

УДК 615.273.53-615.036.8

ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНОКСАПАРИНА У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Виноградова А. Д.¹

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Россия

¹Кафедра управления и экономики фармации с курсами фармакогнозии, фармацевтической технологии, фармацевтической и токсикологической химии

Научный руководитель – д.м.н., проф. М.А. Демидова

Аннотация

В работе проведена сравнительная экономическая оценка применения эноксапарина в терапевтических и профилактических дозах у госпитализированных пациентов с COVID-19. Эффективность антикоагулянтной терапии оценивали по результатам мета-анализа 5 рандомизированных клинических исследований. В оценки эффективности эноксапарина использовали конечные точки - летальность и тромботические события (тромбозы и тромбэмболии). Безопасность антикоагулянтной терапии оценивали по частоте кровотечений. Расчет отношения шансов (OR) с указанием 95% доверительного интервала и гетерогенности проводили с помощью программы RevMan 5.4.1. Для сравнительного фармакоэкономического анализа использовали метод анализа минимизации затрат, так как статистически значимых различий летальности (жесткая конечная точка) пациентов с COVID-19, получавших эноксапарин в лечебных дозах по сравнению с профилактическими дозами обнаружено не было [OR = 0,98; 95% ДИ 0,84 – 1,16; p = 0,85].

Ключевые слова: фармакоэкономика, антикоагулянты, эноксапарин, мета-анализ, COVID-19.

ECONOMIC ASPECTS OF ENOXAPARIN IN HOSPITALIZED COVID-19 PATIENTS

A.D. Vinogradova

Tver State Medical University, Tver, Russia

1 Department of Pharmacy Management and Economics with courses in
Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology, Pharmaceutical and Toxicological
Chemistry

Scientific supervisor – MD, Prof. M.A. Demidova

Abstract

The work carried out a comparative economic assessment of the use of enoxaparin in therapeutic and prophylactic doses in hospitalized COVID-19 patients. The effectiveness of anticoagulant therapy was assessed based on the results of a meta-analysis of 5 randomized clinical trials. The end points used to evaluate the effectiveness of enoxaparin were mortality and thrombotic events (thrombosis and thromboembolism). The safety of anticoagulant therapy was assessed by the incidence of bleeding. Calculation of odds ratio (OR) indicating 95% confidence interval and heterogeneity was performed using RevMan 5.4.1 software. For comparative pharmacoeconomic analysis, the cost minimization analysis method was used, since no statistically significant differences in mortality (hard end point) of COVID-19 patients receiving enoxaparin in therapeutic doses compared with prophylactic doses were found [OR = 0.98; 95% CI 0.84 – 1.16; p = 0.85].

Key words: pharmacoeconomics, anticoagulants, enoxaparin, meta-analysis, systematic review, COVID-19

Введение. Одним из наиболее опасных проявлений новой коронавирусной инфекции COVID-19 является развитие гиперкоагуляции с повышением риска тромботических осложнений (тромбозы глубоких вен (ТГВ), тромбэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и

другие). Коагулопатия при COVID-19 характеризуется увеличением уровня D-димера, гиперфибриногенемией, тромбоцитопенией, повышенной частотой тромбоэмболий, а также возможностью развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) [1]. На этом основании в комплексную терапию COVID-19 включают антикоагулянтные (АК) лекарственные средства. Современные АК включают в себя препараты непрямого (варфарин) и прямого действия (нефракционированный (НФГ) и низкомолекулярные гепарины (НМГ); аналоги и производные гепарина – фондапаринукс натрия, сулодексид; гирудины; пероральные АК прямого действия) [2]. Наиболее часто в госпитальных условиях применяют НФГ, НМГ и фондапаринукс натрия, а в амбулаторно-поликлинической практике используют пероральные АК прямого действия (дабигатрана этексилат, апиксабан, ривароксабан).

Общемировой экономической кризис, связанный с пандемией COVID-19, увеличение расходов системы здравоохранения на оказание медицинской помощи больным новой коронавирусной инфекцией, снижение платежеспособности населения повышают актуальность проблемы экономической доступности лекарственных средств различных фармакотерапевтических групп, в частности АК.

Целью настоящего исследования является сравнительная экономическая оценка применения эноксапарина в различных дозах для профилактики тромботических осложнений у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Материалы и методы. Фармакоэкономические исследования выполнены согласно ГОСТ Р 57525 – 2017 Национальный стандарт Российской Федерации «Клинико-экономические исследования. Общие требования», ГОСТ Р 56044 – 2014 [3] и в соответствии с методическими рекомендациями Центра экспертизы и контроля качества медицинской помощи Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ ЦЭККМП Минздрава России) по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата и мета-анализа [4-5]. Поиск результатов клинических исследований по эффективности эноксапарина у госпитализированных пациентов с COVID-19 был осуществлён в международных базах данных MEDLINE, Cochrane, PubMed и ClinicalTrials.gov. Для мета-анализа осуществляли отбор клинических исследований, которые соответствовали критериям включения/исключения. В мета-анализ включали клинические исследования, в которых имелась информация об эффективности и безопасности эноксапарина у госпитализированных больных COVID-19. По каждому исследованию анализировали число включенных госпитализированных пациентов с COVID-19, их клинические характеристики, в том числе тяжесть исходного состояния, используемые антикоагулянты и их дозы (лечебные, промежуточные и профилактические), выживаемость или летальность пациентов, тромботические осложнения и их клинические проявления (тромбоз глубоких вен (ТГВ), ТЭЛА, инсульт, инфаркт), геморрагические осложнения. Результаты применения эноксапарина оценивали по комбинированным точкам, включающим первичные (летальность) и вторичные (тромботические и геморрагические осложнения) исходы. Для каждого из включенных в мета-анализ рандомизированных клинических исследований (РКИ) оценивали риск систематических ошибок, проводили оценку методического качества (в баллах по соответствующей шкале) и статистической гетерогенности результатов по значению индекса гетерогенности I². РКИ высокого качества по шкале методического качества клинических исследований имели 9 и более баллов, среднего качества – 7-8 баллов, низкого качества 6 и менее.

Анализ препаратов эноксапарина натрия в зависимости от формы выпуска и торговых наименований проводили по данным государственного реестра лекарственных препаратов. Стоимость антикоагулянтной терапии анализировали по данным Государственного реестра предельных отпускных цен на препараты перечня ЖНВЛС [6], и результатам государственных закупок лекарственных препаратов для медицинских организаций (контрактные цены – по данным Министерства здравоохранения Тверской области о результатах государственных

закупок за счет средств бюджета на основании Постановления Правительства РФ от 4 февраля 2021 г. N 110).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью «BioStat, 2009» (Analystsoft; США). Для выполнения мета-анализа использовали бесплатное сертифицированное программное обеспечение Кокрановского сотрудничества RevMan 5.4.1. Рассчитывали отношение шансов (OR – англ. Odds Ratio) с указанием 95% доверительного интервала, гетерогенность, статистическую значимость результатов. Статистически значимыми считали различия при уровне вероятности 95% и более ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение. На отечественном фармацевтическом рынке представлены препараты эноксапарина натрия как российского (10 торговых наименований), так и зарубежного (2 торговых наименования) производства. Препараты эноксапарина натрия с активностью 10000 анти-Ха МЕ/мл выпускают в форме ампул и шприцев с защищенной иглой в дозах от 0,2 мл (20 мг) до 1 мл (100 мг). Эноксапарин натрия входит в перечень жизненно-необходимых и важнейших лекарственных средств, в связи с чем цены на данный антикоагулянт регулируются государством путем государственной регистрации предельных отпускных цен и установлением предельных торговых надбавок на региональном уровне. Средняя и медианная стоимость одной инъекции эноксапарина натрия в зависимости от дозы и производителя приведена в таблице 1.

Таблица 1 – Стоимость одной инъекции эноксапарина натрия в зависимости от дозы

Доза, мл	Доза, мг	Средняя и медианная стоимость одной инъекции, руб M±m Median (Q1-Q3)	Наиболее дешевый препарат эноксапарина натрия (торговое наименование, производитель, предельная отпускная цена – 1 доза)	Наиболее дорогой препарат эноксапарина натрия (торговое наименование, производитель, предельная отпускная цена – 1 доза)
0,2	20	74,67±4,04 70,01 (68,10-73,28)	60,11 (Эноксипарин натрия Велфарм, ООО «Велфарм», Россия)	106,73 (Эноксипарин натрия, ФГУП "Московский эндокринный завод", Россия)
0,3	30	106,19±3,31 102,87 (102,63-109,42)	89,32 (Эниксум®, ЗАО "ФармФирма "Сотекс", Россия)	125,92 Эноксапарин-Бинергия (АО "Бинергия", Россия)
0,4	40	157,29±7,83 137,22 (131,44-185,41)	122,00 (Кленикс, АО "Фармасинтез", Россия)	212,64 (Клексан®, Санофи-Авентис Франс, Франция)
0,5	50	165,51±7,53 157,34 (153,95-169,20)	143,18 (Эноксипарин натрия Велфарм, ООО «Велфарм», Россия)	204,84 (Эниксум®, ЗАО "ФармФирма "Сотекс", Россия)
0,6	60	206,77±10,24 185,36 (178,53-240,78)	173,30 (Кленикс, АО "Фармасинтез", Россия)	294,59 (Клексан®, Санофи-Авентис Франс, Франция)
0,7	70	223,12±8,22 215,44 (205,77-234,15)	187,07 (Эноксипарин натрия Велфарм, ООО «Велфарм», Россия)	273,88 (Эниксум®, ЗАО "ФармФирма "Сотекс", Россия)
0,8	80	259,25±12,39 229,43 (228,51-297,53)	214,28 (Энопарин®, ООО "ПРОМОМЕД РУС", Россия)	352,73 (Клексан®, Санофи-Авентис Франс, Франция)

1,0	100	311,96±17,46 286,78 (286,78-320,15)	267,64 (Энопарин®, ООО "ПРОМОМЕД РУС", Россия)	402,50 (Эноксипарин натрия, "Московский эндокринный завод", Россия)	ФГУП
-----	-----	---	--	--	------

Анализ предельных отпускных цен показал, что наиболее дорогими препаратами эноксапарина натрия являются зарубежный оригинальный препарат Клексан® (Санофи-Авентис Франс, Франция), отечественные препараты Эниксум® (ЗАО "ФармФирма "Сотекс", Россия) в дозировках 50 мг и 70 мг, Эноксипарин натрия (ФГУП "Московский эндокринный завод", Россия) в дозировках 20 мг и 100 мг. Наиболее дешевыми препаратами эноксапарина натрия были отечественные дженерики Эноксипарин натрия Велфарм (ООО «Велфарм», Россия), Энопарин® (ООО "ПРОМОМЕД РУС", Россия) и Кленикс (АО "Фармасинтез", Россия). Полученные данные учитывали при проведении фармакоэкономических расчетов.

В соответствии с временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) антикоагулянтная терапия как минимум в профилактических дозах должна быть назначена всем госпитализированным пациентам с COVID-19. В связи с этим на следующем этапе исследования была рассчитана средняя стоимость 30-дневного применения эноксапарина натрия в профилактических, промежуточных и лечебных дозах (таблица 2).

Таблица 2 – Средняя стоимость терапии эноксапарином натрия в профилактических, промежуточных и лечебных дозах

Дозы антикоагулянтной терапии	Дозы эноксапарина натрия	Средняя стоимость 1 дня терапии, руб	Средняя стоимость 30-дневной терапии, руб
Профилактические	Подкожно 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 1 раз/сут	157,29±7,83	4718,70±373,59
Промежуточные	Подкожно 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 2 раза/сут; возможно увеличение до 5000 анти-Ха МЕ 50 МЕ (0,5 мг)/кг 2 раза/сут	314,58±7,83	9437,40±747,18
		331,02±7,53	9930,60±451,96
Лечебные	Подкожно 100 анти-Ха МЕ (1 мг)/кг 2 раза/сут	623,92±17,46	18717,60±1047,33

Отмечено, что стоимость антикоагулянтной терапии эноксапарином натрия в промежуточных дозах была в среднем в 2 раза ($p < 0,05$), а в лечебных дозах в 3,97 раз выше ($p < 0,05$), чем при использовании данного антикоагулянта в профилактических дозах. Так, стоимость 30-дневного курса лечения 1 пациента при использовании эноксапарина натрия в лечебной дозе была в среднем на 13998,9 рублей выше, чем его применение в профилактической дозе.

Для сравнительной оценки эффективности и безопасности применения эноксапарина натрия в профилактических и лечебных дозах у госпитализированных больных со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 без сопутствующих на момент

госпитализации тромбозов и тромбоэмболий был проведен мета-анализ [7] с включением 5 РКИ: АТТАСС [8], ACTION [9], RAPID [10], INSPIRATION [11], HER-COVID [12].

Анализ методологического качества данных РКИ показал, что одно из них было низкого качества (INSPIRATION), остальные – удовлетворительного и высокого. Наименьший суммарный риск систематических ошибок был отмечен для РКИ ACTION и HER-COVID, и, следовательно, их можно считать наиболее качественно проведенными.

Эффективность применения эноксапарина натрия оценивали по влиянию на частоту летального исхода (жесткая конечная точка) и тромботических событий (артериальные и венозные тромбозы (тромбозы глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА)), инфаркт миокарда, инсульт), безопасность – по частоте геморрагических проявлений.

Мета-анализ показал отсутствие статистических значимых различий в частоте летального исхода у больных COVID-19, получавших эноксапарин в терапевтических и профилактических дозах [OR = 0,98; 95% ДИ (0,84 – 1,16); p = 0,85].

Следует отметить, что частота тромботических событий при использовании лечебных доз антикоагулянтов по сравнению с профилактическими была меньше [OR = 0,80; 95% ДИ (0,66 – 0,98); p = 0,03], однако в 4-х из 5 РКИ данные не были статистически значимыми.

Полученные сведения позволяют предположить снижение частоты тромбозов и тромбоэмболий, а также случаев ТГВ, ТЭЛА, инфаркта миокарда и инсульта у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 при назначении эноксапарина в лечебных дозах по сравнению с профилактическими.

Безопасность антикоагулянтной терапии оценивали по частоте геморрагических событий, включавших большое кровотечение или клинически значимое небольшое кровотечение. Анализ данных РКИ продемонстрировал ожидаемое увеличение числа случаев крупных геморрагий при применении антикоагулянта в лечебных дозах по сравнению с профилактическими [OR = 2,11; 95% ДИ (1,36 – 3,30); p = 0,0009]. В 4-х из 5 РКИ результаты не были статистически значимыми (рис. 3).

В связи с отсутствием статистически значимых различий летальности (жесткая конечная точка) пациентов с COVID-19, получавших эноксапарин в лечебных дозах по сравнению с профилактическими дозами для сравнительного фармакоэкономического анализа использовали метод анализа минимизации затрат. Показано, что использование эноксапарина натрия в профилактических дозах у госпитализированных пациентов среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 без сопутствующих на момент госпитализации тромбозов и тромбоэмболий позволит в среднем в 3,97 раз сократить расходы системы здравоохранения на антикоагулянтную терапию.

Заключение. Результаты мета-анализа показали отсутствие статически значимых различий в смертности пациентов, получавших эноксапарин в лечебных дозах по сравнению с профилактическими, а также большую безопасность применения эноксапарина натрия в профилактических дозах по сравнению с лечебными, однако данные требуют уточнения, так как статистически значимые результаты были получены только в исследовании ACTION.

В связи с тем, что частота геморрагических осложнений при применении высоких доз антикоагулянтов выше, чем при использовании профилактических [13] было высказано мнение [14], что антикоагулянтную терапию в терапевтических дозах следует использовать на самых ранних этапах заболевания, когда риск тромбоза высок. В дальнейшем, если нет иных показаний, то дозу следует постепенно снижать до профилактической. Применение эноксапарина натрия у пациентов среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 без сопутствующих на момент госпитализации тромбозов и тромбоэмболий в профилактических дозах является клинически и экономически оправданным, так как позволяет сократить расходы системы здравоохранения на антикоагулянтную терапию и снизить частоту геморрагических осложнений

Список литературы:

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 18 от 26 октября 2023. – Текст : непосредственный – С. 52 – 56.

Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19), version 18 of October 26, 2023. – Text : visual. – Pp. 52 – 56.

2. Виноградова, А. Д. Антикоагулянты в клинической практике: обзор литературы / А. Д. Виноградова, А. С. Малыгин, М. А. Демидова. – Текст : непосредственный // Верхневолжский медицинский журнал. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 26–31.

Vinogradova, A. D. Anticoagulants in medical practice: literature review / A. D. Vinogradova, A. S. Malygin, M. A. Demidova. – Text : visual // Verkhnevolzhsky Medical Journal. – 2020. – Vol. 19, № 4. – P. 26–31.

3. ГОСТ Р 57525 – 2017 Национальный стандарт Российской Федерации «Клинико-экономические исследования. Общие требования». – 2017. – Текст : непосредственный.

GOST R 57525 – 2017 National Standard of the Russian Federation "Clinical and economic research. General requirements". – 2017. – Text : visual.

4. Методические рекомендации по проведению мета-анализа. – 2017. – Текст : электронный. – URL: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/01/Methodicheskie-rekomendatsii-po-provedeniyu-meta-analiza-2017-g..pdf> (дата обращения: 27.10.2023).

Methodological recommendations for conducting meta-analysis. – 2017. – Text : electronic. – URL: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/01/Methodicheskierekomendatsii-po-provedeniyu-meta-analiza-2017-g..pdf> (accessed: 27.10.2023) (In Russ.)

5. Методические рекомендации по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата. – 2016. – Текст : электронный. – URL: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2016/12/MR-E%60B-23.12.2016.pdf> (дата обращения: 27.10.2023).

Methodological recommendations for the evaluation of the comparative clinical efficacy and safety of the drug. – 2016. – Text : electronic. – URL: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2016/12/MR-E%60B-23.12.2016.pdf> (accessed: 27.10.2023) (In Russ.)

6. Государственный реестр лекарственных средств : сайт. – 2023. – URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (дата обращения: 27.10.2023). – Текст : электронный.

State Register of Medicines : website. – 2023. – URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (accessed: 27.10.2023). – Text : electronic.

7. Виноградова, А. Д. Эффекты эноксапарина в лечебных и терапевтических дозах при COVID-19: систематический обзор и мета-анализ / А. Д. Виноградова, М. А. Демидова. – Текст : непосредственный // Медицина. – 2022. – Т. 10, № 2. – С. 41–55.

Vinogradova, A. D. Effects of Enoxaparin at Therapeutic and Prophylactic Doses in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. D. Vinogradova, M. A. Demidova. – Text : visual // . Medicine. – 2022. – Vol. 10, № 2. – P. 41–55.

8. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19 / E. C. Goligher, C. A. Bradbury, B. J. McVerry [et al]. – Text : electronic // The New England journal of medicine. – 2021. – Vol. 385, № 9. – P. 777–789. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34351722/> (accessed: 27.10.2023).

9. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial / R. D. Lopes, P. G. M. de Barros E. Silva, R. H. M. Furtado [et al]. – Text : electronic // Lancet. – 2021. – Vol. 397, № 10291. – P. 2253–2263. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34097856/> (accessed: 27.10.2023).

10. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial / M. Sholzberg, G. H. Tang, H. Rahhal [et al]. – Text :

electronic // *British medical journal*. – 2021. – Vol. 375, № 2400. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34649864/> (accessed: 27.10.2023).

11. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial / P. Sadeghipour, A. H. Talasaz, F. Rashidi [et al]. – Text : electronic // *Journal of the American Medical Association*. – 2021. – Vol. 325, № 16. – P. 1620–1630. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33734299/> (accessed: 27.10.2023).

12. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial / A. C. Spyropoulos, M. Goldin, D. Giannis [et al]. – Text : electronic // *Journal of the American Medical Association*. – 2021. – Vol. 181, № 12. – P. 1612–1620. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34617959/> (accessed: 27.10.2023).

13. Anticoagulation and In-Hospital Mortality From Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis / C. Moonla, D. Sosothikul, T. Chiasakul [et al]. – Text : electronic // *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2021. – Vol. 27. – I. 10760296211008999. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33874753/> (accessed: 27.10.2023).

14. Anticoagulation in COVID-19: not strong for too long? / C. Tacquard, A. Mansour, A. Godon [et al]. – Text : electronic // *Anaesthesia, critical care and pain medicine*. – 2021. – Vol. 40, № 2. – P. 100857. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33798761/> (accessed: 27.10.2023)