

С.А. ГОЛУБЕВ

**ПРОБЛЕМА ОПТИМАЛЬНОГО ВЫБОРА НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО
ГЕПАРИНА В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ:
КЛИНИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ**

УЗ «Витебская областная клиническая больница»,
Республика Беларусь

В связи с недостаточной стандартизацией, доступностью и рациональностью применения препаратов низкомолекулярных гепаринов (НМГ) как средств антикоагулянтной профилактики и терапии в общехирургической практике, впервые в отечественной литературе предложен и обоснован алгоритм врачебного мышления для оптимального выбора лекарственного средства данной группы для профилактики и лечения венозного тромбоза. В основу разработанных подходов положены принцип клинической эквивалентности различных НМГ для применения по данным показаниям и результаты фармакоэкономического анализа минимизации затрат. Сделан вывод о фармакоэкономической предпочтительности препаратов дальтепарина (Фрагмина®) для систематического использования в общехирургической практике в современных условиях системы здравоохранения и фармацевтического рынка Республики Беларусь.

Ключевые слова: низкомолекулярные гепарины, венозный тромбоз, рациональная фармакотерапия, выбор лекарственных средств, фармакоэкономика

In view of insufficient standardization, availability and rationality of low molecular weight heparins (LMWH) preparations usage as medicines for anticoagulant prevention and therapy in general surgery practice, the first in the domestic literature algorithm of physicians' thinking for determining the drug choice within this pharmaco-therapeutic group for prevention and treatment of venous thromboembolism is suggested and grounded. In the basis of the developed approaches, the principle of clinical equivalence of different LMWH for such indications along with the results of the pharmacoeconomic analysis of cost minimization is used. In conclusion, it is postulated that dalteparin preparations (Fragmin®) are pharmacoeconomically preferable in the current realities of the health care system and the pharmaceutical market of the Republic of Belarus.

Keywords: Low molecular weight heparins, venous thromboembolism, rational pharmacotherapy, choice of drugs, pharmacoeconomics.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) – перспективные антикоагулянты, успешно конкурирующие по критериям эффективности, безопасности и удобства применения с «обычным» нефракционированным гепарином [1, 2, 3]. НМГ включены в действующий перечень основных лекарственных средств Министерства здравоохранения Республики Беларусь 2007 года, что означает обязательность их постоянно-

го наличия и систематического использования в организациях здравоохранения районного уровня и выше. В хирургической практике НМГ находят применение прежде всего как эффективные средства профилактики и лечения венозного тромбоза (ВТЭ) – эпизодов тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии. Актуальными задачами клинической практики являются обеспечение реаль-

ной доступности и стандартизация использования НМГ для профилактики и лечения эпизодов ВТЭ. Однако проведенное нами пилотное фармакоэпидемиологическое исследование распространенности применения НМГ и связанных с ними затрат в Беларуси [4] продемонстрировало, что в настоящее время доступность НМГ в регионах недостаточна и существенно различается. Диапазон закупаемых препаратов НМГ с акцентом на низкодозовые лекарственные формы свидетельствует о том, что данные средства активно применяются для профилактики ВТЭ, а также о необходимости активизации и стандартизации применения НМГ в лечебных целях в соответствии с инструкциями по применению. В закупках ряда регионов в настоящее время доминируют препараты эноксапарина (Клексана®), определяющие финансовую нагрузку по закупу НМГ.

Выявленная нами картина недостаточно стандартизированного закупа и применения НМГ делает актуальными работы по выявлению причин этого явления и путей его коррекции. Относительно высокая стоимость данных лекарственных средств не единственный сдерживающий фактор их рационального выбора и адекватного использования. Европейские эксперты в области клинической фармакологии понимают рациональное использование лекарств как процесс систематического следования шести неотъемлемым правилам фармакотерапии: выбор правильного лекарства, назначение его нуждающемуся пациенту в правильной дозе, в правильном временном диапазоне, по приемлемой стоимости и при адекватном информировании [5]. Иными словами, рациональная фармакотерапия должна быть, прежде всего, доказательной, использовать действительно эффективные лекарственные средства. При этом источником информации выступает доказательная медицина, то есть данные контролиру-

емых рандомизированных клинических исследований и их систематизированных обзоров. Во вторую очередь, фармакотерапия должна быть экономной; источником информации для достижения данной цели служит фармакоэкономический анализ, то есть сопоставление эффективности и стоимости различных программ фармакотерапии. Наконец, рациональная фармакотерапия должна быть индивидуальной, что подразумевает индивидуальный выбор эффективного и безопасного режима применения лекарства, его контроль и своевременную коррекцию в динамике; источник информации при этом – собственно клиническая фармакология [6]. Все вышеизложенное в полной мере должно относиться и к клиническому использованию НМГ.

«Альтернативами» рациональному подходу принятия фармакотерапевтических решений являются такие явления «обычной практики», как слепое следование директивам или мнениям тех или иных участников лекарственного обращения, включая работников системы здравоохранения, выступающих в роли экспертов. Их устные или письменные рекомендации могут не быть основаны на актуальных данных и принципах доказательной медицины, фармакоэкономики или клинической фармакологии и поэтому могут являться ошибочными. Мощным фактором, влияющим на принятие решений в сфере лекарственного обращения, служит маркетинговая активность фирм-производителей лекарственных средств, целями которой, как известно, является увеличение продаж. В силу этого информационная поддержка фармацевтических фирм по применению лекарственных средств, как правило, носит односторонний характер (сконцентрирована на избранных положительных характеристиках производимого продукта) и не может предоставлять исчерпывающую информацию для рационального выбора лекарственного средства среди

различных возможных альтернатив. Существуют и другие субъективные факторы, влияющие на принятие решений врачом и организатором здравоохранения, включая стремление следовать традициям (личному опыту), иррациональная (эмоциональная) стимуляция и другие, к сожалению, практически не изучавшиеся в странах бывшего СССР проблемы психологии принятия решений в клинической практике.

Задачей данного сообщения является предоставление современной информации для лечащих врачей хирургического профиля по объективным критериям выбора оптимального лекарственного средства из группы НМГ для профилактики и лечения ВТЭ в соответствии с принципами доказательной медицины и фармакоэкономики. В статье не рассматриваются вопросы борьбы с артериальным тромбоемболизмом, актуальные для специализированных сердечно-сосудистых отделений, а также вопросы индивидуализации применения избранного НМГ с позиций клинической фармакологии. Последнее, как уже отмечалось, подразумевает учет свойств лекарственного средства и характеристик конкретного пациента с целью повышения эффективности и безопасности лечения и заслуживает отдельного освещения.

Группу лекарственных средств – антикоагулянтов так называемого прямого действия (что означает действие препаратов на факторы свертывания, циркулирующие в крови, а не влияние на их синтез в печени) представляют в Республике Беларусь нефракционированный гепарин отечественного производства, фракционированные гепарины (НМГ) зарубежного производства – дальтепарин (Фрагмин®), надропарин (Фраксипарин®), эноксапарин (Клексан®), а также недавно появившийся на мировом и белорусском фармацевтическом рынке синтетический аналог НМГ – фондапаринукс (Арикстра®). Доказанными

клинико-фармакологическими преимуществами НМГ по сравнению с гепарином являются большая и более предсказуемая биодоступность при подкожном введении, большая продолжительность антикоагулянтного эффекта (что позволяет применять их как с профилактической, так и с лечебной целью 1-2 раза в сутки), высокая корреляция фармакологической активности с массой тела пациента (возможность применения фиксированных доз для профилактики и стандартных, скорректированных лишь по весу доз при применении в лечебных целях). Приведенные характеристики НМГ объясняют, почему в подавляющем большинстве случаев клинического применения индивидуальный мониторинг показателей гемостаза с целью контроля эффективности и безопасности лечения не требуется. Исключение составляют беременные, лица с клинически выраженной почечной недостаточностью (все гепарины выводятся из организма преимущественно с мочой), а также пациенты, страдающие тяжелым (морбидным) ожирением. НМГ продемонстрировали более низкую, чем у гепарина, частоту развития таких проблемных побочных эффектов, как тромбоцитопения и остеопороз. НМГ предоставляют возможность амбулаторного лечения и профилактики, что включает в себе существенный резерв экономии средств, идущих на стационарное лечение, в том числе эпизодов ВТЭ, что пока практически не используется в белорусской модели оказания помощи таким больным [4].

Применительно к частному случаю применения НМГ для профилактики и лечения ВТЭ, следует подчеркнуть основные доказанные преимущества их применения по данным показаниям:

1) НМГ превосходят по эффективности и безопасности гепарин при лечении тромбоза глубоких вен и, вероятно, тромбоемболии легочной артерии;

2) при помощи НМГ может быть обеспечена длительная антикоагуляция (3-6-12 мес.), безусловно показанная после эпизода ВТЭ; единственным препятствием для ее широкого внедрения являются экономические аспекты;

3) НМГ предоставляют возможность амбулаторного ведения некоторых категорий больных с острым тромбозом глубоких вен, что уже оценено в ряде развитых стран с позиций экономии ресурсов не в ущерб эффективности лечения. Последнее тем более важно, что число случаев ВТЭ повсеместно и объективно увеличивается;

4) использование НМГ существенно облегчает труд медицинского персонала за счет удобства самой процедуры применения, отсутствия необходимости в большинстве случаев лабораторного мониторинга с целью индивидуального подбора эффективных доз.

Следует констатировать, что общемировой тенденцией является замещение «обычного» гепарина препаратами НМГ и фондапаринуксом в различных ситуациях профилактики и лечения ВТЭ и атеротромбоза. Тем самым придание препаратам НМГ статуса основных лекарственных средств в Беларуси соответствует современному развитию фармакотерапии. Применение НМГ в хирургии является высокой технологией лекарственной терапии, де-юре и де-факто внедренной в практику работы белорусских стационаров. Наша система здравоохранения в целом готова платить за удобство применения, высокую эффективность и безопасность данных инновационных лекарственных средств, что встречается далеко не всегда (достаточно вспомнить печальную судьбу и долгий путь внедрения статинов в клиническую практику). Другое дело, что адекватность выбора, доступность и стандартизация использования данной технологии далека от идеальной и требует коррекции.

Первым и ключевым вопросом клинического применения НМГ является оптимальный выбор конкретного лекарственного средства из данной группы. В современных реалиях Республики Беларусь это выбор из трех возможных альтернатив: Фрагмин®, Фраксипарин®, Клексан®. Проблемой является тот факт, что действующая в настоящее время в стране достаточно жесткая система централизованных конкурсных закупок лекарственных средств никак не регламентирует оценку и выбор препаратов внутри групп и подгрупп лекарственных средств. Связано это с тем, что, с позиций требований государственной регистрации и государственных закупок, это различные лекарственные средства, поскольку они различаются как по производителям (держателям регистрации), так и по технологии производства. С точки зрения базисной фармакологии и фармации, можно провести различия между препаратами НМГ по средней молекулярной массе, а также соотношению степени воздействия на активированные факторы свертывания Ха и Па (соотношению Анти-Ха / Анти-Па активности) *in vitro*. Не удивительно, что каждый фармацевтический производитель предоставляет собственные данные по фармакологии, токсикологии и клинической эффективности при регистрации препарата и дальнейшем его продвижении на рынке. Правила качественной клинической практики и лекарственного информирования запрещают перенос клинических данных, полученных на одном НМГ, на другой НМГ. Следует также отметить, что замена одного НМГ на другой в процессе лечения одного больного нерациональна и чревата проблемами эффективности и безопасности.

Может показаться, что приведенные выше соображения исключают возможность сопоставления и выбора оптимального НМГ в обычной клинической практике. Некоторые медицинские представите-

ли стремятся поддержать данную иллюзию, всячески подчеркнуть те или иные особенности продвигаемого ими продукта и удерживать врача от сопоставлений возможных альтернатив, подталкивая последнего к иррациональному способу принятия решений в пользу рекламируемого средства. Между тем, существуют фармакоэкономические технологии и алгоритмы рациональной оценки лекарственных технологий, позволяющие сопоставить различные фармацевтические продукты даже на уровне комиссий по рациональному использованию лекарственных средств (формулярно-терапевтических комиссий) учреждений здравоохранения. Задачи повседневной клинической практики требуют сравнивать лекарственные средства по объективным критериям и выбирать оптимальное средство фармакотерапии для данной клинической ситуации. Критериями сравнения любых лекарственных средств, включая НМГ, являются сравнительная эффективность, безопасность, качество и стоимость.

В отличие от базисной фармакологии, клиническая фармакология выявляет и придает значение только тем характеристикам лекарственных средств, для которых доказана клиническая значимость, то есть влияние на клинические результаты применения лекарственных средств. Оказалось, что такие фармакологические характеристики представленных на нашем рынке НМГ, как молекулярная масса и соотношение Анти-Ха/Анти-Па активности, не имеют клинического значения. Отчасти это объясняется тем, что при подкожном введении имеет место «фильтрационный» эффект, благодаря которому молекулы с максимальной молекулярной массой (и наибольшей активностью против Па фактора) всасываются в наименьшей степени, таким образом, исходные физико-химические различия препаратов нивелируются [2]. С этим связано снижение энтузиазма производителей НМГ

в сравнении различных препаратов группы по данным критериям, ранее весьма популярное.

Наиболее достоверные данные о сравнительной клинической эффективности различных лекарственных средств черпаются из результатов специально спланированных для ответа на этот вопрос контролируемых рандомизированных клинических исследований. К сожалению, подобного рода крупные исследования применения различных НМГ для профилактики и лечения эпизодов ВТЭ в хирургической практике не проводились, имеются лишь данные по сравнению с плацебо или «обычным» гепарином. Мета-анализы, то есть не прямые сопоставления данных по эффективности и безопасности различных НМГ, полученные в разных исследованиях, в целом свидетельствуют об их сравнимой клинической эффективности и безопасности. Выявленные в некоторых работах минимальные различия остаются предметом дискуссий, результатом которых, как правило, становится пожелание проведения дальнейших сравнительных исследований без внесения ясности в ориентиры принятия клинических решений по выбору препарата НМГ в настоящее время [7]. Данная ситуация нашла отражение практически во всех международных и национальных рекомендациях по применению НМГ для профилактики и лечения ВТЭ, где данные средства рассматриваются недифференцированно, как группа [1, 2, 3, 8]. Более того, зарегистрированные в Республике Беларусь основные показания к применению идентичны у всех трех препаратов НМГ, представленных на отечественном фармацевтическом рынке. Все это убедительно свидетельствует о том, что данные препараты НМГ, производимые ведущими мировыми фармацевтическими компаниями с гарантиями качества, могут рассматриваться как клинически эквивалентные (с позиций эф-

фективности, безопасности и качества) для применения в хирургической практике. В этих условиях осмысленный выбор лекарственного средства определяется сравнительной оценкой стоимости лечения, что позволяет провести один из видов фармакоэкономического анализа – анализ минимизации затрат.

Данный наиболее простой вид фармакоэкономического анализа возможно корректно применить в ситуациях, когда эффективность применения сравниваемых технологий лечения существенно не различается и поэтому принимается равной, что по-

зволяет опустить ее при сравнении альтернатив. Таким образом, альтернативные лекарственные средства сравниваются только по стоимости применения, причем в качестве оптимального рассматривается лекарственное средство с минимальными затратами. Применительно к НМГ, характеризующимися стандартными и сходными режимами применения (подкожно 1-2 раза в сутки), сравнительный расчет затрат на лечение (профилактику) может быть сведен к сопоставлению стоимости собственно лекарственного средства, поскольку остальные компоненты затрат (труд медперсона-

Таблица 1

Сравнительная стоимость курсового лечения (в белорусских рублях) препаратами низкомолекулярных гепаринов (НМГ) для профилактики послеоперационных эпизодов венозного тромбоза (ВТЭ) (в расчете на 1 больного массой 80 кг)*

Риск ВТЭ при оперативном вмешательстве	Дальтепарин (Фрагмин®)	Надропарин (Фраксипарин®)	Эноксапарин (Клексан®)
Умеренный	2500МЕ за 2 часа до операции, затем по 2500МЕ ежедневно в течение 7 дней – всего 8 шприцев по 2500МЕ 8 х 4 833= 38 664 руб.	0,3мл за 2 часа до операции, затем по 0,3мл ежедневно в течение 7 дней – всего 8 шприцев по 0,3мл 8 х 8 086= 64 688 руб.	0,2мл* за 2 часа до операции, затем по 0,2мл ежедневно в течение 7 дней – всего 8 шприцев по 0,2мл 8 х 8 821 = 70 570 руб.
Высокий	5000МЕ за 12 часов до операции, затем по 5000МЕ ежедневно в течение 7 дней – всего 8 шприцев по 5000МЕ 8 х 8 490= 67 920 руб.	0,4мл за 12 часов до операции, затем по 0,4мл ежедневно в течение 3 дней, затем по 0,6мл в течение 4 дней – всего 4 шприца по 0,4мл и 4 шприца по 0,6мл: 4 х 12 083= 48 332 руб. 4 х 17 970= 71 880 руб. Всего 120 212 руб.	0,4мл за 12 часов до операции, затем по 0,4мл ежедневно в течение 7 дней – всего 8 шприцев по 0,4мл 8 х 13 572 = 108 576 руб.

Примечания:

* - использованы инструкции по применению соответствующих лекарственных средств и данные по отпускным ценам для лечебно-профилактических учреждений РУП «Фармация» по состоянию на 05.06.2007г

** - согласно рекомендациям производителя, может потребоваться доза 0,4 мл

ла, контроль безопасности и др.) являются идентичными и могут быть также опущены при расчетах [6].

Модельный расчет затрат при проведении профилактики послеоперационного ВТЭ с использованием НМГ у больного весом 80 кг показал существенные фармакоэкономические преимущества Фрагмина® по сравнению с Клексаном® и Фраксипарином® (согласно инструкциям по применению препаратов) (Таблица 1). Так, при умеренном риске ВТЭ стоимость 7-дневного курса применения Клексана и Фраксипарина на 83% и 67% выше, чем такого же курса Фрагмина; а при высоком риске – на 60 и 77% выше соответственно. Иными словами, примерно за те же деньги и с тем же эффектом можно пролечить Клексаном 6 больных с высоким риском ВТЭ в послеоперационном периоде или 10 таких же больных – Фрагмином®. Это существенная разница, которая должна учитываться при принятии решений о выборе НМГ для планового закупа и использования в организациях здравоохранения. Следует отметить, что обсуждаемый способ принятия решений по оптимизации закупа и применения НМГ в наибольшей степени отвечает как государственным интересам, так и потребностям больных людей.

Таким образом, в современных условиях системы здравоохранения Республики Беларусь систематическое применение Фрагмина® (дальтепарина) для нужд общехирургической практики характеризуется оптимальной эффективностью затрат. Учет обсуждаемых фармакоэкономических характеристик НМГ позволяет снизить затратность и повысить доступность современной антикоагулянтной фармакотерапии, а адекватный выбор профилактических и лечебных доз НМГ – повысить ее эффективность. Существующие проблемы оптимального выбора лекарственного средства отнюдь не ограничиваются только НМГ; их

системное решение возможно лишь через создание клинико-фармакологической службы в стране, разговоры о чем ведутся уже не один год. В частности, проведение фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа реальной медицинской практики и лекарственного обращения позволит выявить ключевые проблемы применения лекарств и определить пути коррекции. Важным также является создание в системе здравоохранения независимой службы лекарственной информации для оперативного и объективного предоставления профессионалам здравоохранения полных и современных клинико-фармакологических и фармакоэкономических данных по лекарственным средствам. Как показывает выборочный аудит оказания лекарственной помощи в хирургических отделениях лечебно-профилактических учреждений здравоохранения, ключевыми проблемами использования НМГ являются применение без обоснованных показаний и неприменение данных антикоагулянтов в клинических ситуациях, требующих их назначения; несоответствие избранных доз НМГ диагнозу (Профилактика или лечение ВТЭ проводится?) и инструкциям по применению; фармакоэкономическая необоснованность выбора конкретного НМГ. В целом, данной публикацией автор – клинический фармаколог – хотел бы стимулировать врачей хирургических специальностей, находящихся на переднем фронте борьбы с ВТЭ (и поэтому, как правило, определяющих программу лечения, а следовательно, и судьбу больного), к активному, но более рациональному применению НМГ на основе доступной информации и объективных принципов принятия решений, изложенных выше.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hirsh, J. Heparin and low-molecular-weight heparin: the seventh ACCP conference on

- antithrombotic and thrombolytic therapy / J. Hirsh, R. Raschke // Chest. – 2004. – Vol. 126. – P. 188-203.
2. Guidelines on the use and monitoring of heparin / T. Baglin [et al.] // Brit. J. Haematol. – 2006. – Vol. 133. – P.19-34.
3. Management of venous thromboembolism: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians / V. Snow [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2007. – Vol. 146. – P. 204-210.
4. Голубев, С. А. Фармакоэкономические и фармакоэпидемиологические аспекты применения низкомолекулярных гепаринов в Республике Беларусь / С. А. Голубев // Актуальные вопросы флебологии: материалы респ. науч.-практ. конф., Витебск, 30 марта 2007 г. / Витебский гос. мед. ун-т; редкол.: А.П.Солодков [и др.]. – Витебск, 2007. – С. 145-147.
5. Sjoqvist, F. The past, present and future of clinical pharmacology / F. Sjoqvist // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1999. – Vol. 55. – P. 553 – 557.
6. Голубев, С. А. Основы практической фармакоэкономики / С. А. Голубев; под ред. Д. Мэлоун. – Минск: Минсктиппроект, 2004. – 244 с.
7. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery / P. Mismetti [et al.] // British J. of Surgery. – 2001. – Vol. 88. – P. 913 – 930.
8. Профилактика послеоперационных венозных тромбозов и тромбоэмболий с помощью низкомолекулярных гепаринов: инструкция по применению / Мин.-во здравоох. Респ. Беларусь – № 87-0603. – Минск, 2003. – 8 с.

Поступила 10.09.2007г.