

# Фармакоэпидемиологическая и клинико-экономическая оценка профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (реальная практика назначений)

Белоусов Д.Ю.<sup>1</sup>, Афанасьева Е.В.<sup>1</sup>, Кириенко А.И.<sup>2</sup>, Андрияшкин А.В.<sup>2</sup>

1 — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва, [www.healthconomics.ru](http://www.healthconomics.ru)

2 — Российский национальный исследовательский медицинский университет  
имени Н. И. Пирогова, г. Москва

## Введение

Масштабный мультицентровый проект Ассоциации Флебологов России «Территория безопасности от венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО)», осуществляемый в нашей стране, стартовал в 2009 г. [1]. С самого начала он имел целью улучшить диагностику факторов риска ВТЭО и обеспечить следование национальным «Рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений» [2].

На первом этапе фармакоэпидемиологический анализ был осуществлён по итогам работы хирургических стационаров различных регионов России. Были внимательнейшим образом изучены и обработаны специально разработанные Ассоциацией Флебологов для целей исследования карты наблюдения за больными. Анализ сведений о 18 794 прооперированных больных подтвердил наличие риска ВТЭО, к числу которых относятся тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА), тромбоз поверхностных вен (ТПВ) и тромбоз глубоких вен (ТГВ). Было выяснено, что наиболее часто с целью медикаментозной профилактики применялись эноксапарин, нефракционированный гепарин (НФГ) и надропарин. Анализ этих медицинских технологий показал существенные клинические и экономические преимущества низкомолекулярных гепаринов

перед НФГ, несмотря на его меньшую утилитарную (за упаковку) стоимость [3]. Возрастание реальной стоимости профилактики с помощью НФГ происходило из-за большего числа ВТЭО, требовавших дополнительного лечения, увеличения продолжительности госпитализации и, соответственно, затрат на неё. Иллюстрацией неадекватности вложений в НФГ служили данные о том, что стоимость препарата в структуре затрат составила 1%, в то время как расходы на лечение ВТЭО были на уровне 5%, а коэффициент неэффективных затрат для НФГ был в 2,29 раза выше в сравнении с эноксапарином.

Суммарные стоимости профилактики ВТЭО у хирургических больных с факторами риска при использовании эноксапарина, надропарина и НФГ были практически одинаковы, при том условии, что в порядке убывания утилитарной стоимости препараты могут быть расположены в следующем порядке: эноксапарин < надропарин < НФГ.

Второй этап программы предусматривает расширение границ исследований с вовлечением стационаров (отделений) терапевтического профиля, а также новых хирургических больных. В условиях необходимости рационального использования финансовых ресурсов здравоохранения получение данных об экономическом аспекте профилактики представляется весьма актуальным. Судя по

зарубежным данным, терапевтические больные с факторами риска, нуждающиеся в профилактическом назначении антикоагулянтов, не получают необходимого пособия. Об этом свидетельствует исследование в 227 стационарах США (196 104 терапевтических больных), где уровень необходимой профилактики составил всего 34% [4]. Кроме того, среди тех, кто получает профилактику, только 40% получает её в полном объёме, в соответствии с клиническими рекомендациями [5]. Состояние дел с профилактикой ВТЭО у терапевтических больных в нашей стране изучено недостаточно. Но имеющиеся данные говорят о недостаточном её уровне. Согласно эпидемиологическому регистру ENDORSE только каждый пятый Российский пациент с факторами риска ВТЭО получал тромбопрофилактику, соответствующую международным рекомендациям [5]. Между тем отсутствие профилактики или её неадекватность существенным образом увеличивает общие затраты на лечение, о чём известно уже не только теоретически [6]. Применяющиеся у таких пациентов низкомолекулярные гепарины, в частности, эноксапарин, имеют отчётливые преимущества по безопасности и комплаентности в сравнении с НФГ [7, 8]. Низкая стоимость НФГ никоим образом не способствует экономии средств при профилактике ВТЭО у терапевтических больных, по крайней мере, с выраженными факторами риска [9]. Данные реальной практики показывают, что за счёт большего количества возникающих ВТЭО и системных осложнений гепаринотерапии при профилактике с использованием НФГ, эноксапарин имеет существенные экономические преимущества и рекомендуется в качестве хорошо изученного средства с доказанной экономической эффективностью для профилактики ВТЭО, например, при инсульте.

**Целью** настоящего исследования было изучение реальной практики назначений медикаментозной профилактики ВТЭО у больных терапевтического и хирургического профиля с последующим клинико-экономическим анализом.

### Материал и методы

Ретроспективному анализу были подвергнуты специально разработанные Ассоциацией Флебологов России карты наблюдения за больными терапевтического и хирургического профиля, получивших медикаментозную профилактику в связи с подтвержденным риском ВТЭО. Всего оценена 16 001 карта больных, проходивших лечение в терапевтических отделениях и 25 373 карты больных, лечившихся в хирургических отделениях в 2011-2012 гг. в 60 стационарах Российской Федерации в Иркутской, Калужской, Кемеровской, Кировской, Ленинградской, Московской, Мурманской, Ниже-

городской, Новосибирской, Пермской, Самарской, Свердловской, Тюменской, Челябинской областях, Краснодарском, Приморском, Ставропольском, Хабаровском краёв, в республиках Башкортостан, Карелия, Татарстан, в городах Москва и Санкт-Петербург. Риски оценивались лечащими врачами, а затем подтверждались экспертами Ассоциации Флебологов.

Для терапевтических больных были установлены следующие критерии высокого риска ВТЭО:

- тяжёлое заболевание лёгких с дыхательной недостаточностью (включая искусственную вентиляцию легких);
- хроническая сердечная недостаточность;
- предполагаемое ограничение подвижности (3 дня и более) при острой инфекции, злокачественных новообразованиях, ВТЭО в анамнезе, воспалениях суставов нижних конечностей, инсульте, возрасте 70 лет. В случае ограничения подвижности в сочетании с двумя ниже перечисленными факторами: возраст старше 40 лет, варикозное расширение вен нижних конечностей, ожирение, дегидратации, приём пероральных контрацептивов и некоторых других также устанавливался высокий риск ВТЭО.

Для больных хирургического профиля критерии риска ВТЭО определяли в соответствии со следующими критериями:

- под умеренным риском ВТЭО понимали:
  - малые операции у пациентов старше 60 лет;
  - малые операции у пациентов до 60 лет с факторами риска;
  - большие операции у пациентов до 60 лет без факторов риска;
  - изолированные переломы голени;
  - большие гинекологические операции у женщин моложе 40 лет, получающих эстрогены;
- под высоким риском ВТЭО понимали:
  - большие операции у пациентов старше 60 лет;
  - большие операции у пациентов до 60 лет с дополнительными факторами риска;
  - эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов, операции при переломах бедра;
  - тяжёлая и сочетанная травма, повреждение спинного мозга.

Дополнительными факторами риска считались ВТЭО в анамнезе, онкологическая патология, выраженная сердечная недостаточность, сахарный диабет, варикозное расширение вен, ожирение, сепсис, предполагаемое ограничение подвижности (3 дня и более) и др.

Определялось количество больных, получивших медикаментозную профилактику тем или иным антикоагулянтом, количество ВТЭО за период госпитализации с расчётом параметра эффективности по следующей формуле:

$$\text{Эффективность профилактики (\%)} = N_{\text{ВТЭО}} / (N - n_1),$$

где  $N_{\text{ВТЭО}}$  — количество больных в группе с ВТЭО за период госпитализации;  
 $N$  — общее количество больных в группе;  
 $n_1$  — количество умерших больных в группе не по причине ВТЭО.

Экономические параметры медицинской технологии профилактики ВТЭО включали в себя:

- стоимость лекарственных препаратов (для препаратов перечня ЖНВЛП источником данных служил Реестр предельных отпускных цен производителя [10] с добавлением максимальной надбавки в оптовом канале по г. Москва и НДС; для препаратов, не имеющих зарегистрированной предельной отпускной цены — средневзвешенная высчитанная стоимость упаковки (на основании 10 заключённых контрактов на поставку лекарственных средств в стационары г. Москва в 2012 г. [11]):
  - эноксапарин натрия (Клексан, Санофи, Франция) шприцы 20 мг №2 — 319,8 руб., шприцы 40 мг №10 — 2 740 руб.;
  - НФГ различных производителей, средневзвешенная цена за флаконы 25 000 ЕД №5 — 610 руб.;
  - надропарин (Фраксипарин, Глаксо Вэллком Продакшен, Франция) шприцы 0,3 мл №10 — 1 419 руб.; шприцы 0,4 мл №10 — 1 735 руб.; шприцы 0,6 мл №10 — 2 490 руб.;
- расчёт стоимости одного дня профилактики на основе методики применения конкретного антикоагулянта;
- определение средневзвешенной стоимости профилактики ВТЭО на одного больного на основе длительности применения антикоагулянта по формуле:

$$CT_{\text{срвзв}} = CT_1 \times ЧП_1 + CT_2 \times ЧП_2 + \dots + CT_i \times ЧП_i,$$

где  $CT_{\text{срвзв}}$  — средневзвешенная стоимость препарата (руб./больной);  
 $CT_i$  — стоимость препарата на определённый период назначения (руб.);  
 $ЧП_i$  — частота применения препарата на определённый период назначения по отношению к общему количеству больных, получивших этот препарат для профилактики.

Общие прямые затраты на профилактику ВТЭО конкретным препаратом определялись по следующей формуле:

$$OЗ = CT_{\text{срвзв}} \times (N - n_1),$$

где  $OЗ$  — общие затраты на профилактику ВТЭО конкретным антикоагулянтом (руб.);  
 $CT_{\text{срвзв}}$  — средневзвешенная стоимость препарата (руб.);  
 $N$  — общее количество больных в группе;  
 $n_1$  — количество умерших больных в группе не по причине ВТЭО.

Средняя стоимость госпитализации больных, у которых не было ВТЭО, рассчитана на основании медианы сроков госпитализации и стоимости за счёт средств обязательного медицинского страхования (ОМС) одного койко-дня по Программе Государственных гарантий в 1 756,2 руб. [11]. Для больных, у которых возникли ВТЭО в период госпитализации, её стоимость включалась в суммарные затраты на лечение конкретного ВТЭО [12]. При этом были сделаны два допущения:

1. в случае комбинирования ВТЭО, например, ТЭЛА + ТПВ, стоимость лечения определялась по наиболее дорогостоящей технологии;
2. стоимость лечения больных, умерших вследствие ВТЭО, определялась в полном объёме, т.е. независимо от реально проведённых дней в стационаре и объёма полученной ими на момент смерти помощи.

Таким образом, суммарные затраты на лечение ВТЭО складывались из таковых на лечение как выживших, так и умерших от этих осложнений пациентов.

В сумму калькулированных расходов вошли также затраты на коррекцию гастро-интестинальных кровотечений, возникших как осложнение медикаментозной профилактики. Стоимость курации такого пациента [13] умножалась на количество случаев таких осложнений по группам применения конкретного антикоагулянта.

Общая усреднённая стоимость медицинской технологии представляла собой сумму всех прямых вышперечисленных затрат, а затраты на медицинскую технологию на 1 больного в группе рассчитывалась по следующей формуле:

$$CT_{\text{мт}} = ПЗ / (N - n_1),$$

где  $CT_{\text{мт}}$  — стоимость медицинской технологии (руб./больной);  
 $N$  — общее количество больных в группе;  
 $n_1$  — количество больных в группе, умерших не из-за ВТЭО.

Использована методика расчётов для клинко-экономического анализа [14]. При достоверных различиях в эффективности применён анализ эффективности затрат (CEA / cost-effectiveness analysis) с определением коэффициента эффективности затрат (CER / cost-effectiveness ratio), по следующей формуле:

$$CER = DC/Ef,$$

где CER — коэффициент  
затраты-эффективность (руб.);  
DC — прямые затраты на лечение (руб.);  
Ef — эффективность лечения (%) в расчёте  
на 100 больных.

При отсутствии достоверности различий в эффективности использовался анализ минимизации затрат (CMA / cost minimization analysis), когда из стоимости более дорогой стратегии вычитается стоимость менее дорогой.

Для дополнительного экономического анализа использован параметр NNT (Number Needed to Treat), который интерпретировался как количество больных, у которых надо осуществить профилактику для предупреждения одного случая ВТЭО.

Он рассчитывался по следующей формуле:

$$NNT = 1 / ARR,$$

где ARR — снижение абсолютного риска ВТЭО.

Основными вычислительными методами значимости различий были: отношения шансов (odds ratio — OR); снижение абсолютного риска (absolute risk reduction — ARR); снижение относительного риска (relative risk reduction — RRR); доверительный интервал 95-99% (ДИ); критерий p [15, 16]. Статистическая обработка произведена методом математической статистики в среде MS Windows (пакет программы MS Excel, MS Access) и с помощью специальных калькуляторов [17].

### Результаты исследования

#### Анализ медицинских технологий профилактики ВТЭО у больных терапевтического профиля

Валидными для клинко-экономического анализа были признаны 12 360 карт наблюдений за больными с подтвержденным экспертами высоким риском ВТЭО. В остальных случаях экспертами либо не подтвержден высокий риск ВТЭО, либо применялась немедикаментозная профилактика.

Таблица 1

Результаты профилактики ВТЭО у терапевтических больных с высоким риском развития ВТЭО

Показатели	Эноксапарин	НФГ режим 1	НФГ режим 2	Надропарин режим 1	Надропарин режим 2
	1	2	3	4	5
Больные, получившие профилактику (n, % от числа всех получивших профилактику)	9 496 (76,8%)	493 (3,9%)	1 570 (12,7%)	244 (1,9%)	557 (4,7%)
Смертельный исход (n, % по отношению к получившим препарат) в т.ч. по причине ВТЭО	628 (6,6%)	27 (4,9%)	76 (4,8%)	40 (16,3%)	46 (8,3%)
в т.ч. гастро-интестинальное кровотечение	14	17	46	17	12
Выжившие без ВТЭО (n, % эффективности)	8 709 98,2% p <sub>1-2</sub> <0,05 p <sub>1-3</sub> <0,05 p <sub>1-4</sub> <0,05 p <sub>1-5</sub> <0,05	426 88,2%	1 354 87,92%	198 89,59%	484 93,2% p <sub>2-5</sub> <0,05 p <sub>3-5</sub> <0,05
ВТЭО	159	57	186	23	38
ТЭЛА	41	26	78	21	15
в т.ч. как причина смерти	14	17	46	17	12
ТПВ	38	7	37	1	9
ТГВ	61	2	16	0	8
ТПВ+ТГВ	5	0	7	1	3
ТГВ+ТЭЛА	11	20	42	0	3
ТПВ+ТЭЛА	3	2	6	0	0
Тяжелые осложнения профилактики — гастро-интестинальные кровотечения (n)	5	3	11	0	2
Средняя длительность профилактики (дней, min – max)	8,4±1,3 1 – 19	10,4±2,2 5 – 40	9,2±2,0 2 – 22	9,2±1,7 1 – 34	8,8±2,5 1 – 15
Средняя длительность госпитализации без ВТЭО (дни)	14,4±2,8	13,9±3,1	12,9±4,2	13,1±2,0	13,3±2,5

Распределение больных в зависимости от вида полученной медикаментозной профилактики было следующим (табл. 1):

- 9 496 больных (76,8% от общего количества) получали эноксапарин натрия 40 мг подкожно 1 раз в сутки;
- 2 063 чел. (16,7%) — НФГ, из них 493 больных получали НФГ по 5 000 ЕД 2 раза в сутки подкожно [режим 1], а 1 570 чел. — по 5 000 ЕД 3 раза в сутки подкожно [режим 2];
- 801 чел. (6,5%) — надропарин, из них 244 чел. получали его по 0,4 мл подкожно при массе тела менее 70 кг [режим 1], а 557 чел. — по 0,6 мл подкожно при массе тела 70 кг и более [режим 2].

Средняя длительность профилактики была наибольшей в группе НФГ режим 1, наименьшей — в группах эноксапарина и надропарина режим 2. Тем не менее, внутри групп продолжительность применения препаратов для профилактики была вариабельной. Так, минимально она проводилась в течение 1 дня, максимально — в течение 40 дней в зависимости от факторов риска ВТЭО. Длительность госпитализации была меньше при использовании НФГ режим 2 и наибольшей — при применении эноксапарина. В данном случае продолжительность пребывания в стационаре не связана с эффективностью профилактики ВТЭО, она больше зависела от диагноза, состояния пациента и других обстоятельств, имеющих отношение к организации лечебного процесса в конкретном медицинском учреждении.

В каждой из групп наблюдались смертельные исходы, связанные с основным заболеванием, поэтому для определения эффективности профилактики они не принимались во внимание. Полученные данные свидетельствуют о высокой надёжности профилактики гепаринами, как низкомолекулярными, так и НФГ. Тем не менее, эффективность эноксапарина по предупреждению ВТЭО была достоверно выше, чем: НФГ режим 1 — OR 7,33 (ДИ 95% 5,33-10,07), RRR = 84,8%, ARR = 10%, НФГ режим 2 — OR 7,52 (ДИ 95% 6,04-9,36), RRR = 85,2%, ARR = 10,3%, надропарин режим 1 — OR 6,36 (ДИ 95% 4,02-10,07), RRR = 83,5%, ARR = 9,1% и надропарин режим 2 — OR 4,3 (ДИ 95% 2,98-6,19), RRR = 78,6%, ARR = 5,9%. Эффективность надропарина режим 2 была достоверно выше, чем НФГ: в сравнении с НФГ режим 1 OR 0,58 (ДИ 95% 0,38-0,90), RRR = 38,3%, ARR = 4,5%, в сравнении с НФГ режим 2 OR 0,57 (ДИ 95% 0,39-0,82), RRR = 39,7%, ARR = 4,8%. Существенных различий в эффективности надропарина режим 1 с обоими режимами применения НФГ не получено.

Наиболее часто из ВТЭО встречалась ТЭЛА и её сочетания с другими венозными тромбозами. По отношению к общему количеству случаев ВТЭО ТЭЛА чаще всего возникала при профилактике НФГ (71,6%

от числа всех ВТЭО возникших в группах режимов 1-2, включая комбинации ТЭЛА с другими ВТЭО), реже она возникала при применении надропарина (59,0% от числа всех случаев режимов 1-2) и эноксапарина (34,1%). Вместе с тем, наиболее серьёзные случаи ТЭЛА, приведшие к смертельному исходу возникали при профилактике надропарином — 80,5% ТЭЛА были летальными, меньше — при применении НФГ (36,2%), ещё меньше — эноксапарином (25,5%). Дополнительный анализ диагнозов больных, умерших в результате ТЭЛА и её комбинации с другими ВТЭО, показал, что существенных различий в основных диагнозах этих больных по группам не было, однако отмечалась тенденция к большему числу комбинированных факторов риска в сравнении с НФГ. Следовательно, меньшая частота смертельных исходов вследствие ТЭЛА в группе эноксапарина в сравнении с надропарином при примерно одинаковом статусе больных может быть отражением несколько меньшей эффективности надропарина.

Количество больных, у которых возникло гастро-интестинальное кровотечение как осложнение антикоагулянтной терапии ничтожно мало по отношению к общему количеству больных, получивших профилактику — 0,17% и в целом отражает хорошую переносимость гепаринов. Однако, основная доля таких осложнений пришлась на профилактику НФГ — 14 случаев против 7 при применении низкомолекулярных гепаринов.

На основании вышеприведённых данных был проведён экономический анализ медицинских технологий с использованием различных антикоагулянтов и схем их использования (табл. 2).

Стоимость упаковки эноксапарина натрия 40 мг (Клексан, Санофи, Франция) составляет 2 740 руб. за 10 шприцев. Соответственно, стоимость одного шприца, использовавшегося для ежедневной профилактики — 274 руб. Наибольшее количество больных получало профилактику в течение 10 дней (1 887 чел., 21,6% от числа получивших профилактику эноксапарином (рис. 1). Несколько реже больным эноксапарин назначался в течение 7 дней (15,9% всех назначений), 14 дней (14,3%) и 5 дней (11,7%). Полученные результаты свидетельствуют о предпочтении врачами неких «фиксированных», «курсовых доз» эноксапарина. Исходя из процентного соотношения дней профилактики в общем пуле определена средневзвешенная стоимость профилактического назначения эноксапарина у выживших больных, у которых не было ВТЭО. Она составила 2 341,8 руб. Прямые затраты на эноксапарин высчитаны исходя из количества больных, получивших профилактику (без ВТЭО + ВТЭО, включая умерших по этой причине) — 8 868 больных x 2 341,8 руб. (табл. 2).

Исходя из стоимости одного койко-дня в 1 756,2 руб, средняя стоимость пребывания в стационаре для больного без ВТЭО составила 25 289,28 руб./больной

Таблица 2

Фармакоэкономическое сравнение различных режимов профилактики ВТЭО у терапевтических больных с высоким риском

№	Показатели	Эноксапарин (Клексан, 40 мг №10)	НФГ 25 000 ЕД №5 (5000 x 2)	НФГ 25 000 ЕД №5 (5000 x 3)	Надропарин 3 800 №10	Надропарин 5 700 №10
1	Стоимость упаковки препарата (руб.)	2 740	610	610	1 735	2 490
2	Стоимость одного дня профилактики (руб.)	274,0	48,8	73,2	173,5	249,0
3	Средневзвешенная стоимость профилактики (руб./больной)	2 341,8	435,6	612,4	1 896,2	1 992,2
4	Усреднённая стоимость профилактики (без ВТЭО + ВТЭО) (руб.)	20 767 082,4	210 394,8	943 096,0	419 060,20	1 039 928,40
5	Средняя стоимость госпитализации без осложнений ВТЭО (руб./больной)	25 289,28	24 411,18	22 654,98	23 006,22	23 357,46
6	Средняя стоимость госпитализации у выживших больных без ВТЭО (руб.)	220 244 339,52	10 399 162,68	30 674 842,92	4 555 231,66	11 305 010,64
7	Затраты на лечение по стандарту (руб./больной) (включают стоимость госпитализации):					
		ТЭЛА 62 798,46 ТГВ 57 579,06 ТПВ 26 140,82				
8	Стоимость лечения ВТЭО (выжившие + умершие) (руб.)	8 247 484,42	3 312 469,94	10 204 134,68	1 402 487,64	1 999 006,92
9	Средняя стоимость лечения гастро-интестинального кровотечения (руб./больной)	54 855,56				
10	Общая стоимость лечения гастро-интестинальных кровотечений (руб.)	274 277,80	164 566,68	603 411,16	0	109 711,12
11	Общая усреднённая стоимость технологии п.п. 4+6+8+10 (руб.)	249 533 184,14	14 086 594,10	42 425 484,76	6 376 779,50	14 453 657,08
12	Затраты на медицинскую технологию (руб./больной)	28 138,61	29 164,79	28 063,79	28 854,21	27 688,99
13	CER (руб.)	28 654,39	33 066,65	31 926,95	32 239,34	29 709,21
14	NNT	1,02	1,16	1,14	1,12	1,08
15	Прогнозные затраты для предупреждения одного случая ВТЭО (руб./больной)	29 135,68	33 831,16	31 992,72	32 316,72	29 904,11
16	Стоимость технологии интегральная (руб./больной)	28 138,61	28 325,22		28 044,33	
17	CER интегральный (руб.)	28 654,39	32 224,37		30 582,69	
18	NNT интегральный	1,02	1,13		1,09	
19	Прогнозные затраты для предупреждения одного случая ВТЭО по интегральному показателю NNT (руб./больной)	29 135,68	32 007,50		30 568,32	

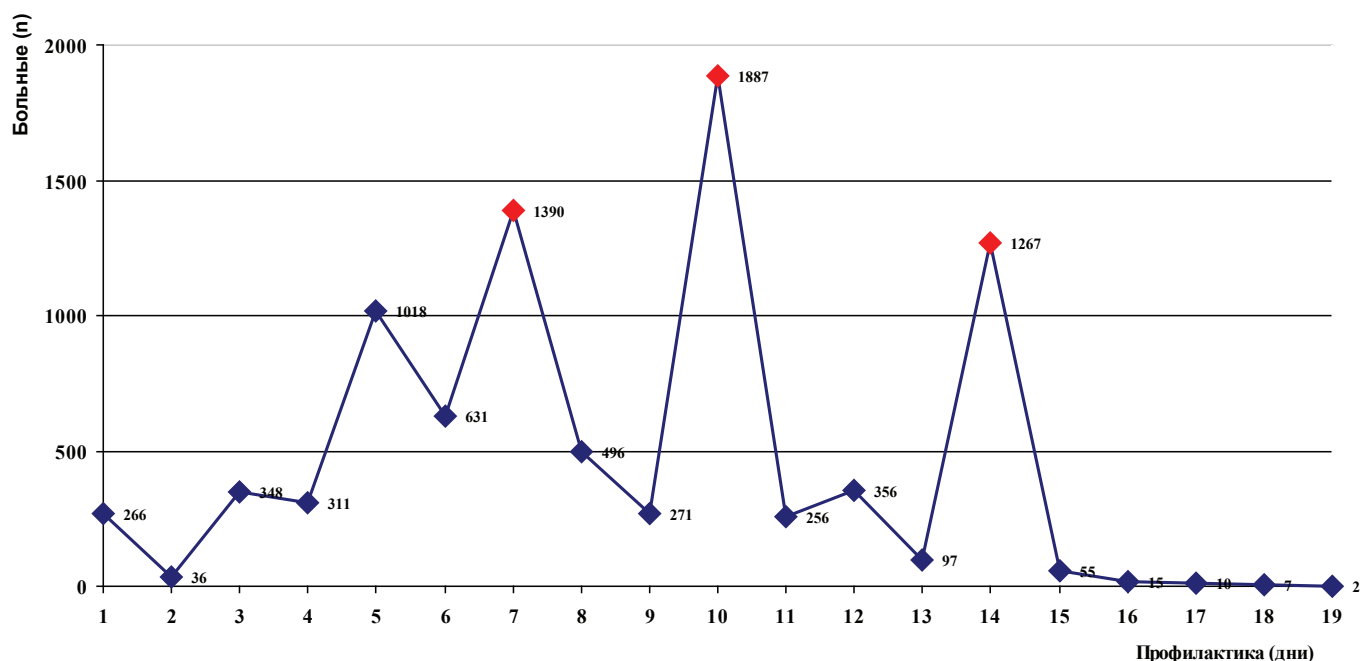


Рис. 1. Распределение больных по дням профилактики ВТЭО у больных терапевтического профиля эноксапарином

(1 756,2 руб. x 14,4 дней в стационаре). Стоимость госпитализации включена в затраты на лечение возникшего ВТЭО, поэтому, с учётом расходов на лечение выживших после ВТЭО и умерших от ВТЭО больных, расходы составили около 40% от стоимости профилактики эноксапарином (табл. 2). Из числа ВТЭО чаще всего отмечались ТЭЛА и её сочетание с другими ВТЭО (34,6%) и ТГВ (38,4%). При этом в 14 случаях ТЭЛА оказалась смертельной. Из осложнений профилактики эноксапарином гастро-интестинальные кровотечения были у 5 больных, что потребовало фармакологической коррекции, по 2 случая геморрагий в местах введения и кровоточивости из них, 3 случая гематом, один — тромбоцитопения. Итого выявлено 13 осложнений, что по отношению к общему количеству выживших больных составило 0,15% (13 ÷ 8 868 чел.) x 100%. Поскольку коррекция потребовалась только в 5 случаях гастро-интестинальных кровотечений, расходы составили 274 277,8 руб. (54 855,56 руб. x 5 случаев).

Общие прямые затраты (общая усреднённая стоимость технологии), аппроксимированные на количество больных, получивших профилактику эноксапарином (за исключением умерших не от ВТЭО), составили 28 138,61 руб./больной.

Аналогичным образом проведенный расчёт для НФГ демонстрирует экономические преимущества использования эноксапарина и надропарина, даже несмотря на то, что утилитарная стоимость упаковок этих препаратов намного выше, чем средневзвешенная стоимость таковой НФГ. Установлено, что вследствие большего, в сравнении с эноксапарином и надропарином, количества ВТЭО, расходы на лечение венозных тромбозов выше расходов на ис-

пользуемый для профилактики препарат в 15,7 (!) раза в группе НФГ режим 1 и в 10,8 (!) раз в группе НФГ режим 2. Таким образом, исходя из этих данных можно заключить, что применение НФГ для профилактики ВТЭО чрезвычайно затратно, а низкие прямые затраты на НФГ не отражают высоких расходов на лечение ВТЭО. Значения параметров СЕР для режимов 1 и 2 также подтверждают вывод о большей экономической целесообразности применения для профилактики эноксапарина и надропарина, нежели НФГ (для НФГ режима 1 СЕР выше на 17,5% в сравнении с эноксапарином и на 5,5% выше, чем для надропарина режим 1; для НФГ режима 2 — на 9,4%, чем аналогичный показатель для эноксапарина и на 5,5% — для надропарина режим 2).

Для интегральной оценки проведено объединение данных по группам НФГ режимов 1 и 2 следующим образом: количество больных режима 1 составило 23,8% от общего числа получивших профилактику НФГ за вычетом умерших не от ВТЭО, а режима 2 — 76,2%. Средневзвешенные прямые затраты на 1 больного рассчитаны следующим образом: (затраты на 1 больного режима 1 x долю больных, получивших препарат в этом режиме) + (затраты на 1 больного режима 2 x долю больных, получивших препарат в этом режиме). Они составили 28 325,22 руб./больной (29 164,79 руб. x 0,238) + (28 063,79 руб. x 0,762), что практически соответствуют затратам на 1 больного в группе эноксапарина. Однако, параметр эффективности в интегральной группе, составивший 87,9% (243 больных с ВТЭО от общего числа 2 023 больных получивших НФГ за вычетом умерших не от ВТЭО), будучи применённым для определения экономиче-

ской эффективности, делает параметр CER равным 32 224,37 руб. ( $28\ 325,22\ \text{руб.} \div 0,879$ ), что на 12,5% хуже, чем для эноксапарина.

Такой же анализ был сделан для надропарина, он объединил параметры двух режимов. Режим 1 применён в 30,5%, а режим 2 — в 69,5% случаев. Средневзвешенные прямые затраты были сопоставимы с таковыми для эноксапарина (утилитарная стоимость которого дороже) и НФГ (стоимость которого ниже) и составили 28 044,33 руб./больной ( $28\ 854,21\ \text{руб.} \times 0,305$ ) + ( $27\ 688,99\ \text{руб.} \times 0,695$ ). Общее количество больных, получивших профилактику за вычетом умерших не от ВТЭО, по двум режимам составило 743 чел. при том, что 61 больной имел ВТЭО, что соответствует эффективности в 91,7%. Параметр CER для объединённой группы, получавшей надропарин, составил 30 582,69 руб., что лучше (экономичнее) в сравнении с таковым для НФГ, но несколько хуже (менее экономичен), чем для эноксапарина (рис. 2).

Для дополнительного экономического анализа использован параметр NNT. Он был наименьшим в группе, где для профилактики применялся эноксапарин. Соответственно, прогнозные значения затрат, необходимых для выбора медицинской технологии, были меньше для эноксапарина, чем для НФГ и надропарина (на 16,1% по сравнению с НФГ режим 1, на 9,8% — с НФГ режим 2, на 10,9% — с надропарином режим 1). Прогнозные затраты на эффективную профилактику эноксапарином и надропарином режим 2 совпадали. Надропарин имел экономические преимущества перед НФГ по прогнозированным затратам на профилактику (режим 1 экономичнее на 4,7% соответствующего режима НФГ и режим 2 — на 6,9% НФГ режим 2). При определении интегрального параметра NNT ситуация не изменилась — наименьший — у эноксапарина, наибольший — у НФГ.

Прогнозные значения стоимости профилактики у эноксапарина и надропарина были меньше, чем для НФГ (на 9,9% и 4,7% соответственно).

**Таким образом,** эффективность низкомолекулярных гепаринов — эноксапарина и надропарина — по профилактике ВТЭО у больных терапевтического профиля, находящихся в стационаре, была выше, чем НФГ при одновременно более высокой степени безопасности.

**НФГ в применявшихся дозировках не обладал экономическими преимуществами в сравнении с эноксапарином и надропарином, несмотря на более низкие прямые затраты на профилактику.** Общие затраты на НФГ были более высокими в сравнении с низкомолекулярными гепаринами из-за необходимости лечения возникающих вследствие меньшей эффективности ВТЭО и большего количества гастро-интестинальных кровотечений как осложнённый гепаринопрофилактики.

**Эноксапарин с экономической точки зрения в применявшихся дозировках имел некоторые преимущества перед надропарином при профилактике ВТЭО у терапевтических больных.**

#### Анализ медицинских технологий профилактики ВТЭО у больных хирургического профиля

Из 25 373 карт наблюдения за больными экспертами валидировано 19 088 карт, пригодных для клинико-экономического анализа, в остальных случаях риск был оценён неверно, либо была назначена немедикаментозная профилактика, либо препараты, полнота сведений о применении которых недостаточна для анализа. В группе среднего риска проведён анализ по 8 347 больным, в группе высокого риска — по 10 741 пациенту.

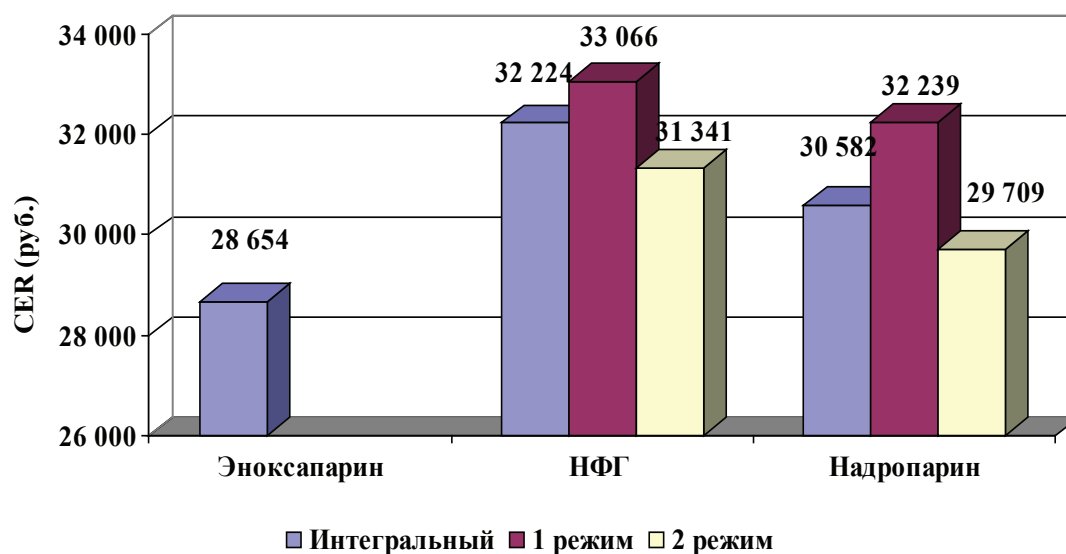


Рис. 2. Параметр «затраты–эффективность» (коэффициент CER) для различных технологий профилактики ВТЭО у терапевтических больных. Расчёт интегрального параметра для НФГ и надропарина приводится в тексте



Таблица 3

Результаты профилактики ВТЭО у хирургических больных с умеренным риском развития ВТЭО

Показатели	Эноксапарин (5 721 чел., 68,5%)				НФГ (1 909 чел., 22,8%)	Надропарин (717 чел., 8,7%)
	20 мг за 2 ч до операции, затем по 20 мг 1 раз в день	20 мг через 12-24 ч после операции, затем по 20 мг 1 раз в день	40 мг за 12 ч до операции, далее 40 мг 1 раз в день	40 мг через 12-24 ч после операции, далее 40 мг 1 раз в день		
Больные, получившие профилактику (n)	861 (15% от получивших эноксапарин)	976 (17%)	1 989 (34,8%)	1 896 (33,2%)	1 909	717
Смертельный исход в т.ч. по причине ВТЭО (n)	0	0	15	20	14	5
Выжившие без ВТЭО (n, % эффективности)	852 99,0%	966 99,0%	1 961 99,3%	1 863 99,3%	1 859 97,4%	707 99,0%*
	5 642 (99,2%)*					
ВТЭО	9	10	13	14	49	7
ТЭЛА	1		2	4	23	5
в т.ч. как причина смерти					13	2
ТПВ	3	5	8	6	8	2
ТГВ	5	4	3	3	11	0
ТПВ+ТГВ	0	1	0	1	0	0
ТГВ+ТЭЛА	0	0	0	0	7	0
ТПВ+ТЭЛА	0	0	0	0	0	0
Тяжёлые осложнения профилактики – гастро-интестинальные кровотечения (n)	0	0	0	0	5	2
Медиана длительности профилактики (дни)	4,9	4,8	6,7	6,4	6,2	8,2
Медиана длительности госпитализации (дни)	10,9	11,9	11,7	12,3	12,5	13,4

Примечание.  $p < 0,05$  в сравнении с НФГ

**Группа среднего (умеренного) риска ВТЭО.** В группе среднего риска применялись следующие методики профилактики ВТЭО антикоагулянтами (табл. 3):

- эноксапарин натрия — 5 721 чел. (68,5% от числа всех больных в группе среднего риска):
  - по 20 мг подкожно за 2 ч до операции, затем по 20 мг 1 раз в день — 861 больной (15% от числа получивших эноксапарин);
  - 20 мг подкожно через 12-24 ч после операции, затем по 20 мг 1 раз в день — 975 чел. (17%);
  - 40 мг подкожно за 12 ч до операции, далее по 40 мг 1 раз в день — 1 989 чел. (34,8%);

- 40 мг подкожно через 12-24 ч после операции, затем по 40 мг 1 раз в день — 1 896 чел. (33,2%);
- НФГ (1 909 больных, 22,8%):
  - 2 500 ЕД подкожно за 2-4 ч до операции, затем 2 500 ЕД через 6-8 ч после операции, затем по 5 000 ЕД 3 раза в день — 1 654 чел. (86,6% от числа получивших НФГ);
  - 5 000 ЕД подкожно за 2-4 ч до операции, далее по 5 000 ЕД 3 раза в день (13,4%);
- надропарин по 0,3 мл подкожно за 2-4 ч до операции — 717 чел. (8,7%) (рис. 3).

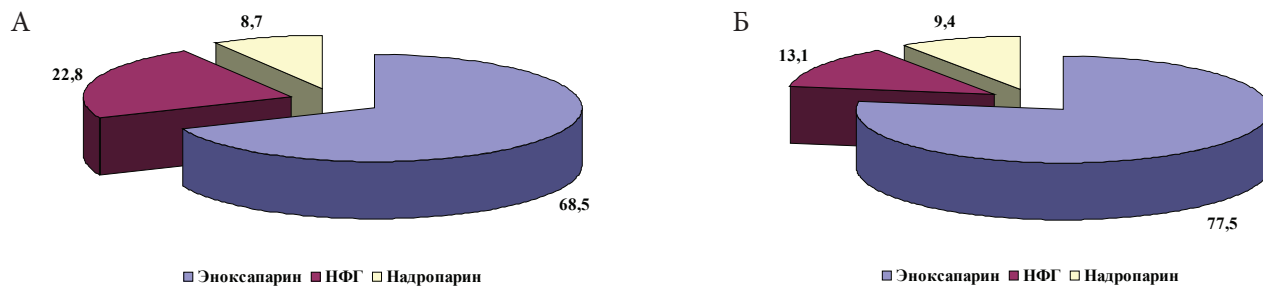


Рис. 3. Частота назначения (%) антикоагулянтов при среднем (А) и высоком (Б) риске возникновения ВТЭО у больных хирургического профиля

Таким образом, наиболее часто для профилактики применялся эноксапарин. Результаты профилактики представлены в табл. 3. Они свидетельствуют о том, что эффективность низкомолекулярных гепаринов по предупреждению ВТЭО достоверно выше, чем НФГ. Суммарная эффективность эноксапарина составила 99,2% (5 642 больных без ВТЭО ÷ 5 688 чел. получивших профилактику за вычетом умерших не от ВТЭО). Профилактический эффект надропарина не отличался от такового у эноксапарина, а в целом их эффективность была достоверно выше в сравнении с НФГ (OR 3,23 ДИ 95% 1,89-5,51 для эноксапарина и 2,66 ДИ 95% 1,22-5,91 для надропарина). По сравнению с НФГ эноксапарин и надропарин уменьшают риски ВТЭО (ARR = 1,8% и 1,6%, RRR = 68,5% и 61,5% соответственно).

Кроме того, при применении НФГ отмечены 5 случаев гастро-интестинальных кровотечений, потребовавших медикаментозной коррекции, в сравнении с 2 случаями в группе надропарина и отсутствием таковых — эноксапарина. В группе НФГ отмечалась высокая доля смертельных исходов (43,3%) от ТЭЛА по отношению ко всем больным в группе, у которых это осложнение возникло. Наибольшая длительность профилактики была в группе надропарина.

Расчёт средневзвешенной стоимости профилактики ВТЭО эноксапарином и НФГ произведён исходя из долей больных по соответствующей группе, получивших тот или иной режим, и его длительности (табл. 4). Для расчётов стоимости профилактики надропарин использовались показатели стоимости одного введения и медиана продолжительности профилактики. Прямые затраты на НФГ, как и следовало ожидать, были значительно меньше, чем на низкомолекулярные гепарины (примерно в 3 раза). Однако общие прямые затраты, учитывающие стоимость развившихся ВТЭО, госпитализации, расходы на остановку гастро-интестинальных кровотечений оказались сопоставимыми с таковыми для группы надропарина и несколько больше — в сравнении с эноксапарином (на 6,4%).

Поскольку эффективность эноксапарина и надропарина значимо отличалась от таковой в группе НФГ, для сравнения экономических результатов использован анализ СЕА. Он показал, что параметр

СЕР для НФГ больше (лечение более затратно), чем эноксапарина, на 8,4% (24 106,53 ÷ 97,4% и 22 644,58 ÷ 99,2%), и сопоставим в сравнении с надропарином 24 860,41 руб. при несопоставимо меньших затратах на собственно НФГ у одного больного.

Вследствие равной эффективности режимов профилактики эноксапарином и надропарином проведён анализ минимизации затрат (СМА). Прямые расходы на 1 больного в группе надропарина были несколько выше (на 8,9%), а с учётом интегрального параметра NNT — на 9,6%. Вместе с тем, обращает на себя внимание бóльшая, в сравнении с эноксапарином, доля расходов в группе надропарина, которая пришлась на затраты, связанные с лечением ВТЭО, по отношению к общей стоимости применённых препаратов (39,1% и 21,6% соответственно). Эти данные косвенно указывают на возможно более рациональное расходование ресурсов в случае эноксапарина. Однако, такое заключение было бы более обоснованно, если бы сравнивались два режима профилактики без девиации дозировок эноксапарина.

*Тем не менее, полученные данные на репрезентативной выборке подтверждают бóльшую экономическую целесообразность применения для профилактики ВТЭО у хирургических больных низкомолекулярных гепаринов, нежели НФГ.*

**Группа высокого риска ВТЭО.** Эксперты отнесли к высокому риску 10 741 больного с различными хирургическими вмешательствами (табл. 5). В группе высокого риска ВТЭО, также как и в группе среднего, преимущественно назначались низкомолекулярные гепарины, в первую очередь, эноксапарин (рис. 3). Наиболее часто он применялся в разовой дозе 40 мг (более 90% всех назначений препарата).

Эноксапарин натрия — 8 329 чел. (77,5% от числа всех больных в группе высокого риска):

- по 20 мг подкожно за 2 ч до операции, затем по 20 мг 1 раз в день — 384 больных (4,6% от числа получивших эноксапарин);
- 20 мг подкожно через 12-24 ч после операции, затем по 20 мг 1 раз в день — 345 чел. (4,1%);
- 40 мг подкожно за 12 ч до операции, далее по 40 мг 1 раз в день — 3 479 чел. (41,8%);
- 40 мг подкожно через 12-24 ч после операции, затем по 40 мг 1 раз в день — 4 121 чел. (49,5%);

Фармакоэкономическое сравнение различных режимов профилактики ВТЭО у хирургических больных с умеренным риском

№	Показатели	Эноксапарин (Клексан, 40 мг №10)	НФГ 25 000 ЕД №5 (5000 x 2)	Надропарин 0,3 мл №10
1	Стоимость упаковки препарата (руб.)	Клексан 40 мг №10 – 2 740 Клексан 20 мг №2 – 319,8	610	1 419
2	Средневзвешенная стоимость профилактики (руб.)	1 561,54	490,34	1 305,48
3	Усреднённая стоимость применения препарата (руб.)	8 933 570,34	936 959,06	936 029,16
4	Средняя стоимость госпитализации без осложнений ВТЭО (руб./больной)	20 723,16	22 057,87	30 294,45
5	Средняя стоимость госпитализации у выживших больных без ВТЭО (руб.)	117 852 610,92	42 064 358,09	16 661 420,64
6	Затраты на лечение по стандарту (руб./больной):			
		ТЭЛА 62 798,46 ТГВ 57 579,06 ТПВ 26 140,82		
7	Стоимость лечения ВТЭО у выживших и умерших от ВТЭО больных (руб.)	1 993 531,28	2 726 450,02	366 273,94
8	Средняя стоимость лечения гастро-интестинального кровотечения (руб./больной)	54 855,56		
9	Общая стоимость лечения гастро-интестинальных кровотечений (руб.)	0	244 277,80	109 711,12
10	Общая усреднённая стоимость технологии п.п. 3+5+7+9 (руб.)	128 779 712,54	45 971 144,97	17 597 449,8
11	Затраты на медицинскую технологию (руб./больной)	22 644,58	24 106,53	24 611,81
12	СЕР (руб.)	22 827,20	24 750,41	24 860,41
13	NNT	1,01	1,03	1,01
14	Прогнозные затраты для предупреждения одного случая ВТЭО по показателю NNT (руб./больной)	23 055,47	25 492,92	25 109,01

Более  $\frac{2}{3}$  назначений НФГ сделано для режима 5 000 ЕД подкожно за 2-4 ч до операции, затем по 5 000 ЕД 3 раза в день (868 больных, 62,8% от всех получивших НФГ в этой группе) (табл. 5). Остальные назначения пришлось на методику, когда за 2-4 ч до оперативного вмешательства НФГ вводили подкожно в дозе 2 500 ЕД, повторное введение в этой же дозе осуществлялось через 6-8 ч после операции, а потом — по 5 000 ЕД 3 раза в день (524 чел, 37,2%). Надропарин вводился за 2-4 ч до операции в дозе 0,3 мл, повторные введения в этой же дозе осуществлялись ежедневно (9,4% от числа всех назначений в группе высокого риска).

Эффективность эноксапарина для профилактики ВТЭО была достоверно выше, чем НФГ и надропарина. В целом по группе эноксапарина частота ВТЭО составила 0,9%, в группе НФГ 3,9%, надропарина — 2% (OR 0,34 ДИ 95% 0,24-0,51 и OR 0,48 ДИ 95% 0,29-0,79 соответственно). Достоверность различий в эффективности надропарина и НФГ не подтверждена статистически (OR 0,72 ДИ 95% 0,42-1,26). По сравнению с НФГ и надропарином эноксапарин

уменьшал риски возникновения ВТЭО: ARR = 1,8%, RRR = 64,2% и ARR = 1,1%, RRR = 50,9% соответственно). Частота наиболее тяжёлого осложнения — ТЭЛА — в группе надропарина была наименьшей по отношению ко всем ВТЭО в группе (15%), в группе эноксапарина была в 2 раза выше, в группе НФГ она была наибольшей и составила 71,1%. При этом наиболее тяжёлые ТЭЛА были именно в группе НФГ (10 смертельных исходов при общем количестве 20), в то время как в группе надропарина 1 смертельный случай, а в группе эноксапарина — 9 из 28.

Гастро-интестинальные кровотечения как осложнение профилактики антикоагулянтами были во всех группах. Вопреки ожиданиям, в группе надропарина они развились с такой же частотой, как и в группе НФГ (0,49% и 0,43% соответственно, OR 1,17 ДИ 95% 0,35-3,83), но достоверно чаще, чем в группе эноксапарина (OR 8,32 ДИ 95% 2,40-28,77). Все кровотечения возникли при режимах профилактики, в которых использовались максимальные дозы эноксапарина и НФГ, поэтому можно считать, что переносимость эноксапарина в дозе 40 мг

Таблица 5

Результаты профилактики ВТЭО у хирургических больных с высоким риском развития ВТЭО

Показатели	Эноксапарин (8 329, 77,5%)				НФГ (1 406, 13,1%)	Надропарин (1 006, 9,4%)
	20 мг за 2 ч до операции, затем по 20 мг 1 раз в день	20 мг через 12-24 ч после операции, затем по 20 мг 1 раз в день	40 мг за 12 ч до операции, далее 40 мг 1 раз в день	40 мг через 12-24 после операции, далее 40 мг 1 раз в день		
Больные, получившие профилактику (n)	384 (4,6% от получивших эноксапарин)	345 (4,1%)	3 479 (41,8%)	4 121 (49,5%)	1 406	1 006
Смертельный исход (n) в т.ч. по причине ВТЭО	0	0	15	59 9	27 10	5 1
Выжившие без ВТЭО (n, % эффективности)	381 99,2%	345 98,8%	3 431 99,0%	4 030 98,9%	1 351 97,3%	982 98,0%
	8 187 (99,1%)*					
ВТЭО	3	4	33	41	38	20
ТЭЛА	2	0	8	18	27	3
в т.ч. как причина смерти			1	9	10	1
ТПВ	0	1	10	8	2	5
ТГВ	1	2	13	11	4	6
ТПВ+ТГВ	0	1	2	1	4	5
ТГВ+ТЭЛА	0	0	0	1	1	0
ТПВ+ТЭЛА	0	0	0	2	0	0
Тяжёлые осложнения профилактики – гастро-интестинальные кровотечения (n)	0	0	0	5	6	5
Медиана длительности профилактики (дней)	6,2	5,9	8,1	8,4	10,2	8,3
Медиана длительности госпитализации (дни)	13,6	16,6	16,4	16,8	16,8	16,2

Примечание. \*  $p < 0,05$  по сравнению с НФГ и надропарином

в день лучше, чем НФГ в дозе 15 000 ЕД в день. К сожалению, установить временные сроки развития кровотечений от начала профилактики не представилось возможным из-за отсутствия соответствующих данных.

Медиана длительности профилактики отражает дни, в течение которых вводился соответствующий гепарин, к каждой цифре для экономических подсчётов добавляется ещё одна инъекция, которая проводилась до или после операции в соответствующей дозе.

Поэтому расчёт стоимости профилактики для эноксапарина строился следующим образом: медиана дли-

тельности профилактики + одна инъекция, сделанная периоперационно или в постоперационный период (табл. 6):

- для 20 мг до операции и по 20 мг 1 раз в день — 7,2 инъекций;
- 20 мг после операции и по 20 мг 1 раза в день — 6,9 инъекций;
- 40 мг до операции и по 40 мг 1 раза в день — 9,1 инъекция;
- 40 мг после операции и по 40 мг 1 раз в день — 9,4 инъекции.

Фармакоэкономическое сравнение различных режимов профилактики ВТЭО у хирургических больных с высоким риском

№	Показатели	Эноксапарин (Клексан, 40 мг №10)	НФГ 25 000 ЕД №5	Надропарин 0,3 мл №10
1	Стоимость упаковки препарата (руб.)	Клексан 40 мг №10 – 2 740 Клексан 20 мг №2 – 319,8	610	1 419
2	Средневзвешенная стоимость профилактики (руб.)	2 187,03	771,04	1 319,67
3	Усреднённая стоимость применения препарата (руб.)	18 073 615,92	1 070 974,56	1 424 964,24
4	Средняя стоимость госпитализации без осложнений ВТЭО (руб./больной)	29 125,80	29 504,16	28 450,44
5	Средняя стоимость госпитализации у выживших больных без ВТЭО (руб.)	238 336 421,40	39 860 120,16	27 938 332,08
6	Затраты на лечение по стандарту (руб./больной):			
		ТЭЛА 62 798,46 ТГВ 57 579,06 ТПВ 26 140,82		
7	Стоимость лечения ВТЭО у выживших и умерших от ВТЭО больных (руб.)	3 930 044,60	2 271 271,0	1 015 267,6
8	Средняя стоимость лечения гастро-интестинального кровотечения (руб./больной)	54 855,56		
9	Общая стоимость лечения гастро-интестинальных кровотечений (руб.)	274 277,80	329 133,36	274 277,8
10	Общая усреднённая стоимость технологии 3+5+7+9 (руб.)	260 614 359,72	43 531 499,08	30 652 841,72
11	Затраты на медицинскую технологию (руб./больной)	31 536,10	31 340,17	30 591,66
12	CER (руб.)	31 822,5	32 612,04	31 215,98
13	NNT	1,01	1,03	1,02
14	Прогнозные затраты для предупреждения одного случая ВТЭО по показателю NNT (руб./больной)	32 140,73	33 590,40	31 840,30

Исходя из стоимости эноксапарина 20 мг №2 в 319,8 руб., а 40 мг №10 в 2 470 руб., средневзвешенные затраты на препарат для профилактики составили 2 187,03 руб./больной (159,9 руб. × 7,2 дня × 0,046 [частота назначения в группе эноксапарина] + 159,9 руб. × 6,9 дня × 0,041 + 247 руб. × 9,1 дня × 0,418 + 247 руб. × 9,4 дня × 0,495). Аналогично проведённый подсчёт для НФГ установил средневзвешенные затраты на профилактику ВТЭО этим препаратом на уровне 771,04 руб./больной, т.е. на 64,7% меньше, чем эноксапарином и на 45,8% меньше в сравнении с надропарином (1 422,12 руб./больной для надропарина).

После умножения затрат на профилактику на количество больных, получивших препарат в соответствующей группе, были определены общие расходы на медикаментозную профилактику. К ним были добавлены затраты на лечение возникших ВТЭО, госпитализацию и лечение гастро-интестинальных

кровотечений, а полученный результат был разделён на количество больных, получивших соответствующий препарат, за вычетом умерших не от ВТЭО. В итоге затраты на 1 больного для эноксапарина и НФГ были сопоставимы, несмотря на значительно меньшую стоимость применения НФГ. Затраты на одного больного в группе надропарина были меньше, чем для двух других режимов профилактики.

При рассмотрении затратно-эффективного показателя CER установлено отсутствие значимых различий между эноксапарином и надропарином в профилактике ВТЭО и более высокий (хуже) параметр для НФГ.

*Полученные данные свидетельствуют об экономической целесообразности применения низкомолекулярных гепаринов вместо НФГ у больных хирургического профиля с факторами высокого риска для профилактики ВТЭО.*

Таблица 7

Фармакоэкономическое сравнение различных режимов профилактики ВТЭО у хирургических больных (объединённый риск)

Показатели	Эноксапарин	НФГ	Надропарин
Затраты на медицинскую технологию профилактики ВТЭО (руб./больной)	27 917,24	28 173,59	28 104,04
Выжившие без ВТЭО (n)	13 826	3210	1687
ВТЭО (n)	127 (0,9%)	87 (2,7%)	27 (1,6%)
Эффективность (%)	99,1*	97,3	98,3**
CER (руб.)	28 170,78	28 955,39	28 590,07

Примечания: \*  $p < 0,05$  по сравнению с НФГ и надропарином; \*\*  $p < 0,05$  по сравнению с НФГ

**Группа объединённого риска (умеренный + высокий риск) ВТЭО.** В объединённую группу вошли больные с умеренным и высоким риском ВТЭО (за исключением больных, умерших не от ВТЭО). Следует отметить, что низкомолекулярные гепарины применялись чаще в группе высокого риска, а НФГ — умеренного: эноксапарин — 40,7% в группе умеренного риска и 59,3% — высокого, НФГ — 57,6% и 42,4% соответственно, надропарин — 41,6% и 58,4% соответственно. Эффективность профилактики была достоверно выше в группе эноксапарина (табл. 7). Частота возникновения ВТЭО при его применении составила 0,9%, НФГ — 2,7%, надропарина — 1,6%. (OR по сравнению с НФГ 0,34 ДИ 95% 0,26-0,45, OR по сравнению с надропарином 0,59 ДИ 95% 0,38-0,97). Эноксапарин снижал риск возникновения ВТЭО у

больных хирургического профиля: по сравнению с НФГ (ARR = 1,8%, RRR = 65,5%) и с надропарином (ARR = 0,8%, RRR = 42,2%).

С учётом долей больных умеренного и высокого риска в каждой технологии профилактики были высчитаны усреднённые затраты (табл. 7). Существенных различий в стоимости медицинской технологии между группами не обнаружено. Вместе с тем, уместно отметить, что стоимость эноксапарина выше, чем надропарина и НФГ. С учётом высчитанного параметра CER, находящегося в одном стоимостном диапазоне для различных режимов профилактики ВТЭО, можно заключить, что технология с использованием менее дорогих по стоимости препаратов НФГ и надропарина не имеет преимуществ перед применением эноксапарина (рис. 4-5).

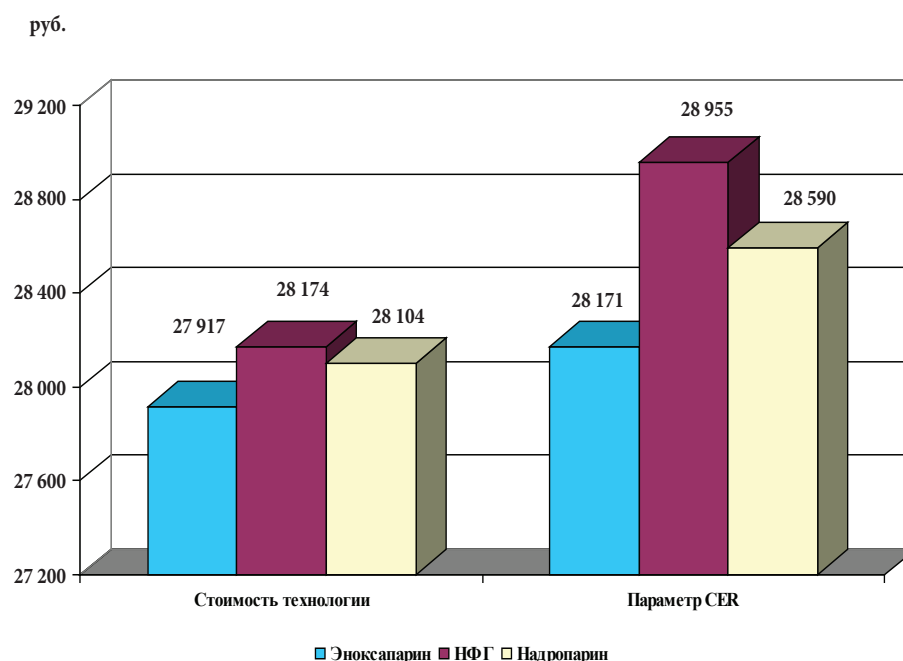


Рис. 4. Затраты на медицинскую технологию профилактики ВТЭО (на 1 больного) и параметр «затраты-эффективность» в объединённой группе рисков по ВТЭО у больных хирургического профиля

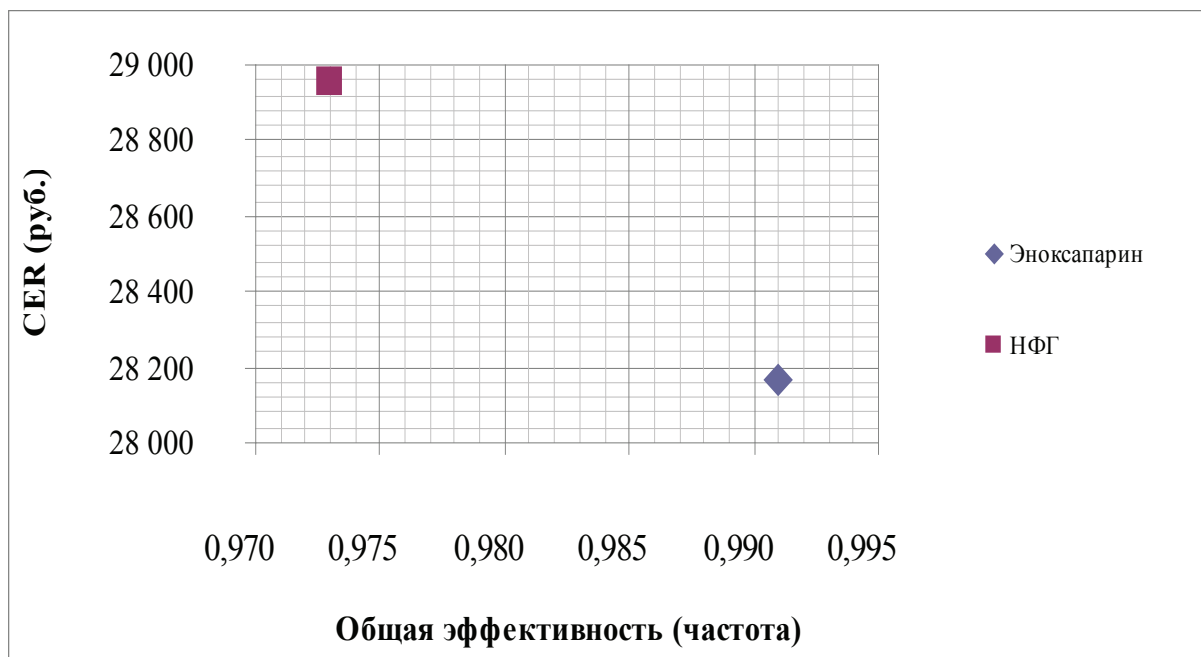


Рис. 5. Соотношение параметра «затраты-эффективность» и эффективности профилактики ВТЭО в группе объединенного риска у хирургических больных

**Заключение**

Впервые в отечественной практике проведен фармакоэпидемиологический анализ медикаментозной профилактики ВТЭО у больных терапевтического профиля с факторами риска, а также проведено расширение базы анализа для хирургических пациентов. Полученные результаты свидетельствуют о преимущественном назначении низкомолекулярных гепаринов с целью профилактики ВТЭО, что согласуется с российским и международным подходом к проблеме. Как результат — высокие уровни профилактической эффективности эноксапарина и надропарина, преимущества которых перед НФГ подтверждены в представленном анализе реальной клинической практики. Закономерно, что с увеличением риска врачи назначали антикоагулянты в больших, нежели для менее определенного риска ВТЭО, дозировках.

Объективно оценивая состояние больного, врач должен принять взвешенное решение о том или ином виде профилактики ВТЭО, основываясь не на цене препарата, а на том вкладе, какой этот препарат может внести в лечебный процесс. Совершенно очевидно (и это доказывает наше наблюдение), что НФГ менее эффективен в сравнении с низкомолекулярными гепаринами для профилактики ВТЭО как у больных терапевтического профиля с высоким риском осложнений, так и для пациентов хирургического профиля с умеренным и высоким риском ВТЭО. Его цена не гарантирует экономии средств, поскольку,

вследствие меньшей эффективности, необходимости лечения возникающих ВТЭО и коррекции нежелательных лекарственных реакций, затраты не только не уменьшаются, но и возрастают и становятся сопоставимыми с таковыми на более дорогостоящие, но более эффективные, эноксапарин и надропарин. Затраты на неэффективную профилактику НФГ выше, чем на эноксапарин и надропарин, как при терапевтической, так и при хирургической патологии.

*У терапевтических больных с высоким риском ВТЭО эноксапарин с экономической точки зрения в применявшихся дозировках имел некоторые преимущества перед надропарином для профилактики ВТЭО. Эти преимущества отражены в лучшем соотношении «затраты-эффективность» для эноксапарина.*

Анализ медицинских технологий профилактики ВТЭО у больных хирургического профиля с риском развития ВТЭО не выявил существенных экономических различий между применением для этих целей эноксапарина и надропарина.

*Низкомолекулярные гепарины, в частности, эноксапарин, подтверждают свою оправданность для государственного возмещения с клинических и экономических позиций для профилактики ВТЭО у больных с факторами риска. Ожидаемые преимущества применения эноксапарина с профилактической целью — экономия ресурсов вследствие высокой эффективности и незначительного числа побочных эффектов, требующих фармакологической коррекции в сравнении с НФГ.*

### Ограничения исследования

Клинико-экономический анализ проведён в разных по численности группах больных. Предварительно сделанное сопоставление групп профилактики по нескольким лечебным учреждениям показал возможность анализа общего количества больных.

Сделано допущение, что погибшие в результате ВТЭО больные получили лечение в полном объёме.

Клинико-экономическая экспертиза проведена ретроспективно на основании анализа специально разработанных карт пациента без учёта стоимостей

хирургического вмешательства и терапевтического лечения, дифференцированной стоимости кой-дня в зависимости от профиля отделения и региональных особенностей.

### Заявление о конфликте интересов

Исследование «Территория безопасности от венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО)» инициирована и осуществлена Ассоциацией Флебологов России, которая благодарит всех докторов, принявших участие в этом проекте.

### Литература

1. Савельев В.С., Кириенко А.И., Золотухин И.А., Андрияшкин А.В. Профилактика послеоперационных венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений в российских стационарах (предварительные результаты проекта «Территория безопасности») // Флебология, 2010;3:7-12.
2. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений // Флебология, 2010;1:2-37.
3. Колбин А.С., Лившиц М.С., Балыкина Ю.Е., Кириенко А.И. Клинико-экономическая экспертиза профилактики тромбозов и тромбоэмболических осложнений в хирургии в реальной клинической практике // Клиническая фармакология и терапия. — 2011; 20 (2): 86-91.
4. Amin A., Stemkowski S., Lin J., Yang G. Thromboprophylaxis rates in US medical centers: success or failure? // J Thromb Haemost 2007;5:1610—1616.
5. Cohen A.T., Tapson V.F., Bergmann J.F. et al. ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study // Lancet 2008;371:387—394.
6. Amin A.N., Lin J., Johnson B.H., Schulman K.L. Clinical and economic outcomes with appropriate or partial prophylaxis // Thromb Res. 2010;125(6):513-517.
7. Kleber F.X., Witt C., Vogel G. et al. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease // Am Heart J. 2003;145(4):614-621.
8. Sherman D.G., Albers G.W., Bladin C. et al. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAILE Study): an open-label randomised comparison // Lancet. 2007;369(9570):1347-1355.
9. Pine G.F., Lin J., Anemans L. The economic impact of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in acute ischemic stroke patients // Clinicoecon Outcomes Res. 2012;4:99-107. <http://www.clinvest.ru/part.php?pid=233>
10. Электронный ресурс Государственный реестр лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru/> Дата обращения 1 июля 2013 г.
11. Электронный ресурс Официальный сайт Российской Федерации в сети Интернет для размещения информации о размещении заказов на поставки товаров, выполнение работ, оказание услуг <http://http://zakupki.gov.ru/> Дата обращения 5 марта 2013 г.
12. Постановление Правительства Российской Федерации «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов» № 1074 от 22 октября 2012 г.
13. Колбин А.С., Лившиц М.С., Балыкина Ю.Е., Кириенко А.И. Клинико-экономическая оценка профилактики низкомолекулярными гепаринами венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений в хирургии // Качественная клиническая практика, 2011;1:116-123. <http://www.clinvest.ru/part.php?pid=233>
14. Колбин А.С., Курылев А.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А. Сравнительный экономический анализ клопидогрела и тикагрелора при остром коронарном синдроме // Качественная клиническая практика, 2012; 2:2-12. <http://www.clinvest.ru/images/parts/pdf/pdf-261.pdf>
15. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений. Ред. В.Б.Герасимов, А.Л.Хохлов, О.И.Карпов. — М.: Медицина, 2005. — 352с.
16. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер. — Л.: Медицина, 1978. — 296 с.
17. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: пер. с англ. / под ред. Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Варнер. — М.: Медиа Сфера, 1998. — 347с.
18. Электронный ресурс Medical calculator <http://www.hutchon.net> Дата обращения 17 июля 2013 г.