

Клинико-экономический анализ применения низкомолекулярных гепаринов в рутинной клинической практике

В.В.Ряженев, С.Г.Горохова
Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Проблемы профилактики и лечения тромбозов и тромбоэмболий являются актуальной клинической проблемой. Наиболее часто тромбоз возникает после оперативных вмешательств. В ходе проведенного клинико-экономического анализа прямых затрат на фармакотерапию венозных тромбозов и тромбоэмболий низкомолекулярными гепаринами в ортопедической практике выявлено, что препарат бемипарин имеет фармакоэкономические и клинические преимущества в сравнении с препаратом эноксапарин, и его применение позволяет снизить затраты бюджета здравоохранения.

Ключевые слова: фармакоэкономический анализ, низкомолекулярные гепарины, затраты-эффективность, бемипарин, эноксапарин.

Clinical and economic analysis of LMWHs use in day-to-day clinical practice

V.V.Ryazhenov, S.G.Gorokhova
I.M.Sechenov FMSMU, Moscow

Thrombosis and embolism prevention and treatment belong to important clinical problems. Thrombosis occurs mostly after surgery. Our clinical and economic analysis of venous thrombosis and embolism using LMWHs in orthopedic practice shows benefits of bempiparin in comparison with enoxaparin. Use of bempiparin reduces the cost of health care.

Keywords: pharmacoeconomic analysis, LMWHs, cost-effectiveness, bempiparin, enoxaparin.

Венозные тромбозы и связанные с ними тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) являются жизнеопасными состояниями у лиц, перенесших операционные вмешательства, и при иных состояниях, приводящих к неподвижности. На фоне общего снижения операционной летальности они становятся доминирующими послеоперационными осложнениями. На их долю приходится в среднем 35% таких осложнений, в исходе приводящих к потере трудоспособности и смерти [12]. Согласно зарубежным

данным, ежегодно фатальные венозные тромбозы регистрируются в 25 000 случаях в Великобритании [14], в 150 000–300 000 случаях в США [11]. В странах Евросоюза среди госпитализированных пациентов венозные тромбоэмболии выступают причиной приблизительно 12% всех смертельных исходов [6]. Особое значение они имеют в травматологии и ортопедии. При операциях артропластики на нижних конечностях без тромбопрофилактики глубокие венозные тромбозы при визуализирующих исследованиях выявляют в 42–57%, ТЭЛА – 0,9–28%. Риск венозных тромбоэмболий в этих случаях составляет примерно 85,0%, ТЭЛА – 1,5–10,0% [9]. Примерно у трети пациентов, перенесших глубокий венозный тромбоз, формируется посттромботический синдром и легочная гипертензия [5]. Причем наиболее часто встречается бессимптомное развитие тромбоэмболий, при котором клинические проявления могут быть диагностированы только после смерти пациента. Определено, что массивное эмболическое поражение легочных артерий прижизненно не диагностируется у 40–70% пациентов [5]. В то же время, венозные тромбоэмболии рассматривают как предотвратимую причину госпитальной летальности пациентов. При проведении тромбопрофилактики показатели частоты тромбоэмболий многократно снижаются. В связи с этим, профилактика венозных тромбозов и ТЭЛА и своевременное начало их лечения представляются актуальными задачами, направленными на снижение госпитальной смертности.

В клинической практике профилактику тромбоэмболических осложнений проводят с помощью антикоагулянтных лекарственных средств. Антикоагулянты включают неоднородные по своим фармакологическим характеристикам препараты. К ним относятся нефракционированные гепарины, низкомолекулярные гепарины, а также ингибиторы фактора Ха и прямые ингибиторы тромбина, применяемые в терапии гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Применение указанной группы препаратов в целом позволяет добиться удовлетворительного результата, в связи с чем они включены во все современные клинические рекомендации по профилактике и лечению венозных тромбозов и ТЭЛА. При этом предпочтение отдают низкомолекулярным гепаринам по сравнению с нефракционированным гепарином. Это обусловлено тем, что антитромботическая активность гепарина широко варьирует в зависимости от врожденных и приобретенных особенностей синтеза антитромбина III и, соответственно, трудно предсказуема, что требует постоянного индивидуального лабораторного контроля показателей коагуляции. В 1–3% случаев на фоне введения гепарина развивается иммунная тромбоцитопения с последующим тромбозом. Группа низкомолекулярных гепаринов (с молекулярной массой менее 6 кД), таких как бемипарин, дальтепарин, надропарин, эноксапарин, обладают несколько иным механизмом действия, основанном на ингибировании активности фактора Ха. В значительно меньшей степени препараты указанной группы влияют на активность тромбина, фактора IIa, а также незначительно связываются с белками плазмы и с клетками эндотелия. К преимуществам гепаринов

Сведения об авторах:

Ряженев В.В. – к.ф.н., Кафедра фармакологии и фармацевтической технологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Горохова С.Г. – д.м.н., профессор, кафедра семейной медицины Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Таблица 1. Преимущества и недостатки препаратов гепарина в профилактике и лечении венозных тромбозов и тромбоемболий	
Недостатки нефракционированного гепарина в профилактике и лечении тромбоза глубоких вен и ТЭЛА	Преимущества низкомолекулярных гепаринов (НМГ) перед нефракционированными гепаринами
Быстрая элиминация из организма	Более высокая клиническая эффективность
Необходимость многократного введения	Пролонгированный эффект, сокращение частоты введения
Низкая биодоступность	
Высокая вероятность геморрагических осложнений	Отсутствие необходимости интенсивного лабораторного мониторинга
Необходимость интенсивного лабораторного мониторинга систем свертывания	Менее выраженное влияние на функции тромбоцитов
	Меньшая вероятность развития осложнений и побочных эффектов

с низкой молекулярной массой относится меньшая вероятность развития тромбоцитопении. Эти свойства выражаются в стабильном антитромботическом эффекте и низком риске геморрагических осложнений, отсутствии необходимости в частом лабораторном мониторинге по сравнению с нефракционированными препаратами.

В последнее десятилетие было проведено значительное количество сравнительных исследований по оценке эффективности и безопасности клинического применения нефракционированных и низкомолекулярных препаратов гепарина при профилактике венозных тромбозов и тромбоемболий. Установлено, что гепарины низкой молекулярной массы значительно превосходят нефракционированные гепарины по фармакологическим и фармакокинетическим свойствам (табл. 1), обладают большей биодоступностью при подкожном введении, более длительным периодом полувыведения, в связи с чем препараты низкомолекулярных гепаринов можно вводить 1–2 раза в сутки. В то же время лекарства этой группы различаются между собой по ряду характеристик.

Среди всех НМГ для лечения и профилактики венозных тромбоемболий и ТЭЛА обращает на себя внимание бемипарин, на российском фармрынке представленный препаратом Цибор®. Это низкомолекулярный гепарин второго поколения, имеющий самую низкую молекулярную массу – 3000–4200 дальтон (в среднем 3600 дальтон) – по сравнению с молекулами эноксапарина, надропарина, дальтепарина и самый продолжительный период полувыведения, составляющий более 5 часов. Действует как антифактор к факторам свертывания Ха и IIa в соотношении 8:1, что обеспечивает высокий антитромботический эффект и низкий риск геморрагий [19]. Результаты нескольких мультицентровых рандомизированных двойных слепых клинических исследований, проведенных в странах Европы и США, продемонстрировали высокую эффективность и высокий профиль безопасности препарата, которые выражались снижением количества случаев тромбоза глубоких вен и ТЭЛА у хирургических, онкологических и ортопедических больных по сравнению с другими НМГ или нефракционированными гепаринами (НФГ). По данным метаанализа, включившего 21 исследование, в которые были вовлечены 4605 пациентов, при применении бемипарина ниже риск глубоких венозных тромбозов по сравнению с эноксапарином и нефракционированным гепарином. Причем только бемипарин достоверно снижает риск ТЭЛА [8]. Было выявлено, что на фоне тромбопрофилактики бемипарином в дозах 2500 и 3500 МЕ/день подкожно значительно ниже частота геморрагических осложнений в периоперационном периоде. Соответственно этому, бемипарин используют для профилактики тромбоемболических осложнений у госпитальных пациентов, имеющих средний, высокий или очень высокий тромбоембо-

лический риск. Особенность бемипарина в том, что на сегодняшний день он единственный НМГ, который может быть использован для тромбопрофилактики, начатой не в до-, а в послеоперационном периоде (с введением первой дозы через 6 часов после операции).

В европейских исследованиях показано фармакоэкономическое преимущество бемипарина по сравнению с эноксапарином, применяемым для профилактики венозных тромбоемболий при ортопедических вмешательствах на коленных суставах, а также по сравнению с оральными антикоагулянтами и нефракционированным гепарином при лечении глубоких венозных тромбозов [3, 10, 13, 15]. Кроме того, показаны преимущества в увеличении качества жизни у больных, получавших бемипарин [3].

При различиях в механизмах действия, режимах применения, клинических результатах указанных антикоагулянтных лекарственных средств, становится важным проведение фармакоэкономического анализа разных стратегий профилактики и лечения ТЭ в российской практике. В связи с этим целью настоящей работы стала сравнительная оценка прямых затрат на фармакотерапию тромбозов и эмболий низкомолекулярными гепаринами бемипарин и эноксапарин в ортопедической практике при эндопротезировании коленного сустава.

Методология

Фармакоэкономический анализ различных стратегий лечения венозных тромбозов при эндопротезировании коленного сустава проводили методом моделирования с применением методики «затраты-эффективность» в рамках анализа влияния на бюджет (Budget Impact Analysis, BIA) [2, 17]. При разработке модели новой внедряемой стратегией считали стратегию терапии бемипарином (препаратом Цибор®), альтернативной используемой стратегией — терапию эноксапарином (препаратом Клексан).

Построение модели, определение показателя затратной эффективности проводили на основании данных многоцентрового рандомизированного двойного слепого сравнительного исследования эффективности и безопасности бемипарина и эноксапарина в профилактике венозных тромбозов и эмболий при эндопротезировании коленного сустава у 381 пациента [18]. В ходе этого исследования оба препарата вводили подкожно 1 раз в сутки: бемипарин в дозе 3500 МЕ с началом введения через 6 часов после операции, эноксапарин в дозе 4000 МЕ (40 мг) с началом введения за 12 ч до операции. Временной горизонт исследования составил 10 дней с начала терапии.

Показатель «затраты-эффективность» (cost-effectiveness ratio, CER) рассчитывали по формуле:

$$CER = C/Ef,$$

где: C — общие прямые затраты в группе пациентов (в рублях); Ef — эффективность терапии в группах.

Лекарственный препарат	Стоимость упаковки лекарства, руб.	Затраты на суточную дозу лекарства, руб.
Клексан, раствор для подкожного введения 10 тыс. анти-Ха МЕ/мл, 0,4 мл – шприцы № 10	2264,46	226,44
Цибор®, раствор для подкожного введения 3500 анти-Ха МЕ /0,2 мл, шприцы № 10	2229,07	222,90

Группа пациентов	Затраты на фармакотерапию, руб.	CER
Цибор®	222 907,0	3282,872
Клексан	249 090,6	3947,553

Ставку дисконтирования в расчеты не включали в соответствии с рекомендациями к проведению анализа влияния на бюджет.

Показателем эффективности и безопасности бемипарина и эноксапарина в профилактике венозных тромбозов и эмболий при эндопротезировании коленного сустава считали количество состоявшихся венозных тромбозов, определяемых по данным билатеральной венографии. В расчет затрат включали только прямые затраты на фармакотерапию препаратами НМГ, допуская отсутствие различий в сопутствующей терапии и непрямым затратах при данных стратегиях лечения.

Принимали, что затраты на бемипарин равны затратам на препарат Цибор® (Берлин-Хеми/А. Менадини), на эноксапарин – препарат Клексан (Авентис-фарма). При этом учитывали цену на Клексан, равную предельной отпускной цене производителя, зарегистрированной в соответствии с Распоряжением Правительства РФ №2199-р от 7 декабря 2011 г. «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2012 год» для московского региона по состоянию на 15 мая 2012 г. Цена препарата Цибор® соответствовала предполагаемой предельной отпускной цене производителя для включения в перечень ЖНВЛП в тот же период времени. Значения цен приведены в табл. 2.

Анализ чувствительности результата выполняли в рамках проведения анализа влияния на бюджет, предполагая, что пациенты, которым выполняют ортопедические вмешательства, получают для про-

филактики венозных тромбозов и эмболий Цибор®, либо Клексан. При этом моделировали соотношение долей пациентов, получающих эти препараты НМГ: от 50% – Цибор® и 50% – Клексан до 100% – Цибор® и 0% Клексан.

Результаты

На основании разработанной модели были рассчитаны затраты на лекарства в двух группах по 100 пациентов в каждой, получающих эноксапарин (Клексан) и бемипарин (Цибор®) для профилактики венозных тромбозов и эмболий при эндопротезировании коленного сустава (табл. 3). Согласно расчетам, общие прямые затраты на сравниваемые препараты оказались ниже в группе, получавшей Цибор®, по сравнению с группой, получавшей Клексан. Разница в затратах между группами составила 26183,6 руб.

Эффективность эноксапарина и бемипарина в модели, оцениваемая по частоте состоявшихся венозных тромбозов, в группе бемипарина (Цибор®) составила 32,1%, в группе эноксапарина (Клексан) – 36,9%. Проксимальные венозные тромбозы возникли в группах, получавших Цибор® и Клексан в 1,8 и 4,2%, диастальные – в 30,3 и 32,1% случаев соответственно. При этом в группе препарата Цибор® не было ни одного случая ТЭЛА, в то время как в группе препарата Клексан это осложнение возникло в 1,2% случаев. Частота кровотечений как осложнений терапии была равной в группах, причем не было различий по частоте малых и больших кровотечений. Случаев смерти в обеих группах не было [18].

Информация о препарате

ЦИБОР®

Бемипарин натрий

Раствор для подкожного введения 2500 МЕ, 3500 МЕ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Фармакодинамика. Бемипарин натрия является антикоагулянтом прямого действия и относится к группе низкомолекулярных гепаринов. Снижение свертываемости крови под влиянием бемипарина натрия связано с тем, что он усиливает угнетающее действие антитромбина III на ряд факторов свертывания крови (Ха и в меньшей степени на IIa).

Фармакокинетика. Абсорбция и элиминация препарата описываются линейной кинетикой 1-го порядка. Абсорбция: после подкожного введения бемипарина натрия быстро всасывается, биодоступность составляет 96%. Максимальная антифактор-Ха активность в плазме крови при введении препарата в профилактических дозах – 2500 МЕ и 3500 МЕ – достигается через 2–3 ч с пиками активности порядка 0,34±0,08 и 0,45±0,07 МЕ антифактор-Ха/мл соответственно. Антифактор-IIa активность при введении препарата в вышеуказанных дозах не обнаруживается. Максимальная антифактор-Ха активность в плазме крови при введении препарата в терапевтических дозах – 5000, 7500, 10 000 и 12 500 МЕ – достигается через 3–4 ч с пиками активности порядка 0,54±0,06, 1,22±0,27, 1,42±0,19 и 2,03±0,25 МЕ антифактор-Ха/мл соответственно. Антифактор-IIa активность порядка 0,01 МЕ/мл была обнаружена при введении препарата в следующих дозах: 7500, 10 000 и 12 500 МЕ. Элиминация: при введении

бемипарина натрия в дозе 2500–12 500 МЕ период полувыведения составляет около 5–6 ч, поэтому препарат назначают 1 раз в сутки. В настоящее время данных, описывающих способность бемипарина натрия связываться с белками плазмы, его метаболизм и выведение у человека, не имеется.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- профилактика тромбозов и эмболий у пациентов при общехирургических вмешательствах и ортопедических операциях;
- профилактика тромбозов и эмболий у пациентов с высоким или умеренным риском тромбообразования (без хирургического вмешательства);
- вторичная профилактика рецидивов венозной тромбозов и эмболий у пациентов с тромбозом глубоких вен и преходящими факторами риска;
- профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа.

Разделы: Режим дозирования, Противопоказания, Особые указания, Передозировка, Лекарственное взаимодействие, Состав, Характеристика – см. в инструкции по медицинскому применению препарата.

На основании этих данных об эффективности антитромботической терапии были рассчитаны и сопоставлены показатели CER в рассматриваемых группах. Коэффициент «затраты-эффективность» для группы препарата Цибор® составил 3 282,87 руб./ед., для группы препарата Клексан – 3 947,55 руб./ед. То есть бемипарин (Цибор®) имеет как клинические, так и фармакоэкономические преимущества, что позволяет его считать доминирующей альтернативой при профилактике венозных тромбозов и эмболий у пациентов, которым выполняют эндопротезирование коленного сустава.

При моделировании применения низкомолекулярных гепаринов в рамках проведения анализа влияния на бюджет нами предполагалось, что препарат Цибор® еще не применяется для профилактики венозных тромбозов и эмболий. Предполагая, что пациенты, которым выполняют ортопедические вмешательства, получают для профилактики венозных тромбозов и эмболий либо Цибор®, либо Клексан, изменяли частоту назначения препаратов. Оказалось, что применение препаратов Цибор® и Клексан в пропорции 50%/50% в группе из 1000 пациентов позволяет снизить затраты бюджета здравоохранения на 130 918 руб., а переход на 100% применение препарата Цибор® – на 261 836 руб. Сохраненные средства позволят дополнительно пролечить за счет бюджетных средств 117 пациентов.

Заключение

Низкомолекулярные гепарины представляют собой эффективные средства для профилактики венозных тромбозов и эмболий у пациентов разных клинических групп с высоким риском данных осложнений. Среди них выделяют бемипарин – НМГ второго поколения, обладающий особыми свойствами, благодаря которым может быть использован не только на пред-, но и послеоперационном этапе (в первые 6 часов после хирургического вмешательства). Причем как показано в клинических исследованиях, он обладает более высокой профилактической способностью в отношении ТЭЛА по сравнению с эноксапарином и другими НМГ. В европейских исследованиях показано, что применение бемипарина ассоциировано с меньшими затратами по сравнению с варфарином, эноксапарином [3, 16]. Проведенные нами расчеты, выполненные на основе фармакоэкономического моделирования, также выявляют меньшие затраты на бемипарин (Цибор®) по сравнению с эноксапарином (Клексан) при профилактике венозных тромбозов и эмболий у больных с эндопротезированием коленного сустава. При этом в данных расчетах учитывали только прямые затраты на указанные лекарства. Имея в виду данные других исследований, показывающих уменьшение продолжительности госпитализации при применении бемипарина [3], можно предполагать, что разница в затратах будет большей, чем определена в нашем исследовании за счет сокращения бюджетных средств на оплату дополнительных койко-дней и других связанных с этим расходов. Принимая во внимание работы, в которых показано недостаточное следование принятым рекомендациям по профилактике тромбозов в хирургической, и в том числе ортопедической, практике [4, 7, 15], можно предполагать, что стратегия профилактики венозных тромбозов и эмболий с использованием бемипарина с учетом его клинических и фармакоэкономических характеристик способна улучшить ситуацию. При этом можно ожидать двойной эффект: снижение числа клинически

значимых и фатальных тромбозомических осложнений и сохранение бюджетных средств, адресованных хирургическим, в том числе ортопедическим, отделениям больниц.

Литература

- Кириенко А.И. Тромбозомия легочных артерий: диагностика, лечение и профилактика. *Consilium medicum*. 2001; 3: 6: 224–228.
- Ряженев В.В., Горохова С.Г., Бунятян Н.Д. Анализ влияния на бюджет: особенности применения метода. *Фармация: Науч.-практ. журн.* 2011; 1: 41–44.
- Abad Rico J.I., Lozano S3nchez F.S., Rocha E. Clinical experience with bempiparin. *Drugs*. 2010 Dec 14;70 Suppl 2: 25–33.
- Amin A., Stemkowski S., Lin J., Yang G. Thromboprophylaxis rates in US medical centers: success or failure? *J Thromb Haemost*. 2007 Aug; 5 (8): 1610–6.
- Chapman N.H., Brighton T., Harris M.F., Caplan G.A., Braithwaite J., Chong B.H. Venous thromboembolism - management in general practice. *Aust Fam Physician*. 2009 Jan-Feb; 38 (1–2): 36–40.
- Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A. и соавт. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007 Oct; 98 (4): 756–64.
- Cohen A.T., Tapson V.F., Bergmann J.F. и соавт. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008 Feb 2; 371 (9610): 387–94.
- Ferriols-Lisart R., Ferriols-Lisart F., Jiménez-Torres V. Effectiveness and safety of bempiparin versus low-molecular weight heparins in orthopaedic surgery. *Pharm World Sci*. 2002 Jun; 24 (3): 87–9–4.
- Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F. и соавт. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun; 133: 6: Suppl: 381S–453S.
- Gómez-Outes A., Rocha E., Martínez-González J., Kakkar V.V. Cost effectiveness of bempiparin sodium versus unfractionated heparin and oral anticoagulants in the acute and long-term treatment of deep vein thrombosis. *Pharmacoeconomics*. 2006; 24 (1): 81–92.
- Heit J.A., Cohen A.T., Anderson F.A. et al. Estimated annual number of incident and recurrent, non-fatal and fatal venous thromboembolism (VTE) events in the US. *Blood*. 2005; 106: 267A.
- Heit J.A. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2006; 21: 23–29.
- Honorato J., Gómez-Outes A., Navarro-Quilis A., Martínez-González J., Rocha E., Planès A. Pharmacoeconomic analysis of bempiparin and enoxaparin as prophylaxis for venous thromboembolism in total knee replacement surgery. *Pharmacoeconomics*. 2004; 22 (13): 885–94.
- House of Commons Health Committee The prevention of venous thromboembolism in hospitalised patients. 2nd Report London: House of Commons, 2005.
- Kahn S.R., Panju A., Geerts W. и соавт. Multicenter evaluation of the use of venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients in Canada. *Thromb Res*. 2007; 119 (2): 145–55.
- Martínez-González J., Vila L., Rodríguez C. Bempiparin: second-generation, low-molecular-weight heparin for treatment and prophylaxis of venous thromboembolism. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008 Jul; 6 (6): 793–802.
- Mauskopf J.A., Sullivan S.D., Annemans L., Caro J. и соавт. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis *Value Health*. 2007; 10 (5): 336–47.
- Navarro-Quilis A., Castellet E., Rocha E., Paz-Jiménez J., Planès A. Bempiparin Study Group in Knee Arthroplasty. Efficacy and safety of bempiparin compared with enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: a randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2003 Mar; 1 (3): 425–32.
- Planes A. Review on bempiparin sodium – a new second generation low-molecular-weight heparin-and its applications in venous thromboembolism. *Expert Opin Pharmacother*. 2003; 4: 1551–1561.