

Сравнительный фармакоэкономический анализ применения апиксабана, ривароксабана и дабигатрана для профилактики развития инсульта и эмболий в сосуды большого круга кровообращения у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

Колбин А. С.¹, Касимова А. Р.^{1,2}, Гиляревский С. Р.³

¹ — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р. Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, Россия

Аннотация. Цель. Сравнить по фармакоэкономическим показателям эффективность применения прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) для профилактики развития инсульта и системных тромбоэмболий (эмболий в сосуды большого круга кровообращения, системной эмболии). *Материалы и методы.* Экономическая оценка проведена с позиции системы здравоохранения Российской Федерации. Использовали опубликованные данные о клинической эффективности и безопасности применения ПОАК, которые были получены ранее в ходе выполнения клинических исследований. Эффективность терапии оценивали по частоте развития ишемического инсульта (ИИ) или системной эмболии (СЭ), а безопасность по частоте развития больших кровотечений (БК) и клинически значимых малых кровотечений (КЗМК). Оценка суммарных расходов на ведение пациента для каждой из сравниваемых альтернативных тактик лечения включала как стоимость лекарственной терапии, так и расходы на купирование нежелательных явлений в течение горизонта исследования, составившего 12 мес. Вывод о наиболее предпочтительной альтернативе делали на основании соотношения эффективности и стоимости лечения пациента. *Результаты.* Использование апиксабана для профилактики развития ИИ или СЭ у пациентов с ФП сопровождалось уменьшением частоты их развития ($OR_{И+СЭ} = 0,80$ (95% ДИ 0,73–0,89) и $OR_{И+СЭ} = 0,72$ (95% ДИ 0,60–0,85) в сравнении с ривароксабаном и дабигатраном соответственно), а также снижением частоты тяжёлых кровотечений по сравнению с приёмом других ПОАК ($OR_{БК} = 0,55$ (95% ДИ 0,53–0,59) и $OR_{БК} = 0,78$ (95% ДИ 0,70–0,87) в сравнении с ривароксабаном и дабигатраном соответственно). Так как приём апиксабана был более эффективен и безопасен по сравнению с приёмом ривароксабана и дабигатрана, в рамках данного исследования был применён анализ «затраты-эффективность». Наименее затратной являлась схема лечения, включавшая апиксабан, сумма прямых затрат составила 33 263 руб. на одного пациента. Данное преимущество достигалось как за счёт меньшей курсовой стоимости лекарственной терапии апиксабаном (препаратов сравнения), так и за счёт минимальных расходов на купирование нежелательных явлений. В свою очередь, издержки на лечение инсульта и системной эмболии сокращались на 25,9 и 20,6% соответственно. *Заключение.* Приём апиксабана по сравнению с приёмом ривароксабана или дабигатрана для профилактики развития ИИ и СЭ у пациентов с ФП был более экономически обоснованным, так как обуславливал более высокую клиническую эффективность и безопасность, требуя при этом меньших расходов системы здравоохранения.

Ключевые слова: апиксабан; ривароксабан; дабигатран; фармакоэкономический анализ; фибрилляция предсердий; ишемический инсульт; эмболии в сосуды большого круга кровообращения; системная тромбоэмболия

Для цитирования:

Колбин А. С., Касимова А. Р., Гиляревский С. Р. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения апиксабана, ривароксабана и дабигатрана для профилактики развития инсульта и эмболий в сосуды большого круга кровообращения у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Качественная клиническая практика.* 2022;(4):50–59. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-4-50-59>

Поступила: 09 декабря 2022 г. **Принята:** 10 декабря 2022 г. **Опубликована:** 25 декабря 2022 г.

Comparative pharmacoeconomic analysis of the use of apixaban, rivaroxaban and dabigatran for prevention of stroke and embolism in the vessels of the systemic circulation in patients with non-valvular atrial fibrillation

Kolbin AS¹, Kasimova AR^{1,2}, Gilyarevskiy SR³

¹ — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

² — Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics named after R. R. Vreden” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

³ — Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract. *Aim.* To compare the effectiveness of direct oral anticoagulants (DOACs) in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) for preventing stroke and systemic thromboembolism (embolism in the vessels of the systemic circulation, systemic embolism) in terms of pharmacoeconomic indicators. *Materials and Methods.* The economic assessment was carried out from the standpoint of the healthcare system of the Russian Federation. We used published data on the clinical efficacy and safety of DOACs, which were obtained earlier in clinical trials. The efficacy of therapy was assessed by the incidence of ischemic stroke (IS) or systemic embolism (SE), while the safety was assessed by the incidence of major bleeding (MB) and clinically significant minor bleeding (CSNMB). The total cost of patient management for each alternative treatment option included both the cost of drug therapy and the cost of managing adverse events over a study horizon of 12 months. The conclusion about the most preferred alternative was made on the basis of the ratio of effectiveness and cost of treating the patient. *Results.* The use of apixaban to prevent IS or SE in patients with AF was accompanied by a decrease in the incidence of their development (HR 0.80, 95 % CI 0.73–0.89; HR 0.72, 95 % CI 0.60–0.85 — compared with rivaroxaban and dabigatran, respectively), as well as a decrease in the frequency of MB compared with other DOACs (HR 0.55, 95 % CI 0.53–0.59; HR 0.78, 95 % CI 0.70–0.87 — compared with rivaroxaban and dabigatran, respectively). Since apixaban was more effective and safer than rivaroxaban and dabigatran, a cost-effectiveness approach was applied in this study. The least expensive treatment regimen included apixaban, the direct cost was 33,263 roubles per patient. The advantage was achieved both due to the lower of therapy with apixaban (29.6–34.0 % lower than other DOACs) and the minimum cost of managing the adverse events: for MB and CSNMB, it was reduced by 20.7 % compared to dabigatran and by 44.7 % compared to rivaroxaban; for stroke/SE, it was reduced by 25.9 % and 20.6 %, respectively. *Conclusion.* In patients with AF, apixaban was more cost-effective compared with rivaroxaban or dabigatran for preventing IS and SE, as it led to higher clinical efficacy and safety while requiring less healthcare system costs.

Keywords: apixaban; rivaroxaban; dabigatran; pharmacoeconomic analysis; atrial fibrillation; ischemic stroke; systemic embolism; systemic thromboembolism

For citations:

Kolbin AS, Kasimova AR, Gilyarevskiy SR. Comparative pharmacoeconomic analysis of the use of apixaban, rivaroxaban and dabigatran for prevention of stroke and embolism in the vessels of the systemic circulation in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2022;(4):50–59. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-4-50-59>

Received: December 09, 2022. **Accepted:** December 10, 2022. **Published:** December 25, 2022

Введение / Introduction

Фибрилляция предсердий (ФП) представляет собой наиболее частую форму наджелудочковой тахикардии и считается одной из основных причин развития ишемического инсульта (ИИ), сердечной недостаточности (СН) и тромбоэмболических осложнений (ТЭО) [1]. Актуальность применения прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) при ФП обусловлена увеличением заболеваемости и смертности на фоне аритмии, что, в свою очередь, приводит к большим финансовым потерям и существенным расходам ресурсов здравоохранения [2, 3]. Распространённость ФП в общей популяции достигает 1–2 %, а частота встречаемости увеличивается с возрастом, составляя от <0,5 % в возрасте от 40 до 50 лет до 5–15 % в возрасте 80 лет [4–6]. Ежегодная заболеваемость ФП в мире составляет 114 случаев на 100 000 населения [7]. В России рас-

пространённость ИИ в последнее время также увеличивается, в среднем на 4,2 % в год. Так, по данным *Machinskiy PA et al.*, в 2017 году распространённость ИИ достигла 221,8 случая на 100 000 населения [8].

В настоящее время ПОАК — аписабан, дабигатрана этексилат (далее дабигатран) и ривароксабан — считаются препаратами первого ряда у пациентов с ФП, которые ранее не применяли антикоагулянты (в отсутствии противопоказаний к их назначению) [9]. Несмотря на то, что эффективность и безопасность применения ПОАК по сравнению с антагонистами витамина К (АВК) продемонстрирована в ходе выполнения множества рандомизированных клинических исследований (РКИ), они продолжают широко использоваться в повседневной клинической практике. Результаты РКИ были подтверждены данными, полученными во многих исследованиях реальной клинической практики. Опубликованы результаты большого числа исследований по оценке эффектов ПОАК, в которые

были включены пациенты с ФП, в том числе пациенты, имевшие такие характеристики, как пожилой возраст [10–12], сниженная функция почек [13, 14] или высокий риск развития кровотечений [15, 16].

В последние годы также были опубликованы результаты наблюдательных исследований, в которых предпринималась попытка сравнений между эффектами применения разных ПОАК. Так, результаты исследования [17], включавшего 321 501 пациента, которые принимали варфарин, апиксабан, ривароксабан или дабигатран, свидетельствовали о том, что применение апиксабана было связано с меньшим риском развития тяжёлых кровотечений по сравнению с применением как АВК $OR=0,43$ (95 % ДИ 0,40–0,46), так и ривароксабана $OR=0,67$ (95 % ДИ 0,63–0,72). Кроме того, применение апиксабана сопровождалось менее высоким риском развития ИИ и СЭ по сравнению с приёмом АВК $OR=0,60$ (95 % ДИ 0,56–0,65). Сообщалось также о более высокой экономической целесообразности применения ПОАК по сравнению с приёмом АВК [18–20]. Однако следует отметить, что результаты фармакоэкономической оценки применения препаратов не могут быть применены для системы здравоохранения других стран, такая оценка должна проводиться с учётом реальной эпидемиологической ситуации, существующих тарифов и зарегистрированных цен на препараты на каждой отдельной территории. Таким образом, *целью данного исследования* было фармакоэкономическое сравнение применения ПОАК и АВК у пациентов с неклапанной ФП для профилактики инсульта и системной эмболии в Российской Федерации.

Материал и методы исследования / Materials and methods

Экономическая оценка выполнена с позиции системы здравоохранения РФ, в соответствии с отраслевым стандартом «Клинико-экономические исследования», применяемым в РФ. Исследование выполнено с применением анализа «затраты-эффективность» и анализа чувствительности. На первом этапе исследования в базе данных PubMed (MEDLINE) был произведён поиск статей, по ключевым словам, соответствующим названиям лекарственного средства или общему названию группы, а также словосочетаниям, описывающим их применение у пациентов с ФП. Фармакоэкономическая модель основывается на данных наиболее крупного обнаруженного наблюдательного исследования ARISTOPHANES, в котором оценивалась эффективность и безопасность применения прямых оральных антикоагулянтов по сравнению с варфарином у 434 046 пациентов неклапанной ФП [22, 31, 32]. Базовые характеристики популяции пациентов в рамках данного исследования соответствовали группам пациентов в исследовании ARISTOPHANES и приведены в табл. 1 [22].

Таблица 1
Базовые характеристики пациентов
Table 1

Baseline characteristics			
Критерий	Апиксабан	Ривароксабан	Дабигатран
Пол			
Муж.,%	51,4	53	56,6
Возраст, лет			
Среднее	76,1	75,6	73,2
Сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc			
Среднее	3,9	3,8	3,5
Сумма баллов по шкале HAS-BLED			
Среднее	3,1	3,0	2,8

Необходимо отметить различия в характеристиках между когортами пациентов, принимавших апиксабан, ривароксабан и дабигатран. Пациенты, получавшие ПОАК апиксабан, были старше, имели более высокий риск инсульта и чаще имели сопутствующие заболевания, чем пациенты, получавшие терапию препаратами ривароксабаном и дабигатраном. Критериями эффективности, изучаемыми в рамках исследования, были эпизод ишемического инсульта (ИИ), эпизод системной тромбоэмболии (СЭ), смерть от всех причин. Медианная длительность периода наблюдения пациентов в исследовании ARISTOPHANES составила минимум 186 дней. В рамках фармакоэкономического исследования, эффекты от лекарственной терапии и соответствующие расходы системы здравоохранения оценивались в течение одного года, являющегося горизонтом планирования государственных закупок для лекарственных средств в РФ.

По результатам сравнения (табл. 2), пациенты, получавшие апиксабан, имели меньший риск развития ишемического инсульта, системной тромбоэмболии, клинически значимых кровотечений и смерти от всех причин, по сравнению с пациентами, получавшими варфарин. Пациенты, получавшие апиксабан, имели статистически значимо меньший риск развития инсульта или системной эмболии в сравнении как с ривароксабаном $OR_{И+СЭ} = 0,80$ (95 % ДИ 0,73–0,89), так и с дабигатраном $OR_{И+СЭ} = 0,72$ (95 % ДИ 0,60–0,85). Частота ишемического инсульта была значимо ниже на фоне терапии апиксабаном в сравнении с дабигатраном $OR_{ИИ} = 0,69$ (95 % ДИ 0,57–0,84) и ривароксабаном $OR_{ИИ} = 0,85$ (95 % ДИ 0,76–0,95). Также апиксабан значимо превосходил по эффективности ривароксабан с точки зрения частоты развития геморрагических инсультов $OR_{ГИ} = 0,73$ (95 % ДИ 0,59–0,91) и системных эмболий $OR_{СЭ} = 0,47$ (95 % ДИ 0,29–0,74) и сопоставим с дабигатраном $OR_{ГИ} = 1,09$ (95 % ДИ 0,69–1,74) и $OR_{СЭ} = 0,44$ (95 % ДИ 0,18–1,06) соответственно. С точки зрения критериев безопасности, терапия апиксабаном имела значимо меньший риск больших кровотечений в сравнении с ривароксабаном

ОР_{бк} = 0,55 (95 % ДИ 0,53–0,59) и дабигатраном ОР_{бк} = 0,78 (95 % ДИ 0,70–0,87), а также значимо сокращала число клинически значимых малых кровотечений в сравнении с ривароксабаном ОР_{кзmk} = 0,57 (95 % ДИ 0,52–0,61) и была сопоставима с дабигатраном ОР_{кзmk} = 0,88 (95 % ДИ 0,74–1,04).

Учитывая представленные данные, был сделан вывод о статистически значимых различиях в эффективности рассматриваемых альтернатив по критериям развития инсульта или системной эмболии, в связи с чем, в качестве метода клинико-экономического анализа выбран метод «затраты-эффективность». В случае, если схема лечения, включающая апиксабан, одновременно является наиболее эффективной и экономичной из сравниваемых опций, с точки зрения фармакоэкономического анализа, данная терапия является наиболее предпочтительной и признается доминантной альтернативой. В свою очередь, если изучаемый препарат обладает преимуществом с точки зрения клинической эффективности и требует дополнительных затрат, предполагали расчет коэффициента эффективности затрат, отражающего стоимость достижения единицы эффективности (предотвращение случая ИИ, СЭ или ГИ) для каждого из вариантов сравнения рассчитываемый по следующей формуле:

$$CER_i = \frac{Cost_i}{Effect_i}, \text{ где}$$

CER_i — соотношение «затраты-эффективность» при применении варианта терапии i ;

$Cost_i$ — прямые медицинские расходы, связанные с применением варианта терапии i , в расчёте на одного пациента;

$Effect_i$ — показатель, отражающий эффективность варианта терапии i (по критерию ИИ, СЭ или ГИ).

Кроме того, в случае более эффективной, но дорогостоящей опции, рассчитывается инкрементное соотношение «затраты-эффективность», позволяющее оценить дополнительные затраты для данных лекарственных средств за избежание дополнительного случая ИИ, СЭ или ГИ:

$$ICER = \frac{ICost_i}{IEffect_i}, \text{ где}$$

$ICER$ — инкрементные прямые медицинские расходы, связанные с применением ПОАК;

$IEffect$ — показатель, отражающий инкрементную эффективность ПОАК по рассматриваемому критерию эффективности (предотвращение эпизода ИИ, СЭ или ГИ).

Чем ниже значение показателя «затраты-эффективность», тем меньше финансовых затрат требуется для достижения эффекта и тем более обоснованным можно считать применение данной тактики лечения пациентов.

В рамках анализа чувствительности оценивали устойчивость полученного результата к колебаниям исходных параметров модели — стоимости лекарственных препаратов, с учётом колебаний предельной оптовой надбавки в субъектах РФ в 2022 году для препаратов стоимостью более 500 рублей в диапазоне от 7 до 20 %, и показателей эффективности и безопасности, изменяемых в пределах доверительных интервалов значений отношения рисков.

Структура прямых затрат / Direct costs structure

К прямым затратам относили затраты на лекарственную терапию ПОАК, а также затраты на купирование развившихся нежелательных явлений — лечение эпизодов инсульта и системной эмболии, купирование кровотечений. Затраты на курс лекарственной терапии представлены в табл. 3. В ходе исследования рассматривались все торговые наименования оцениваемых ПОАК, входящие в перечень ЖНВЛП, при определении стоимости потребительской упаковки лекарственных препаратов использованы данные о зарегистрированных ценах из Государственного реестра предельных отпускных цен производителя. Стоимость упаковки лекарственного препарата представлена с учётом НДС (10 %) и средней предельной оптовой надбавки в субъектах РФ в 2022 году (12,18 %). Учитывая многообразие форм выпуска рассматриваемых лекарственных препаратов, при расчётах использовался показатель средней стоимости единицы действующего вещества.

Расчёт частоты БК и КЗМК основывался на данных об абсолютном риске их развития на фоне терапии апиксабаном 5 мг 2 раза в день — 1,790 и 2,083 % пациентов за год соответственно, полученные согласно данным исследования ARISTOPHANES [22]. Расчёт частоты развития кровотечений при использовании дабигатрана (150 мг 2 раза в день) и ривароксабана (20 мг 1 раз в день) основывался на отношении рисков:

- ОР развития БК и КЗМК при терапии апиксабаном 5 мг 2 раза в день по сравнению с дабигатраном 150 мг 2 раза в день — 0,78 (95 % ДИ 0,70–0,87) и 0,88 (95 % ДИ 0,74–1,04) соответственно;
- ОР развития БК и КЗМК при терапии апиксабаном 5 мг 2 раза в день по сравнению с ривароксабаном 20 мг 1 раз в день — 0,55 (95 % ДИ 0,53–0,59) и 0,57 (95 % ДИ 0,52–0,61) соответственно.

Стоимость одного случая лечения клинически значимого кровотечения была принята равной стоимости госпитализации в круглосуточный стационар в связи с желудочно-кишечным кровотечением, стоимость тяжёлого кровотечения — принята за стоимость госпитализации в круглосуточный стационар в связи с внутрисерепным кровоизлиянием, при этом использовалась базовая ставка госпитализации согласно Программе государственных гарантий (ПГГ) в 2022 году, составившая 23 255,40 руб. Стоимость госпитализации была рассчитана по следующей формуле:

$AEC = BC \times KD \times (K3 \times KC \times KUC + KSLP)$, где

AEC (*cost of treatment of adverse events*) — стоимость лечения нежелательных явлений, связанных с применением лекарственного препарата (круглосуточный стационар) для одного больного;

BC — средний норматив финансовых затрат на один случай госпитализации в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, за счёт средств ОМС; согласно ППГ на 2022 год = 23 255,4 руб.;

KD — коэффициент дифференциации, устанавливаемый для каждого региона в отдельности (среднее значение = 1);

KC — коэффициент специфики КСГ (базовый = 1);

K3 — коэффициент затратоёмкости (составляет 2,52 — инсульт, 1,42 — эмболия, 2,82 — кровоизлияние в мозг, 0,39 — желудочно-кишечное кровотечение);

KUC — коэффициент уровня стационара МО (базовый = 1);

KSLP — коэффициент сложности лечения пациента (базовый = 0).

Аналогичным образом рассчитывались дополнительные расходы, связанные с развитием инсульта или системной эмболии при неэффективности ПОАК.

Результаты / Results

Согласно результатам наблюдательного исследования ARISTOPHANES, лекарственная терапия с применением препарата апиксабана имела статистически значимо меньший риск развития инсульта или системной эмболии как в сравнении с ривароксабаном $OR_{и+сэ} = 0,80$ (95 % ДИ 0,73–0,89), так и дабигатраном $OR_{и+сэ} = 0,72$ (95 % ДИ 0,60–0,85), также значимо сокращая число тяжёлых кровотечений $OR_{бк} = 0,55$ (95 % ДИ 0,53–0,59) и $OR_{бк} = 0,78$ (95 % ДИ 0,70–0,87) соответственно. В то же время, как видно из данных, представленных на рис. 1, при горизонте моделирования, равном 12 месяцам, лекарственная терапия с применением апиксабана является наиболее экономичной среди ПОАК, сумма прямых затрат составила 33 263 руб. на одного пациента, что на 30,2–34,4 % ниже аналогичных затрат на другие препараты, включен-

Таблица 2

Эффективность и безопасность антикоагулянтов при неклапанной ФП [22]

Table 2

Efficacy and safety of anticoagulants in non-valvular AF [22]

Критерий эффективности и безопасности	Абсолютный риск в течение года		Отношение рисков	
	Апиксабан	Апиксабан по сравнению с ривароксабаном	Апиксабан по сравнению с дабигатраном	
Ишемический инсульт	0,981	0,85 (0,76–0,95)	0,69 (0,57–0,84)	
Геморрагический инсульт	0,330	0,73 (0,59–0,91)	1,09 (0,69–1,74)	
Системная эмболия	0,090	0,47 (0,29–0,74)	0,44 (0,18–1,06)	
Большое кровотечение	1,790	0,55 (0,53–0,59)	0,78 (0,70–0,87)	
Клинически значимое малое кровотечение	2,083	0,57 (0,52–0,61)	0,88 (0,74–1,04)	

Таблица 3

Стоимость годового курса лекарственной терапии ПОАК

Table 3

The cost of an annual course of DOAC treatment

Стратегия	Режим дозирования, профилактика инсульта при ФП	Форма выпуска	Цена ЖНВЛП, руб.	Цена с учётом НДС и надбавки, руб.	Средняя стоимость мг, руб.	Курсовая стоимость ЛС (365 дней), руб.
Апиксабан (Эликвис®)	5 мг 2 раза в сутки	Таб. 5 мг № 60	2 070,07	2 554,42	8,52	31 101,73
		Таб. 5 мг № 20	691,04	852,73		
Ривароксабан (Ксарелто®)	20 мг один раз в сутки	Таб. 20 мг № 28	2 706,10	3 339,27	6,05	44 192,85
		Таб. 20 мг № 98	9 575,50	11 815,98		
		Таб. 20 мг № 100	10 000,00	12 339,80		
Дабигатран (Прадакса®)	150 мг 2 раза в сутки	Капс. 150 мг № 30	1 634,86	2 017,38	0,44	47 877,69
		Капс. 150 мг № 60	3 150,66	3 887,85		
		Капс. 150 мг № 180	9 439,79	11 648,51		

ные в анализ. Данное преимущество достигалось как за счёт меньшей курсовой стоимости лекарственной терапии апиксабаном (на 29,6–34,0% ниже), так и за счёт минимальных расходов на купирование нежелательных явлений: расходы на купирование БК и КЗМК сокращались на 20,7% в сравнении с дабигатраном и на 44,7% в сравнении с ривароксабаном, в свою очередь издержки на лечение инсульта и системной эмболии сокращались на 25,9 и 20,6% соответственно.

Учитывая, что схема лечения, включающая апиксабан, одновременно является наиболее эффективной и экономичной из сравниваемых опций, данная терапия признается доминантной альтернативой.

Анализ чувствительности / Sensitivity analysis

Вероятностный анализ чувствительности выполняли с помощью многократного одновременного изменения показателя стоимости оцениваемых схем лечения с учётом колебаний предельной оптовой надбавки в субъектах РФ в 2022 году для препаратов стоимостью более 500 рублей в диапазоне от 7 до 20% и частоты развития нежелательных явлений в пределах показателей 95% доверительного интервала (см. рис. 1). При изменении указанных параметров тактика, основанная на приёме апиксабана, оставалась одновременно наиболее эффективной и эко-

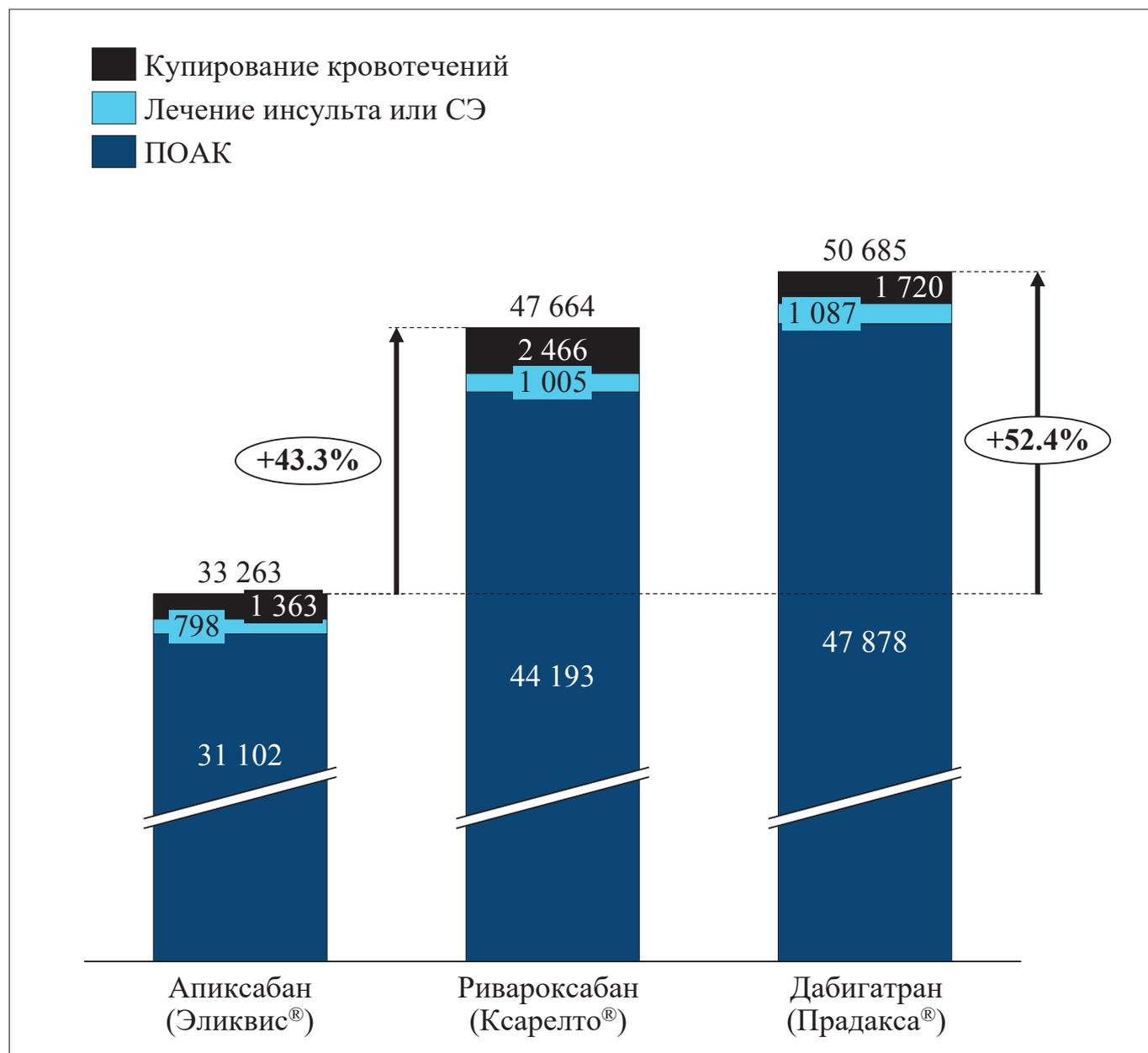


Рис. 1. Суммарные затраты на лечение стратегиями сравнения в расчёте на одного пациента (горизонт моделирования 1 год)

Fig. 1. Total costs of treatment by comparison strategies per patient (modeling horizon 1 year)

номической по сравнению с другими оригинальными ПОАК, возможная экономия ресурсов системы здравоохранения оказывалась в пределах 21,8–37,6 % в сравнении с ривароксабаном и 26,2–41,7 % в сравнении с дабигатраном, в данном случае аписабан оставался доминантной альтернативой.

Обсуждение / Discussion

Быстрое внедрение ПОАК в клиническую практику было обусловлено получением данных об их эффективности и безопасности, которые были получены в ходе выполнения РКИ, а затем подтверждены результатами большого числа наблюдательных исследований. Их экономическая эффективность была установлена в исследованиях, выполненных в условиях реальной клинической практики в США [18, 20], странах Европы [18, 19] и отдельных странах Азии [23–25]. Несмотря на более высокую стоимость, применение ПОАК, как правило, более экономически оправдано по сравнению с варфарином (в основном за счёт разницы на купирование нежелательных реакций). Тем не менее преимущества тех или иных препаратов должны оцениваться отдельно для каждой страны с учётом лекарственного обеспечения и структуры затрат на медицинскую помощь пациентам.

В данном исследовании был представлен анализ экономической эффективности применения ПОАК с учётом системы здравоохранения Российской Федерации. Согласно полученным результатам, тактика, основанная на применении аписабана, у пациентов с ФП была более экономически эффективна по сравнению с тактиками, основанными на приёме дабигатрана и ривароксабана. Разница в затратах была обусловлена различной стоимостью курса терапии лекарственными препаратами, а также стоимостью лечения инсультов, системных эмболий, купирования кровотечений.

Результаты данного исследования в целом согласуются с результатами ранее выполненных в других странах исследований, которые свидетельствовали об экономической эффективности применения всех ПОАК, а также о большей устойчивости преимуществ применения аписабана и не всегда одно-

значных данных о фармакоэкономических показателях тактик, основанных на приёме ривароксабана или дабигатрана [26, 27].

В России ранее было выполнено несколько фармакоэкономических исследований, в которых оценивалась эффективность затрат при применении ПОАК у пациентов с ФП. Так, в ходе выполненного в 2014 г. анализа, экономическую эффективность применения аписабана сравнивали с таковой при приёме варфарина или ацетилсалициловой кислоты [28]. Полученные результаты свидетельствовали о том, что приём аписабана обеспечивал увеличение средней продолжительности жизни пациентов с ФП на 0,187 и 0,255 года соответственно, а показателя QALY (quality-adjusted life year, годы жизни с поправкой на качество) — на 0,187 и 0,214 соответственно. Авторы исследования пришли к выводу о том, что, с экономической точки зрения, применение аписабана обосновано у пациентов с ФП с учётом характеристик бюджета здравоохранения РФ.

В то же время следует отметить, что результаты другого анализа, выполненного в 2017 г. [29], указывали на более высокую клиническую и экономическую эффективность приёма ривароксабана для профилактики развития инсульта у пациентов с неклапанной ФП. В данном исследовании затраты при использовании тактики, основанной на применении ривароксабана с целью профилактики инсульта, составили 49 558,43 рубля на 1 пациента в год, в то время как затраты при тактике, основанной на приёме аписабана, достигали 50 027,57 рублей на 1 пациента в год. В ходе выполнения такого анализа оценивали экономическую целесообразность тактики, при которой ривароксабан применяли по 20 мг 1 раз в сутки (из расчёта 28 таблеток в упаковке) и аписабан по 5 мг 2 раза в сутки (из расчёта 60 таблеток в упаковке). Однако необходимо учитывать, что прямые затраты на лекарственную терапию ривароксабаном в рамках данного исследования оценивались в 35 364,85 рубля в год, тогда как при применении аписабана они составляли 32 547,05 рубля, что отличается от текущих цен на данные препараты. Стоимость лечения при развитии ИИ или внутричерепного кровоизлияния при тактике, основанной на приёме ривароксабана,

Таблица 4

Результаты клинико-экономического анализа

Table 4

Results of clinical and economic analysis

Сравниваемые альтернативы	Стоимость курса, руб.	Сумма прямых затрат, руб.	Разница прямых затрат, %	Отношение рисков (Инсульт или СЭ) Аписабан vs ПОАК	Результаты
Аписабан (Эликвис®)	31 101,7	33 262,6	-	-	Доминантная альтернатива
Ривароксабан (Ксарелто®)	44 192,9	47 663,1	30,2	0,80 (95 % ДИ 0,73–0,89)	-
Дабигатран (Прадакса®)	47 877,7	50 675,5	34,4	0,72 (95 % ДИ 0,6–0,85)	-

была оценена в 14 529,55 рубля, а при тактике, основанной на приёме апиксабана, — в 17 861,32 рубля. В нашем исследовании стоимость лечения пациента при развитии кровотечений вносила не столь существенный вклад в общую сумму затрат на реализацию соответствующей терапевтической тактики, при этом, согласно использованным клиническим данным, апиксабан характеризовался статистически значимо меньшим риском развития как ИИ, так и тяжёлых кровотечений $ОРИИ = 0,85$ (95 % ДИ 0,76–0,95), $ОРбк = 0,55$ (95 % ДИ 0,53–0,59) соответственно, что обуславливало и снижение сопутствующих затрат на фоне применения апиксабана.

По результатам анализа, выполненного в 2020 г. [30], прямые затраты при использовании ПОАК с целью профилактики развития ТЭО были на 28,1 % меньше по сравнению с таковыми при использовании варфарина, а в случае развития геморрагических осложнений затраты становились меньше на 36,8 %. При этом суммарные прямые затраты при использовании апиксабана были на 10,9 % меньше по сравнению с применением варфарина. Для дабигатрана и ривароксабана соответствующее снижение затрат составляло 10,3 и 5,2 % соответственно. Основная разница в стоимости лечения была обусловлена различиями по стоимости лечения пациента в случае развития геморрагических осложнений. Следует ещё раз подчеркнуть, что снижение затрат на лечение у пациентов с развившимся кровотечением при использовании тактики, основанной на приёме апиксабана, достигало 36,8 % по сравнению с таковыми в группе варфарина. Сходные данные были получены для дабигатрана и ривароксабана по сравнению с варфарином со снижением затрат на 22,0 и 10,9 % соответственно.

Таким образом, представленные в данном исследовании результаты оценки сравнительной эффективности и безопасности ПОАК и прямых затрат на ведение пациента с ФП позволяют считать, что применение апиксабана с целью профилактики развития инсульта и СЭ представляет собой обоснованную альтернативу другим тактикам профилактики инсульта с помощью антикоагулянтов у пациентов с ФП в Российской Федерации. При использовании апиксабана требуется меньше расходов, а также обеспечивается более эффективная профилактика развития инсульта и СЭ по сравнению с применением дабигатрана и ривароксабана.

Ограничения исследования / Study limitations

Проведённый анализ обладает некоторыми ограничениями, которые необходимо учитывать при интерпретации его результатов. Во-первых, анализ основан на результатах сравнения с использованием данных наблюдательного исследования

ARISTOPHANES, поэтому унаследовал все ограничения, присущие данному анализу, результаты которого могут отличаться от применения препаратов в отечественной клинической практике. Во-вторых, анализ имеет ограничения, связанные с использованием при расчёте дополнительных затрат на госпитализацию пациента по причине инсульта и купирование нежелательных явлений базовой ставки госпитализации согласно ПГГ в 2022 году. Также при расчётах курсовой стоимости терапии ПОАК использовалась средняя предельная оптовая надбавка в субъектах РФ, из-за чего суммарные издержки в различных регионах могут отличаться. Кроме того, при расчётах не рассматривалась ситуация с отменой терапии, так как клинические исходы в данной ситуации не рассмотрены в рамках обнаруженных источников данных о сравнительной эффективности оцениваемых препаратов.

Заключение / Conclusion

В ходе представленного фармакоэкономического анализа была оценена целесообразность применения апиксабана в сравнении как с оригинальными препаратами ривароксабаном и дабигатраном. Установлено, что, согласно результатам наблюдательного исследования ARISTOPHANES, применение апиксабана является наиболее эффективной схемой лечения, позволяя минимизировать риск развития инсульта или системной эмболии, и наиболее безопасным среди ПОАК с точки зрения частоты развития кровотечений. С учётом минимальной стоимости годового курса лечения пациента и суммы прямых затрат, также включавшей расходы на лечение инсульта и СЭ, купирование кровотечений (разница прямых затрат 30,2–34,4 % в сравнении с оригинальными ПОАК), был сделан вывод о наилучших фармакоэкономических показателях апиксабана, являющегося доминантной альтернативой.

Конфликт интересов. Исследование выполнено при поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации».

Conflict of interests. The research was carried out with the support of Pfizer Innovations LLC.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации».

Funding. The study was carried out with the support of Pfizer Innovations LLC.

Благодарности. Помощь в подготовке текста публикации осуществляла компания Medical Adviser's Group (MAG, <http://mdwrt.com>) в лице Якова Пахомова и Ирины Бодэ.

Acknowledgements. Assistance in preparing the text of the publication was provided by Medical Adviser's Group (MAG, <http://mdwrt.com>) in the person of Yakov Pakhomov and Irina Bode.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
ABOUT THE AUTHORS**Колбин Алексей Сергеевич**

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

SPIN-код: 7966-0845

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Касимова Алина Рашидовна*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: kasi-alina@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6284-7133>

SPIN-код: 3131-4385

к. м. н., ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; клинический фармаколог ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р. Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Гиляревский Сергей РуджеровичORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8505-1848>

SPIN-код: 1683-2709

д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Kolbin Alexey S.

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

SPIN code: 7966-0845

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russia

Kasimova Alina R.*Corresponding author*

e-mail: kasi-alina@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6284-7133>

SPIN code: 3131-4385

PhD, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-based Medicine, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russia; Clinical Pharmacologist, Vreden' National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics of the Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg, Russia

Gilyarevskiy Sergey R.ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8505-1848>

SPIN code: 1683-2709

Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapy FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia

Список литературы / References

- Ferguson C, Inglis SC, Newton PJ, Middleton S, Macdonald PS, Davidson PM. Atrial fibrillation: stroke prevention in focus. *Aust Crit Care*. 2014 May;27(2):92–8. doi: 10.1016/j.aucc.2013.08.002
- Deitelzweig SB, Pinsky B, Buysman E, Lacey M, Makenbaeva D, Wiederkehr D, Graham J. Bleeding as an outcome among patients with nonvalvular atrial fibrillation in a large managed care population. *Clin Ther*. 2013 Oct;35(10):1536–45.e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.08.013
- Fitch K, Broulette J, Kwong WJ. The economic burden of ischemic stroke and major hemorrhage in medicare beneficiaries with nonvalvular atrial fibrillation: A retrospective claims analysis. *Am Health Drug Benefits*. 2014 Jun;7(4):200–9.
- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001 Nov;86(5):516–21. doi: 10.1136/heart.86.5.516
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang YC, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: The anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA*. 2001 May 9;285(18):2370–5. doi: 10.1001/jama.285.18.2370
- Heeringa J, Van Der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, Van Herpen G, Stricker BHC, Stijnen T, Lip GYN, Witteman JCM. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: The Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006 Apr;27(8):949–53. doi: 10.1093/eurheartj/ehi825
- Sterne JAC, Bodalia PN, Bryden PA, Davies PA, López-López JA, Okoli GN, Thom HHZ, Caldwell DM, Dias S, Eaton D, Higgins JPT, Hollingworth W, Salisbury C, Savović J, Sofat R, Stephens-Boal A, Welton NJ, Hingorani AD. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: Systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2017 Mar;21(9):1–386. doi: 10.3310/hta21090
- Мачинский П. А., Плотникова Н. А., Ульянов В. Е., Рыбаков А. Г., Макеев Д. А. Сравнительная характеристика показателей заболеваемости ишемическим и геморрагическим инсультом в России. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2019;2(50):112–32. [Machinskiy PA, Plotnikova NA, Ul'yankin VE, Rybakov AG, Makeev DA. Comparative characteristics of the ischemic and hemorrhagic stroke morbidity indicators in Russia. *University proceedings. Volga region. Medical sciences. Morbid anatomy*. 2019;2(50):112–32. (In Russ).]. doi: 10.21685/2072-3032-2019-2-11
- Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Российское кардиологическое общество», Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электростимуляции и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России, (n.d.). [Fibrillyaciya i trepetanie predserdij u vzroslyh. Klinicheskie rekomendacii Obscherossijskoj obshchestvennoj organizacii "Rossijskoe kardiologicheskoe obshchestvo", Vserossijskogo nauchnogo obshchestva specialistov po klinicheskoj elektrofiziologii, aritmologii i elektrostimulyacii i Associacii serdechno-sosudistyh hirurgov Rossii, (n.d.). (In Russ).]. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/382_1 (accessed October 29, 2021). Ссылка активна на 08.12.2022.
- Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Hsueh YH, Izem R, Southworth MR, Wei Y, Liao J, Goulding MR, Mott K, Chillarige Y, MacCurdy TE, Worrall C, Kelman JA. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2016 Nov 1;176(11):1662–71. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.5954
- Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc*. 2014 May;62(5):857–64. doi: 10.1111/jgs.12799

12. Lip GY, Lane DA. Stroke prevention with oral anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation — focus on the elderly. *Circ J*. 2013;77(6):1380–8. doi: 10.1253/circj.cj-13-0465
13. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, Keltai M, Lanan F, Lopes RD, Lopez-Sendon J, Granger CB, Wallentin L. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2012 Nov;33(22):2821–30. doi: 10.1093/eurheartj/ehs274
14. Eikelboom JW, Connolly SJ, Gao P, Paolasso E, De Caterina R, Husted S, O'Donnell M, Yusuf S, Hart RG. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012 Aug;21(6):429–35. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.05.007
15. Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GY. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2012 Mar;107(3):584–9. doi: 10.1160/TH11-11-0784
16. Lip GYH, Keshishian AV, Zhang Y, Kang A, Dhamane AD, Luo X, Klem C, Ferri M, Jiang J, Yuce H, Deitelzweig S. Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation in Patients With High Risk of Gastrointestinal Bleeding. *JAMA Netw Open*. 2021 Aug 2;4(8):e2120064. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.20064
17. Van Ganse E, Danchin N, Mahé I, Hanon O, Jacoud F, Nolin M, Dalon F, Lefevre C, Cotté FE, Gollety S, Falissard B, Belhassen M, Steg PG. Comparative Safety and Effectiveness of Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation: The NAXOS Study. *Stroke*. 2020 Jul;51(7):2066–75. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.028825
18. López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, Higgins JPT, Hingorani AD, Okoli GN, Davies PA, Bodalia PN, Bryden PA, Welton NJ, Hollingworth W, Caldwell DM, Savović J, Dias S, Salisbury C, Eaton D, Stephens-Boal A, Sofat R. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ*. 2017 Nov 28;359: j5058. doi: 10.1136/bmj.j5058
19. Thom HHZ, Hollingworth W, Sofat R, Wang Z, Fang W, Bodalia PN, Bryden PA, Davies PA, Caldwell DM, Dias S, Eaton D, Higgins JPT, Hingorani AD, López-López JA, Okoli GN, Richards A, Salisbury C, Savović J, Stephens-Boal A, Sterne JAC, Welton NJ. Directly Acting Oral Anticoagulants for the Prevention of Stroke in Atrial Fibrillation in England and Wales: Cost-Effectiveness Model and Value of Information Analysis. *MDM Policy Pract*. 2019 Aug 17;4(2):2381468319866828. doi: 10.1177/2381468319866828
20. Hernandez I, Smith KJ, Zhang Y. Cost-effectiveness of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation at high risk of bleeding and normal kidney function. *Thromb Res*. 2017 Feb;150:123–30. doi: 10.1016/j.thromres.2016.10.006
21. Омеляновский В. В., Авксентьева М. В., Сура М. В., Хачатрян Г. Р., Герасимова К. В., Ивахненко О. И., Дзанаева А. В. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата (новая редакция). — М.: Наука, 2018. [Omelyanovsky VV, Avksentieva MV, Sura MV, Khachatryan GR, Gerasimova KV, Ivakhnenko OI, Dzanaeva AV. Metodicheskie rekomendacii po provedeniyu sravnitel'noj kliniko-ekonomicheskoy ocenki lekarstvennogo preparata (novaya redakciya). — Moscow: Nauka, 2018. (In Russ).]
22. Lip GYH, Keshishian A, Li X, Hamilton M, Masseria C, Gupta K, Luo X, Mardekian J, Friend K, Nadkarni A, Pan X, Baser O, Deitelzweig S. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke*. 2018 Dec;49(12):2933–44. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020232
23. Zhao YJ, Lin L, Zhou HJ, Tan KT, Chew AP, Foo CG, Oh CT, Lim BP, Lim WS. Cost-effectiveness modelling of novel oral anticoagulants incorporating real-world elderly patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2016 Oct 1;220:794–801. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.087
24. Dilokthornsakul P, Nathisuwan S, Krittayaphong R, Chutinet A, Permsuwan U. Cost-Effectiveness Analysis of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Thai Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Heart Lung Circ*. 2020 Mar;29(3):390–400. doi: 10.1016/j.hlc.2019.02.187
25. Liao CT, Lee MC, Chen ZC, Ku LE, Wang JD, Toh HS. Cost-Effectiveness Analysis of Oral Anticoagulants in Stroke Prevention among Patients with Atrial Fibrillation in Taiwan. *Acta Cardiol Sin*. 2020 Jan;36(1):50–61. doi: 10.6515/ACS.202001_36(1).20190511A
26. Lorenzoni V, Pirri S, Turchetti G. Cost-Effectiveness of Direct Non-Vitamin K Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists for the Management of Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation Based on Available "Real-World" Evidence: The Italian National Health System Perspective. *Clin Drug Investig*. 2021 Mar;41(3):255–67. doi: 10.1007/s40261-021-01002-z
27. Hallinen T, Soini E, Asseburg C, Linna M, Eloranta P, Sintonen S, Kosunen M. Cost-Effectiveness of Apixaban versus Other Direct Oral Anticoagulants and Warfarin in the Prevention of Thromboembolic Complications Among Finnish Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2021 Aug 13;13:745–55. doi: 10.2147/CEOR.S317078
28. Рудакова А. В., Парфенов В. А. Фармакоэкономические аспекты профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий: применение апиксабана по сравнению с варфарином и ацетилсалициловой кислотой. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(3):275–82. [Rudakova AV, Parfenov VA. Cost-effectiveness of Apixaban as Compared with Warfarin and Acetylsalicylic Acid in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(3):275–82. (In Russ).]. doi: 10.20996/1819-6446-2014-10-3-275-282
29. Недогода С. В., Барыкина И. Н., Саласюк А. С., Смирнова В. О. Сравнительная клинико-экономическая оценка применения ривароксабана и апиксабана у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(1):45–50. [Nedogoda SV, Barykina IN, Salasiuk AS, Smirnova VO. Clinical and Economic Comparison of Rivaroxaban and Apixaban Use in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(1):45–50. (In Russ).]. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-1-45-50
30. Мальчикова С. В., Коробейникова А. Н., Максимчук-Колобова Н. С., Казаковцева М. В. Прогнозирование влияния прямых оральных антикоагулянтов на прямые медицинские затраты у больных фибрилляцией предсердий. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(2):124–31. [Malchikova SV, Korobeinikova AN, Maksimchuk-Kolobova NS, Kazakovtseva MV. Prognosis of the influence of direct oral anticoagulants on the direct medical expenses in patients with atrial fibrillation. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(2):124–31. (In Russ).]. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.025
31. Lip GYH, Keshishian AV, Kang AL, Dhamane AD, Luo X, Li X, Balachander N, Rosenblatt L, Mardekian J, Pan X, Di Fusco M, Garcia Reeves AB, Yuce H, Deitelzweig S. Oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation in frail elderly patients: insights from the ARISTOPHANES study. *J Intern Med*. 2021 Jan;289(1):42–52. doi: 10.1111/joim.13140
32. Correction to: Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients: The ARISTOPHANES Study. *Stroke*. 2020 Apr;51(4): e71. doi: 10.1161/STR.0000000000000227