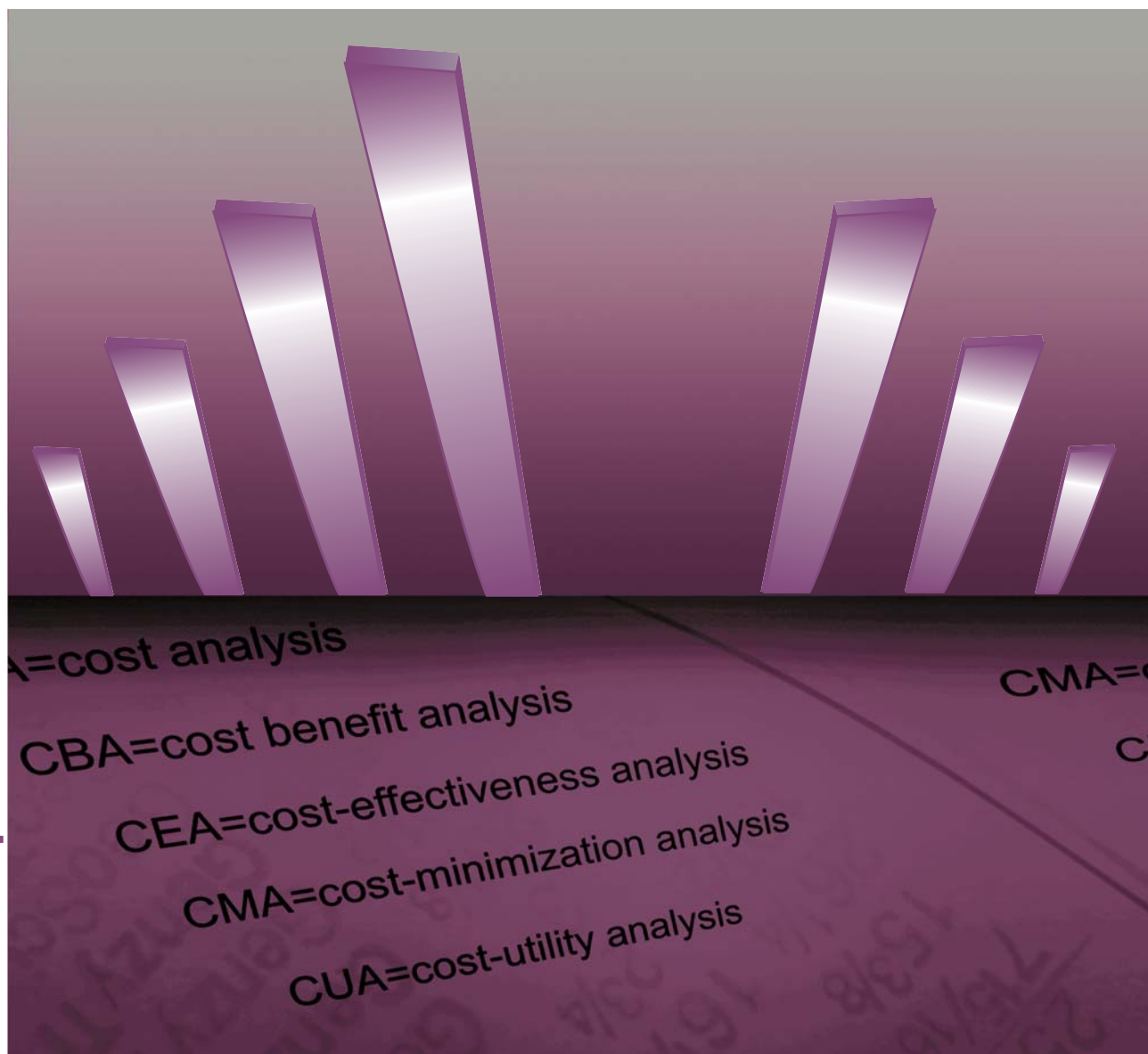


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология

www.pharmacoeconomics.ru



- Использование не прямых сравнений при проведении фармакоэкономической экспертизы
- Фармакоэкономический анализ включения в схемы лечения ингибиторной формы гемофилии А лекарственного средства антиингибиторный коагулянтный комплекс (АИКК)
- Фармакоэпидемиология лекарственных средств, применяемых для лечения инфаркта мозга, в стационарах различного типа

№4

Том 2

2013

Фармакоэкономический анализ применения низкомолекулярных гепаринов для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений в условиях многопрофильного стационара

Колбин А.С., Виллюм И.А., Проскурин М.А., Балыкина Ю.Е.

ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Резюме: впервые в российских условиях был проведен фармакоэкономический анализ применения далтепарина натрия в сравнении с другими низкомолекулярными гепаринами у пациентов с высоким риском развития венозных тромбоэмболических осложнений в условиях многопрофильного стационара. На основе систематического анализа литературы были построены две фармакоэкономические модели. Основная модель – оценка эффективности стратегий профилактики у хирургической и терапевтической группы пациентов. Дополнительная модель включала пациентов с тяжелой почечной недостаточностью с высоким риском развития венозных тромбоэмболических осложнений при госпитализации в многопрофильный стационар. Определяли стоимость болезни, вероятность развития тех или иных событий в различных стратегиях профилактики, в т.ч. и нежелательных реакций. Также проводили анализ чувствительности. В результате показано, что применение далтепарина натрия в сравнении с другими низкомолекулярными гепаринами у пациентов с высоким риском развития венозных тромбоэмболических осложнений в условиях многопрофильного стационара является экономически целесообразной медицинской технологией.

Ключевые слова: фармакоэкономика, венозные тромбоэмболические осложнения, низкомолекулярные гепарины.

Актуальность

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), к которым относят тромбоз глубоких вен (ТГВ), подкожных вен (тромбофлебит) и тромбоэмболию легочных артерий (ТЭЛА), на протяжении многих десятилетий остаются одними из важнейших клинических проблем, затрагивающих профессиональную сферу врачей всех без исключения специальностей [8,29]. Значение ВТЭО обусловлено их чрезвычайно высоким потенциальным риском для здоровья и жизни пациента [15,37]. В настоящее время оптимальным признается подход, при котором, согласно «Российским клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений», профилактику

ВТЭО проводят абсолютно всем пациентам [8]. Характер профилактических мер определяется степенью риска. Отнесение пациента к группе с низким, умеренным или средним риском проводят с учетом клинического диагноза, планируемого или уже проводимого лечения, соматического статуса больного и имеющихся у него факторов риска ВТЭО. Выделяют фармакологические и нефармакологические методы профилактики венозных тромбоэмболических осложнений [16]. К фармакологическим методам относят применение лекарственных средств (ЛС) следующих групп: антиагрегантов (прежде всего антисалициловой кислоты) и антикоагулянтов (нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины (НМГ)). По данным исследования ENDORSE (Epidemiologic International Day for the Evaluation of Patients at Risk for Venous Thromboembolism in the Acute Hospital Care Setting) – международного многоцентрового перекрестного исследования, включающего пациентов терапевтических и хирургических отделений 352 многопрофильных стационаров из 32 стран мира, наиболее часто назначаемыми ЛС для профилактики ВТЭО являются НМГ [22]. Указанные средства применяют у 35-60% пациентов как хирургического, так и терапевтического профилей. В этой связи в нашем исследовании рассматривали профилактику ВТЭО именно с помощью НМГ.

Цель исследования – оценить клинико-экономическую эффективность применения далтепарина натрия (Фрагмин®) в сравнении с другими низкомолекулярными гепаринами у пациентов с высоким риском развития венозных тромбоэмболических осложнений в условиях многопрофильного стационара.

Методы

При методологии клинико-экономического анализа были использованы отраслевые стандарты «Клинико-экономического исследования», используемые в Российской Федерации (РФ) [6]. Применяли следующую методологическую схему: обозначение цели исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение затрат (издержки); определение критериев эффек-

тивности, выбор исходов; проведение анализа основного и альтернативного сценариев; проведение анализа чувствительности; формирование выводов и рекомендаций [1,2,17,49]. При проведении собственно фармакоэкономического анализа был применен анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis – CEA) с расчетом показателя коэффициента эффективности затрат (cost-effectiveness ratio – CER). Формула $CER = ПЗ/ЭФ$ (прямые затраты, деленные на эффективность). При превышении ЭФ и ПЗ одного из исследуемых режимов по сравнению с другим был проведен инкрементальный анализ (incremental cost-effectiveness ratios – ICERs). $ICER = (ПЗ\ 1\text{-го метода} - ПЗ\ 2\text{-го метода}) / (ЭФ\ 1\text{-го метода} - ЭФ\ 2\text{-го метода})$. Данный анализ проводят для определения дополнительных затрат (стоимости) для предотвращения одного случая смерти и/или одного года сохраненной жизни (или других показателей).

Характеристика затрат и показателей эффективности

Стоимость лечения. Был составлен перечень ПЗ: стоимость курса проведения профилактики ВТЭО средствами группы низкомолекулярных гепаринов; стоимость госпитализации с учетом койко-дней; стоимость лечения ВТЭО в случае неэффективной профилактики; стоимость терапии, направленной на коррекцию нежелательных побочных реакций (НПР), вызванных применением низкомолекулярных гепаринов; затраты на повторную госпитализацию в случае возникновения ВТЭО в течение 30 дней после первичной госпитализации. Затраты на лечение были оценены на основании данных «Медлюкс – наличие ЛС в аптеках Москвы» [10], Государственного реестра предельных отпускных цен [9] и других источников.

Эффективность профилактики и лечения. Проведен систематический анализ литературных данных по применению далтепарина натрия, эноксапарина натрия и надропарина кальция в качестве средств профилактики у пациентов различных нозологических групп с высоким риском развития ВТЭО при госпитализации в многопрофильный стационар. В качестве критерия эффективности была взята действенность (efficacy), оцениваемая по результатам рандомизированных клинических исследований (РКИ) и мета-анализов.

Структура моделей. Использовали «модель анализа решений» для клинко-экономической оценки далтепарина натрия в сравнении с эноксапарином натрия или надропарином кальция. При построении «модели анализа решений» опирались на рекомендации международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR, 2002) [50]. «Модель анализа решений» основана на клинических исследованиях по применению различных схем профилактики ВТЭО у пациентов из групп риска.

Основная модель. Поскольку эффективность и безопасность профилактики ВТЭО может существенно различаться у пациентов с различными диагнозами, а также у пациентов терапевтического и хирургического профиля, на первом этапе фармакоэкономического анализа, с использованием литературных данных, была построена модель многопрофильного стационара. В основу положено исследование ENDORSE [22]. С учетом данных ENDORSE было определено соотношение между различными нозологиями пациентов терапевтического и хирургического профилей. Сумма процентного распределения больных терапевтического профиля по ENDORSE превышает 100%, так как у одного пациента регистрировалось несколько нозологий, в этой связи в анализ были включены иные РКИ (SENTRY [43], MEDENOX [18], PREVENT [38]), где указывали основной диагноз при поступлении. Фармакоэкономическая модель анализа решений была построена таким образом, что в каждой из ветвей модели были проанализированы затраты и эффективность в группе из 100 пациентов. Затем для каждой из групп рассчитана стоимость лечения одного пациента. Для каждой группы пациентов (хирургической и терапевтической) оценивали

три медицинские технологии профилактики ВТЭО, в зависимости от выбранного ЛС: профилактика ВТЭО с использованием далтепарина натрия; профилактика ВТЭО с использованием эноксапарина натрия; профилактика ВТЭО с использованием надропарина кальция. Режим дозирования был выбран для пациентов с высоким риском в соответствии с инструкциями по применению данных ЛС (<http://grls.rosminzdrav.ru/>) [9] и Российскими клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО [8]. Эффективность профилактики каждой из стратегий оценивали в группах терапевтических и хирургических больных с учетом нозологии. Профилактику считали эффективной, если у пациента не возникало ВТЭО в период применения одного из ЛС в течение госпитализации, и неэффективной – в обратном случае. При развитии ВТЭО учитывали развитие ТЭЛА и ТГВ, стоимость их лечения и увеличения продолжительности госпитализации. Данные по частоте развития тромбоз подкожных вен существенно варьируют в различных исследованиях [23,30,35], а в некоторых включены в общее число ВТЭО, в связи с этим частоту данного осложнения и стоимость не учитывали, так как в настоящих условиях это привело бы к смещению значений ПЗ в группах. Длительность моделирования 30 дней. При этом оценивали частоту повторных поступлений в результате развития ВТЭО (отсроченная неэффективная профилактика): ТЭЛА и ТГВ; стоимость новой госпитализации. Дополнительно оценивали частоту развития НПР – значимого кровотечения – для каждой стратегии профилактики. Под значимым кровотечением понимали клинически явную кровопотерю со снижением гемоглобина примерно на 20 г/л или кровопотерю, требующую трансфузии, по крайней мере, двух доз эритроцитарной массы [31]. Лечение крупных кровотечений может предполагать гемотрансфузию, хирургические вмешательства в виде удаления гематомы (ретроперитонеальной, интракраниальной и др.) или остановки гастроинтестинального кровотечения. В виду того, что нам не удалось обнаружить клинических исследований с данными о видах хирургических вмешательств при развитии указанной НПР профилактики НМГ, в расчет стоимости были включены ПЗ на гемотрансфузию двух доз эритроцитарной массы и эндоскопическую остановку гастродуоденального кровотечения, как наиболее распространенного осложнения лекарственной терапии. Также учитывали увеличение длительности госпитализации вследствие развития кровотечения в среднем на 3 дня [36]. Небольшие кровотечения (носовое кровотечение, гематурия, экхимозы, гематемезис) не включали в анализ, как не требующие значительного медицинского вмешательства. Включенные фармакологические препараты отличались по фармакокинетическим параметрам, а именно в степени биоаккумуляции и объемах выделения через почки. Указанные аспекты влияют на применение ЛС у пациентов с нарушением функции почек, в особенности при тяжелой почечной недостаточности (ПН) [39], что, в свою очередь, влечет за собой необходимость оценки фармакоэкономических показателей использования данных ЛС у пациентов с подобной патологией.

Дополнительная модель. В этой связи на базе основной модели, описанной выше, была построена дополнительная фармакоэкономическая модель применения НМГ при ПН. При оценке стоимости лечения к прямым затратам были добавлены затраты на проведение лабораторного мониторинга анти-Ха факторной активности. Вследствие недостаточности литературных данных эффективность профилактики и лечения анализировали без учета вероятностей повторных госпитализаций в течение 30 дней после выписки и окончания профилактики (отсроченных ВТЭО) и без учета процента пациентов с сохраненным эффектом положительной профилактики, неэффективная профилактика включала в себя суммарную вероятность развития ВТЭО: и ТГВ, и ТЭЛА. Около 10% пациентов, госпитализированных в стационар с риском развития ВТЭО, имеют тяжелую ПН (клиренс креатинина менее

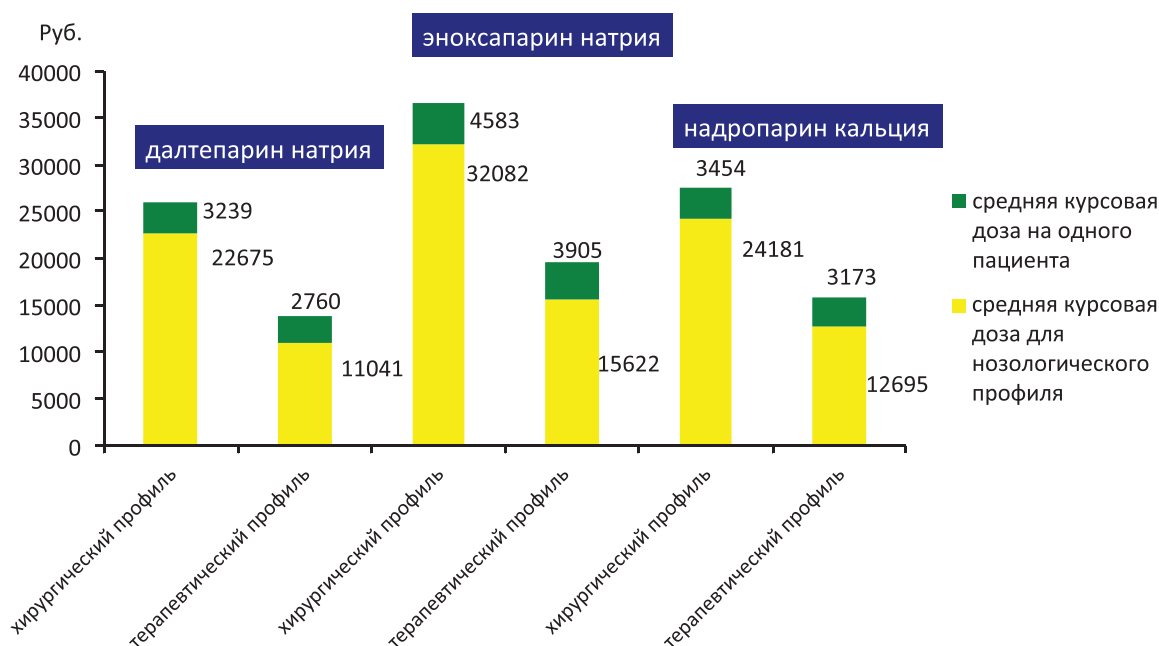


Рисунок 1. Стоимость курса проведения профилактики ВТЭО с использованием различных медицинских технологий.

30 мл/мин) [45]. Для НМГ, в соответствии с инструкциями по применению данных ЛС (<http://grls.rosminzdrav.ru/>) [9], тяжелая почечная недостаточность не является абсолютным противопоказанием к применению в профилактических дозах. Учитывая данные основной модели, общее число пациентов с ПН – 1305. Фармакоэкономическая модель анализа решений построена таким образом, что в каждой из ветвей модели были проанализированы затраты и эффективность в группе из 100 пациентов. Затем для каждой из групп рассчитана стоимость лечения одного пациента. Для пациентов с тяжелой ПН оценивали три стратегии профилактики ВТЭО, в зависимости от выбранного ЛС: профилактика ВТЭО с использованием далтепарина натрия; профилактика ВТЭО с использованием эноксапарина натрия; профилактика ВТЭО с использованием надропарина кальция. Далтепарин натрия при ПН используют в стандартных дозах и без применения дополнительного лабораторного мониторинга при любой степени нарушения функции почек. Применение двух других НМГ при легкой и умеренной ПН коррекции режима дозирования не требует. В случае тяжелой ПН необходимо: при использовании эноксапарина натрия – снижение стандартной профилактической дозы у пациентов с высоким риском в 2 раза, надропарина кальция – снижение профилактической дозы у всех пациентов на 25% от стандартной профилактической дозы и дополнительного лабораторного мониторинга анти-Ха факторной активности по следующему алгоритму: первое исследование – примерно 4 ч после второго введения препарата, последующие определения анти-Ха факторной активности – каждые 2 или 3 дня (рассматривается индивидуально в каждом отдельном случае, в зависимости от результатов предыдущего анализа, при необходимости модифицируя дозировку НМГ).

Источники данных для математического моделирования. Основная фармакоэкономическая модель. Оценочная модель определяла стоимость болезни, вероятность развития тех или иных событий в различных стратегиях профилактики ВТЭО – частоту эффективной профилактики, а также частоту развития ВТЭО (неэффективная профилактика) и НПР (значительное кровотечение).

Расчет стоимости курса проведения профилактики ВТЭО. В расчете стоимости курса профилактики для каждой стратегии использовали следующие показатели: курсовая доза с учетом длительно-

сти госпитализации в зависимости от профиля операции и нозологической группы. В оценке использовали среднюю длительность госпитализации для разных групп пациентов в соответствии с Генеральным тарифным (ГТФ) соглашением на 2012 г., действующим в соответствии с Правилами обязательного медицинского страхования (http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338) [3]. В силу того, что в ГТФ указаны сроки госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), классифицированные по категориям сложности реанимационных мероприятий без указания средних показателей, значение средней длительности госпитализации для пациентов ОРИТ были взяты из крупного эпидемиологического исследования по г. Санкт-Петербургу [5]. Стоимость курса проведения профилактики ВТЭО с использованием различных медицинских технологий представлена на рисунке 1.

Расчет стоимости лечения ВТЭО в случае неэффективной профилактики: стоимость лечения ТЭЛА или ТГВ. Расчет стоимости произведен на основании существующего стандарта оказания специализированной медицинской помощи при соответствующем осложнении (<http://minjust.consultant.ru/>) [11,12], Проекта постановления Правительства РФ от 25 июля 2012 г. «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов», http://rosminzdrav.ru/docs/doc_projects/858) [7] и Генерального тарифного соглашения на 2013 г., действующие в соответствии с Правилами обязательного медицинского страхования (http://spboms.ru/kiop/main?page_id=338) [4]. По нормативам финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи Проекта постановления Правительства РФ от 25 июля 2012 г. «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов»), один койко-день в больничных учреждениях и других медицинских организациях или их соответствующих структурных подразделениях финансируется из расчета 1917,2 руб. При расчете стоимости на ЛС применяли цены, указанные в Государственном реестре предельных отпускных цен [9] для средств, входящих в список ЖНВЛП (жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты), с учетом предельной торговой надбавки 12% и НДС 10%, для остальных – по данным портала «Медлюкс – наличие лекарств в аптеках Москвы» [10].

Расчет стоимости лечения ТЭЛА. В основе расчета – существующий стандарт оказания специализированной медицинской помощи при ТЭЛА (от 13.02.2013 г., № 873н). В стоимость лечения данного осложнения включали: затраты на госпитализацию в соответствии с койко-днями; затраты на ЛС в соответствии с указанным стандартом; затраты на лечение пациента в условиях ОРИТ. По стандарту, средние сроки лечения больных с ТЭЛА в условиях стационара – 24 дня. Затраты на стационарное лечение одного больного с ТЭЛА: $1917,2 \times 24 = 46012,8$ руб. Затраты на ЛС в соответствии с указанным стандартом по терапии ТЭЛА составили 293221,95 руб. В соответствии со стандартом средняя длительность пребывания больного в ОРИТ – 4 дня с усредненным показателем частоты предоставления – 0,6. По ГТФ, стоимость реанимации 3-й категории сложности (от 4 до 5 сут. включительно) – 71 019,83 руб. Стоимость лечения в ОРИТ – 42611,9 руб. В итоге стоимость лечения ТЭЛА на одного пациента: $46012,8 + 42611,9 + 293221,95 = 381810,65$ руб.

Расчет стоимости лечения ТГВ. В основе расчета – существующий стандарт оказания специализированной медицинской помощи при остром тромбозе в системе верхней и нижней полых вен (от 09.11.2012, № 835н, <http://minjust.consultant.ru/>) и Проект постановления Правительства РФ от 25 июля 2012 г. «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов» (http://www.rosminzdrav.ru/docs/doc_projects/858). В стоимость лечения данного осложнения включали: затраты на госпитализацию в соответствии с койко-днями; затраты на ЛС в соответствии с указанным стандартом; затраты на лечение пациента в условиях ОРИТ. По стандарту средние сроки лечения больных с ТГВ в условиях стационара – 16 дней. Затраты на стационарное лечение одного больного с ТГВ: $1917,2 \times 16 = 30675,2$ руб. Затраты на ЛС, в соответствии с указанным стандартом по терапии ТГВ, составили 60225 руб. В соответствии со стандартом средняя длительность пребывания больного в ОРИТ – один день с усредненным показателем частоты предоставления 0,1. По ГТФ стоимость реанимации 1-й категории сложности (до 2 сут.) – 19 287,40 руб. Стоимость лечения в ОРИТ – 1928,74 руб. В итоге стоимость лечения ТГВ на одного пациента составила: $30675,2 + 1928,74 + 60225,05 = 92828,99$ руб.

Расчет стоимости лечения НПР – значительного кровотечения. В основе расчетов – данные из нормативов финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи (Проект постановления Правительства РФ от 25 июля 2012 г. «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов») и Генерального тарифного соглашения на 2012 г., действующие в соответствии с Правилами обязательного медицинского страхования (http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338). В стоимость лечения гастроудоденального кровотечения включали: затраты на эндоскопическую остановку гастроудоденального кровотечения: стоимость – 3632,90 руб.; затраты на гемотрансфузию двух доз эритроцитарной массы (стоимость процедуры при кровопотере и гиповолемической терапии – 1491,16 руб.; стоимость двух доз эритроцитарной массы – 7883,46 руб.) [12]. Итоговая стоимость – 9374,62 руб. Затраты на дополнительные дни госпитализации вследствие развития НПР: стоимость дополнительных дней госпитализации: $3 \times 1917,2 = 5751,6$ руб. В итоге стоимость лечения значительного кровотечения на одного пациента составила: $3632,9 + 5751,6 + 9374,62 = 18759,12$ руб.

Расчет стоимости на повторную госпитализацию в случае возникновения ВТЭО в течение 30 дней после первичной госпитализации. Данные о частоте различных ВТЭО, развившихся в течение 30 дней после первичной госпитализации, значительно варьируют в клинических исследованиях, в иных – указана общая частота отсроченных ВТЭО без детализации. В итоге стоимость повторной госпитализации составила 237319,82 руб.

Дополнительная фармакоэкономическая модель. Оценочная модель определяла стоимость болезни, вероятность развития тех или иных событий в различных стратегиях профилактики ВТЭО у больных с тяжелой ПН – частоту эффективной профилактики, а также частоту развития ВТЭО (неэффективная профилактика) и НПР (значительное кровотечение). Показатели эффективности профилактики ВТЭО у пациентов с тяжелой ПН с помощью различных лекарственных стратегий [24-27,34,40,41,42,44,45,47,48,51].

Расчет стоимости курса проведения профилактики ВТЭО у больных с тяжелой ПН. В расчете стоимости курса профилактики для каждой стратегии использовали следующие показатели: курсовая доза с учетом длительности госпитализации, стоимость лабораторного мониторинга анти-Ха активности, в случае необходимости. Длительность госпитализации была рассчитана как средняя длительность среди пациентов различных нозологических групп и профилей операции, описанных в основной фармакоэкономической модели, и составила 16 дней. Формирование цены также описано в основной модели. В соответствии с длительностью госпитализации, необходимое количество определенных анти-Ха активности (периодичность повторных исследований допускалась как каждые два дня) при использовании надропарина кальция – 8 анализов. Определение анти-Ха активности не входит в стандарты терапии, поэтому было сделано допущение о необходимости проведения коагулограммы таким пациентам с целью контроля гуморального звена гемостаза при терапии прямыми антикоагулянтами. Таким образом, за стоимость мониторинга анти-Ха принята стоимость коагулограммы – 400 руб. [14]. Стоимость курса проведения ВТЭО у пациентов с тяжелой ПН рассчитывали с помощью различных лекарственных стратегий.

Расчет стоимости лечения ВТЭО в случае неэффективной профилактики у пациентов с тяжелой ПН. Рассчитана как средняя стоимость лечения ТЭЛА и ТГВ, описанная в основной модели. В итоге стоимость лечения одного случая ВТЭО составила 237319,82 руб.

Расчет стоимости лечения НПР – значительного кровотечения у пациентов с тяжелой ПН. Допускалось, что стоимость лечения значительного кровотечения на одного пациента с ПН совпадает со стоимостью, рассчитанной для пациентов из основной модели: $3632,9 + 5751,6 + 9374,62 = 18759,12$ руб.

Анализ

Стоимость болезни оценена для каждой стратегии лечения пациента целевой группы. Если менее дорогостоящая стратегия была также более эффективна, то это была «доминирующая» альтернатива. Если более дорогая альтернатива была более эффективна, то был проведен инкрементальный анализ. Проводили многосторонний анализ чувствительности, чтобы проверить устойчивость полученных результатов основного сценария к изменениям в таких ключевых параметрах, как эффективность ЛС, затраты. Это было сделано с изменением параметров по одному от $\pm 25\%$ их ценностей от полученного результата.

Результаты

Основная модель. Основной сценарий. Стоимость болезни была оценена для каждой стратегии лечения пациента целевой группы. Расходы на лечение, в расчете на одного пациента, включали в себя следующие ПЗ: стоимость курса проведения профилактики ВТЭО средствами группы низкомолекулярных гепаринов; стоимость госпитализации с учетом количества койко-дней; стоимость лечения ВТЭО в случае неэффективной профилактики; а также затраты на повторную госпитализацию в случае возникновения ВТЭО в течение 30 дней после первичной госпитализации. Результаты суммарных расходов для пациентов терапевтического и хирургического профилей представлены на рисунке 2.

Как видно из представленных на рисунке 2 данных, в случае

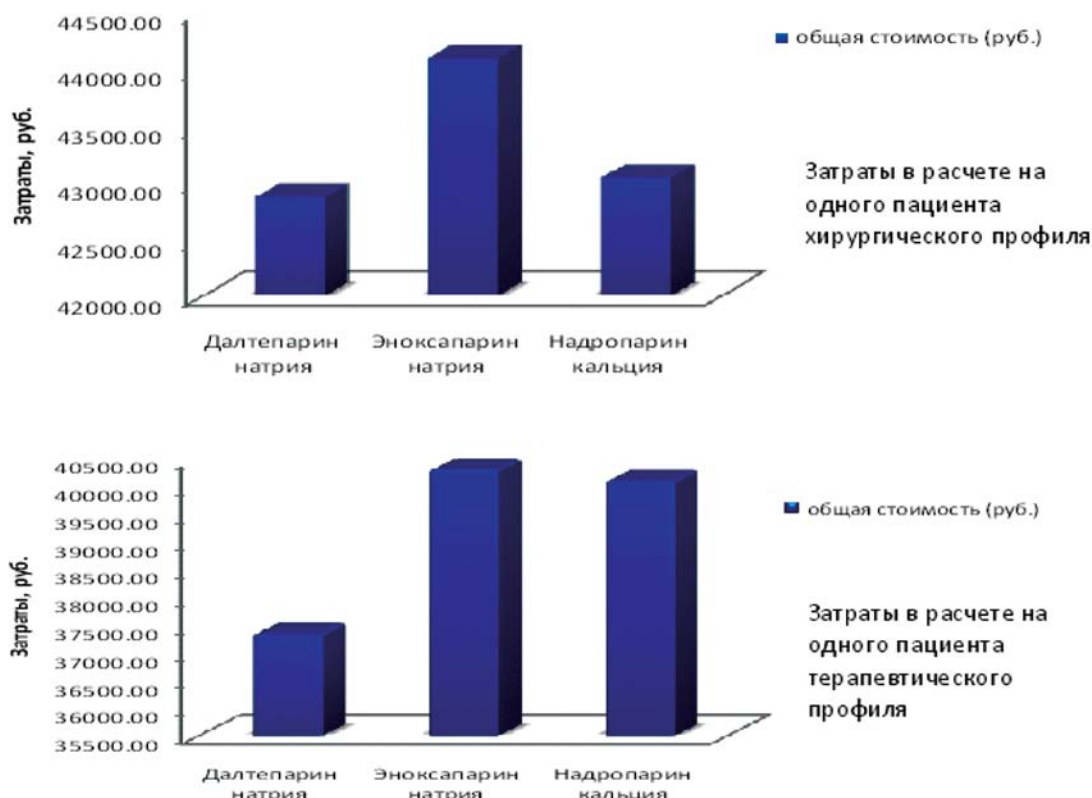


Рисунок 2. Затраты в расчете на одного пациента хирургического и терапевтического профиля при проведении курса профилактики венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) средствами группы низкомолекулярных гепаринов.

принадлежности пациента хирургическому профилю наибольшие ПЗ были на проведение профилактики ВТЭО с использованием эноксапарина натрия – 44 086 руб., далее – надропарина кальция – 43 034 руб. Наименьшие затраты наблюдали у стратегии профилактики ВТЭО с использованием далтепарина натрия – 42 866 руб. При этом в группе терапевтических больных стратегия с эноксапарином натрия была наиболее дорогостоящей стратегией профилактики (40 292 руб.), в то время как использование далтепарина натрия являлось наименее затратным (37 328 руб.). Стратегия с надропарином кальция заняла промежуточную позицию.

Была оценена эффективность профилактики каждой из стратегий в группах терапевтических и хирургических больных с учетом нозологии, а также средняя эффективность по профилю. В каче-

стве критерия эффективности рассматривали вероятность отсутствия возникновения ВТЭО в период применения рассматриваемого ЛС в течение госпитализации. На рисунке 3 представлены результаты для оценки вероятности сохранения эффекта в течение 30 дней для средневзвешенных значений по хирургическому и терапевтическому профилям.

Исходя из представленных на рисунке 3 данных в группе хирургических пациентов в среднем все три стратегии показали схожие результаты по вероятности сохранения эффекта (96%), в то время как в группе терапевтических пациентов наилучшие результаты по эффективности показала стратегия далтепарина натрия (97,4%).

При этом следует отметить, что стратегии далтепарина натрия и надропарина кальция имели меньшую вероятность возникнове-



Рисунок 3. Вероятность сохранения эффекта профилактики в среднем по хирургическому и терапевтическому профилям.



Рисунок 4. Частота возникновения НПР при проведении курса профилактики ВТЭО средствами группы низкомолекулярных гепаринов у группы пациентов хирургического и терапевтического профиля.

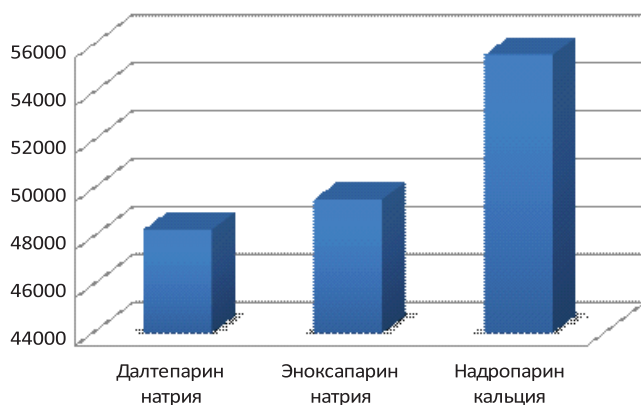


Рисунок 5. Затраты в расчете на одного пациента (руб.) при проведении курса профилактики ВТЭО средствами группы низкомолекулярных гепаринов при наличии тяжелой ПН.

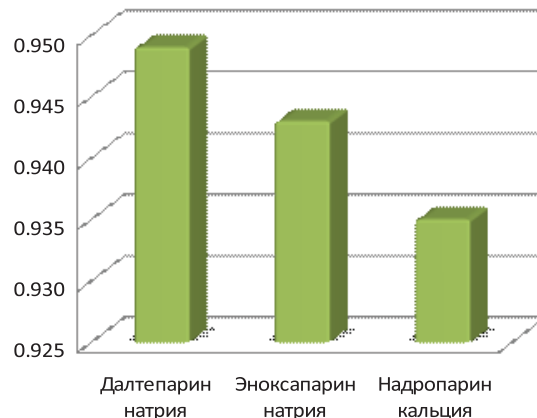


Рисунок 6. Эффективность профилактики венозных тромбозов/тромбоэмболических осложнений в случае наличия у пациента тяжелой почечной недостаточности.

ния НПР по сравнению с эноксапарином натрия: на 1,4% в случае пациентов хирургического профиля и на 0,3% – в случае пациентов терапевтического профиля (см. рис. 4).

Согласно данным анализа «затраты-эффективность» в группе хирургического профиля можно было сделать вывод о сопоставимой эффективности стратегий далтепарина натрия и эноксапарина натрия при меньших затратах у стратегии далтепарина. Профилактика далтепарином натрия была наиболее эффективна у пациентов из группы гинекологической хирургии (эффект сохранялся с вероятностью 0,98 против 0,96 – в случае использования эноксапарина натрия и надропарина кальция). В группе терапевтического профиля наиболее эффективной, с точки зрения соотношения затрат и эффективности, также являлась стратегия использования далтепарина натрия: схожая с надропарином кальция эффективность в сочетании с наименьшими затратами. При этом в группе пациентов ОРИТ на ИВЛ наибольшей эффективностью обладала стратегия далтепарина натрия (0,95 против 0,89 у эноксапарина натрия и 0,91 – у надропарина кальция). Коэффициенты CER (cost-effectiveness ratio), характеризующие эффективность затрат на терапию одного пациента, для далтепарина натрия, надропарина кальция и эноксапарина натрия в группе хирургического профиля составили по возрастающей: 44 196 руб., 44 266 и 45 394 руб. соответственно. В группе терапевтического профиля коэффициенты CER на терапию одного пациента для далтепарина натрия, надропарина кальция и эноксапарина натрия составили по возрастающей: 38 065 руб., 40 812 и 41 290 руб. соответственно.

Дополнительно проводили расчет коэффициента ICER. В итоге стратегия применения в качестве профилактики эноксапарина натрия по сравнению с далтепарином натрия в группе пациентов хирургического профиля была более эффективной, но и более затратной. Прирост затрат составил 1 220 руб. в расчете на одного пациента. При этом прирост эффективности составил 0,13% в пользу эноксапарина натрия. Соответствующий коэффициент ICER составил 946 063 руб. на одного пациента. Аналогичная ситуация была при сравнении далтепарина натрия и надропарина кальция: при схожей эффективности (0,23% в пользу надропарина кальция) последний являлся более дорогой стратегией. Прирост затрат составил 167 руб., а соответствующий коэффициент ICER был равен 74 284 руб. на одного пациента.

В группе терапевтического профиля далтепарин натрия доминировал по сравнению со стратегией с использованием эноксапарина натрия: при приросте эффективности на 0,48% затраты являлись ниже на 2 963 руб. В случае сравнения с надропарином кальция в группе терапевтического профиля при стоимости надропарина выше на 2 764 руб. он показывает эффективность, большую по сравнению с далтепарином натрия на 0,17%. Соответствующий коэффициент ICER для надропарина кальция составил

1 595 969 руб., что на 50% выше порога готовности общества платить (исходили из того, что порог готовности общества платить 1065510 руб. [17]).

Вероятностный анализ чувствительности. Вероятностный анализ чувствительности выполняли путем многократного одновременного изменения таких показателей, как эффективность ЛС, а также стоимость ЛС. Результаты вероятностного анализа чувствительности подтвердили выводы, полученные в основном сценарии.

Дополнительная модель. Основной сценарий. Стоимость болезни была оценена для каждой стратегии лечения пациента целевой группы. Расходы на лечение, в расчете на одного пациента, включали в себя следующие ПЗ: стоимость курса проведения профилактики ВТЭО средствами группы низкомолекулярных гепаринов; стоимость госпитализации с учетом количества койко-дней; стоимость лечения ВТЭО в случае неэффективной профилактики; а также затраты на проведение лабораторного мониторинга анти-Ха факторной активности. Результаты суммарных расходов представлены на рисунке 5.

Как видно из представленных на рисунке 5 данных, в случае наличия у пациента тяжелой ПН, стратегия использования далтепарина натрия при проведении профилактики ВТЭО являлась наименее затратной: расходы составили 48 313 руб., что ниже затрат в случае применения эноксапарина натрия и надропарина кальция.

Была оценена эффективность профилактики каждой из стратегий при наличии у пациента тяжелой ПН. В качестве критерия эффективности рассматривали вероятность отсутствия возникновения ВТЭО в период применения рассматриваемого ЛС в течение госпитализации. Результаты представлены на рисунке 6.

Исходя из представленных на рисунке 6 данных, в случае наличия у пациента тяжелой ПН, наибольшей эффективностью обладала стратегия использования в качестве средства профилактики далтепарина натрия (эффективность 95% против 94% при применении эноксапарина натрия и 93,5% – при использовании надропарина кальция). При этом следует отметить, что стратегия использования далтепарина натрия также обладала и наименьшей вероятностью возникновения НПР-кровотечения: 7,2% против 7,8% при использовании альтернативных стратегий профилактики.

Согласно данным анализа «затраты-эффективность» для группы пациентов с тяжелой ПН стратегия использования надропарина кальция обладала наименьшей эффективностью, являясь при этом наиболее дорогостоящей для профилактики. Стратегия применения далтепарина натрия являлась наиболее эффективной, наряду со стратегией эноксапарина натрия, при этом далтепарин натрия являлся также и наиболее дешевой альтернативой.

Коэффициенты CER (cost-effectiveness ratio), характеризующие

эффективность затрат на терапию одного пациента с тяжелой ПН, для далтепарина натрия, эноксапарина натрия и надропарина кальция составили по возрастающей: 50 909 руб., 52 575 и 59 471 руб. соответственно.

Дополнительно проводили расчет коэффициента ICER который показал, что стратегия применения в качестве профилактики ВТЭО у пациентов с тяжелой ПН далтепарина натрия доминировала над альтернативными стратегиями лечения: при том, что она являлась наиболее дешевой, наблюдался незначительный прирост в показателе эффективности – как в случае сравнения в эноксапаринном натрия, так и в случае сравнения с надропарином кальция.

Вероятностный анализ чувствительности. Вероятностный анализ чувствительности выполняли путем многократного одновременного изменения таких показателей, как эффективность ЛС, а также стоимость ЛС. Результаты вероятностного анализа чувствительности подтвердили выводы, полученные в основном сценарии.

Обсуждение полученных данных

Впервые в российских условиях был проведен фармакоэкономический анализ применения далтепарина натрия (Фрагмина®) в сравнении с другими низкомолекулярными гепаринами у пациентов с высоким риском развития венозных тромбозомболических осложнений в условиях многопрофильного стационара. Известно, что последствия ТГВ и ТЭЛА достаточно серьезны как для больного, так и системы здравоохранения. Помимо угрозы смерти они включают инвалидизирующие проявления хронической легочной гипертензии, посттромбофлебитического синдрома, высокий риск рецидивов и необходимость длительного применения лечебных доз антикоагулянтов, что не всегда возможно, не во всех случаях эффективно и сопряжено с опасностью геморрагических осложнений. Вместе с тем при применении различных медицинских технологий большинство случаев ВТЭО можно предотвратить [16]. С учетом вышесказанного особенно важным становится рассмотрение профилактики ВТЭО в условиях многопрофильного стационара, с точки зрения клинической и экономической эффективности. По данным исследования ENDORSE, наиболее часто назначаемыми ЛС для профилактики ВТЭО являются НМГ [22]. В связи с этим данные ЛС и были в центре нашего исследования.

При методологии клинико-экономического анализа были использованы отраслевые стандарты «Клинико-экономического исследования», применяемые в РФ [6]. Помимо составленного перечня ПЗ была определена и применяемая в исследовании эффективность. В качестве критерия эффективности была взята действенность (efficacy), оцениваемая по результатам рандомизированных клинических исследований (РКИ) и мета-анализов. В связи с этим был проведен систематический анализ литературы.

В итоге за основу был взят ряд исследований [18,20,21,22,30,35,38,43,50] и построены две фармакоэкономические модели. Основная модель – оценка эффективности стратегий профилактики ВТЭО у хирургической и терапевтической группы пациентов. Дополнительная модель включала пациента с тяжелой ПН с высоким риском развития ВТЭО при госпитализации в многопрофильный стационар.

Оценочная модель определяла стоимость болезни, вероятность развития тех или иных событий в различных стратегиях профилактики ВТЭО – частоту эффективной профилактики, а также частоту развития ВТЭО (неэффективная профилактика) и НПР (значительное кровотечение). В результате при анализе основной модели показано, что в группе пациентов хирургического профиля наибольшие ПЗ были на проведение профилактики ВТЭО с использованием эноксапарина натрия, а затем уже надропарина кальция и далтепарина натрия. В группе терапевтического профиля – наоборот. Стратегия с надропарином кальция была наиболее дорогостоящей стратегией профилактики, а с использованием далтепарина натрия – наименее затратной. При этом оценка веро-

ятности сохранения эффекта в течение 30 дней для средневзвешенных значений по хирургическому и терапевтическому профилям показала, что в среднем все три стратегии имели схожие результаты по вероятности сохранения эффекта. Однако в группе терапевтических пациентов наилучшие результаты по эффективности показала стратегия с далтепаринном натрия. При этом стратегия с далтепаринном натрия имела меньшую вероятность возникновения НПР по сравнению с другими стратегиями. Расчет ICER показал, что в группе хирургического профиля предпочтительнее была стратегия с далтепаринном натрия. В группе пациентов терапевтического профиля ситуация оказалась схожей – стратегия с далтепаринном натрия была наиболее целесообразной. Результаты вероятностного анализа чувствительности подтвердили выводы, полученные в основном сценарии.

Результаты анализа дополнительной модели показали, что в случае наличия у пациента тяжелой ПН стратегия использования далтепарина натрия при проведении профилактики ВТЭО являлась наименее затратной и наиболее эффективной. При этом стратегия с далтепаринном натрия также обладала и наименьшей вероятностью возникновения НПР-кровотечения. При проведении анализа эффективности затрат показано, что стратегия применения в качестве профилактики ВТЭО у пациентов с тяжелой ПН далтепарина натрия доминировала над альтернативными стратегиями лечения. Результаты вероятностного анализа чувствительности подтвердили выводы, полученные в основном сценарии.

Результаты анализа дополнительной модели обращают на себя пристальное внимание. Связано это с достаточно высокой частотой ОПН. В проспективном мультицентровом исследовании при анализе 17126 больных, поступивших в 30 клиник Австрии, выявили, что у 839 (4,9%) пациентов развилась ОПН, требовавшая проведения терапии. Летальность при этом составила 62,8% [13].

В отделениях интенсивной терапии распространенность почечной недостаточности составляет от 5 до 15%, что требует особой тактики ведения больных. Так, в соответствии с международными рекомендациями 2012 г. у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком, с нарушением функции почек (в т.ч. с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин) предпочтительно применение НМГ с низким почечным клиренсом. Рекомендовано использование далтепарина с уровнем доказательности IA [28].

Проведенные ранее фармакоэкономические исследования НМГ в основном касались сравнения их со стандартным гепарином [19,28,32,33,52]. Так, авторы из Катара показали, что применение НМГ привело к увеличению ПЗ у одного пациента на \$7,8 [52]. Однако для НМГ была характерна более высокая частота эффективности профилактики ВТЭО по сравнению со стандартной формой гепарина, а именно 3,6 и 1,3 соответственно на 1000 пациентов. В итоге показатель ICER был \$2042 и \$6832 для НМГ в стандартной дозе, что характеризовало НМГ как наиболее целесообразные, с фармакоэкономических позиций. Фармакоэкономических исследований, в которых сравниваются НМГ внутри группы, нами обнаружено не было.

Выводы и рекомендации

1. Применение далтепарина натрия сравнении с другими низкомолекулярными гепаринами у пациентов с высоким риском развития венозных тромбозомболических осложнений в условиях многопрофильного стационара является экономически целесообразной медицинской технологией.

2. Для данной стратегии характерны высокая клиническая эффективность и низкая частота НПР как для пациентов хирургического, так и терапевтического профиля.

3. С фармакоэкономических позиций, при сопоставимой эффективности преимущества наиболее выражены как для пациентов хирургического, так и терапевтического профилей, в особенности среди пациентов ОПН.

4. В случае наличия у пациента тяжелой ОПН, стратегия использования далтепарина натрия для проведения профилактики ВТЭО, с фармакоэкономических позиций, являлась абсолютной целесообразной по сравнению с альтернативными стратегиями. Это крайне важно, учитывая достаточно высокую частоту развития ОПН в условиях многопрофильного стационара.

Литература:

1. Авксентьева М.А., Герасимов Б.В., Сура М.В. Клико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи) / под ред. П.А. Воробьева. М. 2004; 404 с.
2. Белоусов Ю.Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. М. 2000; 579 с.
3. Генеральное тарифное соглашение на 2012 год (ОМС). http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338.
4. Информационный портал ОМС Санкт-Петербурга
5. Колосовская Е.Н., Техова И.Г., Калинина З.П., Герман А.М., Ворошилова О.И., Солдатенкова Ж.М. Вопросы организации эпидемиологического наблюдения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). СПб, 2005. 12 с.
6. Об утверждении отраслевого стандарта «Клико-экономические исследования. Общие положения»: Приказ №163 Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27.05.2011.
7. Постановление Правительства РФ от 25 июля 2012 г. «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов», http://www.rosminzdrav.ru/docs/doc_projects/858.
8. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений. Флебология. 2010; 1: 2-37.
9. Сайт Государственного реестра лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/>.
10. Справочная система о наличии лекарств в аптеках г. Москвы – Медлюкс. [Электронный ресурс]. URL: www.medlux.ru.
11. Стандарт специализированной медицинской помощи при тромбозомболии легочных артерий от 9.11.2012 г., № 873н. <http://minjust.consultant.ru/>
12. Стандарт специализированной медицинской помощи при остром тромбозе в системе верхней и нижней полых вен от 9.11.2012 г., № 835н. <http://minjust.consultant.ru/>
13. Хорошилов С.Е. Предупреждение и лечение острой почечной недостаточности при критических состояниях: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М. 2007; 46 с.
14. Цены на медицинские услуги СПб ГУЗ «Городская покровская больница». 2012 г. (http://www.pokrov.spb.ru/assortiment/medic/laboratory/list_1.html)
15. Явелов И.С. Венозный тромбоз и тромбозомболия легочной артерии: профилактика, диагностика и лечение (часть 1). Атеротромбоз. 2009; 2 (3): 30-47.
16. Явелов И.С. Профилактика венозных тромбозомболических осложнений у больных, госпитализированных с нехирургическими заболеваниями. Трудный пациент. 2012; 7 (10): 4-11.
17. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2011.; 4 (1): 7-13.
18. Alikhan R., Cohen A.T., Combe S. et al. Risk Factors for Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients With Acute Medical Illness. Analysis of the MEDENOX Study. Arch Intern Med. 2004; 164: 963-968.
19. Avritscher E.B., Cantor S.B., Shih Y.C. et al. Cost-minimization analysis of low-molecular-weight heparin (dalteparin) compared to

unfractionated heparin for inpatient treatment of cancer patients with deep venous thrombosis. Support Care Cancer. 2004; 12 (7): 531-6.

20. Bergqvist D., Burmark U.S., Frisell J. et al. Thromboprophylactic effect of low molecular weight heparin started in the evening before elective general abdominal surgery: a comparison with low-dose heparin. Semin. Thromb. Hemost. 1990; 16: 19-24.

21. Borstad E., Urdal K., Handeland G. et al. Comparison of low molecular weight heparin vs. Unfractionated heparin in gynecological surgery. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1988; 67 (2): 99-103.

22. Cohen A.T., Tapson V.F., Bergmann J.F. et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. Lancet 2008; 371: 387-94.

23. Carson W., Schilling B., Simons W.R. Comparative Effectiveness of Dalteparin and Enoxaparin in a Hospital Setting. Journal of Pharmacy Practice. 2012; 25: 180.

24. Cook D., Douketis J., Meade M. et al. Venous thromboembolism and bleeding in critically ill patients with severe renal insufficiency receiving dalteparin thromboprophylaxis: prevalence, incidence and risk factors. Crit Care. 2008;12 (2):R32.

25. Cook D.J., Douketis J., Arnold D. et al. Bleeding and venous thromboembolism in the critically ill with emphasis on patients with renal insufficiency. Curr. Opin. Pulm. Med. 2009; 15 (5): 455-62.

26. Douketis J., Cook D., Meade M. et al. Prophylaxis Against Deep Vein Thrombosis in Critically Ill Patients With Severe Renal Insufficiency With the Low-Molecular-Weight Heparin Dalteparin. An Assessment of Safety and Pharmacodynamics: The DIRECT Study. Arch. Intern. Med. 2008; 168 (16): 1805-1812.

27. Dager W.E., Kiser T.H. Systemic anticoagulation considerations in chronic kidney disease. Adv. Chronic. Kidney Dis. 2010; 17 (5): 420-7.

28. Dellinger R., Levy M., Rhodes A. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. 2012; Crit. Care. Med. 2013; 41 (2): 580-637.

29. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A., Bergqvist D. Prevention of venous thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest. 2004; 126: 338-400.

30. Gould M.K., Garcia D.A., Wren S.M. et al. Clinical Practice Guidelines College of Chest Physicians Evidence-Based Prevention of Thrombosis, 9th ed: American Patients : Antithrombotic Therapy and Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical. Chest 2012; 141: e227S-e277S.

31. Graafisma Y.P., Prins M.H., Lensing A.W. et al. Bleeding classification in clinical trials: observer variability and clinical relevance. Thromb Haemost. 1997; 78 (4): 1189-1192.

32. G mez-Outes A., Rocha E., Mart nez-Gonz lez J. et al. Cost effectiveness of bemparin sodium versus unfractionated heparin and oral anticoagulants in the acute and long-term treatment of deep vein thrombosis. Pharmacoeconomics. 2006; 24 (1): 81-92.

33. Gould M.K., Dembitzer A.D., Sanders G.D. et al. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A cost-effectiveness analysis. Ann. Intern. Med. 1999; 130 (10): 789-99.

34. Hoffmann P., Keller F. Increased major bleeding risk in patients with kidney dysfunction receiving enoxaparin: a meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2012; 68: 757-765.

35. Kanaan A.O., Silva M.A., Donovan J.L. et al. Meta-analysis of venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients. Clin. Ther. 2007; 29: 2395-2405.

36. Khan N.A., Quan H., Bugar J.M. et al. Association of postoperative complications with hospital costs and length of stay in a tertiary care center. J. Gen. Intern. Med. 2006; 21 (2): 177-180.

37. Labropoulos N. Гемодинамические изменения и классификация CEAP. Флебология. 2004; 23: 2-6.

38. Leizorovicz A., Cohen A.T., Turpie A.G. et al. For the PREVENT

Medical Thromboprophylaxis Study. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004; 110: 874-879.

39. Lachish T., Rudensky B., Slotki I. et al. Enoxaparin dosage adjustment in patients with severe renal failure: antifactor xa concentrations and safety. *Pharmacotherapy*. 2007; 27 (10): 1347-52.

40. Lim W., Dentali F., Eikelboom J.W., et al. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144 (9): 673-84.

41. Lobo B.L. Use of newer anticoagulants in patients with chronic kidney disease. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 2007; 64 (19): 2017-26.

42. Lim W. Low-molecular-weight heparin in patients with chronic renal insufficiency. *Intern Emerg Med.* 2008; 3 (4): 319-23.

43. Pai M., Lloyd N.S., Cheng J. et al. Strategies to enhance venous thromboprophylaxis in hospitalized medical patients (SENTRY): a pilot cluster randomized trial. *Implementation Science*. 2013; 8: 1.

44. Robert-Ebadi H., Righini M. Use of anticoagulants in elderly patients: practical recommendations. *Clin Interv Aging*. 2009; 4: 165-177.

45. Schmida P., Fischerb A.G., Wuillemina W.A. Low-molecular-weight heparin in patients with renal insufficiency. *SWISS MED WKLY* 2009; 139 (31-32): 438-452.

46. Spinler S.A., Inverso S.M., Cohen M., et al. Safety and efficacy of unfractionated heparin versus enoxaparin in patients who are obese

and patients with severe renal impairment: analysis from the ESSENCE and TIMI 11B studies. *American heart journal*. 2003;146 (1): 33-41.

47. Tincani E., Mannucci C., Casolari B. et al. Safety of dalteparin for the prophylaxis of venous thromboembolism in elderly medical patients with renal insufficiency: a pilot study. *Haematologica*. 2006; 91: 976-9.

48. Trujillo-Santos J., Schellong S., Falga C. et al. Low-molecular-weight or Unfractionated Heparin in Venous Thromboembolism: The Influence of Renal Function. *Am. J. Med.* 2013; (13): S0002-9343 00011-9.

49. Walley T., Haycox A., Boland A. *Pharmacoeconomics*. 2004. 216 c.

50. Weinstein M.C., O'Brien B., Hornberger J. et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—Modeling Studies. *Value Health*. 2003; 6 (1): 9-17.

51. Wattanakit K., Cushman M., Stehman-Breen C. et al. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19 (1): 135-40.

52. Wilbur K., Lynd L.D., Sadatsafavi M. Low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin for prophylaxis of venous thromboembolism in medicine patients – a pharmacoeconomic analysis. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2011; 17: 454.

Pharmacoeconomical analysis of use of the low-molecular weight heparins for prevention of the venous tromboembolism in the conditions of multidisciplinary hospital

Kolbin A.S., Vilyum I.A., Proskurin M.A., Balykina Yu.E.

Saint Petersburg State University

Abstract: for the first time in the Russian conditions the pharmacoeconomic analysis examined the application dalteparin in comparison with other low-molecular-weight heparins in patients with high risk of venous tromboembolism at the multifield hospital. On the basis of the systematic analysis of literature, two pharmacoeconomic models were constructed. The main model evaluated efficacy of thromboprophylactic strategy in surgical and therapeutic patients. The additional model included the patient with significant renal insufficiency with high risk of development of venous tromboembolism at hospitalization. This study estimated the cost of illness, probability of development different events in varied strategy of prevention, including side effects. In addition the sensitivity analysis was carried out. As a result, this study shown that the use of dalteparin in comparison with other low-molecular-weight heparins in patients with high risk of venous tromboembolism in the conditions of the multifield hospital is economically rational medical technology.

Key words: *pharmacoeconomics, venous tromboembolism, low-molecular-weight heparins.*