВТЭО. Возможная экономия ресурсов системы здравоохранения при лечении 1000 пациентов максимальная в случае назначения апиксабана (3 054 280 рублей) по сравнению с традиционной терапией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

3) Для оптимизации фармакотерапии венозных тромбоэмболических осложнений, выбор нового перорального антикоагулянта для лечения венозных тромбоэмболических осложнений должен осуществляться на основании комплексной фармакоэкономической оценки медицинской технологии; оценка эффективности или изолированная оценка экономических показателей (стоимость лекарственного препарата) не позволяют выбрать оптимальный препарат для лечения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Последнее десятилетие ознаменовалось появлением на фармацевтическом рынке целого ряда новых антикоагулянтов - селективных ингибиторов фактора Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) и прямых ингибиторов IIa (тромбина) – дабигатран этексилат, которые обеспечили возможность дальнейшего усовершенствования антикоагулянтной терапии. Для здравоохранения чрезвычайно важно оценить, как новые препараты будут внедряться в реальную клиническую практику, какой реальный вклад они вносят в снижение вероятности осложнений заболеваний. Эти вопросы необходимо рассматривать в дальнейших проспективных исследованиях по изучению эффективности и безопасности НОАК.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. **Эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов: мета-анализ / Петров В.И., Шаталова О.В., Смусева О.Н., Маслаков А.С.// Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. – Т. 12, No 1. – С. 31–39.**
2. **Фармакоэкономический анализ стандартной фармакотерапии тромбоза глубоких вен / Петров В.И., Шаталова О.В., Смусева О.Н. // Вестник Северо-Западного**

- государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 128–134.
3. Анализ фармакотерапии венозных тромбозмболических осложнений (фармакоэпидемиологическое исследование) / Петров В.И., Шаталова О.В., Маслаков А.С. //Флебология. – 2014. – Т. 8, № 3. – С. 32–37.
 4. Эффективность мониторинга безопасности лекарственных средств в регионе / Смуева О. Н., Горбатенко В. С., Соловкина Ю. В., Шаталова О. В. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, № 4. – С. 910–914.
 5. Безопасность и эффективность дабигатрана в профилактике и лечении венозных тромбозмболических состояний/ Петров В.И., Шаталова О.В., Маслаков А.С.// Тромбоз, гемостаз, реология. – 2014., № 2 (58). – С. 16–21.
 6. Анализ потребления лекарственных средств при тромбозе глубоких вен нижних конечностей / Шаталова О.В., Маслаков А.С., Шаталов А.А. // Фармакоэкономика теории и практика. – 2014. – Т. 2, № 1. – С. 72.
 7. Анализ частоты и структуры назначения лекарственных средств у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей / Шаталова О.В., Маслаков А.С., Шаталов А.А. // Фармакоэкономика теории и практика. – 2014. – Т. 2, № 1. – С. 71.
 8. Анализ потребления лекарственных средств при лечении тромбоза глубоких вен нижних конечностей/ Петров В.И., Шаталова О.В., Маслаков А.С., Смуева О.Н. // Вестник ВолгГМУ. – 2013., № 4.(48) – С. 12–15.
 9. Экономическая эффективность применения новых пероральных антикоагулянтов при венозном тромбозе// Шаталова О.В., Смуева О.Н. // Вестник ВолгГМУ. – 2014., № 4.(52) – С. 70–74.

Другие публикации по теме диссертации

1. Распространенность факторов риска тромбоза глубоких вен нижних конечностей среди пациентов г. Волгограда// Шаталова О.В., Маслаков А.С., Смуева О.Н., Шаталов А.А., Горбатенко В.С. // Человек и лекарство: сб. материалов конгресса XXI Рос. нац. Конгресса. – М. – 2014. – С. 120.
2. Контроль терапии варфарином у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей / Шаталова О.В., Маслаков А.С., Шаталов А.А., Горбатенко В.С. // III Евразийский конгресс кардиологов: сб. материалов конгресса. – М. – 2014. – С. 47.
3. Возможности ультразвукового дуплексного ангиосканирования в диагностике тромбоза глубоких вен нижних конечностей// Шаталова О.В., Смуева О.Н., Маслаков А.С., Шаталов А.А.// Функциональная диагностика: сб. материалов конгресса. – М.,2014. – С. 68.
4. Антитромботическая терапия при тромбозе подкожных вен нижних конечностей// Шаталова О.В., Маслаков А.С., Шаталов А.А., Горбатенко В.С. // Флебология. – 2014. – № 2. – С. 103.
5. Тромбозмболия легочной артерии: диагностика и лечение// Шаталова О.В., Смуева О.Н., Маслаков А.С.// Лекарственный вестник. – 2015. – № 4. – С. 42-51.
6. Анализ прямых затрат, ассоциированных с стандартной схемой терапии тромбоза глубоких вен в регионе. // Горбатенко В.С., Маслаков А.С. // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: материалы 73-й открытой науч.-практ. конф.

молодых ученых и студентов с междунар. участием. – Волгоград. – Изд-во ВолгГМУ. – 2015. – С. 362.

7. The analysis of the consumption of the medicinal agents in the treatment of lower extremity deep vein thrombosis // Gorbatenko V.S., Maslakov A.S. // Collection of Current Problems of Experimental and Clinical Medicine: materials of 72 open scientific conference of young researches and students. – Volgograd. – 2014. – P. 555.

8. Side effects of antibiotics in the clinical practice / V.S. Gorbatenko, A.V. Karavaev, A.S. Osychenko, N.S. Agarkov // Collection of Current Problems of Experimental and Clinical Medicine materials of 70 open scientific conference of young researches and students. – Volgograd. – 2012. – P. 380-381.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ABK – антагонисты витамина К

АКПД – антикоагулянты прямого действия

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ВТЭО – венозные тромбозмболические осложнения

ДИ – доверительный интервал

ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

КСГ - клинико-статистическая группа

ИРК – индивидуальная регистрационная карта

ЛС – лекарственное средство

МНН – международное непатентованное наименование

МНО – международное нормализованное отношение

НМГ – низкомолекулярный гепарин

НОАК – новые пероральные антикоагулянты

НПР – неблагоприятные побочные реакции

НФГ – нефракционированный гепарин

ОМС – обязательное медицинское страхование

ОР – относительный риск

ПТФС – постфлебитический синдром

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТФОМС – Территориальный фонд обязательного медицинского страхования

ТЭЛА – тромбозмболия легочной артерии

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

ATC – Anatomic Therapeutic Chemical Classification System

CEA - cost-effectiveness analysis

DDD – Defined Daily Dose

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

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

FDA - Food and Drug Administration

GCP – Good Clinical Practice

NDDD – Number of Defined Daily Dose

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

WHO - World Health Organization

**Горбатенко
Владислав Сергеевич**

**Фармакоэкономические аспекты применения
новых пероральных антикоагулянтов
при венозных тромбоэмболических осложнениях**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать __.__.2016.
Формат 60х84/16. Печать офсетная Усл.-печ. л. __.
Усл. изд. л. __ Тираж 100 экз. Заказ __

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

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

Волгоград – 2016