

# ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗАТРАТ НА НОВЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ ПРИ ТЕРАПИИ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ

А.В. Рудакова\*

Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия  
197376 Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, 14

**Цель.** Оценить эффективность затрат на апиксабан при терапии и вторичной профилактике венозной тромбоземболии (ВТЭ) по сравнению с низкомолекулярными гепаринами (НМГ)/варфарином и другими новыми пероральными антикоагулянтами (НОАК).

**Материал и методы.** Анализ эффективности затрат осуществлялся с помощью марковской модели, разработанной на основе результатов исследований AMPLIFY и AMPLIFY-Ext, а также сетевых мета-анализов по применению антитромботических препаратов в остром периоде ВТЭ и при длительном назначении после ВТЭ. Длительность марковского цикла – 3 мес. Длительность терапии при моделировании составляла 6 и 12 мес. Временной горизонт исследования – 5 лет. Продолжительность жизни и затраты дисконтировали на 3,5% в год. Затраты на препараты рассчитывались на основе зарегистрированной предельной отпускной цены. Также анализ проводили для варианта со средневзвешенными ценами аукционов на НОАК. Затраты на мониторинг и терапию осложнений рассчитывались на основе тарифного соглашения системы обязательного медицинского страхования по г. Санкт-Петербургу на 2015 г.

**Результаты.** На этапе стационарного лечения апиксабан обеспечивал существенное снижение затрат по сравнению с другими режимами антикоагулянтной терапии. При долгосрочном анализе апиксабан обеспечивал снижение затрат по сравнению с другими НОАК при минимальном увеличении средней продолжительности жизни с учетом качества. По сравнению с назначением НМГ с переходом на варфарин, апиксабан обеспечивал увеличение средней продолжительности жизни, но при этом требовал некоторого увеличения затрат. При длительности терапии 6 мес затраты в расчете на один дополнительный год жизни с учетом качества составили 309,8-403,7 тыс. руб., а на один дополнительный календарный год жизни – 481,6-627,4 тыс. руб., при терапии в течение 12 мес – 649,0-764,1 и 1254,4-1476,9 тыс. руб., соответственно.

**Заключение.** При сопоставимой эффективности в отношении терапии и вторичной профилактики ВТЭ, апиксабан обеспечивал снижение частоты кровотечений по сравнению с другими НОАК и НМГ с последующим переходом на варфарин. Затраты на терапию апиксабаном ниже, чем на терапию другими НОАК, а дополнительные затраты на апиксабан по сравнению с НМГ с переходом на варфарин оказались экономически высокоэффективными при длительности терапии 6 мес и экономически приемлемыми при терапии в течение 12 мес.

**Ключевые слова:** венозная тромбоземболия; антикоагулянты; эффективность затрат.

**Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(5):496-503**

### Cost-effectiveness of new oral anticoagulants in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism

A.V. Rudakova\*

St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy. Professora Popova ul. 14, St. Petersburg, 197376 Russia

**Aim.** To assess the cost-effectiveness of apixaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism (VTE) compared with low molecular weight heparin (LMWH)/warfarin and other new oral anticoagulants (NOACs).

**Material and methods.** Cost-effectiveness analysis was performed using a Markov model, developed on the basis of the results of AMPLIFY AMPLIFY-Ext trials, and network meta-analyses on the use of antithrombotic drugs in acute VTE and long-term administration after VTE. Markov cycle duration was 3 months. The duration of therapy in the simulation was 6 and 12 months. The time horizon of the study was 5 years. Life expectancy and costs were discounted by 3.5% per year. The costs on drugs were estimated based on the registered marginal cost price. Besides, the analysis was performed to the weighted average auctions prices for NOACs. The costs of monitoring and treatment of complications were calculated on the basis of the collective agreement of compulsory health insurance system (St. Petersburg, 2015).

**Results.** Apixaban provided significant cost savings compared with other modes of anticoagulant therapy for hospital treatment. Apixaban provided cost savings compared with other NOACs with a minimal increase in life expectancy with regard to quality in long-term analysis. Apixaban provided an increase in life expectancy compared with the appointment of LMWH/warfarin, but required some increase in costs. At therapy duration of 6 months, the costs per one additional year of life with regard to quality and to one additional calendar year of life were 309.8-403.7 and 481.6-627.4 thousand rubles, respectively; at therapy duration of 12 months – 1254.4-1476.9 and 649.0-764.1 thousand rubles, respectively.

**Conclusion.** Apixaban provided a reduction in the incidence of bleeding compared with other NOACs and LMWH/warfarin with comparable efficacy in treatment and secondary prevention of VTE. Apixaban therapy costs were lower than those for other NOACs, and the additional cost of apixaban therapy compared with LMWH/warfarin proved to be highly cost effective in the treatment of 6 months duration and economically acceptable in therapy during 12 months.

**Key words:** venous thromboembolism; anticoagulants; cost-effectiveness.

**Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(5):496-503**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): rudakova\_a@mail.ru

Ежегодно в Западной Европе (Франции, Германии, Италии, Испании, Швеции и Великобритании) регистрируется более миллиона случаев венозной тромбоземболии (ВТЭ), включающей тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоземболию легочной артерии (ТЭЛА) [1].

При ВТЭ повышается риск рецидивов и отсроченных осложнений, таких как посттромботический синдром и хроническая тромбоземболическая легочная гипертензия. Посттромботический синдром – наиболее частое осложнение ТГВ, встречающееся у 20-70% пациентов и существенно снижающее качество жизни [2, 3]. Хроническая тромбоземболическая легочная гипертензия – редкое осложнение ТЭЛА, встречающееся у 0,5-3,8% пациентов [4, 5].

Сведения об авторе:

**Рудакова Алла Всеволодовна** – д.фарм.н., профессор кафедры управления и экономики фармации СПбХФА

Таблица 1. Эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов при терапии и вторичной профилактике ВТЭ [по 8]

Препарат	Исследование (количество пациентов)	Дозы и длительность применения	Терапия сравнения	Рецидив ВТЭ/ смерть от ВТЭ, %		Большие кровотечения, %	
				Препарат	Терапия сравнения	Препарат	Терапия сравнения
<b>Терапия ВТЭ</b>							
Аликсабан	AMPLIFY (n=5395; ВТЭ) [6]	10 мг 2 раза /сут 7 дней, затем 5 мг 2 р/сут 6 мес	Эноксапарин→ варфарин	2,3	2,7	0,6	1,8
Дабигатран	RE-COVER (n=2539; ВТЭ) [9]	150 мг 2 р/сут 6 мес после парентеральных антикоагулянтов ≥5 сут	Варфарин после парентеральных антикоагулянтов ≥5 сут	2,4	2,1	1,6	1,9
	RE-COVER II (n=2589; ВТЭ) [10]	150 мг 2 р/сут 6 мес после парентеральных антикоагулянтов ≥11 сут	Варфарин после парентеральных антикоагулянтов ≥11 сут	2,3	2,2	1,2	1,7
Ривароксабан	EINSTEIN DVT (n=3449; ТГВ) [11]	15 мг 2 раза /сут 21 день, затем 20 мг 1 р/сут 3, 6 и 12 мес	Эноксапарин→варфарин	2,1	3,0	0,8	1,2
	EINSTEIN PE (n=4832; ТЭЛА±ТГВ) [12]	15 мг 2 раза /сут 21 день, затем 20 мг 1 р/сут 3, 6 и 12 мес	Эноксапарин→варфарин	2,1	1,8	1,1	2,2
<b>Вторичная профилактика ВТЭ</b>							
Аликсабан	AMPLIFY-EXT (n=2486) [7]	2,5 мг 2 р/сут или 5 мг 2 р/сут 12 мес	Плацебо	3,8 4,2	11,6	0,2 0,1	0,5
Дабигатран	RE-MEDY (n=2856)[13]	150 мг 2 р/сут 6-36 мес	Варфарин	1,8	1,3	0,9	1,8
	RE-SONATE (n=1343)[13]	150 мг 2 р/сут 6 мес	Плацебо	0,4	5,6	0,39	0
Ривароксабан	EINSTEIN EXT (n=1196)[11]	20 мг 1 р/сут 6 или 12 мес	Плацебо	1,3	7,1	0,7	0

ВТЭ – венозные тромбозы/эмболии

Эффективность аликсабана при ВТЭ изучалась в ходе рандомизированного двойного слепого исследования Arixaban after the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis with First-Line Therapy (AMPLIFY), в котором аликсабан сравнивался с низкомолекулярными гепаринами/варфарином в течение 6 мес после ВТЭ [6]. Аликсабан продемонстрировал способность к снижению крупных кровотечений по сравнению с низкомолекулярными гепаринами/варфарином при сопоставимой способности к снижению рецидивов ВТЭ. Во втором исследовании (AMPLIFY-Extended Treatment – AMPLIFY-EXT) оценивали способность аликсабана в дозе 2,5 мг и 5 мг 2 р/сут снижать частоту повторных эпизодов ВТЭ на протяжении 6-12 мес после первого эпизода. В данном исследовании аликсабан продемонстрировал способность к снижению риска повторных эпизодов ВТЭ или смерти, обусловленной ВТЭ, по сравнению с плацебо, без увеличения частоты больших кровотечений [7].

Эффективность и безопасность других новых пероральных антикоагулянтов при терапии и вторичной

профилактике ВТЭ анализировались в ряде рандомизированных исследований (табл. 1).

Целью исследования являлась оценка эффективности затрат на аликсабан при терапии и вторичной профилактике ВТЭ по сравнению с низкомолекулярными гепаринами/варфарином и другими новыми пероральными антикоагулянтами.

### Материал и методы

Анализ эффективности затрат осуществляли с помощью марковской модели [14], разработанной на основе результатов исследований AMPLIFY и AMPLIFY-Ext [6, 7]. Длительность марковского цикла – 3 мес. Анализ проводили для вариантов с длительностью терапии 6 и 12 мес. Временной горизонт исследования – 5 лет. Продолжительность жизни и затраты дисконтировали на 3,5% в год.

Частота повторных эпизодов ВТЭ, больших и малых кровотечений, а также отказа от терапии в базовом варианте соответствовала результатам сетевых мета-анализов [15, 16].

Таблица 2. Относительный риск повторных эпизодов ВТЭ при применении различных антитромботических препаратов по сравнению с апиксабаном (по результатам сетевых мета-анализов) [по 15, 16]

Антитромботический препарат	Острый период	Длительное назначение	
	ОР (95% ДИ)	ОР (95% ДИ) по сравнению с 2,5 мг апиксабана 2 р/сут	ОР (95% ДИ) по сравнению с 5 мг апиксабана 2 р/сут
<b>Нефатальный ТГВ</b>			
НМГ/варфарин	1,64 (0,95-2,94)	0,37 (0,04-2,00)	0,26 (0,03-1,33)
Ривароксабан	1,17 (0,57-2,42)	1,43 (0,37-5,35)	1,03 (0,28-3,43)
Дабигатран	1,94 (0,95-4,06)	0,52 (0,07-2,59)	0,37 (0,05-1,74)
Аспирин	6,14 (2,68-15,42)*	8,60 (3,51-24,93)	6,14 (2,68-15,42)*
Плацебо	6,76 (3,39-15,57)*	9,47 (4,36-25,12)	6,76 (3,39-15,57)*
<b>Нефатальная ТЭЛА</b>			
НМГ/варфарин	0,85 (0,48-1,47)	0,11 (0,01-0,66)*	0,22 (0,02-1,68)
Ривароксабан	0,96 (0,47-1,97)	0,25 (0,03-1,34)	0,51 (0,06-3,38)
Дабигатран	0,84 (0,36-1,94)	0,19 (0,02-0,99)*	0,38 (0,04-2,51)
Аспирин	1,00 (0,90-1,10)	1,00 (0,90-1,10)	1,00 (0,90-1,10)
Плацебо	3,89 (1,38-14,23)*	1,94 (0,83-4,87)	3,89 (1,38-14,23)*
<b>ВТЭ-ассоциированная смертность</b>			
НМГ/варфарин	1,25 (0,58-2,74)	1,91 (0,11-30,41)	1,15 (0,07-13,59)
Ривароксабан	1,25 (0,41-3,81)	4,33 (0,08-212,00)	2,56 (0,05-106,00)
Дабигатран	1,71 (0,30-10,90)	2,42 (0,07-88,60)	1,44 (0,04-43,42)
Аспирин	2,43 (0,05-103,00)	4,11 (0,08-204,00)	2,43 (0,05-103,00)
Плацебо	2,43 (0,65-11,97)	4,01 (0,92-31,25)	2,43 (0,65-11,97)

\* $p < 0,05$  по сравнению с апиксабаном  
 НМГ – низкомолекулярный гепарин; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоз легочной артерии; ВТЭ – венозные тромбозы

Таблица 3. Относительный риск больших кровотечений при назначении различных антитромботических препаратов по сравнению с апиксабаном (по результатам сетевых мета-анализов) [по 15, 16]

Антитромботический препарат	Острый период	Длительное назначение	
	ОР (95% ДИ)	ОР (95% ДИ) по сравнению с 2,5 мг апиксабана 2 р/сут	ОР (95% ДИ) по сравнению с 5 мг апиксабана 2 р/сут
НМГ/варфарин	3,33 (1,89-6,25)*	7,70 (1,09-76,40)*	18,20 (1,79-593,00)*
Ривароксабан	1,83 (0,92-3,76)	39,75 (1,54-1086)*	100,00 (2,78-6305,00)*
Дабигатран	2,51 (1,23-5,34)*	4,21 (0,55-44,26)	9,96 (0,91-329,00)
Аспирин	6,91 (0,66-226,00)	2,92 (0,40-29,47)	6,92 (0,66-226,00)
Плацебо	5,19 (0,65-154,00)	2,23 (0,41-18,10)	5,19 (0,65-154,00)

\* $p < 0,05$  по сравнению с апиксабаном  
 НМГ – низкомолекулярный гепарин; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал

Относительный риск повторных эпизодов ВТЭ при применении различных антитромботических препаратов по сравнению с апиксабаном, в соответствии с результатами сетевых мета-анализов, представлен в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что по результатам сетевых мета-анализов частота повторных эпизодов ВТЭ при назначении апиксабана, низкомолекулярных гепаринов (НМГ)/варфарина и других новых пероральных антикоагулянтов (ривароксабана, дабигатрана) статистически значимо не различается.

Относительный риск больших кровотечений при назначении различных антитромботических препаратов по

сравнению с апиксабаном, в соответствии с результатами сетевых мета-анализов, представлен в табл. 3.

Из табл. 3 видно, что апиксабан характеризуется статистически значимым снижением частоты больших кровотечений при длительном назначении по сравнению с ривароксабаном и НМГ/варфарином.

Относительный риск клинически значимых малых кровотечений при назначении различных антитромботических препаратов по сравнению с апиксабаном представлен в табл. 4.

Из табл. 4 видно, что частота клинически значимых малых кровотечений при терапии апиксабаном имеет

Таблица 4. Относительный риск клинически значимых малых кровотечений при назначении различных антитромботических препаратов по сравнению с апиксабаном (по результатам сетевых мета-анализов) [по 15, 16]

Антитромботический препарат	Острый период	Длительное назначение	
	ОР (95% ДИ)	ОР (95% ДИ) по сравнению с 2,5 мг апиксабана 2 р/сут	ОР (95% ДИ) по сравнению с 5 мг апиксабана 2 р/сут
НМГ/варфарин	2,08 (1,67-2,63)*	3,84 (1,55-9,38)*	2,70 (1,12-6,42)*
Ривароксабан	2,12 (1,62-2,80)*	3,58 (1,36-9,69)*	2,51 (0,98-6,67)
Дабигатран	1,25 (0,89-1,75)	2,13 (0,89-5,13)	1,50 (0,64-3,51)
Аспирин	0,99 (0,29-3,55)	1,42 (0,41-5,12)	0,99 (0,29-3,55)
Плацебо	0,54 (0,31-0,93)*	0,77 (0,42-1,39)	0,54 (0,31-0,93)*

\*p<0,05 по сравнению с апиксабаном  
НМГ – низкомолекулярный гепарин; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал

Таблица 5. Относительный риск отказа от терапии различными антитромботическими препаратами (по результатам сетевых мета-анализов) [по 15, 16]

Антитромботический препарат	Острый период	Длительное назначение	
	ОР (95% ДИ)	ОР (95% ДИ) по сравнению с 2,5 мг апиксабана 2 р/сут	ОР (95% ДИ) по сравнению с 5 мг апиксабана 2 р/сут
НМГ/варфарин	1,09 (0,96-1,25)	1,33 (0,95-1,87)	1,14 (0,82-1,57)
Ривароксабан	0,91 (0,77-1,09)	1,38 (0,97-1,97)	1,18 (0,83-1,66)
Дабигатран	1,17 (0,97-1,41)	1,27 (0,92-1,76)	1,09 (0,79-1,49)
Аспирин	1,29 (0,94-1,75)	1,51 (1,10-2,08)	1,29 (0,94-1,75)

НМГ – низкомолекулярный гепарин; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал

тенденцию к снижению по сравнению с остальными антикоагулянтами, причем, по отношению к НМГ/варфарину и ривароксабану это снижение для апиксабана в дозе 2,5 мг/сут достигает уровня статистической значимости.

Частота отказа от терапии антитромботическими препаратами, по результатам мета-анализов, представлена в табл. 5.

Из табл. 5 видно, что значимых различий в частоте отказа от терапии различными антитромботическими препаратами выявлено не было.

Затраты на дабигатран и ривароксабан рассчитывались на основе зарегистрированной предельной отпускной цены (на 1 июня 2015 г.) с учетом 10% налога на добавленную стоимость (НДС) и 10% оптовой надбавки, а стоимость апиксабана соответствовала предполагаемой предельной отпускной цене, которую компания-производитель планирует зарегистрировать в случае включения препарата в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), с учетом 10% НДС и 10% оптовой надбавки. Стоимость 1 таблетки апиксабана 5 мг составила при этом 49,97 руб., 1 таблетка ривароксабана 15 и 20 мг – 121,00 руб., 1 таблетка дабигатрана 150 мг – 60,17 руб., 80 мг эноксапарина (Клексан) – 447,24 руб. Кроме того, анализ проводили с учетом средневзвешенных цен аукционов за период с 01.01.2015 по 01.06.2015 (база данных «Курсор») (1 таблетка апиксабана 5 мг –

45,02 руб., 1 таблетка ривароксабана 15 мг – 101,00 руб., 1 таблетка ривароксабана 20 мг – 95,22 руб., 1 таблетка дабигатрана 150 мг – 54,94 руб., 80 мг эноксапарина (Клексан) – 439,38 руб.). Масса пациента при расчете была принята равной 80 кг.

Стоимость варфарина и аспирина при обоих вариантах расчета соответствовала средневзвешенной оптовой стоимости на июнь 2015 г. ([www.pharmindex.ru](http://www.pharmindex.ru)) (1 таблетка варфарина 5 мг – 3,71 руб., 1 таблетка аспирина 100 мг – 1,53 руб.).

Затраты на мониторинг и терапию осложнений рассчитывались на основе тарифного соглашения системы обязательного медицинского страхования по г. Санкт-Петербургу на 2015 г.

## Результаты и обсуждение

Количество нежелательных событий при терапии и вторичной профилактике ВТЭ различными антикоагулянтами представлено в табл. 6.

Очевидно, что сравниваемые режимы применения антикоагулянтов сопоставимы по способности предотвращать повторные эпизоды ВТЭ, однако частота больших и клинически значимых малых кровотечений минимальна при терапии апиксабаном.

Затраты на антикоагулянты на этапе стационарного лечения ВТЭ представлены в табл. 7.

Из табл. 7 видно, что на этапе стационарного лечения затраты на апиксабан существенно ниже, чем на ри-

Таблица 6. Количество нежелательных событий при терапии и вторичной профилактике ВТЭ различными антикоагулянтами (n на 1000 пациентов; горизонт – 5 лет; длительность терапии – 6 и 12 мес)

События	Апиксабан	Ривароксабан	Дабигатран	НМГ→варфарин
<b>Длительность терапии – 6 мес</b>				
<b>Все повторные эпизоды ВТЭ, в т.ч.</b>	<b>279</b>	<b>280</b>	<b>285</b>	<b>282</b>
• ВТЭ с летальным исходом	35	36	37	36
• нефатальная ТЭЛА	72	72	74	73
• нефатальный ТГВ	172	172	174	173
<b>Все большие кровотечения, в т.ч.</b>	<b>27</b>	<b>31</b>	<b>35</b>	<b>39</b>
• кровотечения с летальным исходом	4	4	5	5
• нефатальные внутримозговые кровотечения	3	4	4	5
• прочие нефатальные большие кровотечения	20	23	25	29
<b>Клинически значимые небольшие кровотечения</b>	<b>128</b>	<b>170</b>	<b>137</b>	<b>168</b>
<b>Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, в т.ч.</b>				
• с летальным исходом	0	0	0	0
• нефатальная	9	9	9	9
<b>Смерть от любых причин</b>	<b>326</b>	<b>327</b>	<b>328</b>	<b>329</b>
<b>Длительность терапии – 12 мес</b>				
<b>Все повторные эпизоды ВТЭ, в т.ч.</b>	<b>218</b>	<b>217</b>	<b>220</b>	<b>216</b>
• ВТЭ с летальным исходом	28	28	29	28
• нефатальная ТЭЛА	57	57	58	57
• нефатальный ТГВ	133	132	133	131
<b>Все большие кровотечения, в т.ч.</b>	<b>25</b>	<b>71</b>	<b>37</b>	<b>45</b>
• кровотечения с летальным исходом	3	10	5	6
• нефатальные внутримозговые кровотечения	3	9	4	5
• прочие нефатальные большие кровотечения	19	53	28	34
<b>Клинически значимые небольшие кровотечения</b>	<b>132</b>	<b>206</b>	<b>155</b>	<b>208</b>
<b>Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, в т.ч.</b>				
• с летальным исходом	0	0	0	0
• нефатальная	9	9	9	9
<b>Смерть от любых причин</b>	<b>321</b>	<b>327</b>	<b>323</b>	<b>323</b>

НМГ – низкомолекулярный гепарин; ТГВ – тромбоз глубоких вен;  
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ВТЭ – венозные тромбоэмболии

Таблица 7. Затраты на антикоагулянты при терапии пациентов с ВТЭ в стационаре (продолжительность – 21 день)

Затраты	Апиксабан 10 мг 2 р/сут 7 дней; 5 мг 2 р/сут 14 дней	Ривароксабан 15 мг 2 р/сут 21 день	НМГ 1 мг/кг 2 р/сут 5 дней → дабигатран 150 мг 2 р/сут 16 дней	НМГ (эноксапарин) 1 мг/кг 2 р/сут 5 дней → варфарин 5 мг в сут 16 дней
<b>Расчет на основе зарегистрированных цен<sup>а</sup></b>				
Затраты, руб.	2798	5082	6397, в т.ч. 4472 – эноксапарин, 1925 – дабигатран	4531, в т.ч. 4472 – эноксапарин, 59 – варфарин
Различие по сравнению с апиксабаном, руб. (%)		2284 (81,6%)	3599 (128,6%)	1733 (61,9%)
<b>Расчет на основе цен аукционов</b>				
Затраты, руб.	2521	4242	6062, в т.ч. 4304 – эноксапарин, 1758 – дабигатран	4363, в т.ч. 4304 – эноксапарин, 59 – варфарин
Различие по сравнению с апиксабаном, руб. (%)		1721 (68,3%)	3541 (140,5%)	1842 (73,1%)

<sup>а</sup>Для апиксабана – планируемая цена регистрации при включении в Перечень ЖНВЛП  
НМГ – низкомолекулярный гепарин

Таблица 8. Эффективность затрат на антикоагулянты при терапии и вторичной профилактике ВТЭ (горизонт – 5 лет; длительность терапии – 6 мес)

Параметр	Апиксабан	Ривароксабан	Дабигатран	НМГ→варфарин
Затраты на антикоагулянты и мониторинг, руб. (расчет на основе зарегистрированных цен)	17050	25721	27392	11326
Затраты на антикоагулянты и мониторинг, руб. (расчет на основе цен аукционов)	18367	22463	25511	11082
Затраты на терапию ВТЭ (без учета стоимости антикоагулянтов)	16868	16868	16868	16868
Затраты на терапию повторных ВТЭ, руб.	4352	4381	4478	4426
Затраты на терапию больших кровотечений, руб.	928	1101	1243	1414
Затраты на терапию малых кровотечений, руб.	41	55	44	55
Затраты на терапию хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, руб.	375	374	375	374
Затраты на терапию посттромботического синдрома, руб.	874	873	871	871
Общие затраты, руб. (расчет на основе зарегистрированных цен)	40487	49374	51271	35332
Общие затраты, руб. (расчет на основе цен аукционов)	41804	46115	49390	35089
Средняя продолжительность жизни, лет	3,864	3,860	3,854	3,853
Средняя продолжительность жизни с учетом качества, QALY	3,160	3,156	3,150	3,144
Дополнительная продолжительность жизни при терапии апиксабаном по сравнению с другими антикоагулянтами, лет		0,004	0,010	0,011
Дополнительная продолжительность жизни с учетом качества при терапии апиксабаном по сравнению с другими антикоагулянтами, QALY		0,004	0,010	0,017
Эффективность дополнительных затрат на апиксабан по сравнению с другими антикоагулянтами, тыс. руб./год жизни (расчет на основе зарегистрированных цен)		Апиксабан доминирует	Апиксабан доминирует	481 597
Эффективность дополнительных затрат на апиксабан по сравнению с другими антикоагулянтами, тыс. руб./год жизни (расчет на основе цен аукционов)		Апиксабан доминирует	Апиксабан доминирует	627 409
Эффективность дополнительных затрат на апиксабан по сравнению с другими антикоагулянтами, тыс. руб./QALY (расчет на основе зарегистрированных цен)		Апиксабан доминирует	Апиксабан доминирует	309 847
Эффективность дополнительных затрат на апиксабан по сравнению с другими антикоагулянтами, тыс. руб./QALY (расчет на основе цен аукционов)		Апиксабан доминирует	Апиксабан доминирует	403 659
НМГ – низкомолекулярный гепарин; ВТЭ – венозные тромбозы; QALY – quality-adjusted life year (сохраненные годы качественной жизни)				

вароксабан и низкомолекулярные гепарины с переходом на варфарин или дабигатран.

Эффективность затрат на антикоагулянты при терапии и вторичной профилактике ВТЭ представлена в табл. 8.

Из табл. 8 видно, что апиксабан обеспечивает снижение затрат по сравнению с дабигатраном и ривароксабаном, одновременно делая возможным минимальное увеличение средней продолжительности жизни с учетом качества, т.е. является по отношению к другим новым пероральным антикоагулянтам доминирующей стратегией.

Что касается сравнения апиксабана с применением низкомолекулярных гепаринов с переходом на варфарин, апиксабан обеспечивает увеличение средней продолжительности жизни, но при этом требует некоторого увеличения затрат. Расчет эффективности до-

полнительных затрат на апиксабан показал, что один дополнительный год жизни с учетом качества потребует при этом 309,8-403,7 тыс. руб., а один дополнительный календарный год жизни – 481,6-627,4 тыс. руб.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ приемлемый уровень затрат на 1 дополнительный год жизни с учетом качества – утроенная величина валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения (в РФ – около 1,46 млн. руб.). Если же затраты в расчете на 1 дополнительный год жизни с учетом качества не превышают величины ВВП на душу населения (в РФ – около 488 тыс. руб.), анализируемый вариант лечения или профилактики рассматривается как экономически высокоэффективный и должен широко применяться в клинической практике [17]. Очевидно, что терапия пациентов с ВТЭ апиксабаном является экономически вы-

Таблица 9. Эффективность затрат на антикоагулянты при терапии и вторичной профилактике ВТЭ (горизонт – 5 лет; длительность терапии – 12 мес)

Параметр	Апиксабан	Ривароксабан	Дабигатран	НМГ→варфарин
Общие затраты, руб. (расчет на основе зарегистрированных цен)	52036	68131	68495	36533
Общие затраты, руб. (расчет на основе цен аукционов)	54555	62326	65096	36301
Средняя продолжительность жизни, лет	3,889	3,864	3,878	3,876
Средняя продолжительность жизни с учетом качества, QALY	3,181	3,152	3,170	3,157
Дополнительная продолжительность жизни при терапии апиксабаном по сравнению с другими антикоагулянтами, лет		0,025	0,011	0,012
Дополнительная продолжительность жизни с учетом качества при терапии апиксабаном по сравнению с другими антикоагулянтами, QALY		0,029	0,011	0,024
Эффективность дополнительных затрат на апиксабан по сравнению с другими антикоагулянтами, тыс. руб./год жизни (расчет на основе зарегистрированных цен)		Апиксабан доминирует	Апиксабан доминирует	1254,4
Эффективность дополнительных затрат на апиксабан по сравнению с другими антикоагулянтами, тыс. руб./год жизни (расчет на основе цен аукционов)		Апиксабан доминирует	Апиксабан доминирует	1476,9
Эффективность дополнительных затрат на апиксабан по сравнению с другими антикоагулянтами, тыс. руб./QALY (расчет на основе зарегистрированных цен)		Апиксабан доминирует	Апиксабан доминирует	649,0
Эффективность дополнительных затрат на апиксабан по сравнению с другими антикоагулянтами, тыс. руб./QALY (расчет на основе цен аукционов)		Апиксабан доминирует	Апиксабан доминирует	764,1

НМГ – низкомолекулярный гепарин; QALY – quality-adjusted life year (сохраненные годы качественной жизни)

сокоэффективной стратегией по сравнению с применением низкомолекулярных гепаринов с последующим переходом на варфарин.

Результаты оценки эффективности затрат при увеличении длительности терапии до 12 мес приведены в табл. 9.

Из табл. 9 видно, что и при длительности терапии, равной 12 мес., апиксабан обеспечит снижение затрат и увеличение продолжительности жизни пациентов по сравнению с ривароксабаном и дабигатраном. Эффективность дополнительных затрат на апиксабан по сравнению с НМГ/варфарином является приемлемой для системы здравоохранения РФ, поскольку затраты на дополнительный год жизни с учетом качества не превышают утроенной величины ВВП на душу населения.

Результаты проведенного анализа согласуются с результатами фармакоэкономического исследования, проведенного в США [18]. В последнем на основе данных реальной практики было продемонстрировано, что объем предотвращенных затрат на терапию повторных эпизодов ВТЭ и больших кровотечений максимален при применении апиксабана по сравнению с другими НОАК [18]. При этом анализ показал, что объем предотвращенных затрат в реальной практике существенно выше по сравнению с анализом на основе результатов рандомизированных клинических исследований. Это

подчеркивает необходимость анализа клинической практики в РФ для уточнения фармакоэкономических характеристик стратегий терапии и вторичной профилактики ВТЭ и принятия с их учетом обоснованных управленческих решений по ведению пациентов в данной клинической ситуации.

### Заключение

Таким образом, при сопоставимой эффективности в отношении терапии и вторичной профилактики ВТЭ апиксабан обеспечивал снижение частоты кровотечений по сравнению с ривароксабаном, дабигатраном и низкомолекулярными гепаринами с последующим переходом на варфарин. При этом затраты на терапию апиксабаном оказались ниже, чем на терапию ривароксабаном и дабигатраном, а дополнительные затраты на апиксабан по сравнению с низкомолекулярными гепаринами (эноксапарином) с переходом на варфарин были экономически высокоэффективными при длительности терапии 6 мес и экономически приемлемыми при терапии в течение 12 мес.

**Конфликт интересов.** Исследование проведено при финансовой поддержке Pfizer. Последнее не оказало влияния на результаты, полученные автором в ходе подготовки работы.

## Литература

1. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A., et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thrombosis and haemostasis* 2007; 98 (4): 756-64.
2. Kachroo S., Boyd D., Bookhart B.K., et al. Quality of life and economic costs associated with postthrombotic syndrome. *American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 2012; 69 (7): 567-72.
3. Guanella R. Post-thrombotic syndrome: the forgotten complication of venous thromboembolism. *Revue medicale suisse* 2013; 9 (372): 321-5.
4. Klok F.A., Huisman M.V. Epidemiology and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The Netherlands journal of medicine* 2010; 68 (9): 347-51.
5. Lang I.M., Klepetko W. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an updated review. *Current opinion in cardiology* 2008; 23 (6): 555-9.
6. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369 (9): 799-808.
7. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368 (8): 699-708.
8. Covell R. Direct oral anticoagulants: integration into clinical practice. *Postgrad Med J* 2014; 90: 529-39.
9. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.
10. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129:764-72.
11. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.
12. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.
13. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-18.
14. Abacus International. Meta-analysis of the clinical evidence for treatment and secondary prevention of thromboembolic events in patients with an index venous thromboembolism (VTE) (OR APIX 023: Acute NMA). 2014.
15. Abacus International. Meta-analysis of the clinical evidence for extended treatment and secondary prevention of thromboembolic events in patients with an index venous thromboembolism (VTE) (OR APIX 024: Extended NMA). 2014.
16. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993;13(4):322-38.
17. World Health Organization. Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2001.
18. Amin A., Bruno A., Trocio J., et al. Real-world medical cost avoidance when new oral anticoagulants are used versus warfarin for venous thromboembolism in the United States. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015 May 19. pii: 1076029615585991.

Поступила: 22.10.2015

Принята в печать: 23.10.2015