УДК 616.12-008.313.2-08
DOI http://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.4.4553

Фармакоекономічні аспекти використання варфарину та нових оральних антикоагулянтів для профілактики тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із фібриляцією передсердь

Н.В. Бездітко

Національний фармацевтичний університет, Харків

Мета роботи – оцінити вартість профілактики тромбоемболічних ускладнень (церебральна або системна емболія) у пацієнтів із фібриляцією передсердь при застосуванні варфарину порівняно з новими оральними антикоагулянтами в умовах сучасної української системи охорони здоров'я.

Матеріали і методи. Використано фармакоекономічні методи мінімізації витрат та загальної вартості лікування захворювання. Споживання лікарських засобів (ЛЗ) визначали за методологією ATC/DDD на підставі даних системи дослідження ринку ЛЗ Pharmexplorer, економічну доступність ЛЗ оцінювали відповідно до значення показника Ca.s.

Результати та обговорення. Проведено аналіз порівняльної ефективності та безпечності нових пероральних антикоагулянтів (НОАК) і варфарину за даними останніх систематичних оглядів і метааналізів. За результатами аналізу фармацевтичного ринку встановлено, що на цей час в активному роздрібному продажі в Україні є 15 препаратів НОАК (2 препарати апіксабану, 6 препаратів дабігатрану та 7 препаратів ривароксабану) і 11 препаратів варфарину від 4 виробників. Визначено, які саме ЛЗ, що містять тотожну речовину, є найдешевшими в перерахуванні щодо вартості однієї встановленої добової дози (defined daily dose, DDD). Виявлено, що за показником Ca.s. 80 % препаратів варфарину належать до середньодоступних, а всі НОАК – до малодоступних. Рівень загального споживання антикоагулянтних ЛЗ в Україні в 2019 р. становив 1,7 DDDs, що з урахуванням поширеності фібриляції передсердь в українській популяції (0,4–1 %) дозволяє припустити існування значної кількості хворих з фібриляцією передсердь, які не отримують належної антикоагулянтної терапії. Встановлено, що рівень споживання ЛЗ групи антикоагулянтів не залежить від вартості препарату.

Висновки. Загальні витрати на один рік профілактичної антикоагулянтної терапії варфарином для одного пацієнта з фібриляцією передсердь з урахуванням витрат на контроль ефективності та безпечності лікування за результатами розрахунків становлять 3339,5 грн. Рік фармакотерапії ривароксабаном коштує 19 357,5 грн, дабігатраном – 18 809,6 грн, апіксабаном – 17 744,6 грн, що дозволяє вважати варфарин економічно доцільнішим препаратом для лікування пацієнтів із фібриляцією передсердь порівняно з НОАК в чинних умовах функціонування системи охорони здоров'я України (з перспективи платника-пацієнта).

Ключові слова: фармакоекономіка, фібриляція передсердь, варфарин, нові пероральні антикоагулянти.

Фібриляція передсердь (ФП) належить до найчастіших порушень серцевого ритму [13]. У загальній популяції поширеність ФП становить 1–2 %, в Україні ФП реєструють у 1,2 % міського населення та у 0,6 % – у сільській популяції [13, 14]. ФП – один із важливих чинників ризику розвитку інсульту та інших тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ). Ефективно запобігати ТЕУ можна за допомогою антитромботичної терапії, водночас при її застосуванні підвищується ризик

Бездітко Наталія Володимирівна, д. мед. н., проф.,
проф. кафедри фармакоекономіки
Національного фармацевтичного університету
E-mail: Bezdetkofarm@gmail.com

© Н.В. Бездітко, 2020

Стаття надійшла до редакції 29 травня 2020 р.

виникнення кровотеч. Дотримання балансу між ризиком тромбозу і кровотеч значною мірою залежить від правильного вибору орального антикоагулянта.

Тривалий час основним лікарським засобом (ЛЗ) для профілактики ТЕУ в осіб із ФП був варфарин. За роки застосування в клінічній практиці для варфарину накопичено достатньо доказів його ефективності [21, 31, 39]. За результатами метааналізу, проведеного R.G. Hart та співавторами, варфарин зменшує ймовірність мозкового інсульту в пацієнтів із неклапанною ФП у середньому на 60 % порівняно з групою плацебо, на 40 % – порівняно з ацетилсаліциловою кислотою, а також на 26 % знижує загальну смертність [26]. У той же час, використання варфарину пов'язане з певними проблемами як для лікаря, так і для пацієнта. Насамперед це необхідність постійного моніторингу міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) для контролю ефективності та безпечності терапії варфарином. Свою сприятливу дію варфарин здійснює в терапевтичному діапазоні МНВ від 2 до 3. Недостатній антикоагулянтний ефект (МНВ < 2,0) підвищує ризик ішемічного інсульту, а надлишковий (МНВ > 3,0) може стати причиною кровотеч, зокрема внутрішньочерепних. Крім досягнення цільового значення МНВ, для успіху терапії необхідно його перебування в межах цільових значень не менше 65–70 % часу лікування. Безумовно, необхідність постійного моніторингу МНВ при амбулаторному використанні варфарину з профілактичною метою надає пацієнтові певні незручності, але, з іншого боку, показник МНВ є простим, надійним і доступним способом контролю ефективності й безпечності терапії, а варфарин – єдиним оральним антикоагулянтом, у якого можливий такий контроль.

Як альтернатива варфарину були розроблені нові оральні антикоагулянти (НОАК) – ривароксабан, дабігатран, апіксабан. Явною перевагою цих ЛЗ є широке «терапевтичне вікно». При терапії НОАК регулярний лабораторний контроль МНВ не потрібен, що істотно підвищує зручність їх застосування в амбулаторних умовах. Водночас перелік показань до застосування у НОАК дещо менший, ніж у варфарину. Так, при ФП протипоказаннями до призначення НОАК є наявність мітрального стенозу помірного або тяжкого ступеня, механічного серцевого клапана, виражена хронічна ниркова недостатність, вагітність. НОАК не дозволені до застосування в жінок у період годування груддю, в дітей та підлітків [2, 3, 7, 10, 18, 29, 32, 34].

Таким чином, варфарин тепер залишається в арсеналі ЛЗ для профілактики ТЕУ в пацієнтів із ФП. Він входить до переліку життєво необхідних лікарських препаратів ВООЗ [40], до сучасної настанови Європейського товариства кардіологів з лікування пацієнтів з ФП [32], оновленої настанови Американської асоціації серця, Американської колегії кардіологів і Товариства серцевого ритму з ведення пацієнтів з ФП [29], настанови Європейського товариства кардіологів щодо діагностики та лікування гострої легеневої емболії, розробленої у співпраці з Європейським респіраторним товариством [34].

Важливим у проблемі антикоагулянтної терапії є економічний аспект. При амбулаторному лікуванні пацієнт переважно купує ЛЗ (варфарин або НОАК) за власні кошти (за результатами аналізу ринку продажів у 2019 р.). Прийом антикоагулянтів з метою профілактики ТЕУ, як правило, проводиться тривало, роками, тому питання про витрати на лікування набуває особливої актуальності. В сучасних умовах функціонування системи охорони здоров'я України фармакоекономічний аналіз використання варфарину та НОАК не проводився, що і визначило актуальність виконання дослідження.

Мета роботи – оцінити вартість профілактики тромбоемболічних ускладнень (церебральна або системна емболія) у пацієнтів із фібриляцією передсердь при застосуванні варфарину порівняно з новими оральними антикоагулянтами в умовах сучасної української системи охорони здоров'я.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Оцінку вартості альтернативних варіантів профілактичної антитромботичної терапії при ФП проведено з позиції пацієнта, оскільки витрати на амбулаторному етапі лікування переважно сплачує саме пацієнт.

При виконанні дослідження використано фармакоекономічні методи аналізу загальної вартості лікування хвороби і мінімізації витрат, фармакоепідеміологічний метод визначення споживання ЛЗ за методологією ATC/DDD, проведено оцінку доступності ЛЗ за показником Ca.s.

Метод загальної вартості лікування захворювання (cost of illness, COI) передбачає врахування всіх витрат, пов'язаних із процесом діагностики та лікування певного захворювання при застосовуванні конкретної медичної технології. Він використовується для визначення необхідного обсягу грошових ресурсів на застосування певної медичної технології, при цьому ефективність та безпечність цієї технології не враховуються [15]. У проведеному дослідженні розраховували витрати на одного пацієнта: прямі витрати, пов'язані з підбором дози і контролем ефективності та безпечності

лікування хворих із ФП варфарином або НОАК протягом 1 року. Вартість ЛЗ визначали згідно з Реєстром оптово-відпускних цін на лікарські засоби МОЗ станом на 01.04.2020 р. [5]. Вартість лікувально-діагностичних процедур, які внесені до гарантованих державою пакетів медичних послуг, встановлювалася відповідно до затверджених тарифів [9]. Витрати на контроль МНВ були розраховані з урахуванням середньої кількості вимірювань протягом року, пов'язаних з підбором дози і контролем ефективності та безпечності варфарину. Згідно з рекомендаціями щодо антикоагулянтної терапії пацієнтів з ФП, МНВ у перший тиждень лікування слід визначати щоденно, далі в перший місяць лікування – 1 раз на тиждень, а потім 1 раз на місяць, що становитиме всього 22 аналізи МНВ протягом року. Саме цей показник використовували в подальших розрахунках. Додатково до витрат на проведення контролю МНВ враховували витрати на консультацію лікаря, у разі, якщо рівень МНВ виходить за межі належних терапевтичних значень. У середньому за рік це становить близько 30 % випадків використання препаратів варфарину [30]. Терапія ТЕУ із застосуванням НОАК також потребує консультації лікаря, не менше ніж один раз на рік, насамперед на початку терапії. Цей факт також було враховано.

Метод мінімізації витрат (cost minimization analysis, CMA) – один із варіантів фармакоекономічного аналізу, що використовується для порівняння медичних технологій (окремих ЛЗ або схем терапії) за умови їх різної вартості та водночас доведеної однакової ефективності. Найчастіше цей вид аналізу використовується для порівняння препаратів-генериків, що містять тотожну лікарську речовину [15, 36]. У дослідженні за допомогою цього методу порівнювали вартість одиниці дозування – однієї встановленої добової дози (defined daily dose, DDD) – для ЛЗ, що містять тотожну діючу речовину, але виготовляються різними виробниками та/або мають різні форми випуску.

Вартість упаковки, так само щоденної дози ЛЗ повною мірою не дає уяви щодо реальних економічних можливостей використання певного препарату широкими верствами населення. Для характеристики економічної доступності ЛЗ запропоновано використовувати коефіцієнт адекватності платоспроможності (Ca.s.), що показує який відсоток середньої місячної зарплати витрачається на лікування цим ЛЗ протягом місяця. За показником Ca.s. ЛЗ поділяються на високодоступні (Ca.s. < 5 %), середньодоступні (5 % < Ca.s. < 15 %) та малодоступні (Ca.s. > 15 %) [6]. Оскільки антикоагулянтні засоби повинні прийматися щодня, показник Ca.s. враховували як відношення вартості DDD препарату до розміру одноденної середньої зарплати в Україні у 2019 р. При визначенні розміру середньої місячної заробітної плати використовували дані офіційного сайту Державної служби статистики України.

Асортимент, обсяги споживання та роздрібну ціну антикоагулянтних препаратів в Україні протягом 2019 р. оцінювали за даними системи дослідження ринку лікарських засобів Pharmexplorer компанії «Моріон» [12]. Обсяги споживання окремих ЛЗ досліджували відповідно до рекомендованої ВООЗ методології ATC/DDD, яка застосовує класифікаційну систему ATC (Anatomic Therapeutic Chemical Classification System), та одиницю вимірювання DDD, що для певного ЛЗ встановлюється експертами ВООЗ. За умови використання цього методу на основі визначеної ВООЗ дози DDD розраховується показник DDDs, що є стандартизованим показником та характеризує рівень споживання певного ЛЗ, або певної групи ЛЗ на 1000 жителів. Цей показник дозволяє порівнювати обсяг та структуру споживання ЛЗ у різних регіонах та країнах. Зіставлення рівня поширеності захворювань, в терапії яких застосовуються конкретні ліки, та обсягів споживання цих ліків дозволяє певною мірою оцінювати відповідність реальної практики сучасним клінічним рекомендаціям [8, 41].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За даними системи дослідження ринку Pharmexplorer, у 2019 р. в активному роздрібному продажу в аптечній мережі з урахуванням різниці в дозуванні та кількості одиниць дозування в упаковці було наявно 15 препаратів НОАК, а саме – 2 препарати апіксабану, 6 препаратів дабігатрану та 7 препаратів ривароксабану. Всі НОАК на цей час представлені на фармацевтичному ринку лише оригінальними ЛЗ, тому різниця у вартості пов'язана виключно з кількістю одиниць дозування в упаковці. Найдешевший препарат апіксабану – таблетки по 5 мг № 60; ривароксабану – таблетки по 20 мг № 100; дабігатрану – капсули по 150 мг № 60. Залежно від ЛЗ (дози та кількості одиниць дозування в упаковці) різниця у вартості DDD для окремих НОАК становила 2,5–3,5 разу. Подальші розрахунки проводили для найдешевших ЛЗ кожного з НОАК.

Варфарин представлений на ринку 11 ЛЗ виробництва 4 різних фармацевтичних компаній. Найдешевший із варфаринів продемонстрував низьке споживання – за рік цього ЛЗ було споживано лише 12 упаковок, тому в подальшому для розрахунків було взято «Варфарин-Оріон» («Оріон», Фінляндія), таблетки по 5 мг № 100. За

вартістю одного DDD є наступним, водночас має достатній обсяг споживання в Україні, давно присутній на українському фармацевтичному ринку.

За показником Ca.s. жоден із наявних на ринку ЛЗ варфарину не є високодоступним. Майже всі (9 із 11) ЛЗ належать до середньодоступної категорії. Для двох ЛЗ варфарину коефіцієнт Ca.s. дорівнює 23 %, і ці ліки, відповідно, належать до категорії малодоступних для населення з економічної точки зору. Так само до категорії малодоступних належать усі наявні в Україні НОАК. Але за величиною коефіцієнта Ca.s. НОАК суттєво відрізняються від препаратів варфарину. Для нових антикоагулянтів коефіцієнт Ca.s. міститься в діапазоні 128–600 % (!), тобто вартість щоденної дози ЛЗ цієї групи більш ніж у 100 разів перевищує рівень середнього щоденного заробітку громадянина України. За таких обставин можна припустити, що в умовах низької платоспроможності населення НОАК будуть використовуватися хворими суттєво менше, ніж варфарин.

Аналіз споживання спростував це припущення *(табл. 1)*. Стандартизовані показники споживання (DDDs) для препаратів варфарину та НОАК були майже однаковими та становили відповідно 0,9 та 0,8 (DDD/1000 жителів/день). Рівень загального споживання антикоагулянтних ЛЗ в Україні у 2019 р. становив відповідно 1,7 DDDs. Це означає, що у 2019 р. антикоагулянтну терапію щодня отримували 0,17 % населення. Слід наголосити, що, крім ФП, варфарин та НОАК мають інші показання до застосування, отже, кількість хворих з ФП, які регулярно отримують антикоагулянтні ЛЗ, менша ніж 0,17 % населення. За неофіційними даними, поширеність ФП у загальній популяції становить 0,4–1 % [4, 13, 14]. Тобто існує значна кількість хворих із ФП, які не отримують належної антикоагулянтної терапії, спрямованої на профілактику ТЕУ. З урахуванням того факту, що споживання ЛЗ, ціна щоденної дози яких відрізняється в 10–15 разів, майже однакове (варфарин та НОАК), можна припустити, що лікування отримують лише пацієнти з достатніми економічними можливостями (заробітна платня вища за середню). Але це припущення потребує спеціального дослідження.

Таблиця 1

Економічна доступність та рівень споживання лікарських засобів, що належать до групи антикоагулянтів, в Україні у 2019 році

Препарат	Середній коефіцієнт адекватності платоспроможності (Ca.s.), %	Показник споживання (DDD/1000 жителів/день)
Варфарин	14	0,9
Ривароксабан	345	0,6
Дабігатран	254	0,2
Апіксабан	383	0,01

У разі використання НОАК на амбулаторному етапі профілактичної антикоагулянтної терапії кошти витрачаються лише на ЛЗ. Антикоагулянтна терапія з використанням варфарину потребує регулярного контролю МНВ та консультації лікаря щодо корекції терапії у випадках, коли рівень МНВ виходить за межі 2-3. У *таблиці 2* наведено загальні витрати на 1 пацієнта при різних варіантах антикоагулянтної терапії.

Як свідчать наведені дані, кошти на проведення профілактичної антикоагулянтної терапії в пацієнтів з ФП за умови використання варфарину суттєво менші, ніж при використанні НОАК, навіть з урахуванням витрат на необхідний контроль МНВ. Різниця між витратами на терапію варфарином та НОАК протягом року майже дорівнює коштам, що на цей час держава планує виділяти на лікування мозкового інсульту (19 332 грн) [9]. При виборі антикоагулянтного ЛЗ у кожному конкретному випадку лікар і пацієнт повинні мати чітке

Таблиця 2

Витрати на антикоагулянтну терапію при використанні різних лікарських препаратів

Препарат	Вартість ЛЗ на 1 рік лікування, грн*	Витрати на контроль ефективності та безпечності терапії, грн		Загальні витрати на 1 рік лікування, грн	Частка вартості ЛЗ у структурі витрат, %
		МНВ**	Консультації лікаря ***		
Варфарин	816,10	2200	323,4	3339,5	24
Ривароксабан	19 308,50	–	49,0	19 357,50	99,7
Дабігатран	18 760,64	–	49,0	18 809,6	99,7
Апіксабан	17 695,57	–	49,0	17 744,6	99,7

* Ціни на ЛЗ згідно з Реєстром станом на 1.04.2020 р. ** Згідно з тарифами лабораторної служби. *** Згідно з Постановою КМУ № 65.

уявлення не тільки про переваги й недоліки, а і про вартість альтернативних варіантів лікування, при індивідуалізованій терапії враховувати клінічні особливості та економічні можливості пацієнта.

НОАК, безумовно, – сучасніші антикоагулянтні препарати порівняно з варфарином. Їх суттєвою перевагою є можливість застосування в амбулаторних умовах без контролю МНВ, що зручно для пацієнта та підвищує комплаєнтність до лікування. Водночас варфарин досі залишається на світовому фармацевтичному ринку. Для цього є певні підстави. Насамперед, більший перелік показань до застосування. У контексті ефективності, згідно з результатами прямих порівняльних рандомізованих контрольованих клінічних випробувань, НОАК ривароксабан та дабігатран не мають переваг перед варфарином [20, 35]. Більшість досліджень з цими препаратами проводилися за типом non-inferiority, тобто за основу бралося твердження, що НОАК за ефективністю та безпечністю не поступаються варфарину, що було доведено для ситуацій, перерахованих на сьогодні в офіційних інструкціях до цих НОАК. Певні переваги щодо профілактики інсульту та зменшення частоти кровотеч при прямому порівнянні визначені на цей час лише для апіксабану [25].

Узагальнення результатів досліджень у метааналізі A. Gómez-Outes та співавторів (2013) підтвердило, що НОАК не є ефективнішими, ніж варфарин, для запобігання негеморагічним інсультам і екстракраніальним тромбоемболіям у загальній популяції пацієнтів з неклапанною ФП [24]. У проведеному нещодавно метааналізі C. Coleman та співавторів (2019 р.) також зроблено висновок про тотожну ефективність та безпечність застосування НОАК і варфарину.

Абсолютна більшість досліджень свідчить про зниження ризику внутрішньочерепних геморагій при використанні НОАК порівняно з варфарином [23]. Водночас щодо шлунково-кишкових кровотеч (ШКК) однозначної думки не існує. За даними N. Abraham, у осіб віком < 65 років, які отримували дабігатран, статистично значуще підвищувався ризик розвитку ШКК на 33 % порівняно з варфарином. Застосування ривароксабану асоціювалося з таким само ризиком виникнення ШКК, як і застосування варфарину [16]. За даними проведеного в цей же час дослідження H. Chang, НОАК не мали статистично значущих відмінностей за частотою розвитку ШКК порівняно з варфарином у загальній популяції пацієнтів, але статистично значуще підвищували ризик їх розвитку в пацієнтів старшого віку [17].

Узагальнення даних щодо порівняльної ефективності та безпечності НОАК і варфарину в пацієнтів із ФП у метааналізах і систематичних оглядах не дозволяє зробити остаточного висновку в цьому питанні. За результатами метааналізу Y. Хіаохі, у пацієнтів з неклапанною ФП апіксабан асоціюється з нижчим ризиком інсульту і великих кровотеч, дабігатран – з аналогічним ризиком інсульту, але з меншим ризиком сильної кровотечі, а ривароксабан – з аналогічними ризиками як інсульту, так і великих кровотеч порівняно з варфарином [22]. У 2019 р. C. Coleman та співавтори опублікували результати великого метааналізу, в якому об'єднали дані 562 досліджень, проведених у період 2012–2016 рр. Узагальнення результатів цих досліджень у метааналізі дозволило авторам зробити висновок, що НОАК є щонайменше такими ж ефективними й безпечними, як і антагоністи вітаміну К, і можуть розглядатися як зручна альтернатива для профілактики інсульту в пацієнтів з неклапанною ФП у звичайній клінічній практиці [19]. Висновок про відсутність відмінностей в ефективності й безпечності застосування НОАК і варфарину за результатами систематичного огляду й метааналізу зроблено de Souza Lima Bitar та співавторами [21].

Велике епідеміологічне дослідження із залученням 30 820 пацієнтів завершено в Норвегії. За його результатами в пацієнтів, які не отримували раніше лікування, через рік пероральної антикоагулянтної терапії при неклапанній ФП усі НОАК були ефективні, як і варфарин, у профілактиці ішемічного інсульту, тромбоемболії легеневої артерії або системної емболії. Безпечність НОАК порівняно з варфарином щодо розвитку кровотеч була однаковою або кращою, включаючи меншу кількість внутрішньочерепних кровотеч для всіх НОАК і меншу кількість ШКК у разі застосування апіксабану [33].

Економічна сторона впровадження в широку клінічну практику нових ефективних, але дорожчих ЛЗ у цей час набуває все більшої актуальності. Для обґрунтування економічної доцільності фінансування терапії новими ЛЗ з бюджету проводяться фармакоекономічні дослідження з урахуванням витрат, як на лікування, так і на корекцію побічних ефектів терапії, з моделюванням витрат і отриманих результатів у перспективі 10–15 років.

Фармакоекономічні дослідження, проведені для ривароксабану, дабігатрану та апіксабану за кордоном з використанням методів математичного моделювання, показали їх економічну доцільність тільки в довгостроковій (10–15 років) перспективі для певних когорт пацієнтів з ФП [11, 27, 38]. За здатністю впливати на якість життя апіксабан, ривароксабан і дабігатран були визнані економічно вигідною альтернативою варфарину у

Великій Британії, тоді як у Нідерландах економічно доцільними за результатами моделювання виявилися лише апіксабан і дабігатран [38]. У США за результатами моделювання методом Маркова апіксабан є економічно доцільним у пацієнтів з нирковою недостатністю за умови порогу готовності платити не вище 115 000 доларів США/QALY, або для більшості пацієнтів з ФП за умови порогу готовності платити в межах 50 000 доларів США/QALY, а дабігатран – для пацієнтів віком понад 65 років з високим ризиком ішемічного інсульту [27, 37]. В іншому дослідженні в умовах досягнення необхідного рівня МНВ та утримання його протягом 70 % терміну лікування в пацієнтів з високим ризиком кровотеч варфарин був визнаний ефективнішим та економічно доцільнішим для системи охорони здоров'я США [28]. В Росії є певні економічні переваги переведення на терапію ривароксабаном пацієнтів з ФП, у яких не вдається досягнути МНВ 2–3 при використанні варфарину [1]. Фармакоекономічні дослідження доцільності НОАК порівняно з варфарином продовжуються.

Висока вартість ЛЗ може стати однією з причин відмови пацієнта від розпочатого лікування (без інформування лікаря). Перерва в лікуванні НОАК пов'язана з низкою проблем, які можуть нівелювати переваги цих ЛЗ. Так, короткий період напіввиведення може призвести до різкого підвищення ризику розвитку ТЕУ при порушенні приписів прийому препарату; відсутність необхідності лабораторного контролю обертається неможливістю термінового визначення гіпо- або гіперкоагуляції (підвищується ризик розвитку тромботичних і геморагічних ускладнень), неможливістю швидкої оцінки ступеня гіпокоагуляції перед проведенням термінового оперативного втручання. До недавнього часу для НОАК не існувало специфічних антидотів. На цей час в Україні зареєстровано антидот для дабігатрану етексилату – ідаруцизумаб («Праксбайнд»).

Таким чином, в умовах обмеження фінансових ресурсів у більшості населення економічні аспекти профілактичної антикоагулянтної терапії, безперечно, потрібно розглядати поряд з ефективністю та безпечністю лікування.

ВИСНОВКИ

1. Індивідуалізована профілактична антикоагулянтна фармакотерапія пацієнтів із фібриляцією передсердь повинна враховувати як клінічні, так і економічні аспекти використання нових оральних антикоагулянтів та варфарину.

2. Загальні витрати на один рік профілактичної антикоагулянтної терапії варфарином для одного пацієнта з фібриляцією передсердь з урахуванням витрат на контроль ефективності та безпечності лікування за результатами розрахунків становлять 3339,5 грн. Рік фармакотерапії ривароксабаном коштує 19 357,5 грн, дабігатраном – 18 809,6 грн, апіксабаном – 17 744,6 грн, що дозволяє вважати варфарин економічно доцільнішим препаратом для лікування пацієнтів із фібриляцією передсердь порівняно з новими оральними антикоагулянтами в чинних умовах функціонування системи охорони здоров'я України (з перспективи платника-пацієнта).

3. Рівень загального споживання антикоагулянтних лікарських засобів в Україні у 2019 р. становив 1,7 DDDs на день, тобто щодня один із лікарських засобів отримували 0,17 % населення. З урахуванням поширеності фібриляції передсердь в українській популяції (0,4–1 %) можна припустити, що в Україні існує велика кількість хворих з фібриляцією передсердь, які не отримують антикоагулянтної терапії.

Дослідження проведено за підтримки компанії «Оріон».

Література

1. Архипов В.В., Сычев Д.А. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения ривароксабана и варфарина у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий // Вестник аритмологии.– 2019.– Т. 26, № 3.– С. 37–47. doi: 10.35336/VA-2019-3-37-47.
2. Варфарин. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу.– URL: http://mozdocs.kiev.ua.
3. Еліквіс. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу. URL: http://mozdocs.kiev.ua.
4. Жарінов О.Й., Іванів Ю.А., Куць В.О. Функціональна діагностика: звертаємося до підручника. Фібриляція і тріпотіння передсердь // Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія.– 2019.– № 1.– С. 22–23. URL: https://health-ua.com/article/42531-funktconalna-dagnostika-zvertamosya-do-pdruchnika-fbrilyatcya-trpotnnya-per.
5. Задекларовані оптово-відпускні ціни станом на 06.04.2020 р. URL: https://moz.gov.ua/reestr-optovo-vid-pusknih-cin-na-likarski-zasobi.
6. Косяченко К.Л., Немченко А.С., Коваленко О.В. та ін. Науково-методичні підходи до проведення моніторингу цін на лікарські засоби, що закуповують за державними цільовими програмами // Соціальна фармація.– 2011.– № 3.– С.13–19.
7. Ксарелто. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу. URL: http://mozdocs.kiev.ua.
8. Морозов А.М., Яковлєва Л.В., Степаненко А.В. та ін.

Вивчення споживання лікарських засобів за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією та встановленими добовими дозами (ATC/DDD-методологія): Метод. рекоменд.– Х.: Стиль-Издат, 2013.– 34 с.
9. Постанова КМУ від 05 лютого 2020 р. № 65 «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2020 році». URL: https://xn--h1adc2i.xn--j1amh/dokumenty %20organyv %20vlady/km/100220-7.html.
10. Прадакса. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу. URL: http://mozdocs.kiev.ua.
11. Рудакова А.В., Татарский Б.А. Фармакоэкономические аспекты применения апиксабана и других новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий // Кардиология.– 2014.– Т. 54, № 7.– С. 43–52.
12. Система дослідження ринку лікарських засобів «PharmXplorer» компанії «Моріон». URL: http://www.pharmstandart.com.ua.
13. Сичов О.С., Бородай А.О., Бородай Е.С. Фактори, що впливають на ризик розвитку ішемічного інсульту в пацієнтів з фібриляцією – тріпотінням передсердь неклапанного походження // Укр. кардіол. журн.– 2018.– № 1.– С. 45–53.
14. Сычев О.С. Фибрилляция предсердий. Современные подходы к лечению и профилактике осложнений у пациентов с сопутствующей патологией сердца // Укр. мед. часопис.– 2011.– № 6.– С. 54–58. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2011_6_16.
15. Яковлєва Л.В., Бездітко Н.В., Герасимова О.О. та ін. Фармакоекономіка: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл.– Вінниця: Нова книга, 2009.– 208 с.
16. Abraham N.S., Singh S., Alexander G.C. et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study // BMJ.– 350: h1857. URL: https://www.bmj.com/content/350/bmj.h1857.
17. Chang H.–Y., Zhou M., Tang W. et al. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study // BMJ.– 2015.– Vol. 350. doi: 10.1136/bmj.h1857.
18. Cîmpan P.L., Chira R.I., Mocan M. et al. Oral Anticoagulant Therapy-When Art Meets Science // J. Clin. Med.– 2019.– Vol. 8 (10).– P. 1747. doi: 10.3390/jcm8101747.
19. Coleman C.I., Briere J-B., Fauchier L. et al. Meta-analysis of real-world evidence comparing non-vitamin K antagonist oral anticoagulants with vitamin K antagonists for the treatment of patients with non-valvular atrial fibrillation // J. Market Access & Health Policy.– 2019.– Vol. 7 (Is.1).– P. 1574541. doi: 10.1080/20016689.2019.1574541.
20. Connolly S., Ezekowitz M., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial – brillation // New Engl. J. Med.– 2009.– Vol. 361 (12).– P. 1139–1151. doi: full/10.1056/NEJMoa0905561.
21. De Souza Lima Bitar Y., Neto M.G., Filho J.A.L. et al. Comparison of the new oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: systematic review and meta-analysis // Drugs.– 2019.– P. 117–126. doi: 10.1007/s40268-019-0274-z
22. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation /Y.Xiaoxi, N.S. Abraham, L.R. Sangaralingham et al. //J. Am. Heart Assoc.– 2016.– Vol. 5.– N 6. doi: 10.1161/JAHA.116.003725.
23. Eikelboom J., Merli G. Bleeding with direct oral anticoagulants vs warfarin: clinical experience. //Am J Emerg Med.– 2016 – Vol 129, № 11A(11S).– P. 3–8. URL: https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(16)30652-0/fulltext.
24. Gómez-Outes A., Terleira-Fernández A.I., Calvo-Rojas G. et al. Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups // Thrombosis.– 2013.– Article ID640723, 18 p. doi: 10.1155/2013/640723.
25. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial – brillation // New Engl. J. Med.– 2011.– Vol. 365 (11).– P. 981–992. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70092-3.
26. 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.– Vol. 146.– P. 857–867. doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007
27. Hernandez I., Smith K.J., Zhang Y. Cost-effectiveness of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation at high risk of bleeding and normal kidney function // Thromb. Res.– 2017.– Vol. 150.– P. 123–130. doi: 10.1016/j.thromres.2016.10.006.
28. Hospodar A.R., Smith K.J., Zhang Y. et al. Comparing the Cost Effectiveness of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants with Well-Managed Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Patients at High Risk of Bleeding // Am. J. Cardiovasc. Drugs.– 2018.– Vol. 18 (4).– P. 317–325. doi: 10.1007/s40256-018-0279-y.
29. January C.T., Wann L.S., Calkins H. et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation // Heart Rhythm.– 2019.– P. 1547–5271. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.01.024.
30. Jones M., McEwan P., Morgan L-l.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.– Vol. 91 (Is. 4).– P. 472–477. URL: https://heart.bmj.com/content/91/4/472.
31. Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K. et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease // Cochrane Database Syst Rev.– 2017.– Is. 11.– Art. No.: CD011373. doi: 10.1002/14651858.CD011373.pub2.
32. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // Eur. Heart J.– 2016.– Vol. 37 (38).– P. 2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
33. Kjerpeseth L., Selmer R., Ariansen I. et al. Comparative effectiveness of warfarin, dabigatran, rivaroxaban and apixaban in non-valvular atrial fibrillation: A nationwide pharmacoepidemiological study // PLoS ONE.– 2019.– Vol. 14 (8).– P. e0221500. doi: 10.1371/journal.pone.0221500.
34. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C. et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and manage-

ment of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J.– 2020.– Vol. 41 (4).– P. 543–603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
35. Patel M.R., Maha K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial – brillation // New Engl. J. Med.– 2011.– Vol. 365 (10).– P. 883–891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638
36. Rascati K.L. Essentials of Pharmacoeconomics.– Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014.– 313 p.
37. Shah A., Shewale A., Hayes C.J. et al. Cost-effectiveness of oral anticoagulants for ischemic stroke prophylaxis among nonvalvular atrial fibrillation patients // Stroke.– 2016.– Vol. 47, N 6.– P. 1555–1561. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012325.
38. Verhoef T.I., Redekop W.K., Hasrat F. et. al. Cost effectiveness of new oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation in two different European healthcare settings // Amer. J. Cardiovasc. Drugs.– 2014.– Vol. 14 (6).– P. 451–462. doi: 10.1007/s40256-014-0092-1.
39. Wang Y.P., Kehar R., Iansavitchene A. et al. Bleeding Risk in Non-Valvular Atrial Fibrillation Patients Receiving Direct Oral Anticoagulants and Warfarin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies // Blood.– 2019.– Vol. 134 (Suppl. 1).– P. 3672. doi: 10.1182/blood-2019-123870.
40. WHO Model List of Essential Medicines https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/
41. World Health Organization. The anatomical therapeutic chemical classification system with defined daily doses (ATC/DDD) Norway: WHO; 2006. URL: http://www.who.int/classifications/actddd/en/

Фармакоэкономические аспекты использования варфарина и новых оральных антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий

Н.В. Бездетко

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Цель работы – оценить стоимость профилактики тромбоэмболических осложнений (церебральная или системная эмболия) у пациентов с фибрилляцией предсердий при использовании варфарина по сравнению с новыми оральными антикоагулянтами в условиях современной украинской системы здравоохранения.

Материалы и методы. Использованы фармакоэкономические методы минимизации затрат и общей стоимости лечения заболевания. Потребление лекарственных средств (ЛС) определяли по методологии ATC/DDD на основании данных системы исследования рынка ЛС Pharmexplorer, об экономической доступности ЛС судили по значению показателя Ca.s.

Результаты и обсуждение. Проведен анализ сравнительной эффективности и безопасности новых оральных антикоагулянтов (НОАК) и варфарина по данным последних систематических обзоров и метаанализов. По результатам анализа фармацевтического рынка установлено, что в настоящее время в активной розничной продаже в Украине представлено 15 препаратов НОАК (2 препарата апиксабана, 6 препаратов дабигатрана, 7 препаратов ривароксабана) и 11 препаратов варфарина от 4 производителей. Определено, какие именно ЛС, содержащие тождественное лекарственное вещество, являются самыми дешевыми в пересчете на стоимость одной установленной суточной дозы (defined daily dose, DDD). Установлено, что по показателю Ca.s. 80 % препаратов варфарина относятся к среднедоступным, а все НОАК – к малодоступным. Уровень общего потребления антикоагулянтных ЛС в Украине в 2019 г. составил 1,7 DDDs, что с учетом распространенности фибрилляции предсердий в украинской популляции (0,4–1 %) позволяет предположить существование значительного количества больных с фибрилляцией предсердий, не получающих надлежащей антикоагулянтной терапии. Установлено, что уровень потребления ЛС группы антикоагулянтов не зависит от стоимости препарата.

Выводы. Общие затраты на один год профилактической антикоагулянтной терапии варфарином для одного пациента с фибрилляцией предсердий с учетом затрат на контроль эффективности и безопасности лечения по результатам расчетов составляют 3339,5 грн. Год фармакотерапии ривароксабаном стоит 19 357,5 грн, дабигатраном – 18 809,6 грн, апиксабаном – 17 744,6 грн, что позволяет считать варфарин экономически более целесообразным препаратом для лечения пациентов с фибрилляцией предсердий по сравнению с НОАК в действующих условиях функционирования системы здравоохранения Украины (с перспективы плательщика-пациента).

Ключевые слова: фармакоэкономика, фибрилляция предсердий, варфарин, новые пероральные антикоагулянты.

Pharmacoeconomic aspects of warfarin and new oral anticoagulants use as prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation

N.V. Bezditko

National University of Pharmacy, Kharkiv

The aim – assessment of pharmacoeconomic feasibility of use for the prevention of thromboembolic complications (cerebral or systemic embolism) in patients with atrial fibrillation indirect anticoagulant warfarin compared with oral anticoagulants direct action in the modern Ukrainian health care system.

Materials and methods. Used pharmacoeconomic methods to minimize costs, the mysterious cost of the disease. The supply of medications was determined according to the methodology of PBX/DDD, the economic affordability of medications was determined according to the value of the indicator Ca.s.

Results and discussion. Drug consumption was determined according to the ATC/DDD methodology based on the data of the drug market research system Pharmexplorer, the economic availability of drugs was determined according to the value of Ca.s. An analysis of the comparative efficacy and safety of NOAC and warfarin according to the latest systematic reviews and meta-analyzes. According to the results of the analysis of the pharmaceutical market, it is established that currently in active retail sale in Ukraine there are 15 drugs NOAC (2 drugs apixaban, 6 drugs dabigatran and 7 drugs rivaroxaban) and 11 medications warfarin from 4 manufacturers. It is determined which drugs containing the same substance are the cheapest in terms of the cost of one DDD. It is established that the indicator of Ca.s. 80 % of warfarin drugs are moderately available, and all NOAC s are not available. The level of total consumption of anticoagulant drugs in Ukraine in 2019 was 1.7 DDDs, which, taking into account the prevalence of AF, suggests the existence of a significant number of patients with AF who do not receive appropriate anticoagulant therapy. It is established that the level of drug consumption does not depend on the cost of the drug.

Conclusions. Under the current conditions of the health care system of Ukraine, warfarin is a more cost-effective drug for the treatment of atrial fibrillation in comparison with NOAC, which should be taken into account when implementing individualized pharmacotherapy of patients. According to the analysis of consumption volumes, it can be assumed that in Ukraine there is a large number of patients with AF who do not receive anticoagulant therapy.

Key words: pharmacoeconomics, atrial fibrillation, warfarin, new oral anticoagulants.