

КОНТРОЛИРУЕМАЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ОНКОТРОМБОЗОВ: КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

А.Н. Шилова¹, А.Ф. Лазарев^{2,3}, П.А. Воробьев⁴, **З.С. Баркаган¹**,
С.А. Ходоренко³, Е.Ф. Котовщикова¹, А.П. Момот⁵, Е.И. Бувевич¹

*Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул¹
Алтайский филиал ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Барнаул²
ГУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул³
ММА им И.М. Сеченова, г. Москва⁴
Алтайский филиал ГНЦ РАМН, г. Барнаул⁵*

В проспективном рандомизированном исследовании изучена эффективность нефракционированного гепарина (НГ) и низкомолекулярного гепарина (НМГ) – фрагмина в профилактике послеоперационных тромбозов, а также проведен клинико-экономический анализ их применения у 102 больных, оперированных по поводу висцеральных форм рака, которые были разделены на две сопоставимые группы. В качестве критерия эффективности использовался уровень растворимого фибрина (РФ) в плазме крови. У больных, получавших фрагмин, снижение РФ в послеоперационном периоде было достоверно больше. Затраты на лекарственные средства и препараты крови на одного больного за период лечения при использовании НГ были статистически значимо меньше, чем при применении фрагмина (медиана затрат 2849,4 руб. против 6066,4 руб., $p=0,0001$). Общие затраты на лечение больного в обеих группах значимо не отличались, а затраты на медицинские услуги были меньшими при использовании фрагмина (медиана – 21770,0 руб. и 19765,0 руб., $p=0,012$). Анти тромботическая профилактика фрагмином по сравнению с НГ характеризовалась меньшим уровнем затрат на снижение РФ на 1 мг% – в среднем 3509,2 руб. против 8189,1 руб. соответственно.

Ключевые слова: послеоперационная анти тромботическая профилактика, клинико-экономический анализ, злокачественные опухоли.

CONTROLLED ANTITHROMBOTIC PREVENTION OF ONCOTHROMBOSIS: CLINICAL ECONOMIC ANALYSIS
A.N. Shilova, A.F. Lazarev, P.A. Vorobjev, Z.S. Barkagan, S.A. Khodorenko, E.F. Kotovshcikova, A.P. Momot, E.I. Buyevich
*Altai State Medical University, Barnaul
Altai branch of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, RAMS, Barnaul
Altai Regional Cancer Center, Barnaul
Altai branch of the State Scientific Center, RAMS, Barnaul*

Efficacy of nonfractionated heparin (NH) and low molecular weight heparin (LMWH), fragmin, for prevention of postoperative thrombosis was evaluated in prospective randomized study and clinical economic analysis was carried out. A total of 102 patients operated on for visceral cancer were divided into 2 groups. The level of soluble fibrin in blood plasma was used as an efficacy criterion. The level of soluble fibrin in postoperative period was significantly reduced in patients who received fragmin. Expenses for medicine and blood preparations per a patient within the treatment period were statistically less significant using NH than fragmin (average 2849.4 roubles versus 6066.4 roubles, $p=0.0001$). No significant differences in total treatment costs between two groups were observed but medical service costs were less with fragmin than with NH (average 21770.0 roubles and 19765.0 roubles, $p=0.012$). Antithrombotic prevention with fragmin as compared to NH was characterized by lower expenses for reduction in the level of soluble fibrin per 1 mg % (average 3509.2 roubles versus 8189.1 roubles).

Key words: postoperative antithrombotic prevention, clinical-economic analysis, malignant tumors.

Онкологические больные относятся к группе высокого риска по возникновению спонтанных и послеоперационных тромбозов и тромбоэмболий [1–8]. Целью нашей работы было сравнительное изучение в проспективном рандомизированном исследовании эффектов нефракционированного гепарина (НГ) и одного из низкомолекулярных гепаринов (НМГ) –

фрагмина в профилактике послеоперационных онкотромбозов, а также клинико-экономический анализ применения указанных препаратов с учетом динамики тромбинемии и других параметров системы гемостаза.

Исследование проведено на 102 больных, оперированных по поводу висцеральных форм рака. Методом случайной выборки пациенты

были разделены на две сопоставимые между собой группы. Больные первой группы получали фрагмин, больные второй группы – НГ. Параметры системы гемостаза и состава крови определяли в динамике за 1 день до операции и введения НМГ или НГ, а затем через 1–3, 5–6 и 9–13 сут после операции в процессе применения антикоагулянтов, а с целью оценки последствий препаратов – через 1–1,5 и 2–2,5 мес после хирургического вмешательства.

Нормальные параметры системы гемостаза были определены при обследовании 100 практически здоровых людей в возрасте от 50 до 72 лет. В качестве критерия эффективности использовался уровень растворимого фибрина (РФ) в плазме крови.

В фармако-экономической части работы были проанализированы прямые медицинские затраты, включавшие оценку затрат на медицинские услуги, лекарственные средства и препараты крови. Цены на лекарственные средства были взяты из информационного бюллетеня «Медицина», издаваемого информационным агентством Мобиле № 37 (315). Цены на медицинские услуги соответствовали тарифам Гематологического научного центра. Для изучения структуры расходов использовался ABC- и VEN-анализ лекарственных средств и ABC анализ медицинских услуг. Для каждой схемы лечения были рассчитаны коэффициенты «затраты – эффективность» и коэффициент приращения затрат, оценивались затраты на снижение концентрации РФ на 1 мг%.

Во время пребывания в стационаре тромботических осложнений в группе НМГ зарегистрировано не было. В группе НГ была одна фатальная тромбоэмболия, ДВС-синдром возник у одного больного в группе НМГ и у трех пациентов в группе НГ. Кровотечения, потребовавшие хирургической коррекции, наблюдались лишь у двух больных и были связаны не с действием антикоагулянтов, а с травматичностью операций. Исходный уровень РФ в плазме больных до операции был значительно повышен по сравнению с аналогичным показателем у здоровых людей. В среднем он составил $13,1 \pm 1,0$ мг% и $12,6 \pm 1,0$ мг% в группах, получавших гепарин и фрагмин соответственно. После хирургического вмешательства у паци-

ентов наблюдалось дальнейшее значительное нарастание этого показателя тромбогенности. На 9–13-е сут, по сравнению со 2-ми сут послеоперационного периода, использованные препараты (как НМГ, так и НГ) достоверно снижали уровень РФ ($p=0,001$). При расчете динамики показателя РФ было обнаружено, что у больных, получавших фрагмин, снижение уровня РФ в послеоперационном периоде было достоверно больше, чем в группе больных, получавших НГ. Медиана разницы этих показателей составила 3,0 мг% у больных, получавших гепарин, и 7,5 мг% – у больных, получавших фрагмин ($p=0,003$). Вместе с тем через 9–13 сут после хирургического вмешательства тромбинемия была полностью купирована у четырех больных (4,0 %), все они получали НМГ. У 74 (74,8 %) больных (34 – в группе НМГ, 40 – в группе НГ) уровень РФ оставался выше исходных показателей. Мы продолжили исследование уровня РФ в плазме крови у 23 больных через 1–1,5 мес и у 10 пациентов через 2–2,5 мес после операции. Выяснилось, что только к этому сроку у больных, перенесших радикальные операции, произошло значительное снижение тромбинемии – до исходного уровня в обеих подгруппах. Однако полная нормализация уровня РФ наблюдалась в этот срок у 17,4 % пациентов, а через 2–2,5 мес – у 4 из 10 больных (40 %). В целом, наши данные свидетельствуют о том, что применения антитромботических средств в течение 9–13 сут после операции явно недостаточно для купирования тромбинемии у онкологических больных, что говорит о необходимости пролонгированной тромбопрофилактики до момента нормализации маркеров тромбинемии.

Общие затраты на лечение 49 больных, получавших НГ, составили 1240949 руб., в том числе 1059035 руб. (85,3 %) – на услуги и 181914 руб. (14,7 %) – на лекарственные средства. Общие затраты на лечение 50 больных, получавших фрагмин, составили 1336440 руб., в том числе 1008267 руб. (75,4 %) – на услуги и 328173 руб. (24,6%) – на лекарственные средства. Затраты на антикоагулянты составили 6657 руб. в группе получавших НГ и 141201 руб. – в группе получавших фрагмин. Таким образом, при практически одинаковом объеме общих затрат, структура расходов в исследуемых группах была

различной: в группе получавших НГ на это ушла незначительная доля от общих затрат, а в группе получавших фраксин расходы на антикоагулянтную терапию составляли около половины всех затрат на лекарства 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 гепарин были статистически значимо меньшими, чем в группе получавших фраксин (медиана затрат 2849,4 против 6066,4 руб.; критерий Манна-Уитни $T=3558,0$; $p=0,0001$). При этом общие затраты на лечение больного в двух группах значимо не отличались (медиана – 24567,2 и 26318,6 руб. соответственно; $T=2236,0$; $p=0,135$), а затраты на медицинские услуги с вероятностью более 95 % были меньше в группе получавших фраксин (медиана – 21770,0 и 19765,0 руб.; $T=2810$; $p=0,012$). Для расчета соотношения «затраты–эффективность» были использованы показатели общих затрат на одного больного за весь период госпитализации для фраксина и нефракционированного гепарина. Критерием оценки эффективности проводимой терапии была выбрана разница показателей РФ через 2 и 9–13 сут после операции. Расчет коэффициента «затраты–эффективность» проводился путем деления показателя общих затрат на лечение одного пациента на медиану различий между показателями РФ через 2 и 9–13 сут после операции. Антитромботическая профилактика фраксином по сравнению с НГ у онкологических больных характеризовалась меньшим уровнем затрат на снижение РФ на 1 мг%: в среднем 3509,2 руб. по сравнению с 8189,1 руб. на сни-

жение РФ на 1 мг% при применении гепарина. Таким образом, лечение НМГ по сравнению с НГ является более приемлемым с точки зрения соотношения «затраты–эффект». Коэффициент приращения затрат составил в среднем 389,2 руб. на дополнительное снижение уровня РФ на 1 мг%.

Таким образом, по нашим данным, более эффективной оказалась терапия фраксином по сравнению с лечением НГ. Длительное сохранение гипертромбинемии у оперируемых онкобольных требует проведения пролонгированной послеоперационной антикоагулянтной профилактики, критерием ее достаточности может служить нормализация маркеров тромбинемии. Показано клинико-экономическое преимущество профилактического применения НМГ (фраксина) в послеоперационном периоде по сравнению с НГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bloom J.W., Vanderschoot J.P.M., Oostindiër M.J. et al. Incidence of venous thromboembolism in a large cohort of 66239 cancer patients results of a record linkage study // *J. Thromb. Haemost.* 2006. Vol. 4. P. 529–535.
2. Bura A., Cailleux 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. Geerts W.H., Heit J.A., Clagett G.P. et al. Prevention of venous thromboembolism // *Chest.* 2001. Vol. 119, Suppl. P. 132–175.
4. Lee A.Y., Levine M.N. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes // *Circulation.* 2003. Vol. 107. P. 117–121.
5. Levine M.N., Lee A.Y. Risk assessment and primary VTE prevention in the cancer patient // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2003. Vol. 33, Suppl. 1. P. 36–41.
6. Prandoni P., Falanga A., Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism // *Lancet Oncol.* 2005. Vol. 6. P. 401–410.
7. Rickles F.R., Levine M.N. Epidemiology of thrombosis in cancer // *Acta Haematol.* 2001. Vol. 106, № 1–2. P. 6–12.
8. White R.H., Chew H.K., Zhou H. et al. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528693 adults // *Arch. Intern. Med.* 2005. Vol. 165. P. 1782–1787.

Поступила 10.06.07