

М.Н. МИЛЫЙ**ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ
ПЕРИОПЕРАЦИОННЫХ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
ЭНОКСАПАРИНОМ И ИХ АКТУАЛЬНОСТЬ ДЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ**

УО «Витебский государственный медицинский университет»,
Республика Беларусь

Тромбоэмболические осложнения остаются одной из основных причин летальности среди прооперированных пациентов. Несмотря на высокую стоимость, низкомолекулярные гепарины являются наиболее популярным средством профилактики. Во многих странах проведены фармакоэкономические исследования гепаринов. В США, Великобритании, Канаде и Франции продемонстрированы фармакоэкономические преимущества эноксапарина перед нефракционированным гепарином и варфарином для профилактики тромбоэмболических осложнений после ортопедических вмешательств. Существуют данные о затратной эффективности эноксапарина для тромбопрофилактики в общей хирургии в условиях Новой Зеландии и Швеции. При переносе зарубежных фармакоэкономических данных на белорусское здравоохранение существует ряд актуальных проблем, что требует проведения оригинального фармакоэкономического исследования.

Ключевые слова: фармакоэкономические исследования, низкомолекулярные гепарины, эноксапарин

Thromboembolic complications remain one of the leading causes of the mortality rate among surgical patients. Low molecular weight heparins are currently the most popular prophylactic method despite their high cost. Pharmacoeconomic investigations of heparins are performed in many countries. In these studies pharmacoeconomic advantages of enoxaparin over non-fractionated heparin and warfarin used for prophylaxis in the orthopedic surgery are well demonstrated in the USA, UK, Italy, Canada, and France. There are data about cost-effectiveness of enoxaparin for thromboprophylaxis in general surgery in Sweden and New Zealand. Transfer of the foreign pharmacoeconomic data into the Belarusian public health services meets several pressing problems to take into consideration and requires original pharmacoeconomic investigation.

Keywords: pharmacoeconomic investigation, low molecular weight heparins, enoxaparin.

Тромботические осложнения в послеоперационном периоде остаются актуальной проблемой. Идентификация пациентов с риском данных осложнений и назначение антикоагулянтов являются общепризнанным эффективным методом их профилактики. На протяжении нескольких десятилетий традиционными антикоагулянтами для этих целей были нефракционированный

гепарин (НФГ) и антагонисты витамина К (АВК). Однако они имеют ряд существенных недостатков: вариабельность соотношения эффекта и дозы, высокая частота кровотечений, необходимость строгого лабораторного контроля. Низкомолекулярные гепарины (НМГ) имеют определенные фармакологические преимущества перед НФГ: большая продолжительность действия и

возможность во многих ситуациях однократного назначения на протяжении суток, более строгое соотношение между эффектом и дозой и отсутствие необходимости лабораторного контроля, меньшая частота тромбоцитопении и остеопороза. Все это, не смотря на их более высокую стоимость, ведет к их все большей популярности как средства для профилактики тромботических осложнений в послеоперационном периоде.

Однако НМГ являются заметно более дорогостоящими препаратами чем НФГ и при принятии решения об интенсивности их использования желателен учет не только клинических преимуществ, но и фармакоэкономических данных. Подобный подход особенно актуален для белорусского здравоохранения, испытывающего существенную ограниченность финансовых ресурсов. На настоящий момент в мире наибольшее количество имеющихся фармакоэкономических исследований НМГ при антитромботической профилактике посвящено оценке затратной эффективности эноксапарина. Целью настоящего обзора является обобщение накопленного мирового опыта фармакоэкономических исследований применения эноксапарина для профилактики послеоперационных тромботических осложнений и проецирование его на белорусские реалии.

Опыт фармакоэкономических исследований эноксапарина за рубежом
Профилактика тромботических осложнений при ортопедических операциях

Сравнение с НФГ

Существует четыре фармакоэкономических исследования, посвященных сравнению эноксапарина и НФГ при ортопедических операциях [18, 19, 20, 21]. Все четыре исследования изучали затратную

эффективность эноксапарина в суточной дозе 40 мг в сравнении с НФГ 5000 ЕД подкожно трижды в день при протезировании тазобедренного сустава в условиях систем здравоохранения Великобритании [18], США [19, 20], Италии [21]. Несмотря на разное происхождение и дизайны исследований, все они продемонстрировали достоверные фармакоэкономические преимущества эноксапарина перед НФГ. С точки зрения методологической корректности, наибольший интерес представляют три исследования, являющиеся анализами затратной эффективности, построенными главным образом на основе рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [22]. Сущность анализа затратной эффективности в данных исследованиях заключается в моделировании схемы для принятия решения (так называемого «дерева решений»), рассматривающего НФГ и эноксапарин в качестве возможных альтернатив. В качестве источника сравнительных данных о частоте тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) они используют данные рандомизированного контролируемого исследования A. Planes et al. [15]. Общая схема дерева решений для анализа затратной эффективности эноксапарина против НФГ при операциях на тазобедренном суставе на основе данного исследования представлена на рисунке 1. Для установления затрат на лечение эпизода ТГВ или ТЭЛА, курсовой стоимости НФГ и эноксапарина в каждом случае проведено отдельное исследование использования соответствующих ресурсов в местных условиях. Калькуляция «дерева решений» для установленной частоты тромботических осложнений, стоимости их последующего лечения и стоимости сравниваемых антикоагулянтов позволяет установить более дешевую в конечном итоге альтернативу.

Анализ затратной эффективности энок-

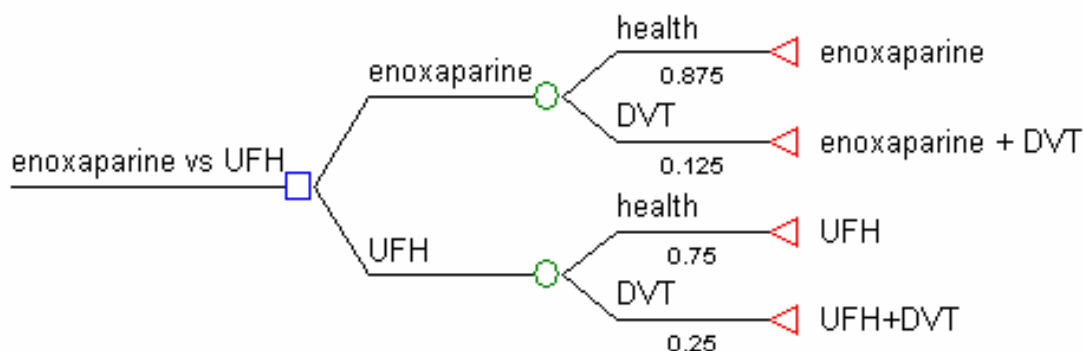


Рис. 1. Схема дерева решений для анализа затратной эффективности эноксапарина против НФГ при операциях на тазобедренном суставе на основе исследования A. Planes et al. [15]

Примечания: UFH – нефракционированный гепарин; DVT – тромбоз глубоких вен

сапарина в Италии [21] помимо различий в частоте тромботических осложнений между НФГ и эноксапарином учитывал частоту возникновения геморрагических осложнений, посттромботических состояний, исходя из данных мета-анализа, а также ассоциированные с ними затраты. Для установления стоимости тромботических и геморрагических осложнений авторами проведено специальное исследование, и фармакоэкономическая оценка проведена с учетом общественной перспективы. То есть, в отличие от остальных трех исследований, в которых учтены только прямые медицинские затраты, в данном случае проводился учет и некоторых косвенных стоимостных показателей (например, потери заработка больным в виду нетрудоспособности). Таким образом, данное исследование может быть расценено как наиболее методологически корректное и актуальное из существующих. В результате исследование продемонстрировало, что средняя стоимость антитромботической профилактики продолжительностью 14 дней в случае НФГ

составила 2283 доллара США на пациента, а в случае использования эноксапарина 2208 долларов США. Т.е. использование эноксапарина вместо НФГ сопровождается экономией 75 долларов США на пациента.

Исследование M. Drummond et al. [18] в качестве сравнительных параметров клинической эффективности использовало только частоту ТГВ, ТЭЛА и выживаемость больных. Для установления стоимости эпизода тромботических осложнений было проведено отдельное исследование в условиях Британской национальной системы здравоохранения, учитывавшее только прямые медицинские затраты. Анализ затратной эффективности в данном случае установил, что средняя стоимость недельной антитромботической профилактики эноксапарином составляет 104 британских фунта против 124 – в случае НФГ. Т.е. экономия на одного пациента составляет 20 фунтов. В исследовании D. Hawkins et al. [20] сравнительная частота ТГВ, ТЭЛА, кровотечений и смертности взята из трех различных

РКИ, а прямые медицинские затраты, связанные с данными осложнениями из американских административных источников. Как и в предыдущих двух исследованиях эноксапарин оказался экономически более оправданной альтернативой. Стоимость предотвращения эпизода ТГВ была на 494–2273 доллара США меньше в случае эноксапарина в сравнении с НФГ.

Сравнение с варфарином

В США и Канаде традиционно широко для профилактики тромботических осложнений при ортопедических вмешательствах используется варфарин, а не НФГ. Имеется серия проведенных в этих двух странах фармакоэкономических анализов, сравнивающих эноксапарин и варфарин при протезировании тазобедренного сустава. Однако, все они проведены в начале 90-х годов, когда еще не было некоторых наиболее обстоятельных РКИ по сравнению эноксапарина с варфарином. Соответственно, слабой стороной большинства исследований является использование для анализа данных о клинической эффективности, полученных в исследованиях с низким уровнем доказательности. С учетом данного обстоятельства заслуживают отдельного внимания два анализа затратной эффективности, построенных на основе мета-анализа ряда РКИ. В обоих случаях в качестве переменных клинической эффективности использована частота ТГВ, ТЭЛА, выживаемости, кровотечений, и учтены только прямые медицинские расходы, установленные на основе анализа баз данных ряда клиник. В результате, как в Канаде [23], так и в США [24], эноксапарин расценен как затратно-эффективная альтернатива варфарину.

Продленная антитромботическая профилактика

В настоящее время существует понимание того факта, что риск тромботических осложнений после ортопедических вмешательств сохраняется на протяжении не-

скольких недель. Имеются исследования продемонстрировавшие эффективность продленной профилактики эноксапарином после протезирования коленного сустава [13] и операций на тазобедренном суставе [13, 25, 26]. Результаты исследования D. Bergqvist et al. [26] были использованы для проведения анализа затратной эффективности продленной профилактики эноксапарином в условиях систем здравоохранения Франции [27], Швеции [28] и Великобритании [29]. По данным французских исследователей, назначение эноксапарина общей длительностью 3 недели было экономически оправдано. В случае использования эноксапарина стоимость предотвращения эпизода ТГВ составляла 23532–35268 французских франков, а одного летального случая – 139480–216188 французских франков. Анализы затратной эффективности для Швеции и Великобритании продемонстрировали сильную зависимость от процента пациентов, применявших эноксапарин амбулаторно самостоятельно. По данным шведских исследователей, эноксапарин оказывается затратно-эффективной терапией, если инъекции выполняются самостоятельно как минимум половиной пациентов, а аналогичная граница в британском исследовании – 85%.

Профилактика тромботических осложнений в общехирургической практике

Следует отметить, что число клинических исследований, сравнивавших эноксапарин и НФГ при наиболее распространенных абдоминальных вмешательствах достаточно невелико в сравнении с использованием эноксапарина при ортопедических операциях. Тем не менее имеется фармакоэкономический анализ, основанный на результатах наиболее масштабного в данной области исследования эноксапарина для

профилактики тромботических осложнений после колоректальных операций [3]. Применительно к канадской системе здравоохранения не удалось продемонстрировать экономических преимуществ эноксапарина, главным образом из-за парадоксально более высокой частоты геморрагических осложнений в группе эноксапарина в сравнении с группой НФГ [30].

Однако существуют фармакоэкономические анализы, использовавшие в качестве вероятностей клинических исходов для эноксапарина результаты мета-анализа РКИ, сравнивавших несколько НМГ с НФГ для антитромботической профилактики в общехирургической практике [31]. По результатам этих анализов, стоимость профилактики эноксапарином оказалась ниже для новозеландской системы здравоохранения (285 новозеландских долларов на пациента против 305 в случае НФГ) [32], а также в шведских условиях (665 шведских крон на пациента против 735 в случае НФГ) [33].

Трансляция данных фармакоэкономических исследований на белорусское здравоохранение

При интерпретации результатов фармакоэкономических исследований, управленец здравоохранения или практикующий врач всегда заинтересованы в применимости полученных в зарубежных исследованиях данных к своим условиям клинической практики. Этот вопрос особенно актуален в ситуации ограниченности ресурсов или отсутствии инфраструктуры для проведения фармакоэкономического исследования в своей стране, регионе, клинике. В то же время результаты экономических исследований могут быть некорректны при обобщении на другие страны.

Некоторые научные данные, особенно относящиеся к клинической эффективности, как правило, не имеют интернациональ-

ных различий. Это в полной мере может относиться к сравнительной клинической эффективности разных антикоагулянтов при профилактике периоперационных тромботических осложнений, где маловероятны какие-либо различия между белорусскими и европейскими, или североамериканскими пациентами. В то же время существует ряд причин, по которым финансовые переменные и экономические данные не могут быть напрямую перенесены на здравоохранение другой страны. Среди факторов, потенциально искажающих оценку затратной эффективности лекарственных средств при интернациональных сопоставлениях традиционно отмечаются следующие [34]:

- эпидемиология заболевания и демографические факторы;
- вариации принятой клинической практики, доступности ресурсов и технологий здравоохранения;
- финансовая мотивация для медицинских работников и лечебных учреждений;
- различия относительных цен и затрат.

Некоторые из этих факторов необходимо учитывать при трансляции данных западных фармакоэкономических исследований затратной эффективности эноксапарина на систему здравоохранения Республики Беларусь.

Потенциально существует единственный фактор, из-за которого затратная эффективность эноксапарина в Республике Беларусь может оказаться меньше, чем в странах Западной Европы и Северной Америки. Это наличие на белорусском фармацевтическом рынке очень дешевых генерических препаратов НФГ и не прямых антикоагулянтов различных производителей, что делает большей разницу в курсовой стоимости между эноксапарином и альтернативными препаратами. В то же время существует мощный фактор, направленный на

большую затратную эффективность эноксапарина в белорусских условиях. Существенное отличие практики ведения тромботических осложнений в Республике Беларусь от таковой в странах Западной Европы и Северной Америки – очень ограниченная доступность ряда диагностических и лечебных процедур. Что касается диагностических процедур, ангиография, вентиляционно-перфузионное сканирование легких, ультразвуковое сканирование сосудов ног недоступно во многих лечебных учреждениях. Это, естественно, не может не создавать трудности со своевременной диагностикой и инициацией терапии тромботических осложнений, а, следовательно, их развитие чревато более неблагоприятными клиническими исходами и дополнительными затратами, чем в практике здравоохранения развитых стран. Потенциально такая ситуация предполагает большую экономическую предпочтительность эноксапарина как препарата с клиническими преимуществами перед другими антикоагулянтами в белорусских условиях по сравнению со странами, где были проведены обсуждавшиеся фармакоэкономические анализы. В наших условиях затратная эффективность эноксапарина может быть также недооценена из-за повсеместной доступности постоянной внутривенной инфузии НФГ, что является общепринятым оптимальным способом его назначения при лечении тромбозов. Четвертый фактор, который следует иметь в виду при переносе фармакоэкономических данных международных исследований на белорусское здравоохранение, – потенциальное несоответствие цены ряда ресурсов их реальной рыночной стоимости [35]. Так называемые «гостиничные услуги» на сегодня имеют существенный вес в структуре стоимости койко-дня типичного белорусского стационара. При этом следует понимать, что действующие тарифы на большинство коммунальных услуг для го-

сударственных лечебно-профилактических учреждений ниже их реальной величины вследствие практики перекрестного субсидирования, что занижает реальную стоимость койко-дня. Этот факт особенно важно иметь в виду при трансляции затратной эффективности продленной антитромботической профилактики эноксапарином, которая может и должна быть стационаро-замещающей терапевтической технологией.

Таким образом, большинство факторов, способных изменить параметры затратной эффективности НМГ при переносе импортных фармакоэкономических данных на белорусское здравоохранение, имеет потенциальную направленность ошибочного занижения его экономической эффективности в наших условиях. В данных обстоятельствах становится особенно актуальной корректная оценка затратной эффективности эноксапарина при его использовании по тем показаниям, где существующие фармакоэкономические данные в пользу эноксапарина не очень надежны, как при абдоминальных вмешательствах у пациентов без онкопатологии. В то же время отсутствуют веские основания сомневаться в затратной эффективности эноксапарина в наших условиях в ситуациях, где его выгода убедительно продемонстрирована европейскими и американскими исследованиями.

В плане методологически корректной оценки затратной эффективности эноксапарина в белорусском здравоохранении имеет место ситуация, когда необходимо моделирование с использованием данных о клинической эффективности из РКИ и отдельным исследованием о соответствующих стоимостных переменных в белорусских условиях, или определенная адаптация параметров потребления ресурсов из западных фармакоэкономических исследований. Однако последний подход представляется невозможным из-за ранее упомянутых раз-

личий в рутинной практике ведения тромботических осложнений. Поэтому весьма актуальна перспектива проведения серии анализов затратной эффективности эноксапарина при периперационной антитромботической профилактике в белорусском здравоохранении, опирающихся на данные соответствующих РКИ и отдельное исследование по установлению потребляемых ресурсов и стоимости эпизода тромботического осложнения.

Возможности фармакоэкономической оценки антитромботической профилактики НМГ в белорусском здравоохранении

Необходимым условием для проведения фармакоэкономического анализа использования НМГ в условиях белорусского здравоохранения, в частности анализа затратной эффективности, является наличие надежных данных о их клинической эффективности в сравнении с другими антикоагулянтами. Для точности оценок в анализе затратной эффективности в данном случае являются важными ряд факторов [17]. Для фармакоэкономического анализа приемлемо использование только твердых конечных точек, для которых может быть рассчитана стоимость. Вероятностный характер результатов анализа затратной эффективности требует проведения определенной статистической обработки данных, как и в любых клинических исследованиях. Специфическим и традиционным для фармакоэкономических исследований методом является проведение ряда анализов чувствительности, одним из которых всегда является рекалькуляция «дерева решений» для крайних точек доверительного интервала в разности клинической эффективности между исследуемыми альтернативами. Естественно, большее число пациентов в исследовании служит одним из факторов уменьшающих

разброс оценки клинической эффективности и делающим более точным результат анализа затратной эффективности. И наконец, основой фармакоэкономического анализа желательны должны быть РКИ.

Следует признать, что клинических исследований в белорусских условиях, отвечающих перечисленным требованиям, не существует. Однако это не является большой проблемой. Принято считать, что антикоагулянты не являются классом лекарственных средств с возможными существенными межпопуляционными различиями в пределах одной расы. Поэтому в качестве источника данных о клинической эффективности НМГ могут служить адекватные рандомизированные клинические исследования, проведенные в Европе и Северной Америке.

В этой связи представляет интерес систематический анализ рандомизированных контролируемых исследований по сравнению зарегистрированных в Республике Беларусь НМГ (далтепарин, надропарин, эноксапарин) с другими антикоагулянтами для периперационной профилактики тромботических осложнений. Проведен поиск сравнительные исследования с НФГ в общехирургической и онкологической практике, а так же сравнение с НФГ и непосредственными антикоагулянтами из группы антагонистов витамина К для ортопедических операций в реферативной базе данных Medline. Краткие результаты наиболее крупных для каждого показания и препарата РКИ суммированы в таблице 1.

Эти данные демонстрируют, что все три НМГ имеют доказательное подтверждение как минимум эквивалентной традиционному гепарину эффективности для профилактики тромботических осложнений при абдоминальных вмешательствах у пациентов без онкопатологии. В случае оперативных вмешательств в онкологической практике только эноксапарин имеет

Таблица 1

Рандомизированные контролируемые клинические исследования низкомолекулярных гепаринов в профилактике периоперационных тромботических осложнений

		Эноксапарин	Надропарин	Дальтепарин
Абдоминальная хирургия		9,4% ТГВ (468 пациентов) против 9,4% при НФГ (нд)[3]	2,8% ТГВ и 0,2% ТЭЛА (960 пациентов) против 4,5% и 0,5% при НФГ (p<0,05)[8]	3,1% ТГВ (195 пациентов) против 3,7% при НФГ (нд)[4]
Вмешательства у онкологических пациентов	<i>Сравнение с НФГ</i>	При назначении только в стационаре 14,7% ТГВ (315 пациентов) против 18,2% у НФГ (нд)[1]	Нет РКИ	6,4% ТГВ (260 пациентов) против 11,2% при НФГ (нд)[5]
	<i>Продленная профилактика</i>	При продленной профилактике до 4 недель 4,8% ТГВ (пациент) против 12% у плацебо (p=0,02)[2]	Нет РКИ	Нет РКИ
Операции на тазобедренном суставе	<i>Сравнение с АВК</i>	В период госпитализации 0,3% ТГВ+ТЭЛА (1516 пациентов) против 1,1% при АВК (p=0,0083) [12]	17% ТГВ (260 пациентов) против 20% при АВК (нд)[9]	15% ТГВ (192 пациента) против 26% при АВК (p=0,006) [6]
	<i>Сравнение с НФГ</i>	12,5% ТГВ (120 пациентов) против 25% при НФГ (p=0,014) [15]	12,6% ТГВ (174 пациента) против 16% при НФГ (нд)[10]	6 случаев ТЭЛА и 14 ТГВ (46 пациентов) против 0 и 6 случаев при НФГ (p<0,05)[7]
	<i>Продленная профилактика</i>	При продленной профилактике до 3 недель 8% ТГВ + ТЭЛА (224 пациента) против 23,2% при плацебо (p<0,001)[13]	Нет РКИ	Нет РКИ
Протезирование коленного сустава	<i>Сравнение с АВК</i>	25% ТГВ+ТЭЛА (173 пациента) против 45% при АВК (p=0,0001)[11]	Нет РКИ	Нет РКИ
	<i>Сравнение с НФГ</i>	24,6% ТГВ (228 пациентов) против 34,2% (p<0,05) и 2 эпизода ТЭЛА при НФГ [16]	Нет РКИ	Нет РКИ
	<i>Продленная профилактика</i>	При продленной профилактике до 3 недель 17,5% ТГВ + ТЭЛА (217 пациентов) против 20,8% при плацебо (нд)[13]	Нет РКИ	Нет РКИ

Примечания: АВК – антагонисты витамина К; НФГ – нефракционированный гепарин; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; нд – различия не достоверны

доказанные преимущества перед НФГ при использовании продленной профилактики общей длительностью до 4 недель. Три препарата НМГ неодинаково изучены в плане их применения в ортопедической хирургии. РКИ, изучающие использование НМГ при протезировании коленного сустава проведены только для эноксапарина, в которых продемонстрировано его преимущество и перед НФГ, и АВК. В отношении надропарина и дальтепарина имеются только соответствующие нерандомизированные исследования. При операциях на тазобедренном суставе только для эноксапарина и дальтепарина продемонстрированы преимущества перед АВК. В то же время эноксапарин является единственным НМГ с доказанной в РКИ большей клинической эффективностью чем у НФГ, в том числе и при продленном назначении до 3 недель после вмешательства. Так же обращает на себя внимание значительно большее число пациентов в сравнительном исследовании эноксапарина и антагонистов витамина К при операциях на тазобедренном суставе, чем в подобном исследовании для дальтепарина, что перспективно более точными оценками в анализе затратной эффективности.

Таким образом, эноксапарин является единственным НМГ полноценно исследованным по очерченным показаниям к применению в РКИ, которые могут служить источником информации о клинической эффективности при выполнении анализа затратной эффективности препарата в белорусских условиях.

С другой стороны, для выполнения анализа затратной эффективности необходимы репрезентативные данные как минимум о стоимости таких тромботических осложнений как ТГВ и ТЭЛА для белорусской системы здравоохранения. Представляется, что подобная статистическая информация на текущий момент отсутствует как у адми-

нистраторов здравоохранения, так и у исследователей. Таким образом, единственным возможным вариантом, являющимся при том наиболее корректным с точки зрения методологии и часто используемым, может быть отдельное исследование со сбором необходимой информации и калькуляцией стоимости ведения эпизода ТГВ и ТЭЛА в типовом белорусском стационаре.

Выводы

Анализ исследований использования эноксапарина для профилактики послеоперационных тромботических осложнений позволяет сделать ряд выводов:

Эноксапарин является наиболее исследованным представителем НМГ в плане использования для профилактики тромботических осложнений после различных хирургических вмешательств, достоверные преимущества которого перед НФГ и непрямыми антикоагулянтами продемонстрированы в методологически строгих РКИ.

В разных странах мира убедительно продемонстрированы фармакоэкономические преимущества эноксапарина при применении в ортопедической практике. Имеются данные об экономических преимуществах и при рядовых абдоминальных вмешательствах.

Проецирование данных фармакоэкономических исследований на белорусское здравоохранение позволяет предполагать преимущества эноксапарина перед НФГ и непрямыми антикоагулянтами для профилактики послеоперационных тромботических осложнений. Однако, верификация этих преимуществ требует соответствующего анализа затратной эффективности в белорусских условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Efficacy and safety of enoxaparin versus

- unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. ENOXACAN Study Group // *Br. J. Surg.* – 1997. – Vol. 84, N 8. – P. 1099-1103.
2. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer / D. Bergqvist [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346, N 13. – P. 975-980.
3. Subcutaneous heparin versus low-molecular-weight heparin as thromboprophylaxis in patients undergoing colorectal surgery: results of the canadian colorectal DVT prophylaxis trial: a randomized, double-blind trial / R. S. McLeod [et al.] // *Ann. Surg.* – 2001. – Vol. 233, N 3. – P. 438-444.
4. Caen, J. P. A randomized double-blind study between a low molecular weight heparin Kabi 2165 and standard heparin in the prevention of deep vein thrombosis in general surgery. A French multicenter trial / J. P. Caen // *Thromb. Haemost.* – 1988. – Vol. 59, N 2. – P. 216-220.
5. Thromboprophylactic effect of low molecular weight heparin started in the evening before elective general abdominal surgery: a comparison with low-dose heparin / D. Bergqvist [et al.] // *Semin. Thromb. Hemost.* – 1990. – Suppl. 19-24.
6. Prevention of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty. Comparison of warfarin and dalteparin / C. W. Francis [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 1997. – Vol. 79, N 9. – P. 1365-1372.
7. A prospective double-blind trial of a low molecular weight heparin once daily compared with conventional low-dose heparin three times daily to prevent pulmonary embolism and venous thrombosis in patients with hip fracture / M. Monreal [et al.] // *J. Trauma.* – 1989. – Vol. 29, N 6. – P. 873-875.
8. Comparison of a low molecular weight heparin and unfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. The European Fraxiparin Study (EFS) Group // *Br. J. Surg.* – 1988. – Vol. 75, N 11. – P. 1058-1063.
9. Subcutaneous low-molecular weight heparin or oral anticoagulants for the prevention of deep-vein thrombosis in elective hip and knee replacement? Fraxiparine Oral Anticoagulant Study Group / K. Hamulyak [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 1995. – Vol. 74, N 6. – P. 1428-1431.
10. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: randomised comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin / P. F. Leyvraz [et al.] // *BMJ.* – 1991. – Vol. 303, N 6802. – P. 543-548.
11. Prevention of venous thromboembolic disease following primary total knee arthroplasty. A randomized, multicenter, open-label, parallel-group comparison of enoxaparin and warfarin / R. H. Jr. Fitzgerald [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2001. – Vol. 83-A, N 6. – P. 900-906.
12. Comparison of enoxaparin and warfarin for the prevention of venous thromboembolic disease after total hip arthroplasty. Evaluation during hospitalization and three months after discharge / C. W. Jr. Colwell [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 1999. – Vol. 81, N 7. – P. 932-940.
13. Prolonged enoxaparin therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip or knee replacement. Enoxaparin Clinical Trial Group / P. C. Comp [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2001. – Vol. 83-A, N 3. – P. 336-345.
14. Prophylaxis for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. A comparison between unfractionated and low-molecular-weight heparin / P. Fauno [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 1994. – Vol. 76, N 12. – P. 1814-1818.
15. Double-blind randomized comparative study of enoxaparin and standard heparin in the prevention of thromboembolic disease during insertion of total hip replacement / A. Planes [et al.] // *Rev. Med. Interne.* – 1988. – Vol. 9, N 3. – P. 327-333.
16. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep venous thrombosis after elective knee arthroplasty. Enoxaparin Clinical Trial Group / C. W. Jr. Colwell [et al.] // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 1995. – Vol. 321. – P. 19-27.
17. Demicheli, V. Effectiveness estimates in economic evaluation / V. Demicheli, T. Jefferson, L. Vale // *Evidence-based Health Economics: From effectiveness to efficiency in systematic review* / eds. C. Donaldson, M. Mugford, L. Vale. – London: BMJ Books, 2002. – P. 89-98.
18. Economic evaluation of standard heparin and enoxaparin for prophylaxis against deep vein thrombosis in elective hip surgery / M. Drummond [et al.] // *Br. J. Surg.* – 1994. – Vol. 81. – P. 1742-1746.
19. Prevention of deep-vein thrombosis following total hip replacement surgery with enoxaparin versus unfractionated heparin: a pharmacoeconomic evaluation / J. Menzin [et al.] // *Ann. Pharmacother.* – 1994. – Vol. 28. – P. 271-275.
20. Hawkins, D. W. Pharmacoeconomic model of enoxaparin versus heparin for prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement / D. W. Hawkins, P. C. Langley, K. P. Krueger // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 1997. – Vol. 54. – P. 1185-1190.
21. Long-term costeffectiveness of low molecular weight heparin versus unfractionated heparin for the prophylaxis of venous thromboembolism in elective hip replacement / M. Marchetti [et al.] // *Haematologica.* – 1999. – Vol. 84. – P. 730-737.
22. Drummond, M. F. Basic types of economic evaluation / M. F. Drummond, G. L. Stoddart, G. W. Torrance // *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes.* – Oxford: Oxford University

Press, 1997. – P. 6-26

23. O'Brien, B. J. Cost-effectiveness of enoxaparin versus warfarin prophylaxis against deep-vein thrombosis after total hip replacement / B. J. O'Brien, D. R., Anderson, R. Goeree // CMAJ. – 1994. – Vol. 150. – P. 1083-1090.

24. Cost-effectiveness of enoxaparin vs low-dose warfarin in the prevention of deepvein thrombosis after total hip replacement surgery / J. Menzin [et al.] // Arch. Intern. Med. – 1995. – Vol. 155. – P. 757-764.

25. Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo / A. Planes [et al.] // Lancet. – 1996. – Vol. 348. – P. 224-228.

26. Low-molecularweight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement / D. Bergqvist [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 335. – P. 696-700.

27. Cost effectiveness of a low-molecular weight heparin in prophylaxis against prolonged deep vein thrombosis after total hip replacement / B. Detournay [et al.] // Pharmacoeconomics. – 1998. – Vol. 13. – P. 81-89.

28. D. Bergqvist Cost-effectiveness of prolonged administration of a low molecular weight heparin for the prevention of deep venous thrombosis (DVT) following total hip replacement / D. Bergqvist, B. Junsson // Value Health. – 1999. – Vol. 2. – P. 288-294.

29. Economic evaluation of enoxaparin as post

discharge prophylaxis for deep vein thrombosis in elective hip surgery / L. M. Davies [et al.] // Value Health. – 2001. – Vol. 3, N 6. – P. 397-406.

30. Economic analysis of low-dose heparin vs the low-molecular-weight heparin enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery / E. Etchells [et al.] // Arch. Intern. Med. – 1999. – Vol. 159. – P. 1221-1228.

31. Lowmolecular-weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis / M. T. Nurmohamed. [et al.] // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 152-156.

32. Heaton, D. Low molecular weight versus unfractionated heparin: a clinical and economic appraisal / D. Heaton, M. Pearce // Pharmacoeconomics. – 1995. – Vol. 8, N 2. – P. 91-99.

33. Bergqvist, D. Comparison of the cost of preventing postoperative deep vein thrombosis with either unfractionated or low molecular weight heparin / D. Bergqvist, B. Lindgren, T. Mdtzsch // Br. J. Surg. – 1996. – Vol. 83. – P. 1548-1552.

34. Transferring economic evaluation results from setting to setting / M. F. Drummond [et al.] // Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. – Oxford: Oxford University Press, 1997. – P. 272-281.

35 Cost analysis. Some basics / M. F. Drummond [et al.] // Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. – Oxford: Oxford University Press, 1997. – P. 52-68.

Поступила 03.03.2008 г.