

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Зиновий Соломонович Баркаган<sup>1</sup>, Анна Николаевна Шилова<sup>1</sup>,  
Павел Андреевич Воробьев<sup>2</sup>, Александр Федорович Лазарев<sup>3</sup>,  
Елена Федоровна Котовщикова<sup>1</sup>, Сергей Анатольевич Ходоренко<sup>3</sup>,  
Евгений Иванович Буевич<sup>1</sup>

### КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА И ТОЛСТОЙ КИШКИ

<sup>1</sup> Алтайский государственный медицинский университет  
(656038, РФ, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40)

<sup>2</sup> Кафедра гематологии и гериатрии ФППОВ ММА им. И. М. Сеченова,  
Городская клиническая больница №7  
(115446, РФ, г. Москва, Коломенский проезд, д. 4)

<sup>3</sup> ГУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Алтайский филиал  
ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (656049, РФ, г. Барнаул, ул. Никитина, д. 77)

Адрес для переписки: 656038, РФ, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40, Алтайский государственный  
медицинский университет, Шилова Анна Николаевна; e-mail: shilovaanna77@mail.ru

Изучены эффекты нефракционированного гепарина и низкомолекулярного гепарина в профилактике послеоперационных тромбозов у онкологических больных, а также проведен клинико-экономический анализ эффективности применения указанных препаратов с учетом динамики тромбинемии. В исследовании участвовали 102 онкологических больных, разделенных на две сопоставимые группы. Больные 1-й группы получали низкомолекулярный гепарин, больные 2-й группы — нефракционированный гепарин. В качестве критерия оценки эффективности использовали уровень растворимого фибриногена в плазме крови. У онкологических больных антитромботическая профилактика низкомолекулярным гепарином по сравнению с антитромботической профилактикой нефракционированным гепарином сопряжена с меньшими затратами на снижение уровня растворимого фибриногена на 1 мг%: в среднем 3509,2 руб. по сравнению с 8189,1 руб. Коэффициент приращения затрат составил в среднем 389,2 руб. на дополнительное снижение уровня растворимого фибриногена на 1 мг%.

**Ключевые слова:** низкомолекулярный гепарин, нефракционированный гепарин, растворимый фибриноген, онкологические больные.

Высокая частота тромбоэмбологических осложнений у онкологических больных, неудовлетворительные результаты лечения, возникновение поздних и рецидивирующих тромбоэмболов [1—7] обосновывают необходимость оптимизации антитромботической профилактики, изучения соотношения эффективности и затрат при

© Баркаган З. С., Шилова А. Н., Воробьев П. А.,  
Лазарев А. Ф., Котовщиков Е. Ф., Ходоренко С. А.,  
Буевич Е. И., 2008  
УДК 616.345 + 616.33]-006.6:615.273.53

использовании различных антикоагулянтов с целью снижения частоты и тяжести указанных осложнений, продления жизни больных и улучшения ее качества, высвобождения нерационально используемых средств.

Целями работы были сравнительная оценка эффективности нефракционированного гепарина (НФГ) и одного из низкомолекулярных гепаринов (НМГ) — дальтепарина — в профилактике послеоперационных тромбозов у онкологических больных, а также проведение клинико-экономического анализа применения указанных препаратов с учетом динамики тромбинемии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено с участием 102 больных, оперированных по поводу рака желудка и толстой кишки. Во всех случаях диагноз рака был патоморфологически верифицирован. Методом случайной выборки пациенты были разделены на две сопоставимые между собой группы. Больные 1-й группы ( $n = 50$ ) получали НМГ (дальтепарин) в дозе 5000 анти-Ха ед. под кожу живота за 12 ч до операции, а затем в той же дозе через 12 ч после нее, а потом в дозе 2500 анти-Ха ед. 2 раза в сутки через каждые 12 ч в течение 9—13 дней.

Больные 2-й группы ( $n = 52$ ) получали НФГ подкожно по 5000 МЕ за 2 ч до операции и через 12 ч в той же дозе после операции, а потом в течение 9—13 дней по 5000 МЕ 3 раза в сутки.

Параметры системы гемостаза и состава крови определяли в динамике за 1 день до операции и введения НМГ или НФГ, затем через 1—3, 5—6 и 9—13 дней после операции в процессе применения антикоагулянтов, а с целью оценки последействия препаратов — через 1 и 3 мес после хирургического вмешательства.

В качестве критерия оценки эффективности использовали уровень растворимого фибриногена (РФ) в плазме крови. Его определение имеет большое диагностическое значение, так как этот белок является маркером тромбинемии.

Нормальные параметры системы гемостаза были определены при обследовании 100 практически здоровых людей.

Исследование проводили в соответствии с требованиями отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения» (приказ МЗ РФ №163 от 27.08.02). Были проанализированы прямые медицинские затраты, включавшие затраты на медицинские услуги, лекарственные средства и препараты крови. Для каждой альтернативной схемы лечения был рассчитан коэффициент затраты/эффективность и коэффициент приращения затрат, оценивались затраты на снижение концентрации РФ на 1 мг%.

При обработке результатов из исследования были исключены 3 больных, у которых отсутствовали данные об эффективности лечения на 10-й день после операции (1 умерший и 2 выписанные в более ранние сроки). Итоговое число проанализированных карт составило 49 в группе получавших НФГ и 50 в группе получавших НМГ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Во время пребывания в стационаре тромботических осложнений в группе НМГ зарегистрировано не было. В группе НФГ была одна фатальная тромбоэмболия. Большие кровотечения, обусловившие необходимость хирургической коррекции, наблюдались лишь у 2 больных и были связаны не с действием антикоагулянтов, а с травматичностью операций. Это подтверждается тем, что после тщательного хирургического гемостаза кровотечения не возобновлялись, хотя антикоагулянты не отменялись.

Исходный уровень РФ в плазме больных до операции был значительно повышен по сравнению с таковым у здоровых лиц. В среднем он составил  $13,1 \pm 1,0$  и  $12,6 \pm 1,0$  мг% в группах больных, получавших НФГ и НМГ соответственно, тогда как в контрольной группе —  $3,0 \pm 0,9$  мг%.

После хирургического вмешательства у пациентов наблюдалось дальнейшее значительное увеличение этого показателя до  $22,7 \pm 0,7$  и  $23,1 \pm 0,6$  мг% в группе НФГ и НМГ соответственно.

На 9—13-й день по сравнению со 2-м днем после операции как НМГ, так и НФГ в исследуемых группах больных статистически значимо снижали уровень РФ ( $p = 0,001$ ), причем у больных, получавших НМГ, снижение уровня РФ в послеоперационном периоде было статистически значимо больше, чем в группе больных, получавших НФГ. Медиана разницы этих показателей составила 3,0 мг% у больных, получавших НФГ, и 7,5 мг% — у больных, получавших НМГ ( $p = 0,003$ ). Вместе с тем через 9—13 дней после хирургического вмешательства тромбинемия была полностью купирована лишь у 4 (4,0%) больных; все они получали НМГ. У большинства онкологических больных (96,0%) через 9—13 дней после операции тромбинемия не была купирована гепаринами и оставалась высокой.

При дальнейшем исследовании уровня РФ в плазме крови у 32 больных через один и через 3 мес после операции выяснилось, что только к этому сроку у больных, подвергавшихся радикальным операциям, произошло значительное снижение тромбинемии — до исходного уровня в обеих группах. Однако полная нормализация уровня РФ через 3 мес после операции наблюдалась лишь у 25% больных.

В целом полученные данные свидетельствуют о том, что применение антитромботических средств в течение 9—13 дней после операции явно недостаточно для купирования тромбинемии у онкологических больных, а это свидетельствует о необходимости пролонгированной профилактики тромбоэмбологических осложнений до нормализации маркеров тромбинемии.

Общие затраты на лечение 49 больных, получавших НФГ, составили 1 240 949 руб., в том числе 1 059 035 руб. (85,3%) на услуги и 181 914 руб. (14,7%) на лекарственные средства. Общие затраты на лечение 50 больных, получавших НМГ, составили 1 336 440 руб., в том числе 1 008 267 руб. на услуги (75,4%) и 328 173 руб. (24,6%) — на лекарственные средства. Затраты на антикоагулянты составили 6657 руб. в группе больных, получавших НФГ, и 141 201 руб. в группе получавших НМГ.

Таким образом, при практически одинаковом объеме общих затрат структура расходов в исследуемых группах была различной: в группе получавших НФГ на это ушла незначительная доля от общих затрат, а в группе получавших НМГ расходы на антикоагулянтную терапию составили около половины всех затрат на лекарственные средства и препараты крови. Однако это различие было компенсировано уменьшением объема затрат на услуги (число инъекций и др.). Затраты на лекарственную терапию и препараты крови на одного больного за период лечения в группе получавших НФГ были статистически значимо меньшими, чем в группе, получавших НМГ (медиана затрат 2849,4 и 6066,4 руб. соответственно;  $p = 0,0001$ ). При этом общие затраты на лечение одного больного по группам статистически значимо не различались (медиана 24 567,2 и 26 318,6 руб.;  $p = 0,135$ ), а затраты на медицинские услуги с вероятностью более 95% были меньше в группе получавших НМГ (медиана 21 770,0 и 19 765,0 руб.;  $p = 0,012$ ).

Для расчета соотношения затраты/эффективность были использованы показатели общих затрат на одного больного за весь период пребывания в стационаре для НМГ и НФГ. Критерием оценки эффективности проводимой терапии была выбрана разница показателей РФ через 2 дня и через 9—13 дней после операции. Расчет коэффициента затраты/эффективность проводили путем деления показателя общих затрат на лечение одного пациента на медиану различий между показателями РФ через 2 дня и через 9—13 дней после операции.

Антитромботическая профилактика НМГ по сравнению с НФГ у онкологических больных характеризовалась меньшим уровнем затрат на снижение РФ на 1 мг%: в среднем 3509,2 руб. по сравнению с 8189,1 руб. Таким образом, применение НМГ по сравнению с НФГ является более приемлемым с точки зрения соотношения затраты/эффективность.

Коэффициент приращения затрат составил в среднем 389,2 руб. на дополнительное снижение уровня РФ на 1 мг%.

### ВЫВОДЫ

1. В группе пациентов, получавших НМГ, уровень РФ уменьшался статистически значимо более выраженно, чем в группе получавших НФГ, что свидетельствует о большей эффективности НМГ с точки зрения влияния на уровень тромбинемии по сравнению с НФГ.
2. Риск развития тромботических осложнений у большинства онкологических больных сохраняется на протяжении не менее 3 мес после радикального хирургического вмешательства.
3. Затраты на лекарственную терапию и препараты крови на одного больного за период лечения в группе по-

лучавших НФГ были статистически значимо меньше, чем в группе получавших НМГ. При этом общие затраты на лечение одного больного по группам статистически значимо не различались, а затраты на медицинские услуги были меньше в группе получавших НМГ.

4. Антитромботическая терапия НМГ (далтепарином) у онкологических больных по сравнению с НФГ характеризуется уменьшением затрат на снижение РФ в 2,3 раза. Коэффициент приращения затрат составил в среднем 389,2 руб. на дополнительное снижение уровня РФ на 1 мг%.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Bloom J. W., Vanderschoot J. P. M., Oostindier M. J. et al. Incidence of venous thromboembolism in a large cohort of 66 239 cancer patients results of a record linkage study // *J. Thromb. Haemost.* — 2006. — Vol. 4. — P. 529—535.
2. Bura A., Cailloux N., Bienvenu B. et al. Incidence and prognosis of cancer associated with bilateral venous thrombosis: a prospective study of 103 patients // *J. Thromb. Haemost.* — 2004. — Vol. 2. — P. 441—444.
3. Lee A. Y., Levine M. N. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107. — P. 117—121.
4. Levine M. N., Lee A. Y. Y. Risk assessment and primary VTE prevention in the cancer patient // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* — 2003. — Vol. 33. — P. 36—41.
5. Prandoni P., Falanga A., Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism // *Lancet Oncol.* — 2005. — Vol. 6. — P. 401—410.
6. Rickles F. R., Levine M. N. Epidemiology of thrombosis in cancer // *Acta Haematol.* — 2001. — Vol. 106, N 1—2. — P. 6—12.
7. White R. H., Chew H. K., Zhou H. et al. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528 693 adults // *Arh. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 165. — P. 1782—1787.

Поступила 13.02.2008

**Zinoviy Solomonovich Barkagan, Anna Nikolaevna Shilova<sup>1</sup>,  
Pavel Andreyevich Vorobiev<sup>2</sup>, Alexander Fedorovich Lazarev<sup>3</sup>,  
Elena Fyodorovna Kotovschikova<sup>1</sup>, Sergey Anatolyevich Khodorensko<sup>3</sup>,  
Evgeniy Ivanovich Buevich<sup>1</sup>**

## **CLINICOECONOMIC ANALYSIS OF VARIOUS ANTICOAGULANTS IN PREVENTION OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH CANCER OF THE STOMACH AND COLON**

<sup>1</sup> Altai State Medical University

(40, Lenin prosp., Barnaul, 656038, Russian Federation)

<sup>2</sup> Chair of Hematology and Geriatrics, Postgraduate Professional Medical Training  
Department, I. M. Sechenov Moscow Medical Academy, Municipal Clinical  
Hospital No.7 (4, Kolomensky pr., Moscow, 115446, Russian Federation)

<sup>3</sup> Altai Regional Cancer Clinic, Altai Affiliation of the N. N. Blokhin RCRC RAMS  
(77, Nikitin st., Barnaul, 656049, Russian Federation)

Address for correspondence: Shilova Anna Nikolaevna, Altai State Medical University, 40, Lenin prosp.,  
Barnaul, 656038, Russian Federation; e-mail: shilovaanna77@mail.ru

We studied unfractionated heparin and low molecular heparin effects in prevention of postoperative thrombosis in cancer patients, and made a clinical efficacy and cost-benefit analyses of these agents with respect to thrombinemic changes. A total of 102 patients were enrolled. The patients were divided into two similar groups to receive low molecular weight heparin or unfractionated heparin. Plasma soluble fibrin level was a measure of therapy efficacy. Cost of 1 mg% decrease in soluble fibrin in the low molecular weight heparin group was lower than in the unfractionated heparin group: 3509.2 vs. 8189.1 rubles. Average cost increment was 389.2 roubles per a 1 mg% additional decrease in soluble fibrin level.

**Key words:** low molecular weight heparin, unfractionated heparin, soluble fibrin, cancer patients.