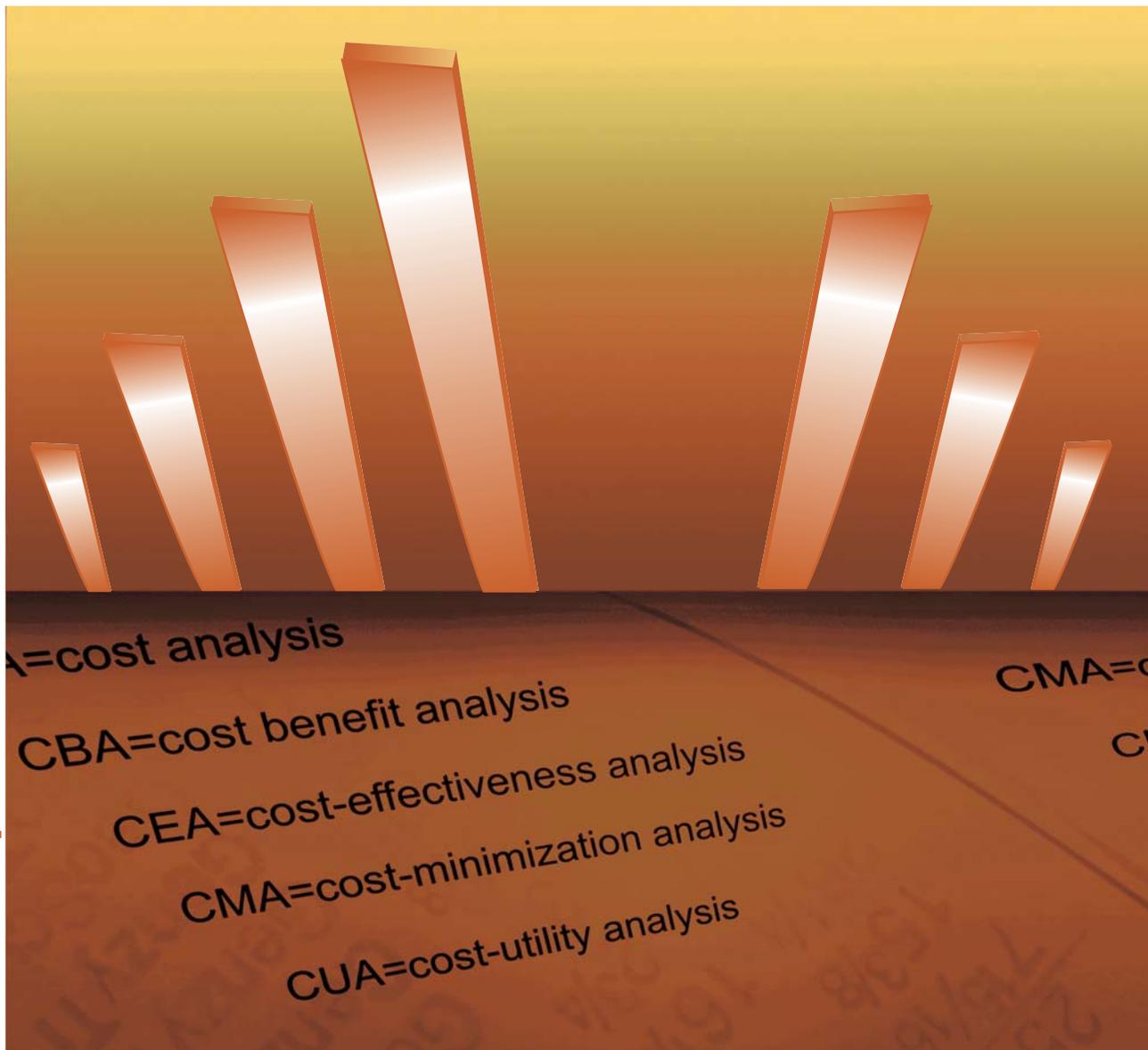


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология

www.pharmacoeconomics.ru



- Экономическая оценка применения иммунокорректирующих препаратов для профилактики частых респираторных инфекций и их осложнений у детей младшего школьного возраста
- Результаты исследования ассортимента лекарственных средств, приобретаемых для оказания медицинской помощи в медицинских организациях стационарного типа

№ 2 Том
2014

Анализ эффективности тромбопрофилактики у беременных с мезенхимальной дисплазией

Кудинова Е.Г.^{1,2}, Момот А.П.², Трухачева Н.В.²

¹ ФГБОУ ВПО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск,

² ГБОУ «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул

Резюме: проведен анализ эффективности тромбопрофилактики у беременных с мезенхимальной дисплазией, при использовании которой во время беременности у таких пациенток снижается риск возникновения тромбгеморрагических осложнений и, следовательно, уменьшаются финансовые затраты.

Ключевые слова: мезенхимальная дисплазия, беременные, тромбгеморрагические осложнения, экономические затраты.

Качество медицинского обслуживания включает в себя как клинические показатели и изменение качества жизни больных, так и обоснованность экономических затрат и полезность лечения. Необходимость экономического анализа эффективности медицинских вмешательств определяется несколькими причинами. Это прежде всего быстрые темпы роста стоимости лечения наиболее распространенных заболеваний и общее удорожание медицинских услуг, появление альтернативных методов лечения одного и того же заболевания, при выборе которых приходится учитывать не только их клиническую эффективность, но и стоимость, отставание возможностей финансирования высокотехнологичных и дорогостоящих методов лечения [4].

Клинически полиморфное патологическое состояние, обусловленное нарушением формирования соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, проявляется многообразием симптоматики и связано с наличием соединительной ткани во всех органах [5], в т.ч. и в органах репродукции. Отмечено, что пациентки, имеющие недифференцированные формы мезенхимальной дисплазии, часто сочетающиеся с геморрагическими или тромботическими сдвигами в системе гемостаза [8], составляют группу риска по возникновению репродуктивных нарушений. Во время беременности у таких пациенток увеличение коагуляционного потенциала крови, наряду с проявлениями мезенхимальной дисплазии (МД) и нарушениями коллагенообразования в сосудистой стенке, может привести к более высокому риску возникновения тромбгеморрагических осложнений. Экономия общественных фондов потребления предполагает использовать больше средств на мероприятия, связанные с первичной профилактикой заболеваний, в т.ч. и тромбгеморрагических осложнений во время беременности и родов, поэтому актуально рассмотрение данного вопроса.

Целью исследования явилось сравнение количества затрат на лечение у пациенток с недифференцированными формами мезенхимальной дисплазии без гепаринотерапии и с проведением гепаринотерапии во время беременности.

Материалы и методы

Было изучено течение беременности и родов у 727 пациенток в возрасте 18-24 лет (см. рис. 1). Из них у 625 пациенток проведен

анализ течения беременности, родов и продолжительности стационарного лечения по поводу осложнений беременности, а также длительность нахождения в акушерском стационаре после самопроизвольных родов или кесарева сечения. Пациентки проживали в сельской местности на территории Алтайского края и получали медицинскую стационарную помощь в одной из центральных районных больниц, где стоимость одного койко-дня на момент проводимого исследования составила 717 руб. 00 коп. Учитывая маломощность лечебного учреждения, в котором пациенткам проводилось лечение, лабораторная диагностика нарушений в системе гемостаза была недостаточной, в результате чего применение тромбопрофилактики в рамках доказательной медицины было ограничено. Критерием включения в группу обследования явилось наличие недифференцированных форм мезенхимальной дисплазии, беременность, возраст 18-24 лет. Критерии исключения: аномалии развития репродуктивных органов, синдром поликистозных яичников и хромосомные нарушения в анамнезе.

Пациентки были разделены на четыре группы: 1-я – 245 беременных с недифференцированными формами МД и нарушениями менструального цикла (НМЦ) с момента менархе, которые были ассоциированы с носительством тромбогенных ДНК-полиморфизмов в 90,1%, что предполагает отнесение таких пациенток в группу высокого тромбогенного риска. Вторая группа состояла из 115 беременных с недифференцированными формами МД и физиологическим ритмом менструаций с момента менархе. В 3-ю группу были включены 200 беременных с физиологическим ритмом менструаций в анамнезе; в 4-ю группу – 65 беременных с нарушениями менструального цикла в анамнезе.

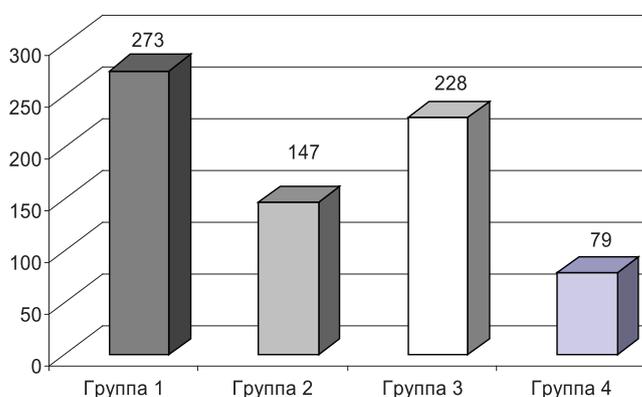


Рисунок 1. Группы женщин, участвующих в исследовании. *Группа 1 – беременные с мезенхимальной дисплазией (МД) и нарушениями менструального цикла в анамнезе (НМЦ); группа 2 – беременные с МД и без НМЦ; группа 3 – беременные без МД и без НМЦ; группа 4 – беременные без МД и с НМЦ.*

Общее количество койко-дней (среднее значение/стандартное отклонение), (M±σ)	Группы женщин без тромбопрофилактики (n=625)				Достоверность различий, p
	1 (n=245)	2 (n=115)	3 (n=200)	4 (n=65)	
Во время беременности	29,03±18,09	18,71±15,99	13,13±12,98	20,86±15,95	$p_{1-2,1-3} < 0,0001$ $p_{1-4} < 0,001$
При угрозе невынашивания беременности	13,55±13,32	6,91±9,90	6,16±8,47	10,11±12,31	p_{1-3} $p_{1-2} < 0,0001$
При преэклампсии, эклампсии	15,01±6,58	13,05±5,44	12,90±3,37	15,50±5,93	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,005$
При плацентарной недостаточности	15,50±6,21	15,12±5,97	13,69±5,66	16,41±6,98	$p_{1-3} < 0,001$
После родов самопроизвольных	5,63±1,23	4,77±1,00	4,45±1,03	5,04±1,39	$p_{1-3,1-2} < 0,0001$ $p_{1-3,1-2} < 0,0001$
После кесарева сечения	7,03±0,85	6,55±0,59	6,32±0,65	6,45±0,52	$p_{1-3,1-2} < 0,0001$ $p_{1-4} < 0,0001$

Таблица 1. Длительность стационарного лечения во время беременности и после родов у пациенток в зависимости от выраженности признаков мезенхимальной дисплазии без применения тромбопрофилактики.

Для сравнения проведен анализ течения беременности и родов у 102 беременных идентичного возраста, у которых во время беременности использовалась тромбопрофилактика. Беременные проживали на территории города Новосибирска и наблюдались в женской консультации ГБУЗ НСО «Консультативно-диагностическая поликлиника №2» Советского района, в которой имелась возможность неоднократно проводить лабораторное исследование системы гемостаза во время беременности, а также получали стационарную медицинскую помощь в Центральной Клинической больнице Сибирского отделения Российской Академии наук. Пациентки были разделены на 4 группы: 1-я группа – 28 беременных с недифференцированными формами МД и НМЦ в анамнезе и 2-я группа – 32 беременных с недифференцированными формами МД и физиологическим ритмом менструаций с момента менархе. В 3-ю группу были включены были 28 беременных без МД и с физиологическим ритмом менструаций в анамнезе, а 4-я группа состояла из 14 беременных с НМЦ в анамнезе.

Все пациентки дали информированное согласие на обследование и лечение. Применение тромбопрофилактики, включающей использование трансдермальных форм введения гепарина, оральное гепариноид Вессел Дуэ Ф (д.в. улодексид) и инъекционного введения низкомолекулярных гепаринов, проводилось у беременных с факторами высокого тромбогенного риска на основании приоритетного патента № 2009127201 от 05.07.2010 [1]. Валидность исследования и эффективность затрат оценивалась в ходе рандомизированного клинического исследования с использованием моделирования и оценки качества всех использованных данных, явившихся альтернативным вариантом оценки клинической эффективности и эффективности затрат [9,10]. Научно-исследовательский проект был утвержден 30.11.2009 г. (протокол № 10) и соответствовал этическим стандартам локального биоэтического комитета при ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России». Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета компьютерных программ Statistic 7,0 (StatSoft Inc, США). Использовался дисперсионный анализ для проверки статистических гипотез. Применялся парный двухвыборочный t-тест для средних. Описание выборки проводили с помощью подсчета среднего значения признака (M), стандартного отклонения (SD), медианы (Me). В случаях нормального распределения признаков, а также равенства выборочных дисперсий для сравнения использовали t-критерий Стьюдента. Кроме того, использовались

непараметрические статистические критерии. Для сравнения переменных использовался критерий Вилкоксона.

Результаты и их обсуждение

Экономический анализ «затраты-эффективность» выявил идентичность стоимости лабораторных и инструментальных методов исследования, стоимости консультации специалистов, стоимости койко-дня. В то же время, в связи с увеличением кратности пребывания пациенток с мезенхимальной дисплазией в стационаре возрастала и частота лабораторного исследования, а также применения инструментальных методов исследования. Учитывая более высокую частоту соматических заболеваний у пациенток, имеющих недифференцированные формы МД, консультации специалистов у пациенток в первой и второй группах наиболее часто были проведены во время беременности, что увеличило объем расходов на одну пациентку. При этом у пациенток с МД, не получавших тромбопрофилактику во время беременности, средняя продолжительность стационарного лечения во время беременности и родов оказалась наиболее высокой в результате возникших тромбгеморрагических осложнений (см. табл. 1). Генерализованные процессы внутрисосудистого тромбообразования и истощение противосвертывающих факторов во время беременности у женщин этой группы привели к высокой частоте осложнений беременности – преэклампсии, эклампсии, угрозы невынашивания беременности, плацентарной недостаточности, синдрома задержки плода. При применении тромбопрофилактики длительность нахождения в стационаре женщин в группе сравнения по поводу тромбгеморрагических осложнений во время беременности оказалась в 1,5 раза реже.

Пациентки с МД и НМЦ в анамнезе, использовавшие тромбопрофилактику, находились в стационаре по поводу угрозы невынашивания беременности в три раза реже, а по поводу преэклампсии, эклампсии и плацентарной недостаточности в 1,5 раза реже в сравнении с пациентками идентичной группы, не применявших гепаринотерапию (см. табл. 1, 2). У беременных применялись трансдермальные формы гепарина: мазь Лиотон 1000, Тромблесс, Гепатромбин, гепариноид Сулодексид – глюкоуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфат – Вессел Дуэ Ф, 250 ЛЕ (1 капс.) 2 раза в сут. в течение 21-30 дней; и препараты низкомолекулярного гепарина в виде инъекций Фраксипарин 0,3 мл раствора (2850 МЕ) 10-14 дней или в зависимости от массы тела беременной более 70 кг – в рекомендуемой дозе лекарственного средства для профилактики тромбоэмболических осложнений.

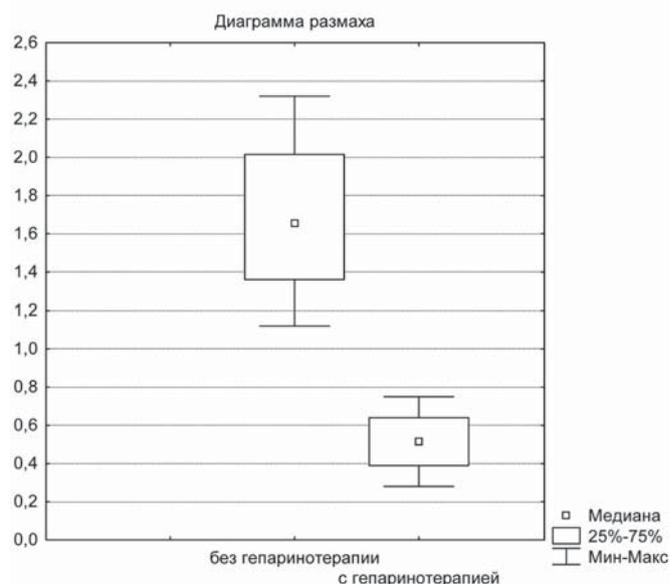


Рисунок 2. Диаграмма размаха (критерий Вилкоксона) кратности стационарного лечения у беременных с мезенхимальной дисплазией (МД) и без МД в зависимости от применения гепаринотерапии.

Старт гепаринотерапии применялся при отягощенном тромботическом анамнезе и показателях уровня растворимых фибриномономерных комплексов плазмы крови по ортофенантролиновому тесту [3], превышающих нормативные для данного срока беременности. Уменьшение частоты тромботических осложнений беременности у пациенток с МД, в конечном итоге, явилось показателем снижения риска возникновения репродуктивных потерь. В целом, во всех группах отмечено снижение частоты поступления в стационар во время беременности на фоне использования тромбопрофилактики во время беременности (см. рис. 2). Кроме того, затраты на стационарное лечение по поводу невынашивания беременности оказались наибольшими на одну пациентку с МД и протромбогенными аллельными ДНК – полиморфизмами (9715 руб. 35 коп.), тогда как в группе женщин, не имеющих признаков МД, в два раза меньше (4416 руб. 72 коп.).

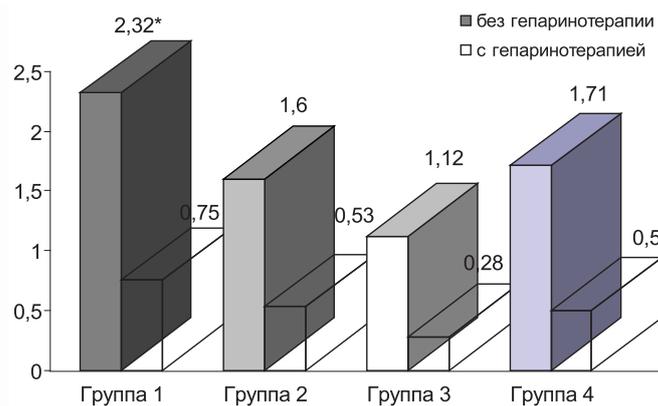


Рисунок 3. Кратность стационарной помощи беременным в зависимости от выраженности мезенхимальной дисплазии и применения гепаринотерапии. Уровень статистически значимых различий $p < 0,001$ между 1-й и 2-й, 1-й и 3-й, 1-й и 4-й группами.

В то же время, сравнение стоимости стационарного лечения у пациенток, которым проводилась тромбопрофилактика во время беременности, показало, что на каждую пациентку с МД по поводу невынашивания беременности было затрачено в среднем 3147 руб. 63 коп., что в три раза меньше в сравнении с беременными с МД, не применявшими гепаринотерапию. Пациенткам с МД, не использовавшим гепаринотерапию, в три раза чаще была предоставлена стационарная помощь по поводу тромботических осложнений беременности. Кратность полученной во время беременности стационарной помощи более чем в три раза была у них выше в сравнении с пациентками, у которых была применена профилактика осложнений беременности низкомолекулярными гепаринами (см. рис. 3). При использовании гепаринотерапии во время беременности у пациенток других групп также отмечено их более редкое поступление в стационар для лечения и снижения риска возникновения осложнений беременности (см. табл. 2).

Кoeffициент эффективности (Кэ) лечения определялся по формуле [4]: $Kэ = \text{стоимость стационарного лечения} / \text{число эпизодов стационарного лечения}$.

Общее количество койко-дней (среднее значение/стандартное отклонение), (M±σ)	Группы женщин с тромбопрофилактикой (n=102)				Достоверность различий, p
	1 (n=28)	2 (n=32)	3 (n=28)	4 (n=14)	
Во время беременности	18,54±13,73	15,14±7,56	16,8±12,15	27,00±10,83	$p_{2-4} < 0,0001$ $p_{3-4} < 0,01$ $p_{1-4} < 0,05$
При угрозе невынашивания беременности	4,39±8,76	4,87±7,91	1,07±4,63	6,28±11,35	$p_{1-3} < 0,008$ $p_{2-3} < 0,02$ $p_{3-4} < 0,04$
При преэклампсии, эклампсии	7,00±4,58	11,5±0,71	8,0±0	10,0±0	$p_{2-3} < 0,0001$ $p_{2-4} < 0,0001$ $p_{3-4} < 0,0001$
При плацентарной недостаточности	9,14±4,88	10,0±0	8,5±2,12	0±0	$p_{1-4} < 0,0001$ $p_{2-4} < 0,0001$ $p_{3-4} < 0,0001$
После родов самопроизвольных	5,13±1,35	4,40±0,96	4,66±1,23	4,33±0,52	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-4} < 0,03$
После кесарева сечения	6,80±0,84	6,66±1,15	6,0±0	6,0±0	$p_{1-3} < 0,002$ $p_{1-4} < 0,009$ $p_{2-3} < 0,02$

Таблица 2. Длительность стационарного лечения во время беременности и после родов у пациенток в зависимости от выраженности признаков мезенхимальной дисплазии с применением тромбопрофилактики.

Количество вводимых препаратов на один случай кровотечения	Стоимость, руб.
Окситоцин одномоментно 5 ЕД (1 ампула), затем в первые 30 мин. окситоцин 10 ЕД и поддерживающая доза окситоцин через 4 часа по 5 ЕД (24 ЕД) – 6 доз	9 амп.=60 руб.
Динопрост – 5 мг	2 амп.=200 руб.
Метилэргометрин – 0,2 мг одномоментно и поддерживающая доза в течение суток 0,2 мг 4 раза парентерально	5 амп. 27 руб.×5=135 руб.
Раствор глюкозы 5% – 400 мл	×3 флакона= 50,0 руб.×3=150 руб.
Стерофундин изотонический 500 мл	×2=100 руб.×2=200 руб.
Гидроксиэтилкрахмал – 500 мл	500 руб.×2=1200 руб.
Кальция глюконат 10% – 10 мл	×3 амп.=14 руб.×3=42 руб.
Этамзилат 12,5% раствор – 125 мг	×4=11 руб.×4=44 руб.
Свежезамороженная плазма 1000 мл	5000 руб.
Преднизолон – 60 мг	×4=125 руб.×2=250 руб.
Апротинин 100000 ЕД (начальная доза 700000 ЕД, затем 140000 ЕД)	×6 раз в сут. – 198 руб.×10=1980 руб.
Криосупернатантная плазма – 250 мл	500 руб.
Тромбомасса – 250 мл	1500 руб.
Эритроцитарная масса – 200 мл	1500 руб.
Надропарин кальция – 2850 МЕ×2 раза в сут. – 5 сут.	380 руб.×5=1900 руб.
Цефотаксим – (1,0 г×6) + 3,0 г одномоментно=9 г/сут	9×16,60 руб.=149,40 руб. – 5 сут. – 747 руб.
Новокаин для разведения 0,5%	30 амп. – 338 руб.
Метронидазол 0,5% 100 мл	25 руб.×2 раза в сут. – 3 сут. – 150 руб.
Железа гидроксид полимальтозат 100 мг (2 мл)	10 амп. – 104 руб.
Итого:	17000 руб.

Таблица 3. Суммарные затраты на один случай кровотечения в родах у пациентки с мезенхимальной дисплазией.

Оказалось, что наиболее высоким он был у пациенток первой группы (8,97) и достоверно ($p<0,00001$) отличался от такового во второй и третьей группах соответственно (8,38 и 8,40). Увеличение стоимости стационарного лечения было прямо пропорционально количеству эпизодов нахождения в стационаре беременными с МД и НМЦ.

Известно, что пациентки с МД составляют группу высокого риска по возможности развития кровотечения вследствие недостаточной сократительной возможности спиральных артерий матки и нарушения функциональной способности миометрия из-за слабого развития нервно-мышечного аппарата. Кроме того, патологическое прикрепление плаценты вследствие тромбофилических сдвигов в системе гемостаза у таких пациенток и атрофических процессов в эндометрии приводит к увеличению частоты у них послеродовых кровотечений [2,7]. В группе пациенток с МД и НМЦ в анамнезе вследствие увеличения коагуляционного потенциала крови и нарушения коллагенообразования сосудистой стенки отмечены случаи флеботромбоза, купирование которых требует проведения большего объема медикаментозной терапии. Каждая пятая пациентка с МД и НМЦ в анамнезе имела тромбгеморрагические осложнения ($p<0,001$) в послеродовом периоде (20,0%), что привело к более длительному нахождению ее в стационаре и увеличению объема медикаментозной терапии данных нарушений. Во 2-й и 4-й группах частота указанных осложнений оказалась соответственно меньше (4,3% и 3,3%), а у пациенток в третьей группе послеродовый период протекал без осложнений.

Купирование кровотечений в послеродовом периоде у пациенток с МД включало в себя интенсивную терапию [6], состоящую из утеротонических препаратов, инфузионно-трансфузионной и гемостатической терапии, антибактериального лечения и гепа-

ринотерапии. Увеличение объема медицинских мероприятий по остановке кровотечения осуществлялось с применением трансфузий компонентов крови, которые на сегодняшний день, несомненно, дороги. Это можно продемонстрировать на клиническом примере.

Один случай кровотечения с объемом кровопотери более 1000 мл в родах у пациентки с МД предполагал затраты суммой 17000 руб. (см. табл. 3). Даже однократное применение во время беременности тромбопрофилактики с использованием низкомолекулярных гепаринов в течение 10 дней (190 руб.×10=1900 руб.) позволяет предотвратить риск кровотечения в родах у пациенток с МД. Экономическая эффективность проведенной терапии составляет 15100 руб. У пациенток с МД при использовании гепаринотерапии во время беременности не наблюдалось тяжелых акушерских осложнений. В первой группе у одной пациентки (3,5%) возникло кровотечение по поводу остатков плацентарной ткани в полости матки, но объем кровопотери (600 мл) лишь незначительно превышал физиологический, и данное осложнение было устранено в течение первых часов после родов с незначительными материальными затратами.

Выводы

Своевременная лабораторная диагностика нарушений в системе гемостаза позволяет у пациенток с недифференцированными формами мезенхимальной дисплазии доказательно использовать тромбопрофилактику с ранних сроков беременности. Экономическая эффективность проводимых мероприятий приводит к обоснованному распределению ресурсов здравоохранения и позволяет оптимальным образом снизить количество акушерских осложнений и улучшить исходы беременности.

Литература:

1. Агаркова Т.А. Перинатальные исходы у беременных с тромбофилией при проведении гепаринопрофилактики. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Омск. 2010.
2. Баев О.Р. Аномалии прикрепления плаценты. Акушерство и гинекология. 2009; 5: 3-6.
3. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М. 2001; 296 с.
4. Воробьев П.А. Клинико-экономический анализ. 3-е изд., с прил. М. 2008; 778 с.
5. Гладких Н.Н. Клинико-патогенетические аспекты изменений в системе гемостаза при врожденной дисплазии соединительной ткани / Н.Н. Гладких, А.В. Ягода. Гематология и трансфузиология. 2007; 3: 42-47.
6. Куликов А.В., Мартиросян С.В., Обоскалова Т.А. Протокол неотложной помощи при кровотечении в акушерстве. Методические рекомендации. Екатеринбург. 2010; 28 с.
7. Сидорова И.С., Макаров И.О. Кровотечения во время беременности и в родах. М. 2006; 122 с.
8. Суханова Г.А., Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф. Тромботические мезенхимальные дисплазии и их связь с другими тромбофилиями. Гематология и трансфузиология. 2003; 6: 13-14.
9. Byford S., Palmer S. Common errors and controversies in pharmacoeconomic analysis. *Economic Evaluation in healthcare*. Adis Int. 1999; 145-153.
10. Lexchin J., Bero L., Djulbegovic B., Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*. 2003; 326: 1167-1176.

References:

1. Agarkova T.A. [Perinatal'nye iskhody u beremennykh s trombofiliei pri provedenii geparinoprofilaktiki]. Doct. Diss. (Perinatal outcomes in pregnant women with thrombophilia during prophylactic treatment of heparin). Dr. diss. Omsk. 2010.
2. Baev O.R. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2009; 5: 3-6.
3. Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnosis and treatment of hemostatic disorders controlled [Diagnostika i kontroliruemaya terapiya narushenii gemostaza]. Moscow. 2001; 296 s.
4. Vorob'ev P.A. Clinical and economic analysis. 3rd ed. [Kliniko-ekonomicheskii analiz. 3-e izd., s pril.] Moscow. 2008; 778 s.
5. Gladkikh N.N., Yagoda A.V. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2007; 3: 42-47.
6. Kulikov A.V., Martirosyan S.V., Oboskalova T.A. Emergency protocol for bleeding in obstetrics. guidelines [Protokol neotlozhnoi pomoshchi pri krvotechenii v akusherstve. Metodicheskie rekomendatsii]. Ekaterinburg. 2010; 28 s.
7. Sidorova I.S., Makarov I.O. Bleeding during pregnancy and childbirth [Krvotecheniya vo vremya beremennosti i v rodakh]. Moscow. 2006; 122 s.
8. Sukhanova G.A., Barkagan Z.S., Kotovshchikova E.F. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2003; 6: 13-14.
9. Byford S., Palmer S. Common errors and controversies in pharmacoeconomic analysis. *Economic Evaluation in healthcare*. Adis Int. 1999; 145-153.
10. Lexchin J., Bero L., Djulbegovic B., Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*. 2003; 326: 1167-1176.

THE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF THROMBOPROPHYLAXIS AMONG PREGNANT WOMEN WITH MESENCHYMAL DYSPLASIA

Kudinova E.G.^{1,2}, Momot A.P.^{2,3}, Trukhacheva N.V.²

¹Novosibirsk state university, Russia, Novosibirsk

²Altai state university, Russia, Barnaul

³Altai branch of the Federal state budgetary institution «Hematology Research Center» Ministry of Health, Russia, Barnaul

Abstract: the analysis of the effectiveness of thromboprophylaxis among pregnant women with mesenchymal dysplasia was carried out. It was concluded that it reduces the risk of thrombohemorrhagic complications and accordingly the economic costs of medical care.

Key words: mesenchymal dysplasia, pregnant women, thrombohemorrhagic complications, economic costs.