

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АПИКСАБАНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

А.В. Рудакова*

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

К медикаментозным способам профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) относятся антитромботическая терапия антагонистами витамина К (варфарин), антиагрегационными препаратами (ацетилсалициловая кислота) и новыми пероральными антикоагулянтами (апиксабан, ривароксабан и дабигатран). Наряду с клинической эффективностью и переносимостью, крайне важно оценить фармакоэкономические аспекты профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ФП различными антитромботическими препаратами. Результаты проведенных фармакоэкономических исследований показали, что терапия апиксабаном обеспечивает увеличение продолжительности жизни пациентов с неклапанной ФП по сравнению со стандартной терапией варфарином и ацетилсалициловой кислотой, ривароксабаном и дабигатраном и является экономически целесообразной для применения у пациентов с неклапанной ФП с точки зрения бюджета российской системы здравоохранения.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, новые пероральные антикоагулянты, анализ затраты-эффективность, апиксабан, ривароксабан, дабигатран, варфарин, ацетилсалициловая кислота.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(1):60-62

Pharmacoeconomic aspects of apixaban for prevention of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation

A.V. Rudakova*

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

For prevention of thromboembolic events in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF) the following types of antithrombotic therapy are used: anticoagulant therapy with vitamin K antagonists (warfarin), antiplatelet therapy (acetylsalicylic acid) and novel oral anticoagulants such as apixaban, rivaroxaban and dabigatran. Along with clinical efficacy and safety profile one of the main characteristics of any medical technology is economic value and cost-effectiveness. The objective of this review was to describe pharmacoeconomic aspects of using apixaban for stroke and other cardiovascular events prevention in patients with NVAF. Results of the previously published cost-effectiveness studies demonstrated that apixaban was projected to increase life expectancy of the patients with NVAF compared with standards of care warfarin and aspirin, novel oral anticoagulants rivaroxaban and dabigatran. At the same time apixaban is expected to be cost-effective alternative from the Russian Federation national healthcare budget perspective.

Key words: atrial fibrillation; novel oral anticoagulants; cost-effectiveness analysis; apixaban; rivaroxaban; dabigatran; warfarin; aspirin.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(1):60-62

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): rudakova_a@mail.ru

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является фактором риска развития ряда сердечно-сосудистых осложнений, наиболее тяжелым из которых является кардиоэмболический инсульт. Несмотря на то, что варфарин достаточно эффективно снижает риск развития инсульта при ФП (на 64% по отношению к плацебо [1]), его использование осложняется необходимостью индивидуального подбора дозы и постоянного мониторинга антикоагулянтной активности по показателю международного нормализованного отношения (МНО). За пределами достаточно узкого терапевтического диапазона варфарина либо падает эффективность предотвращения тромбоэмболических осложнений, либо повышается риск развития кровотечений, включая внутричерепные [2,3].

Что касается использования ацетилсалициловой кислоты (АСК) в качестве средства профилактики

тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП, его рекомендуется ограничить больными, которые отказываются принимать любые пероральные антикоагулянты [4]. Данные рекомендации основаны на том факте, что варфарин на 38% эффективнее, чем АСК, снижает риск развития инсульта [5]. Однако, несмотря на рекомендации об ограничении использования, АСК достаточно широко применяется в качестве антитромботической терапии у пациентов с ФП в Российской Федерации.

Новые пероральные антикоагулянты

Одним из главных отличий новых пероральных антикоагулянтов от варфарина является устойчивая фармакокинетика, что позволяет принимать препараты в фиксированной дозе без необходимости индивидуального подбора дозы и регулярного мониторинга антикоагулянтной активности по показателю МНО. Этот аспект является особенно важным в условиях российской клинической практики, когда, согласно оценочным данным, около 25% пациентов с ФП не имеют возможности получать надлежащий контроль МНО [6].

Сведения об авторе:

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

Таблица 1. Результаты фармакоэкономического исследования применения апиксабана у пациентов с ФП [14,15]

Параметр	Апиксабан по сравнению с АСК	Апиксабан по сравнению с варфарином	Апиксабан по сравнению с дабигатраном 110 мг 2 раза в сутки	Апиксабан по сравнению с дабигатраном 150 мг 2 раза в сутки	Апиксабан по сравнению с ривароксабаном
Дополнительная продолжительность жизни, годы	0,255	0,187	0,072	0,041	0,053
Дополнительная продолжительность жизни с учетом качества, QALY ¹	0,214	0,187	0,063	0,038	0,041
Дополнительные затраты ² , тыс. руб.	101,57	112,72	22,78	31,18	6,70
Коэффициент эффективности дополнительных затрат на апиксабан ³ , тыс. руб./год жизни	397,37	601,35	317,87	755,93	127,29
Коэффициент эффективности дополнительных затрат на апиксабан ³ , тыс. руб./QALY	473,02	603,92	362,6	805,54	162,45

¹ QALY (quality-adjusted life years) – годы жизни с учетом качества
² При расчете медицинских затрат были учтены затраты на лекарственные препараты, лечение сердечно-сосудистых осложнений, наблюдение и мониторинг МНО
³ Коэффициент эффективности дополнительных затрат (ICER – incremental cost-effectiveness ratio) демонстрирует дополнительные затраты, требующиеся на 1 дополнительный год жизни или 1 дополнительный год жизни с учетом качества (QALY)

Целесообразность назначения новых пероральных антикоагулянтов отмечается также в рекомендациях по первичной и вторичной профилактике инсульта у пациентов с ФП [7,8].

На данный момент в Российской Федерации доступны три новых пероральных антикоагулянта: апиксабан, дабигатрана этексилат и ривароксабан. Из них дабигатран является прямым ингибитором тромбина, а ривароксабан и апиксабан – прямыми ингибиторами Ха фактора. Клиническая эффективность и безопасность апиксабана, дабигатрана и ривароксабана была изучена в рандомизированных клинических исследованиях, в которых они сравнивались с варфарином: ARISTOTLE [9], RE-LY [10], ROCKET-AF [11]. Кроме того, эффективность и безопасность апиксабана была подтверждена и по отношению к монотерапии ацетилсалициловой кислотой в отдельном рандомизированном исследовании AVERROES [12].

По результатам клинических исследований, апиксабан является единственным препаратом из новых пероральных антикоагулянтов, который продемонстрировал преимущество по сравнению с варфарином одновременно в отношении снижения риска инсульта/системной эмболии, больших кровотечений, внутричерепных кровотечений и смерти от любых причин [13].

Фармакоэкономические аспекты профилактики тромбоэмболических осложнений

Для оценки фармакоэкономических аспектов профилактики тромбоэмболических осложнений были проведены исследования с использованием метода моделирования, позволяющие выявить наиболее предпочтительную альтернативу с позиции системы здра-

воохранения на период дожития пациентов с неклапанной ФП [14,15]. Моделирование осуществлялось на основе результатов рандомизированных клинических исследований ARISTOTLE, AVERROES, ROCKET-AF и RE-LY [9-12]. При сравнении новых пероральных антикоагулянтов с варфарином были учтены качество контроля МНО в условиях российской клинической практики, российские данные о клинико-демографических характеристиках пациентов с ФП, распределении пациентов в зависимости от риска развития инсульта по шкале CHADS² и степени тяжести функционального состояния после инсульта по модифицированной шкале Рэнкина (mRS).

Анализ осуществляли с учетом средневзвешенной цены на антикоагулянтные препараты по результатам госзакупок за 2013 г. Затраты на терапию осложнений соответствовали тарифам ОМС по Санкт-Петербургу на 2014 г. Детально методы проведения исследования и его результаты описаны в ранее опубликованных работах [14, 15].

Результаты проведенных фармакоэкономических исследований продемонстрировали, что апиксабан характеризуется наибольшей эффективностью в отношении предотвращения ишемического инсульта и обеспечивает максимальное снижение смертности пациентов от сердечно-сосудистых причин по сравнению со всеми остальными антитромботическими препаратами [14,15]. При этом он также обеспечивает снижение частоты крупных внечерепных, внутричерепных и небольших клинически значимых кровотечений по сравнению с варфарином [15], дабигатраном в дозе 150 мг дважды в сутки и ривароксабаном [14]. Кроме того, пациенты, получающие апиксабан, реже отказываются от антикоагулянтной тера-

пии по сравнению с другими новыми пероральными антикоагулянтами [14].

Установлено, что в конечном итоге, схема лечения, включающая апиксабан, обеспечивает увеличение средней продолжительности жизни пациентов с ФП как с учетом, так и без учета качества жизни по сравнению с дабигатраном, ривароксабаном, варфарином и АСК (табл. 1). Очевидно, что увеличение продолжительности жизни приводит к увеличению суммарных медицинских затрат при применении апиксабана в результате более длительного периода использования ресурсов системы здравоохранения на лечение пациентов с ФП. Следует отметить, что внедрение апиксабана в схемы лечения ФП за счет его высокой эффективности и безопасности обеспечивает сокращение затрат на лечение сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с варфарином и АСК, а также значительно сокращает затраты на мониторинг МНО и визиты к врачу по сравнению с варфарином [15].

Результаты проведенных фармакоэкономических исследований, представленные в табл. 1, демонстрируют, что коэффициент эффективности дополнитель-

ных затрат на апиксабан по сравнению с другими антитромботическими препаратами составляет от 127,3 до 755,9 тыс. руб. из расчета на 1 дополнительный год жизни, и от 162,5 до 805,5 тыс. руб. из расчета на 1 дополнительный год жизни с учетом качества. В соответствии с рекомендациями ВОЗ [16], терапия апиксабаном является экономически целесообразной, так как затраты на 1 дополнительный год жизни и год качественной жизни (QALY) не превышают утроенной величины валового внутреннего продукта на душу населения (ВВП) – порога готовности общества платить, составляющего 1,4 млн. руб. (в 2013 г. ВВП на душу населения составил около 465 тыс. руб.; www.gsk.ru).

Заключение

Таким образом, терапия апиксабаном обеспечивает увеличение продолжительности жизни пациентов с неклапанной ФП по сравнению со стандартной терапией варфарином и ацетилсалициловой кислотой, ривароксабаном и дабигатраном и является экономически целесообразной с позиции бюджета российской системы здравоохранения.

Литература

- Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146 (12): 857-67.
- Jones M., McEwan P., Morgan L.I.C., et al. Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvar atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population. *Heart* 2005; 91: 472-77.
- Hylek E.M., Skates S.J., Sheehan M.A., Singer D.E. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996; 335(8): 540-6.
- Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendations RCS, RSCA, RACVS (2012). Available at: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Accessed by 19/02/2015. Russian (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ (2012). Доступно на: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Проверено 19.02.2015).
- Hart R. G., Pearce, L. A., Koudstaal, P. J. Transient Ischemic Attacks in Patients With Atrial Fibrillation: Implications for Secondary Prevention: The European Atrial Fibrillation Trial and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Trial. *Stroke* 2004; 35: 948-51.
- Belousov YB, Yavelov IS, Belousov DYU, Afanasyeva EV. Direct costs associated with the use of warfarin in patients with atrial fibrillation. *Ration Pharmacother Cardiol* 2011; (5): 561-6. Russian (Белюсов Ю.Б., Явелов И.С., Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. Прямые затраты ассоциированные с применением варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2011; 5: 561-6).
- Meschia J., Bushnell C., Boden-Albala B., et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 3754-832.
- Kernan W., Ovbiagele B., Black H., et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2014; 45: 2160-236.
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. Apixaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-92.
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. Rivaroxaban vs. warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
- Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C., et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806-17.
- Camm A.J., Lip G., De Caterina R., et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719-247.
- Rudakova AV, Tatarskii BA. Pharmacoeconomic aspects of apixaban and other new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Kardiologia* 2014; 54 (7): 43-52. Russian (Рудакова А.В., Татарский Б.А. Фармакоэкономические аспекты применения апиксабана и других новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Кардиология 2014; 54(7): 43-52).
- Rudakova AV, Parfenov VA. Pharmacoeconomic aspects of prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: Take-tion apixaban compared with warfarin and aspirin. *Ration Pharmacother Cardiology* 2014; 10 (3): 275-82. Russian (Рудакова А.В., Парфенов В.А. Фармакоэкономические аспекты профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий: применение апиксабана по сравнению с варфарином и ацетилсалициловой кислотой. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014; 10(3): 275-82).
- World Health Organization. Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2001.

Поступила: 02.02.2015
Принята в печать: 20.02.2015