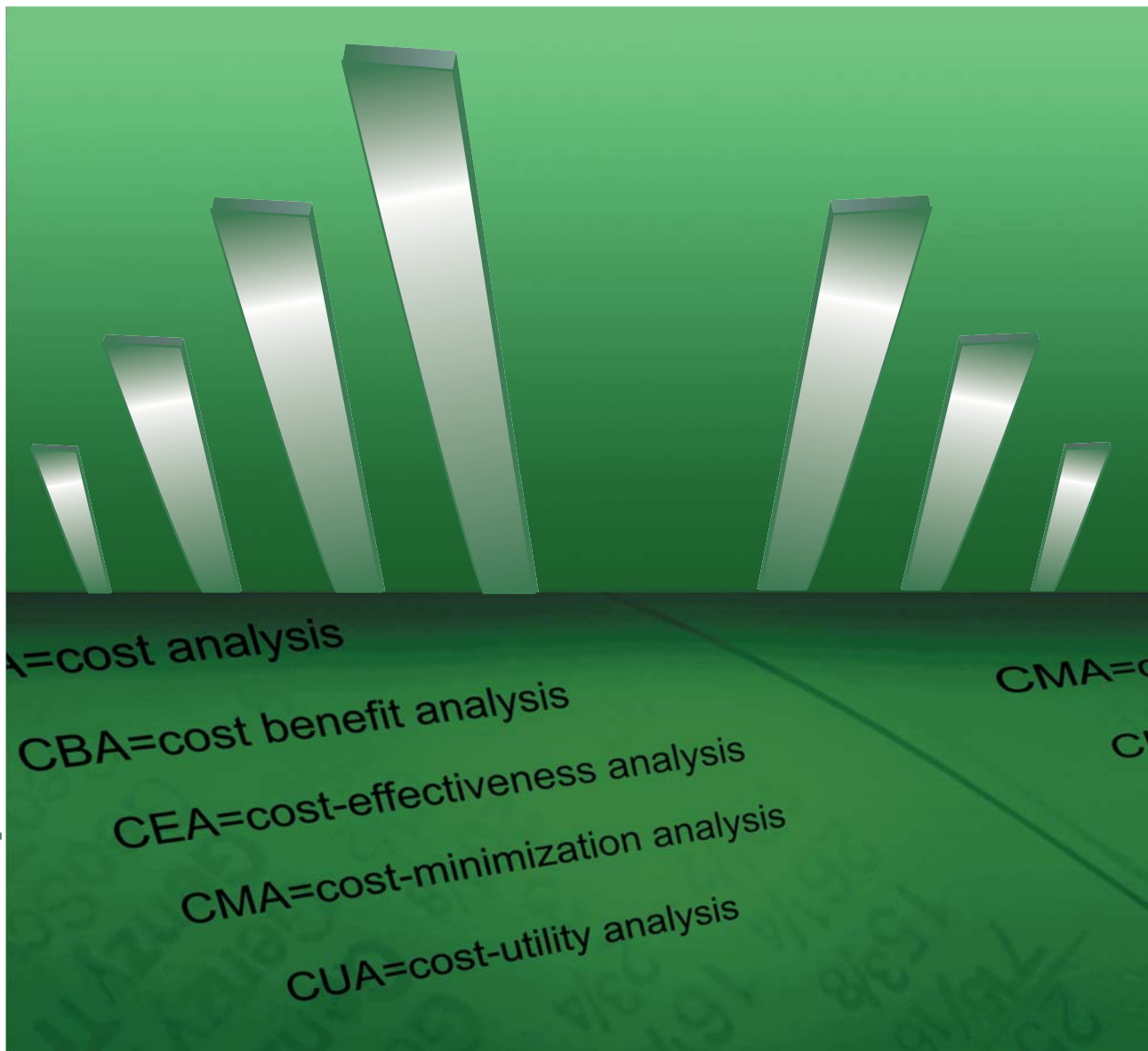


# Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология

www.pharmacoeconomics.ru



- Методологические основы использования метода «стандартных рисков» при оценке качества жизни в фармакоэкономических исследованиях
- Мониторинговое исследование эпидемии ВИЧ/СПИДа на основе ситуационного анализа
- Анализ рынка лекарственных средств для лечения дисменореи

№3

Том 5

2013

# Экономическая оценка эффективности применения низкомолекулярного гепарина и перемежающей пневматической компрессии у женщин в цикле экстракорпорального оплодотворения

Момот А.П.<sup>1,2</sup>, Молчанова И.В.<sup>2</sup>, Семенова Н.А.<sup>3</sup>,  
Томилина О.П.<sup>3</sup>, Елыкомов В.А.<sup>3</sup>, Борисова О.Г.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Алтайский филиал ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Барнаул

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул

<sup>3</sup> КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул

**Резюме:** для решения проблем бесплодия в мире широко используются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), которые относятся к финансово-затратной высокотехнологичной медицинской помощи. В данной работе показано, что проведение терапевтической коррекции избыточной генерации тромбина и/или гипофибринолиза у пациенток в цикле экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) экономически более оправдано по сравнению со стандартным ведением пациенток за счет сокращения повторных попыток ЭКО.

**Ключевые слова:** экстракорпоральное оплодотворение, беременность, гепаринопрофилактика, вазокомпрессия, экономическая эффективность.

В настоящее время проблема бесплодия имеет как медицинское, социально-демографическое, так и экономическое значение в большинстве развитых стран мира. ВРТ являются самым эффективным способом преодоления бесплодия, репродуктивных расстройств и нарушений здоровья, ограничивающих деторождение. Тем не менее, несмотря на большой интерес к этому высокотехнологичному виду медицинской помощи, результативность искусственного оплодотворения в России и в мире сравнительно низка и составляет около 30-35%, причем за последние годы этот показатель значительно не изменился [2,5,8,19,22].

Одной из составляющих эффективности ВРТ является доступность данных программ для населения. В 2010 г. в рамках реализации программы «Демографическое развитие Алтайского края» на базе Краевой клинической больницы г. Барнаула был создан Центр восстановления и сохранения репродуктивной функции, работа которого финансируется из федерального и краевого бюджета.

Работа данного центра регламентируется рядом приказов Министерства здравоохранения РФ, в которых нет ограничения на количество попыток проведения процедур ВРТ, оплачиваемых из государственного бюджета [16-18]. Таким образом, каждая пациентка имеет право на неограниченное количество попыток за счет бюджетных средств, в случае отсутствия противопоказаний.

По современным представлениям, неудачи ЭКО связывают с целым рядом причин, к числу которых, помимо мужского фактора и гинекологических факторов риска, относят повышенную склонность к свертыванию крови [7,15,20,23]. Последняя обуславливается рядом причин – тромбогенностью самой медицинской технологии в связи с эстроген-гестагеновой нагрузкой и частым наличием у женщин, нуждающихся в ЭКО, факторов тромбогенного риска и склонности к внутрисосудистому свертыванию крови, а также нарушениями в системе фибринолиза.

В недавно опубликованных нами работах [10-12,21] была показана возможность улучшения результатов ЭКО за счет коррекции системы гемостаза и фибринолитических реакций. В частности, было установлено [11], что у 252 из 327 женщин (77%) выявленные нарушения в системе гемостаза, возникшие в результате гормональной стимуляции овуляции, снижали вероятность наступления беременности в 12,1 раза, а проведенная терапевтическая коррекция у нуждающихся в этом женщин позволила увеличить частоту наступления беременности в 4,7 раза. Поскольку у ряда пациенток, вошедших в это исследование, была исключена необходимость прохождения повторного цикла ЭКО, это привело в последующем к экономии бюджетных средств.

Исходя из вышесказанного, целью настоящего исследования явилось изучение экономической целесообразности применения низкомолекулярного гепарина (НМГ) и/или перемежающей пневматической компрессии (ППК) на этапе прохождения цикла ЭКО у пациенток с избыточной генерацией тромбина и/или сниженной фибринолитической активностью плазмы крови по критерию эффективности «наступление беременности».

## Материалы и методы

В настоящей работе проведен анализ результатов диагностики и лечения 262 пациенток, обратившихся в Центр сохранения и восстановления репродуктивной функции «Краевой клинической больницы» г. Барнаула в период с 2010 по 2012 г. для лечения проблем бесплодия с помощью программ ВРТ.

Критерием включения пациенток в исследование было бесплодие любой формы, неподдающееся традиционной терапии. В критерии исключения вошли соматические заболевания, являющиеся противопоказаниями для вынашивания беременности и родов, врожденные пороки развития или приобретенные деформации полости матки, при которых невозможна имплантация эмбрионов или вынашивание беременности; опухоли яичников, доброкачественные опухоли матки, требующие оперативного лечения, злокачественные новообразования. Все пациентки принадлежали к европеоидной расе, их возраст составил от 21 года до 42 лет. У всех пациенток, включенных в исследование, были выявлены нарушения в системе гемостаза и фибринолиза, возникшие в процессе гормональной стимуляции овуляции в соответствии со стандартными протоколами ЭКО [9,13,14].

Пациентки были разделены на две группы. Первая группа включала в себя 154 женщины с избыточной генерацией тромбина и/или сниженной фибринолитической активностью плазмы крови, которым не проводилась терапевтическая коррекция выявленных нарушений. Вторая группа была сформирована из 108 пациенток с аналогичными нарушениями, которые были скорректированы соответствующим лечением.

#### Методы исследования нарушений системы гемостаза и фибринолиза и способы их терапевтической коррекции

Для выявления нарушений в системе гемостаза был использован тест генерации тромбина (ТГТ). Для обнаружения гипофибринолиза определяли активность тканевого активатора плазминогена (t-PA) и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1), а также время лизиса сгустка эуглобулинов плазмы крови, активированного коагином (XIIa-зависимый фибринолиз) [3]. На протяжении цикла ЭКО обследование проводилось трижды – за 1-2 дня до начала управляемой гиперстимуляции яичников (1-я точка наблюдений), за 2-3 дня до пункции фолликулов яичника (2-я точка наблюдений) и на 12-14-й день после переноса эмбрионов (3-я точка наблюдений), когда исход в части наступления беременности был определен с помощью оценки уровня  $\beta$ -хорионического гонадотропина человека ( $\beta$ -ХГЧ).

Использовались следующие методы терапевтического воздействия на систему гемостаза и фибринолиз:

1. При наличии избыточной генерации тромбина проводилась гепаринопрофилактика путем подкожного введения низкомолекулярных гепаринов надропарина кальция по 0,3 мл два раза в сутки в течение 12-14 дней или бемипарина натрия по 3500 МЕ один раз в сутки в течение 10-14 дней. Решение о начале гепаринопрофилактики основывалось на установлении факта сверхпорогового увеличения основных показателей генерации тромбина – эндогенного тромбинового потенциала (ЭТП) (более 1900 нмоль/мин) и/или пиковой концентрации тромбина (ПКТ) (более 360 нмоль/л), определенных на 2-й точке наблюдений [9].

2. При низкой фибринолитической активности плазмы крови проводилась перемежающаяся пневматическая компрессия (ППК). Последняя выполнялась в виде курса из 8 сеансов (два раза в неделю) с 30-минутным наложением манжеты аппарата на левую или правую руку. Основанием для начала такой терапии являлось снижение индекса активирующей фибринолиз способности эндотелия (индекса АФСЭ) ниже 11%, определенное у пациенток непосредственно перед началом программы ЭКО (1-я точка наблюдений).

Индекс АФСЭ рассчитывался по формуле

$$\text{Индекс АФСЭ, \%} = \frac{\text{Активность } t\text{-PA, ед./мл}}{\text{Активность PAI-I, ед./мл}} \times 100\%.$$

Время XIIa-зависимого фибринолиза использовали в виде ме-

тода общего контроля за фибринолитической активностью плазмы крови [11].

*Расчет затрат на проведение одной попытки ЭКО.* Затраты на проведение одной попытки ЭКО были рассчитаны исходя из стоимости квоты данной процедуры в бюджетном учреждении, куда включены затраты на лекарственные препараты для стимуляции суперовуляции, затраты на проведение программы искусственного оплодотворения (стимуляция суперовуляции, фолликулогенез, пункция яичников, эмбриологический этап, перенос эмбрионов) и стоимость обследования супружеской пары перед вступлением в цикл ЭКО. Стоимость медицинских услуг определялась расценками КГБУЗ «Краевая клиническая больница» на 2012 г.

*Расчет затрат на дополнительное обследование и лечение.* Дополнительно были рассчитаны затраты на выявление избыточной генерации тромбина и оценку фибринолитической активности плазмы крови, а также проведенное лечение.

Затраты включали в себя:

- стоимость реагентов на проведение ТГТ, определение активности t-PA, PAI-I, времени XIIa-зависимого фибринолиза;
- стоимость работы медперсонала;
- стоимость НМГ, ППК.

После определения затрат на 108 пациенток были рассчитаны затраты на одну пациентку.

*Экономический анализ.* Как известно, одним из наиболее часто используемых показателей в экономических исследованиях является соотношение стоимость-эффективность (CEA – cost-effectiveness analysis), или затраты-эффективность. Если двумя или более медицинскими вмешательствами с различной степенью эффективности преследуют одну и ту же лечебную цель, то наиболее целесообразно выполнять анализ по критерию стоимость-эффективность. Следует учитывать, что неизменным условием применения данного анализа являются одинаковые единицы измерения эффективности. В качестве таких единиц в настоящем исследовании взято число наступивших беременностей в цикле ЭКО. Расчет коэффициента «затраты-эффективность» проводится путем деления затрат сравниваемых методов на их эффективность. С экономической точки зрения, более приемлемой считается та схема лечения, которая характеризуется меньшими затратами на единицу эффективности [1,4,6].

#### Результаты и их обсуждение

*Расчет затрат на проведение одной попытки ЭКО.* Затраты на одну процедуры ЭКО определяются стоимостью квоты и стоимостью обследования супружеской пары перед вступлением в цикл ЭКО. Стоимость квоты на ЭКО составила 100 000 руб., стоимость обследования супружеской пары – 14 737 руб. Общая стоимость одной процедуры ЭКО в нашем центре на 2012 г. составила 114 737 руб.

*Расчет затрат на выявление избыточной генерации тромбина и гипофибринолиза у пациенток в цикле ЭКО и коррекцию выявленных нарушений.* Затраты на реагенты: ТГТ – 450 руб., t-PA – 223 руб., PAI-I – 200 руб., XII-a зависимый фибринолиз – 126 руб. Стоимость обследования одной пациентки в цикле ЭКО составила 2 997 руб. Таким образом, на обследование 108 пациенток было затрачено 323 676 руб.

Также были учтены затраты на работу медперсонала: прием врача-гематолога оценивался в 20,64 руб., работа медсестры (забор крови) – 12,79 руб., работа врача-лаборанта (одно исследование) – 8,83 руб. Каждая пациентка была проконсультирована трижды врачом-гематологом. В расчете на одну пациентку затраты составили 206,25 руб., на 108 пациенток – 22 275 руб.

*Затраты на лечение.* Из 108 пациенток 48 получали НМГ (надропорин кальция), 23 пациентки прошли курс вазокомпрессии, 37 получали сочетанную терапию (НМГ+ППК).

Средняя стоимость одного шприца надропарина кальция по 0,3

Вид затрат	Затраты на одну пациентку	Затраты на 108 пациенток
Затраты на лабораторное обследование	2 997	323 676
Затраты на лечение	5 061	546 610
Затраты на работу медперсонала	206,25	22 275
Общие затраты	8 264	892 561

**Таблица 1.** Затраты на дополнительное обследование и лечение женщин в цикле экстракорпорального оплодотворения с выявленными нарушениями в системе гемостаза и/или фибринолиза, руб.

Способ терапевтического воздействия	Нуждающиеся в лечении, но не прошедшие его (n=154)			Нуждающиеся в лечении и пролечившиеся (n=108)		
	Количество	Из них забеременели	%	Количество	Из них забеременели	%
1. Гепаринопрофилактика	64	4	6,2	48	19	39,5
2. Курс ППК	48	7	14,6	23	10	43,5
3. Гепаринопрофилактика в сочетании с курсом ППК	42	3	7,1	37	17	45,9

**Таблица 2.** Влияние использованных методов коррекции гемостатических и фибринолитических реакций на эффективность экстракорпорального оплодотворения.

Параметры расчета коэффициента «стоимость-эффективность»	Группа пациенток, прошедших терапевтическую коррекцию (n=108)	Группа пациенток, не прошедших лечение (n=154)
Наступление беременности	46	14
Беременность не наступила	62	140
Затраты на одну попытку ЭКО, руб.	114 737	114 737
Затраты на обследование и проведение гепаринопрофилактики и/или ППК одной пациентке, руб.	8 264	0
Общие затраты на проведение процедуры ЭКО и лечение для всех нуждающихся пациенток, руб.	13 284 108	17 669 498
Коэффициент «затраты-эффективность»	13 284 108/46=288 785	17 669 498/14=1 262 107

**Таблица 3.** Расчет коэффициента «стоимость-эффективность» в группе пациенток, прошедших терапевтическую коррекцию, и в группе пациенток, нуждающихся в лечении, но не пролеченных.

мл в аптеках г. Барнаула в 2012 г. составила 209,5 руб., а стоимость курса лечения одной пациентки – 5 866 руб. На лечение НМГ было затрачено 498 610 руб., поскольку 85 пациенток из 108 получали НМГ.

Проведение одного сеанса ППК оценивалось в 100 руб. Соответственно, стоимость курса ППК составила 800 руб. Из 108 пациенток 60 прошли курс вазокомпрессии, на что было затрачено 48 000 руб. Общая стоимость лечения 108 пациенток составила 546 610 руб.

Суммарные затраты на диагностику и коррекцию избыточной генерации тромбина и гипофибринолиза у 108 пациенток составили 892 561 руб. Следовательно, на одну пациентку было затрачено 8 264 руб. (см. табл. 1).

В итоге стоимость одной процедуры ЭКО с дополнительной диагностикой и коррекцией нарушений в системе гемостаза и/или фибринолиза составила 114 137 руб.+8 264 руб.=123 001 руб.

Частота наступления беременности у пролеченных пациенток составила 42,5% (из 108 женщин беременность наступила у 46), а у нуждающихся в лечении женщин, но не пролеченных – 9% (из 154 женщин беременность наступила у 14) (см. табл. 2).

**Анализ «стоимость-эффективность» (CEA-cost-effectiveness analysis).** Расчеты с применением данного метода показали, какие затраты требуются для достижения одной единицы эффективности (одна наступившая беременность в цикле ЭКО). У пациенток без коррекции нарушений в системе гемостаза и фибринолиза коэффициент «затраты-эффективность» составил 1 262 107 руб. на единицу эффективности, а при гепаринопрофилактике и/или ППК в связи с избыточной генерацией тромбина и/или гипофибринолизом 288 785 руб. на единицу эффективности, что в 4,3 раза меньше, чем при стандартном ведении (см. табл. 3).

Учитывая то, что частота наступления беременности у пролеченных пациенток составила 42,5% (из 108 женщин беременность наступила у 46), а у нуждающихся в лечении, но не пролеченных пациенток 9% (из 154 женщин беременность наступила у 14), можно сделать следующий вывод: благодаря проведенному лечению дополнительно забеременели 38 женщин. Следовательно, было предотвращено 38 повторных попыток ЭКО. Таким образом, мы сэкономили 4 360 006 руб. бюджетных средств, затратив на дополнительное обследование и лечение 108 пациенток 892 561 руб., за счет исключения необходимости проведения повторных попыток ЭКО. В итоге экономия составила 3 467 445 руб.

### Выводы

Проведенная оценка экономической эффективности терапевтической коррекции нарушений системы гемостаза и фибринолиза у женщин в цикле ЭКО позволила сделать следующие выводы:

1. Затратив на одну пациентку, которой была проведена коррекция нарушений в системе гемостаза и фибринолиза, на 8 264 руб. больше, чем при стандартном ведении пациенток в цикле ЭКО, удалось повысить частоту наступления беременности в 4,7 раза.

2. Анализ эффективности показал, что коэффициент «затраты-эффективность» при коррекции избыточной генерации тромбина и/или гипофибринолиза у пациенток в цикле ЭКО в 4,3 раза меньше, чем при ведении пациенток без коррекции аналогичных нарушений. То есть, на одну единицу эффективности (одна наступившая беременность) необходимо затратить денежных средств в 4,3 раза меньше.

3. Несмотря на дополнительные затраты на диагностику и лечение нарушений в системе гемостаза у пациенток в цикле ЭКО,



наблюдается снижение затрат на 31 044 руб. в расчете на одну пациентку за счет исключения необходимости проведения повторной попытки ЭКО. Данное снижение стоимости ЭКО дает дополнительную возможность применения ВРТ для большего количества нуждающихся пациенток, при том же уровне затрат на одну квоту.

#### Литература:

4. Авксентьева М.В. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) / М.В. Авксентьева, П.А. Воробьев, В.Б. Герасимов, С.Г. Горохова, С.А. Кобина. Под ред. проф. П.А. Воробьева. М. 2000. 80 с.
5. Амирова А.Ф. Особенности повторной попытки экстракорпорального оплодотворения у пациенток с предыдущей неудачей / А.Ф. Амирова. Проблемы репродукции. 2010; 16 (4): 44-46.
6. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. 3-е изд. М. 2008; 292 с.
7. Белоусов Ю.Б. Основы фармакоэкономических исследований / Ю.Б. Белоусов, Д.Ю. Белоусов, В.П. Комарова. М. 2000; 87 с.
8. Вартанян Э.В. Причины неудач ЭКО (обзор литературы) / Э.В. Вартанян, И.В. Айзикович, А.Р. Антонов. Проблемы репродукции. 2010; 3: 57-61.
9. Воробьев П. А. Клинико-экономический анализ. М. 2008; 777 с.
10. Гончарова Н.Н., Мартышкина Е.Ю., Казначеева Т.В., Арсланян К.Н., Адамян Л.В., Курило Л.Ф., Сорокина Т.М., Черных В.Б. Медико-генетические аспекты бесплодия. Акушерство, гинекология и репродукция. 2012; 2: 35-40.
11. Корсак В.С. Роль Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ) в решении демографических проблем России. Акушерство, гинекология и репродукция. 2008; 2: 3-5.
12. Кулаков В.И. Лечение женского и мужского бесплодия / В.И. Кулаков, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузьмичева. М: 2005; 592 с.
13. Лыдина И.В. Бемипарин натрия в повышении эффективности программы экстракорпорального оплодотворения / И.В. Лыдина, А.П. Момот, О.Г. Борисова, В.А. Елыкомов, Л.П. Цыпкина // Медицина и образование в Сибири [Электронный ресурс]. Электронный научный журнал. 2012; 6. Режим доступа: [http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=840](http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=840).
14. Момот А.П. Экстракорпоральное оплодотворение и управление гемостазом / А.П. Момот, И.В. Лыдина, О.Г. Борисова, В.А. Елыкомов, Л.П. Цыпкина. Проблемы репродукции. 2012; 18 (6): 47-55.
15. Момот А.П. Пути прогресса в улучшении результатов экстракорпорального оплодотворения, основанного на выявлении и коррекции патологии гемостаза (I) / А.П. Момот, Л.П. Цыпкина, И.В. Лыдина, О.Г. Борисова. Тромбоз, гемостаз и реология. 2013; 1: 5-17.

16. Назаренко Т.А. Современные методы индукции овуляции в лечении бесплодия: пособие для врачей акушеров-гинекологов / Т.А. Назаренко, Т.В. Лопатина, С.В. Павлович, А.Н. Абубакиров, Н.Ю. Белоусова, Д.О. Кикнадзе, А.В. Кирмасова. М. 2008; 85 с.

17. Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников / Т.А. Назаренко. 3-е изд., доп. М. 2011; 272 с.

18. Охтырская Т.А. Имплантационные потери в программах ЭКО: роль наследственной и приобретенной тромбофилии (обзор литературы) / Т.А. Охтырская, К.А. Яворовская, А.В. Шуршалина, Т.А. Назаренко. Проблемы репродукции. 2010; 2: 53-57.

19. Приказ Минздрава России от 30.08.2012 N 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

20. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 30.12.2009 г. №1047н «О порядке формирования и утверждении государственного задания на оказание высокотехнологичной медицинской помощи гражданам РФ за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета».

21. Приказ Минздрава России от 29.12.2012 N 1629н «Об утверждении перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи».

22. Радзинский В.Е. Бесплодие и экстракорпоральное оплодотворение в свете контрверсий (по данным 7 всемирного конгресса «Противоречия в акушерстве, гинекологии и фертильности») / В.Е. Радзинский, И.А. Алеев. Акушерство и гинекология. 2006; 1: 60-62.

23. Martinez-Zamora M.A. Reduced plasma fibrinolytic potential in patients with recurrent implantation failure after IVF and embryo transfer / M.A. Martinez-Zamora, M. Creus, D. Tassies, J.C. Reverter, S. Civico, F. Carmona, J. Balasch. Hum Reprod. 2011; 26 (3): 510-516.

24. Momot A. The Means of Progress in Improving the Results of in vitro Fertilization Based on the Identification and Correction of the Pathology of Hemostasis / A. Momot, I. Lydina, L. Tsyvkina, O. Borisova, G. Serduk. Enhancing Success of Assisted Reproduction / ed. by Atef M.M. Darwish. Croatia: In Tech Open Access Publisher. 2012; 77-116.

25. Nyboe Andersen A., Goossens V., Bhattacharya S. end The European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE: ESHRE. The European IVF Monitoring Programme (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Hum Reprod. 2009; 24 (6): 1267-1287.

26. Westerlund E. Detection of a procoagulable state during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization with global assays of haemostasis / E. Westerlund, P. Henriksson, H. Wallén, O. Hovatta, KR. Wallberg, A. Antovic. Thromb Res. Apr. 2012; 46 (4): 417-425.

#### ECONOMIC EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN AND INTERMITTENT PNEUMATIC COMPRESSION IN WOMEN IN A CYCLE OF IN VITRO FERTILIZATION

Momot A.P.<sup>1,2</sup>, Molchanova I.V.<sup>2</sup>, Semenova N.A.<sup>3</sup>, Tomilina O.P.<sup>3</sup>, Elykomov V.A.<sup>3</sup>, Borisova O.G.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Altai Branch of FSBI Hematological Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation, Barnaul

<sup>2</sup> Altai State Medical University (ASMU), Barnaul

<sup>3</sup> Altai State budget educational institution, Regional Clinical Hospital, Barnaul

**Abstract:** to solve the problem of infertility in the world assisted reproductive technologies (ART) are widely used, which relate to the financial and expensive high-tech medical care. This paper shows that the conduction of therapeutic correction of excessive thrombin generation and / or hypofibrinolysis in patients in a cycle of in vitro fertilization (IVF) is economically more justified than the standard management of patients by reducing recurrent IVF.

**Key words:** in vitro fertilization (IVF), pregnancy, heparin prophylaxis, calf-thigh compression, economic effectiveness.