

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ ИНСУЛЬТА И СИСТЕМНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: ПРИМЕНЕНИЕ АПИКСАБАНА ПО СРАВНЕНИЮ С ВАРФАРИНОМ И АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ

А.В. Рудакова^{1*}, В.А. Парфенов²

¹ Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия.
197376 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14

² Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова.
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

К медикаментозным способам профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) относятся антитромботическая терапия антагонистами витамина К (варфарин), антитромбоцитарными препаратами (ацетилсалициловая кислота) и новыми пероральными антикоагулянтами, к которым относятся апиксабан, ривароксабан и дабигатран. Использование варфарина осложняется необходимостью индивидуального подбора дозы и постоянного мониторинга антикоагулянтной активности. Варфарин и ацетилсалициловая кислота достаточно широко применяются в качестве антитромботической терапии у пациентов с ФП в Российской Федерации.

Цель. Оценить эффективность дополнительных затрат на профилактику тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП апиксабаном по сравнению с варфарином и ацетилсалициловой кислотой с точки зрения российского бюджетного здравоохранения.

Материал и методы. Расчёты осуществлены на период дожития пациентов с неклапанной ФП. Использовано марковское моделирование на основе результатов рандомизированных клинических исследований, в которых было проведено сравнение клинической эффективности и безопасности апиксабана с варфарином (ARISTOTLE) и ацетилсалициловой кислотой (AVERROES). При сравнении апиксабана с варфарином было учтено качество контроля международного нормализованного отношения (МНО) в условиях российской клинической практики. Анализ осуществлен 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. Затраты и продолжительность жизни дисконтированы на 3,5% в год.

Результаты. Апиксабан по сравнению с варфарином и ацетилсалициловой кислотой обеспечивает увеличение средней продолжительности жизни пациентов с неклапанной ФП на 0,187 и 0,255 года и средней продолжительности качественной жизни на 0,187 и 0,214 QALY, соответственно. При этом дополнительные затраты на терапию апиксабаном по сравнению с варфарином и ацетилсалициловой кислотой составляют 112,72 и 101,36 тыс. руб., соответственно. Коэффициент эффективности дополнительных затрат по сравнению с варфарином и ацетилсалициловой кислотой – 603,92 и 473,02 тыс. руб./QALY, соответственно. Анализ чувствительности продемонстрировал надежность полученных результатов.

Заключение. Применение апиксабана по сравнению с варфарином и ацетилсалициловой кислотой обеспечивает большую продолжительность жизни и является экономически приемлемым для применения у пациентов с неклапанной ФП с точки зрения российского бюджетного здравоохранения. Новый пероральный антикоагулянт апиксабан может быть рекомендован для государственного возмещения затрат и включения в формулярные списки стационаров в качестве альтернативы варфарину.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; новые пероральные антикоагулянты; анализ затраты-эффективность; апиксабан; варфарин; ацетилсалициловая кислота
Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(3):275-282

Cost-effectiveness of apixaban as compared with warfarin and acetylsalicylic acid in patients with non-valvular atrial fibrillation in the Russian Federation

A.V. Rudakova^{1*}, V.A. Parfenov²

¹St. Petersburg Chemical-Pharmaceutical Academy, Professora Popova ul. 14, Saint-Petersburg, 197376 Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Background. 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 (such as warfarin), antiplatelet therapy (such as acetylsalicylic acid) and novel oral anticoagulants such as apixaban, rivaroxaban and dabigatran. Administration of vitamin K antagonists (VKA) is complicated by the need for individual dose adjustment and frequent monitoring of international normalized ratio (INR). Both warfarin and acetylsalicylic acid are widely used for thrombosis prevention in patients with NVAF in the Russian Federation.

Aim. To evaluate the cost-effectiveness ratio of apixaban compared with warfarin and acetylsalicylic acid in patients with NVAF from the Russian Federation national health care system perspective.

Material and methods. This analysis used a Markov model that allowed estimation of the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for apixaban as compared with warfarin and acetylsalicylic acid over lifetime horizon in VKA suitable and VKA unsuitable patients with NVAF respectively. The model enclosed cardiovascular event rates based on the results of the randomized clinical trials comparing clinical effectiveness and safety of apixaban with warfarin (ARISTOTLE) and acetylsalicylic acid (AVERROES). The following cardiovascular events were taken into consideration: ischemic and hemorrhagic stroke, systemic embolism, intracranial hemorrhage, other major bleeds, clinically relevant non-major bleeds and myocardial infarction. Direct medical costs were determined based on the rates of the compulsory national medical insurance system. The price of the antithrombotic drugs was taken as a weighted average tender price for the year 2013. In the model both costs and benefits (quality-adjusted life years and life-years) were discounted at 3.5%. Cost-effectiveness threshold was set at 1.4 million rubles per quality-adjusted life year (QALY) gained and corresponded to the three times GDP per capita in 2013 in the Russian Federation.

Sensitivity analysis explored the impact of the treatment discontinuation rates, patients' age and quality of INR monitoring on the cost-effectiveness of apixaban.

Results. In the base case analysis it was demonstrated that apixaban as compared with warfarin and acetylsalicylic acid provided additional 0.187 and 0.255 life years as well as additional 0.187 and 0.214 QALYs respectively. Over lifetime horizon apixaban as compared with warfarin and aspirin required additional treatment costs equal to 112.72 and 101.35 thousands rubles, respectively. With that estimated incremental cost-effectiveness ratio for apixaban as compared with warfarin and acetylsalicylic acid was 603.92 and 473.02 thousands rubles per QALY respectively. The results were robust in sensitivity analysis.

Conclusions. Apixaban is expected to be a cost-effective alternative to warfarin and acetylsalicylic acid in patients with NVAF from the Russian Federation national health care system perspective. Apixaban may be recommended for inclusion into formulary reimbursement lists as an alternative to warfarin.

Key words: atrial fibrillation; novel oral anticoagulants; cost-effectiveness analysis; apixaban; warfarin; acetylsalicylic acid

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(3):275-282

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

Сведения об авторах:

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

Парфенов Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Нарушения ритма сердца, включая фибрилляцию предсердий (ФП), приводят к развитию большого числа различных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. ФП примерно в 5 раз увеличивает риск развития ишемического инсульта [1], и примерно каждый пятый инсульт является следствием ФП [2, 3]. Смертность у больных с данным нарушением ритма сердца увеличивается вдвое, независимо от наличия других известных факторов риска [2, 3]. К медикаментозным способам профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП относятся антитромботическая терапия антагонистами витамина К (варфарин), антитромбоцитарными препаратами (ацетилсалициловая кислота) и новыми пероральными антикоагулянтами [4-7].

Несмотря на то, что варфарин достаточно эффективно снижает риск развития инсульта при ФП (на 64% по отношению к плацебо [8]), его использование осложняется необходимостью индивидуального подбора дозы и постоянного мониторинга антикоагулянтной активности по показателю международного нормализованного отношения (МНО). Необходимость мониторинга вызвана тем, что варфарин имеет узкий терапевтический диапазон, за пределами которого либо падает эффективность предотвращения тромбоэмболических осложнений, либо повышается риск развития кровотечений, включая внутричерепные [9, 10].

В отличие от варфарина, новые пероральные антикоагулянты не требуют подбора дозы и постоянного мониторинга с использованием коагуляционных тестов. Одним из недавно появившихся на российском рынке новых пероральных антикоагулянтов является апиксабан. В крупном многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании ARISTOTLE (18201 пациентов из 39 стран) было продемонстрировано, что апиксабан по сравнению с варфарином статистически значимо снижает риск инсульта и системной эмболии на 21%, риск развития крупных кровотечений – на 31% и риск смерти от всех причин – на 11% [11].

В настоящее время использование ацетилсалициловой кислоты (АСК) в качестве средства профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП рекомендуется ограничить больными, которые отказываются принимать любые пероральные антикоагулянты [7]. Данные рекомендации основаны на том факте, что варфарин на 38% эффективнее, чем АСК, снижает риск развития инсульта, а апиксабан на 55% эффективнее, чем АСК, снижает риск развития ишеми-

ческого инсульта и системной эмболии [12, 13]. Однако, несмотря на рекомендации об ограничении использования, АСК достаточно широко применяется в качестве антитромботической терапии у пациентов с ФП в Российской Федерации.

Поскольку в настоящее время, помимо клинической эффективности и безопасности, важнейшей характеристикой при выборе терапии является ее экономическая эффективность, целью исследования являлась оценка эффективности затрат на апиксабан по сравнению со стандартной терапией варфарином и ацетилсалициловой кислотой у пациентов с неклапанной ФП с точки зрения российского бюджетного здравоохранения.

Материал и методы

Модель

Для проведения клинико-экономического анализа была использована ранее опубликованная марковская модель, прогнозирующая течение заболевания с учетом развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с неклапанной ФП [14, 15]. Продолжительность марковского цикла была принята равной 6 нед. Схематичное изображение марковской модели представлено на рис. 1.

При адаптации модели к условиям российской клинической практики были учтены 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). Средний возраст пациентов на момент начала терапии составлял 70 лет; доля мужчин была равна 64,7%; средний балл по шкале CHADS₂ был равен 2,0 [16].

При первичном ишемическом инсульте доля пациентов с инсультом легкой степени (mRS 0-2) была принята равной 51%, с инсультом средней тяжести (mRS 3-4) – 19%, с тяжелым инсультом (mRS 5) – 1%, с летальным исходом – 29%¹. При повторном ишемическом инсульте доля пациентов с mRS 0-2 была принята равной 39%, с mRS 3-4 – 28%, с mRS 5 – 0%, с летальным исходом – 33%. При первичном геморрагическом инсульте доля пациентов с mRS 0-2 была принята равной 17,5%, с mRS 3-4 – 17,5%, с mRS 5 – 0%, с летальным

¹ Данные госпитального регистра неврологического отделения городской клинической больницы г. Иваново (выборку составили 1683 пациента с острым нарушением мозгового кровообращения). На фоне мерцательной аритмии первичный ишемический инсульт развился у 270 пациентов, повторный ишемический инсульт – у 122 пациентов, первичный геморрагический инсульт – у 23 пациентов, повторный геморрагический инсульт – у 1 пациента. Данные были предоставлены Завалий Л.Б. (врач-невролог неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения с палатой реанимации и интенсивной терапии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; Завалий Л.Б., дисс. к.м.н., 2014; [17]).

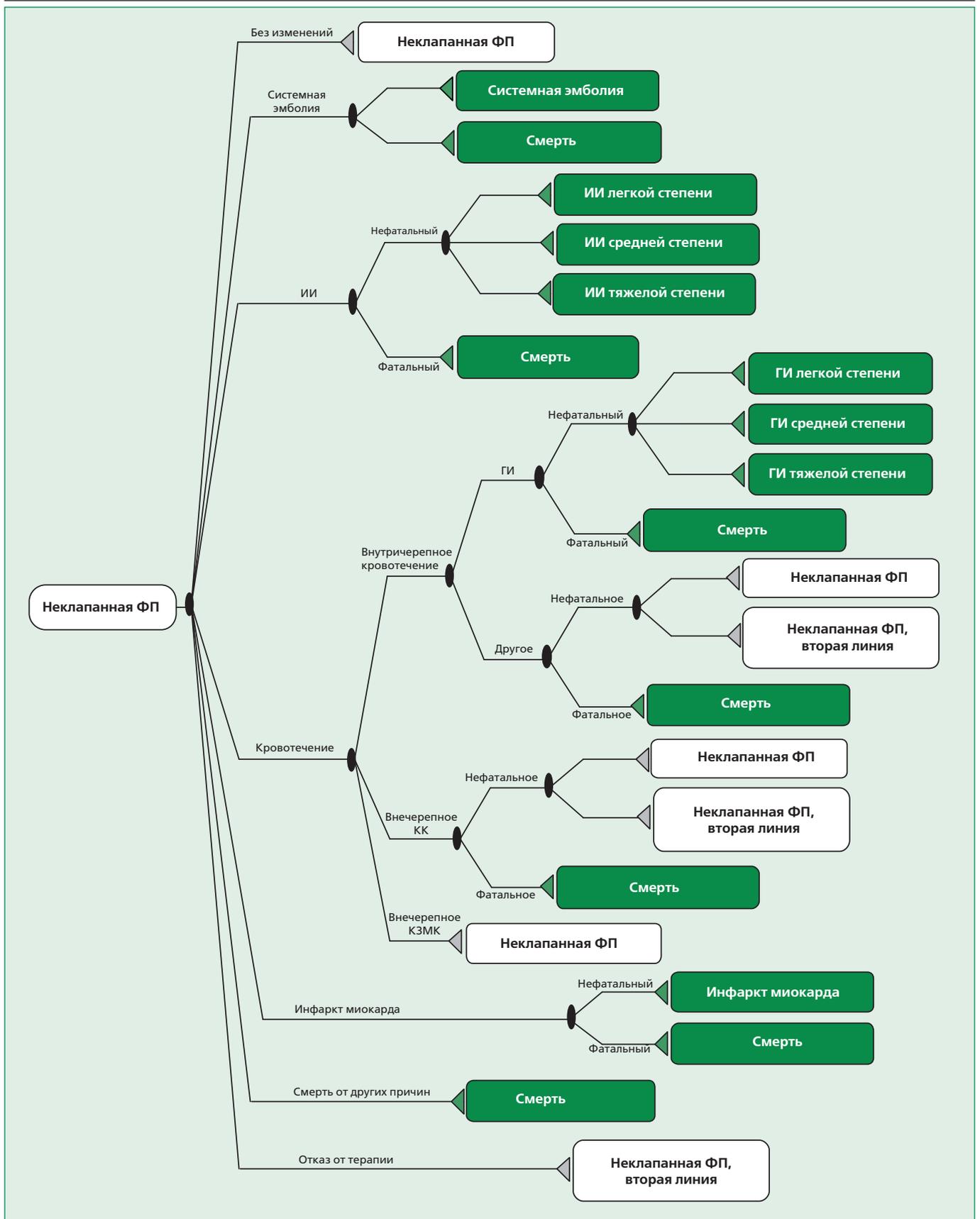


Рисунок 1. Схематичное представление марковской модели (адаптировано из [15]).
 Неклапанная ФП – состояние ФП без осложнений; ИИ – ишемический инсульт; ГИ – геморрагический инсульт; КК – крупное кровотечение; КЗМК – клинически значимое малое кровотечение; отказ от терапии – отказ от приема антикоагулянтных препаратов. Дополнительно в модели учитывали вероятность госпитализации по иным кардиоваскулярным причинам (включая транзиторную ишемическую атаку, тромбоз глубоких вен, сердечную недостаточность, загрудинные боли неясной этиологии)

исходом – 65%. Предполагали, что при повторном геморрагическом инсульте распределение по степени тяжести больных соответствовало таковому для первичного геморрагического инсульта.

В модели было сделано допущение, что после инсульта у пациента на протяжении всей его жизни может развиться только один повторный инсульт. Риск повторного инсульта (как ишемического, так и геморрагического) был принят равным 2,72 в расчете на 100 пациенто-лет и не зависел от вида принимаемой терапии [18]. После системной эмболии или инфаркта миокарда у пациента не предполагалось возможности развития последующих сердечно-сосудистых осложнений на протяжении всего периода дожития.

При моделировании учитывали, что в ходе лечения пациенты могут перестать принимать назначенные им антикоагулянты и перейти на вторую линию терапии (АСК) [15].

Риск развития сердечно-сосудистых осложнений и отказа от антикоагулянтной терапии рассчитывали на основании данных исследований ARISTOTLE и AVERROES для сравнения аписабана с варфарином и АСК, соответственно [15]. Для того чтобы отразить возрастание риска сердечно-сосудистых осложнений с возрастом пациентов, в модели было принято допущение, что риск ишемического инсульта, кровотечений и инфаркта миокарда увеличивался в 1,46 [19], 1,97 [20] и 1,30 [21] раз за каждое десятилетие жизни, соответственно.

Препараты сравнения

Было проведено сравнение клинико-экономической эффективности аписабана в дозе 5 мг 2 р/сут с варфарином в дозе 5 мг/сут (целевое значение МНО 2,0-3,0) у пациентов без противопоказаний к терапии антагонистами витамина К и с АСК в дозе 100 мг/сут у пациентов с противопоказаниями к терапии антагонистами витамина К. Доза АСК была выбрана на основании российских рекомендаций по диагностике и лечению ФП [7]. В исследовании AVERROES [13] пациенты принимали 81-324 мг АСК в/сут (от 1 до 4 таблеток по 81 мг), при этом 64% пациентов получали АСК в дозе 81 мг. При моделировании предполагали, что эффективность и безопасность АСК в дозе 100 мг соответствует данным AVERROES.

Уровень контроля МНО при терапии варфарином в базовом варианте соответствовал данным, полученным в исследовании ACTIVE W для российской популяции пациентов (73,1% пациентов относились к клиническим центрам, в которых медиана времени нахождения МНО в пределах терапевтического диапазона была <53,8%; 10,9% – к клиническим центрам, в которых медиана времени нахождения МНО в пределах тера-

певтического диапазона составляла от 53,8 до 65%; 16,0% – к клиническим центрам, в которых медиана времени нахождения МНО в пределах терапевтического диапазона была >73,3%) [22].

Смертность

Общая смертность, не связанная с сердечно-сосудистыми осложнениями, была рассчитана на основе данных по РФ за 2010 г. (<http://www.mortality.org>) с учетом увеличения в 1,34 раза по сравнению с общей популяцией в связи с развитием ФП [15]. Кроме того, в модели было учтено увеличение риска смерти после инсульта и инфаркта миокарда [15].

Смертность в остром периоде инфаркта миокарда была принята равной 16% в соответствии с данными федеральной отчетности [23], системной эмболии – 9,4% [15], внутримозговых кровоизлияний (исключая геморрагический инсульт) – 36,5% [24], внечерепных крупных кровоизлияний – 5,1% [25].

Расчет медицинских затрат

В исследовании были учтены прямые медицинские затраты, включающие затраты на антикоагулянтную терапию, терапию сердечно-сосудистых осложнений и мониторинг. Стоимость и длительность госпитализации пациентов при возникновении осложнений соответствовали базовому тарифу ОМС по Санкт-Петербургу на 2014 г. Затраты на аписабан (Эликвис®, Бристол Майерс Сквибб), варфарин (Варфарин®, Никомед) и АСК (Тромбо АСС®, Г.Л. Фарма ГмбХ/Ланнахер Хайльмиттель ГмбХ; Аспирин Кардио®, Байер Хелскэр АГ) были рассчитаны на основании средней цены госзакупки за 2013 г. В частности, затраты на аписабан в течение года составят 33,124 тыс. руб., на варфарин – 0,923 тыс. руб., на АСК – 0,631 тыс. руб.

Показатели клинико-экономической эффективности

В качестве показателей клинико-экономической эффективности были рассчитаны коэффициенты эффективности дополнительных затрат (ICER – incremental cost-effectiveness ratio) в расчете на 1 дополнительный год жизни и на 1 дополнительный год жизни с учетом качества (QALY – quality adjusted life year). Качество жизни пациентов соответствовало данным международного исследования [26]. Затраты и продолжительность жизни дисконтировали на 3,5% в год.

Анализ чувствительности

Надежность полученных результатов оценивали с помощью анализа чувствительности к изменению параметров моделирования. В частности, оценивали влияние на эффективность затрат сокращения временного

Таблица 1. Ожидаемое количество сердечно-сосудистых событий (в расчете на 1000 пациентов)

Клинические события	Пациенты без противопоказаний к терапии антагонистами витамина К			Пациенты с противопоказаниями к терапии антагонистами витамина К		
	Апиксабан	Варфарин	Δ	Апиксабан	АСК	Δ
Ишемический инсульт	176	188	12	191	247	56
Геморрагический инсульт	21	35	14	15	13	-2*
Системная эмболия	17	17	0	16	26	10
Инфаркт миокарда	60	62	2	68	67	-1*
Крупное внечерепное кровотечение	96	121	25	79	52	-27*
Внутричерепное кровотечение	9	21	12	12	11	-1*
Клинически значимые малые кровотечения	174	229	55	241	190	-51*
Госпитализация по иным кардиоваскулярным причинам	875	846	-29*	850	840	-10*
Смерть, обусловленная сердечно-сосудистыми событиями и кровотечениями	268	303	35	286	345	59

*отрицательная величина означает увеличение количества событий при терапии апиксабаном по сравнению с варфарином и АСК

Таблица 2. Эффективность дополнительных затрат на апиксабан по сравнению с варфарином и АСК на период дожития пациентов с неклапанной ФП (дисконтирование – 3,5% в год)

Параметры	Пациенты без противопоказаний к терапии антагонистами витамина К		Пациенты с противопоказаниями к терапии антагонистами витамина К	
	Апиксабан	Варфарин	Апиксабан	АСК
Продолжительность жизни, лет	6,653	6,466	6,423	6,167
Продолжительность жизни с учетом качества, QALY	4,768	4,582	4,595	4,380
Затраты, тыс. руб., в т.ч.,	177,11	64,39	157,70	56,13
· на антикоагулянты	127,23	4,90	108,89	3,94
· на лечение осложнений	33,28	35,73	34,30	37,80
· на мониторинг и визиты к врачу	16,60	23,76	14,51	14,40
Коэффициент эффективности дополнительных затрат в расчете на 1 дополнительный год жизни, тыс. руб./год	601,35		397,37	
Коэффициент эффективности дополнительных затрат в расчете на 1 дополнительный год жизни с учетом качества, тыс. руб./QALY	603,92		473,02	

горизонта исследования до 5 лет, снижения исходного возраста пациентов (до 60 лет и 50 лет), изменения уровня контроля МНО (для сравнения апиксабана с варфарином); изменения частоты отказа пациентов от терапии.

Результаты и обсуждение

Базовый вариант анализа

Ожидаемое количество сердечно-сосудистых осложнений при терапии апиксабаном, варфарином и АСК в течение периода дожития в когорте из 1000 пациентов с неклапанной ФП представлено в табл. 1.

По результатам моделирования можно прогнозировать, что применение апиксабана по сравнению с варфарином обеспечит снижение количества ишемических и геморрагических инсультов, а также внутричерепных и внечерепных кровотечений (табл. 1). Число 70-летних больных, которых необходимо пролечить в течение жизни апиксабаном по сравнению с варфарином

для предотвращения одного дополнительного случая инсульта (как ишемического, так и геморрагического), составляет 38 человек.

В соответствии с результатами моделирования в когорте пациентов с неклапанной ФП, которым противопоказана терапия антагонистами витамина К, апиксабан по сравнению с АСК обеспечивает снижение количества случаев ишемического инсульта, системной эмболии и смерти от сердечно-сосудистых причин (табл. 1). При этом на апиксабане увеличивается количество случаев крупных внечерепных кровотечений и клинически значимых малых кровотечений. Число 70-летних больных, которых необходимо пролечить в течение жизни апиксабаном по сравнению с АСК для предотвращения одного дополнительного случая инсульта (как ишемического, так и геморрагического), составляет 18 человек.

За счет снижения частоты возникновения сердечно-сосудистых осложнений, терапия апиксабаном по

Таблица 3. Результаты анализа чувствительности: эффективность дополнительных затрат на апиксабан, тыс. руб./QALY

Изменяемый параметр моделирования	Сравнение апиксабана с варфарином	Сравнение апиксабана с АСК
Базовый вариант	603,92	473,02
Временной горизонт исследования 5 лет	1049,28	1034,23
Средний возраст пациентов на момент начала лечения – 60 лет	500,15	385,16
Средний возраст пациентов на момент начала лечения – 50 лет	435,67	336,11
С учетом одинаковой частоты отказа от терапии апиксабаном и варфарином (частота отказа соответствует таковой для апиксабана в исследованиях ARISTOTLE и AVERROES)	604,89	467,85
Без учета отказа от терапии	637,28	531,17
Доля пациентов, у которых МНО в терапевтическом диапазоне поддерживается >76,5% времени, равна 100%	717,27	-

сравнению с варфарином приведет к увеличению средней продолжительности жизни с учетом и без учета качества на 0,187 года при увеличении медицинских затрат на 112,72 тыс. руб. Дополнительные затраты в расчете на 1 дополнительный год жизни и 1 дополнительный QALY составят при этом 601,35 и 603,92 тыс. руб., соответственно (табл. 2).

По сравнению с АСК апиксабан обеспечивает увеличение средней продолжительности жизни на 0,255 года и средней продолжительности жизни с учетом качества на 0,214 года при увеличении медицинских затрат на 101,36 тыс. руб. Затраты в расчете на 1 дополнительный год жизни и 1 дополнительный QALY составят при этом 397,37 и 473,02 тыс. руб., соответственно (табл. 2).

В соответствии с рекомендациями ВОЗ [27] терапия может рассматриваться в качестве экономически приемлемой с точки зрения государственного бюджета, если затраты на 1 дополнительный год жизни больного с учетом качества (QALY) не превышают утроенной величины валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения. Таким образом, для бюджетного здравоохранения РФ уровень дополнительных затрат на 1 QALY не должен превышать 1,4 млн. руб. (в 2013 г. ВВП на душу населения составил около 465 тыс. руб. по данным www.gks.ru). В случае, когда затраты на 1 дополнительный QALY не превышают однократной величины ВВП на душу населения, медицинская технология может рассматриваться экономически высокоэффективной и рекомендоваться для широкого применения в клинической практике.

Таким образом, на основании результатов ФЭ моделирования можно рекомендовать применение апиксабана в качестве экономически приемлемой альтернативы варфарину и экономически высокоэффективной альтернативы АСК у пациентов с неклапанной ФП.

Анализ чувствительности

Результаты анализа чувствительности представлены в табл. 3. При всех проанализированных изменениях параметров моделирования апиксабан остается экономически приемлемой альтернативой варфарину и АСК у пациентов с неклапанной ФП.

В частности, результаты анализа чувствительности по такому параметру, как время нахождения пациентов в терапевтическом диапазоне МНО, продемонстрировали, что апиксабан остается экономически приемлемой альтернативой варфарину и в тех случаях, когда пациенты наблюдаются в клинических центрах с высоким уровнем контроля, где медиана времени нахождения МНО в пределах терапевтического диапазона составляет >76,5%.

При 5-летнем горизонте исследования коэффициент эффективности дополнительных затрат на апиксабан по сравнению с варфарином и АСК хотя и увеличивается относительно базового варианта анализа, но не превышает приемлемой для бюджетного здравоохранения РФ пороговой величины.

Ограничения исследования

Проведенное исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации его результатов. В частности, в марковской модели не была учтена возможность развития последующих сердечно-сосудистых осложнений у пациентов после системной эмболии и инфаркта миокарда, а у пациентов после первичного ишемического или геморрагического инсульта допускалось развитие только одного повторного инсульта, что не вполне соответствует реальной клинической практике. Ограничение числа последующих сердечно-сосудистых событий после инсульта/системной эмболии было обосновано тем фактом, что в исследованиях ARISTOTLE и AVERROES учитывали только первичные случаи инсульта/системной эм-

болии, после чего пациенты выбывали из исследования. В связи с этим вероятность развития повторного инсульта была принята равной для всех трех вариантов терапии: апиксабана, варфарина и АСК. Данное допущение об одинаковой частоте повторных инсультов, вероятно, уменьшает клиническое преимущество апиксабана, поскольку в подгруппе пациентов с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе в исследовании ARISTOTLE было продемонстрировано преимущество апиксабана перед варфарином в отношении развития повторного ишемического (отношение шансов 0,86; 95% ДИ 0,60-1,22) и геморрагического (отношение шансов 0,40; 95% ДИ 0,21-0,78) инсультов [20].

Заключение

Согласно результатам проведенного исследования, применение апиксабана по сравнению с варфарином способно снизить ожидаемую частоту развития ишемического и геморрагического инсульта, а также внутричерепных и внечерепных кровотечений, обеспечить большую продолжительность жизни пациентов и является экономически приемлемым с точки зрения российского бюджетного здравоохранения в популяции пациентов с клапанной ФП без противопоказаний к терапии антагонистами витамина К. Учитывая сложность подбора индивидуальной дозы варфарина и необходимость обязательного мониторинга уровня коагуляции крови для предотвращения развития кровотечений, новый пероральный антикоагулянт апиксабан может быть рекомендован для государственного возмещения затрат и

включения в формулярные списки стационаров в качестве альтернативы варфарину.

Применение апиксабана по сравнению с ацетилсалициловой кислотой способно снизить ожидаемую частоту развития ишемического и геморрагического инсульта при некотором увеличении частоты внечерепных кровотечений, обеспечить большую продолжительность жизни пациентов и является экономически высокоэффективным с точки зрения российского бюджетного здравоохранения в популяции пациентов с клапанной ФП, которым противопоказана терапия антагонистами витамина К.

Конфликт интересов. Исследование было выполнено при поддержке альянса Бристол-Майерс Сквибб и Pfizer.

Благодарность. Авторы выражают свою благодарность Завалий Л.Б. (врачу-неврологу неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения с палатой реанимации и интенсивной терапии НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского) за предоставление данных регистратора неврологического отделения городской клинической больницы г. Иваново; Виноградову О.И. (клиника неврологии и нейрохирургии, Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Москва) и Сычеву Д.А. (кафедра клинической фармакологии и терапии РМАПО, Москва) за участие в работе над адаптацией фармакоэкономической модели к условиям российской клинической практики в качестве экспертов.

Литература

- Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-8.
- Kirchhof P., Auricchio A., Bax J. et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007; 28: 2803-17.
- Friberg L., Hammar N., Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 967-75.
- Goldstein L.B., Bushnell C.D., Adams R.J., et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 517-84.
- Furie K., Goldstein L., Albers G., et al. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in non-valvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012; 43: 3442-53.
- 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. *European Heart Journal* 2012; 33: 2719-47.
- National guidelines for diagnosis and treatment of atrial fibrillation, 2012. Available at: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Accessed by 12.06.2014. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий, 2012. Доступно на: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Проверено: 12.06.2014).
- 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: 472-7.
- 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.
- 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.
- 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.
- Connolly S.J., Eikeboom J., Joyner C., et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806-17.
- Lip G., Kongnakorn T., Phatak H., et al. Cost-effectiveness of apixaban versus other new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *Clinical Therapeutics* 2014; 36 (2): 192-210.
- Dorian P., Kongnakorn T., Phatak H., et al. Cost-effectiveness of apixaban vs. current standard of care for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014 doi:10.1093/eurheartj/ehu006.
- Sulimov VA, eds. Drug treatment of cardiac arrhythmias. Moscow: GEOTAR Media; 2011. Russian (Сулимов В.А., ред. Медикаментозное лечение нарушений ритма сердца. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011).
- Zavalyi LB, Linkov VV, Tochnev MY, Zavalyi JP. Clinical characteristics of stroke in patients with diabetes mellitus type II. Doctor-graduate student 2014; 1.1 (62): 161-8. Russian (Завалий Л. Б., Линьков В. В., Точнев М. Ю., Завалий Я. П. Клиническая характеристика инсультов при сахарном диабете II типа. Врач-аспирант 2014; 1.1 (62): 161-8).
- Easton J.D., Lopes R.D., Bahit M.C. et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol* 2012; 11(6): 503-11.
- Pisters R., Lane D.A., Marin F., et al. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation. *Circ J* 2012; 76: 2289-304.
- Ariesen M.J., Claus S.P., Rinkel G.J., Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke* 2003; 34: 2060-5.
- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
- Connolly S., Pogue J., Eikelboom J., et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of International Normalized Ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008; 118: 2029-37.
- Secieru E.M., Moravian SV, Zakharov AB. Some peculiarities of statistics hospital morbidity according to federal reports. *Social Aspects of Population Health* 2009; (3). Available at: http://vestnik.mednet.ru/content/view/130/30/lang_ru/. Accessed by 12.06.2014. Russian (Секриеру Е.М., Моравская С.В., Захарова А.Б. Некоторые особенности формирования статистики госпитальной заболеваемости по данным федеральной отчетности. Социальные Аспекты Здоровья Населения 2009; (3). Доступно на: http://vestnik.mednet.ru/content/view/130/30/lang_ru/. Проверено 12.06.2014).
- Agzamov MK, Bersnev VP, Ivanova NE, et al. Minimally invasive surgery in the treatment of patients with intracerebral hemorrhage caused by arterial hypertension. *Neurosurgery* 2010; (1): 10-5. Russian (Агзамов М.К., Берснев В.П., Иванова Н.Е. и др. Минимально инвазивная хирургия в лечении больных с внутримозговыми кровоизлияниями, обусловленными артериальной гипертензией. Нейрохирургия 2010; (1): 10-5).
- Muraviev KA, Sergeev DN. Causes of deaths from diseases of the indigestion of inpatient surgical profile in the Russian Federation, the North Caucasus Federal District and the Stavropol region in dynamics for 10 years. *Social Aspects of Population Health* 2011; (3). Available at http://vestnik.mednet.ru/content/view/318/30/lang_ru/. Accessed by 12.06.2014. Russian (Муравьев К.А., Сергеев Д.Н. Причины летальных исходов от болезней органов пищеварения в стационарах хирургического профиля в Российской Федерации, Северо-Кавказском федеральном округе и Ставропольском крае в динамике за 10 лет. Социальные Аспекты Здоровья Населения 2011; (3). Доступно на http://vestnik.mednet.ru/content/view/318/30/lang_ru/. Проверено 12.06.2014).
- Sullivan P.W., Slejko J.F., Sculpher M.F., Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making* 2011; 31: 800-4.
- World Health Organization. Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2001.

Поступила: 29.05.2014

Принята в печать: 06.06.2014