

УДК 616.125-008.313:616.005.7-053.8

А.К. АЛЬМАДИЕВА¹, А.Б. АКАНОВ², Т.Ф. БАЛАБАЕВ³¹Казахстанское агентство по оценке технологий здравоохранения, г. Астана, Республика Казахстан,²«Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан,³Казахстанская Ассоциация «KAZSPOR» по оценке технологий здравоохранения, доказательной медицине и фармакоэкономическим исследованиям, г. Астана, Республика Казахстан

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АПИКСАБАНА ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ ИНСУЛЬТА И СИСТЕМНОЙ ЭМБОЛИИ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ



Альмадиева А.К.

Предотвращение смертности и заболеваемости от инсультов является высокоприоритетной задачей системы здравоохранения. Пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий находятся в зоне высокого риска, если не предпринимать мер на ранних стадиях.

Цель исследования. Оценить клиническую и экономическую эффективность аликсабана при профилактике инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в условиях здравоохранения Республики Казахстан.

Материал и методы. В соответствии со стратегией поиска было обнаружено 1724 публикации в международных базах данных. Включено в анализ 10 полнотекстовых публикаций. Результаты из RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE были использованы в мета-анализе, непрямом сравнении и при проведении фармакоэкономического анализа. Стандартные расчеты производились в программах RevMan 5.3 и Microsoft Excel 10.0

Результаты и обсуждение. Новые оральные антикоагулянты (НОАК) при профилактике инсультов и системных тромбоэмболий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий не уступают по эффективности варфарину (аликсабан ОР=0,79, 95% ДИ 0,66-0,95), а по ключевым параметрам безопасности даже превосходят его (НОАК ОР=0,86, 95% ДИ 0,71-1,03). Непрямое сравнение выявило достоверно значимые различия в низкой вероятности развития инсультов и системных эмболий при приеме аликсабана (ОР=0,83, 95% ДИ 0,62-1,09) в сравнении с другими НОАК. Результаты фармакоэкономического анализа подтвердили преимущество аликсабана за счет снижения стоимости антикоагулянтной терапии и снижения расходов на лечение сердечно-сосудистых осложнений.

Вывод. Терапия аликсабаном существенно снижает число случаев развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ФП по сравнению со стандартной терапией варфарином и является наиболее затрато-эффективной стратегией среди НОАК.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, профилактика, инсульт, оральные антикоагулянты, эффективность.

Несмотря на значительный прогресс в области улучшения первичной профилактики и неотложной помощи за последние десятилетия, инсульт по-прежнему остается заболеванием-катастрофой для глобального здравоохранения [1, 2]. Согласно оценкам, в 2013 г. 6,4 млн. смертей (11,8%) были связаны с инсультом, который оставался третьей ведущей причиной потерянных лет потенциальной жизни во всем мире. По оценкам авторов только в Евросоюзе количество инсультов в год должно было увеличиться в среднем на 34% - с 613 148 в 2015 году до 819 771 в 2035 году [3].

В Казахстане болезни системы кровообращения являются острой социально значимой проблемой. Согласно оценочным данным Фонда Глобального бремени болезней в Казахстане средний показатель смертности от инсульта в 2013 году составил 164,6 на 100 тысяч населения. Потери лет здоровой жизни в год (на 100 000 человек) составили

3,135.0. Показатель процента упущенных здоровых лет жизни, связанный с факторами риска, составил 94,1% [4]. Заболеваемость инсультом в различных регионах Казахстана составляет 2,5 – 3,7 случая на 1000 человек, смертность от 1,0 до 1,8 случая на 1000 в год. По сравнению с Россией: от 2,5 до 7,43 случая инсульта на 1000 в год, смертность от инсульта колеблется от 0,7 до 3,31 на 1000 человек в год [5].

Особое внимание уделяется инсультам, возникающим вследствие сердечно-сосудистой патологии, в частности, вследствие неклапанной фибрилляции предсердий (далее – ФП) [6, 7, 8, 9]. ФП связана с двукратным увеличением риска смертности от всех причин у женщин и 1,5-кратным увеличением у мужчин. По оценочным данным, у 20-30% пациентов с ишемическим инсультом диагностируют ФП до, во время или после первого инсульта [10]. Важно понимать, что при ФП необходима пожизненная антикоагулянтная терапия в профилактических целях для предотвращения тром-

Контакты: Альмадиева Алина Казбековна, MD, Генеральный директор ЧУ «Казахстанское агентство по оценке технологий здравоохранения», г. Астана, Тел.: + 7 717 225 41 85, email: info@kazahta.kz

Contacts: Alima Kazbekovna Almadieva, MD, MPH and CEO of the Kazakh Agency for Health Technology Assessment, Astana c., Ph.: + 7 71 725 41 85, email: info@kazahta.kz

боэμβолий (далее – ТЭ) и следующих за ними инсультов [11]. Считается, что системная профилактическая терапия новыми оральными антикоагулянтами (далее – НОАК) (дабигатран (ингибитор тромбина), апиксабан и ривароксабан (ингибиторы фактора Ха) снижает риск развития инсульта на две трети [12, 13] и значительно более безопасна, чем варфарин [12]. В связи с высокой актуальностью рассматриваемой проблемы, цель исследования – клинико-экономическая оценка эффективности апиксабана для принятия решений об его использовании при профилактике инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в условиях здравоохранения Республики Казахстан.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Были обнаружены 1724 публикации в результате поиска в международных базах данных PubMed/Medline, Ovid, DARE, Cochrane Central Register of Controlled Trials и «серой» литературе. При осуществлении поиска источников литературы использовались ограничительные фильтры: публикация с 2013 по 2017 гг., только на английском языке, проведенные на человеке, имеющие дизайн критических обзоров, систематических обзоров, рандомизированных контролируемых исследований (далее – РКИ), мета-анализов. Критерии включения для исследовательских вопросов были разработаны в соответствии с методикой PICOS. В итоговый анализ вошли 10 полнотекстовых исследований.

Мета-анализ был проведен в программе RevMan 5.3. Непрямой метод сравнения данных рассчитывался по методике [14, 15, 16] в Excel 10.0. Фармакоэкономический анализ эффективности антикоагулянтной терапии больных с ФП апиксабаном в сравнении с варфарином, ривароксабаном и дабигатраном проводился по методике анализа «затраты-эффективность» в соответствии с рекомендациями ISPOR [17]. Также выполнены анализ «влияния на бюджет» [18] и анализ чувствительности. Оценка затрат на оказание

медицинской помощи проводилась на основе приказа МЗ РК [19] и клинических протоколов диагностики и лечения [20] и [21]. В качестве основных источников данных по эффективности использовались результаты исследований ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET-AF [22-25], а также официальная статистическая информация Агентства РК по статистике [26], данные Электронного регистра диспансерных больных и Электронного регистра стационарных больных [27]. Результаты, полученные в экономических расчетах для сравнения с международными данными, были конвертированы в доллары США (USD) согласно курсу Национального банка РК по состоянию на 1 ноября 2017 года [28]. Также рассчитаны показатели «чистая денежная выгода» (Net monetary benefit, NMB) [29] и порог готовности платить [30]. Стандартные расчеты и фармакоэкономический анализ производились в Microsoft Excel 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Критический анализ исследований [31-37], основанных на результатах ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET-AF [22-25], подтвердил эффективность апиксабана и других НОАК по сравнению с варфарином. Тщательному анализу были подвергнуты компоненты дизайна включенных РКИ. Был выявлен низкий риск возникновения систематической ошибки. Оценены ключевые конечные точки эффективности (предотвращение инсультов и системных эмболий) и безопасности (предотвращение массивных кровотечений) профилактической терапии при ФП.

На рисунке 1 НОАК по эффективности явно превосходят стандартную профилактическую терапию антагонистами витамина К (варфарин) (ОР=0,78, 95% ДИ 0,67-0,92, $p < 0,05$). Для оценки безопасности использовалась частота массивных кровотечений (рис.2).

На рисунке 2 частота развития массивных кровотечений на фоне приема НОАК достоверно меньше у апиксабана $p \text{ value} < 0,05$ (ОР=0,70, 95%ДИ 0,61-0,81).

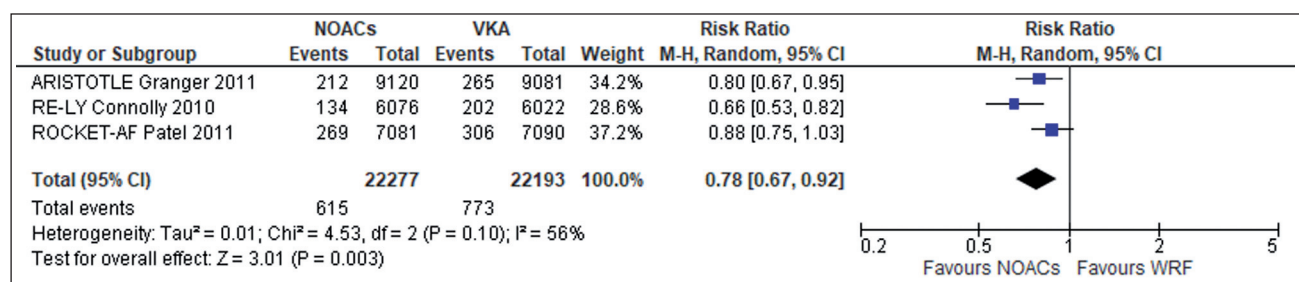


Рисунок 1 - Эффективность НОАК в предотвращении инсультов и системных эмболий у пациентов с неклапанной ФП

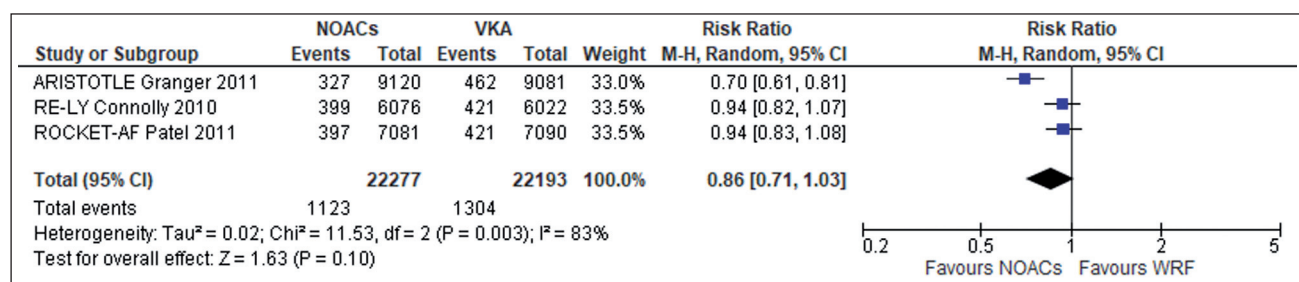


Рисунок 2 - Безопасность НОАК в оценке частоты проявлений массивных кровотечений у пациентов с неклапанной ФП

Результаты мета-анализа, включавшего 50 938 пациентов, показал, что НОАК по сравнению со стандартной фармакотерапией варфарином, применяемой для профилактики инсультов и системных тромбоэмболий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, являются эффективной и безопасной альтернативой, широко применяемой в большинстве стран [38, 39]. При непрямом сравнении препараты попарно сравнивались по полученным результатам ОР и 95%ДИ (табл. 1)

Таблица 1 – Прямые попарные сравнения и результаты

№	Прямые сравнения	Результаты непрямых сравнений
1	варфарин/апиксабан (WRF/APX) варфарин/дабигатран (WRF/DBG)	апиксабан/дабигатран (APX/DBG)
2	варфарин/дабигатран (WRF/DBG) варфарин/ривароксабан (WRF/RVX)	дабигатран/ривароксабан (DBG/RVX)
3	варфарин/ривароксабан (WRF/RVX) варфарин/апиксабан (WRF/APX)	ривароксабан/апиксабан (RVX/APX)

Лучший профиль эффективности и безопасности показал апиксабан, имеющий более низкие статистические показатели (ОР=0,83 95%ДИ 0,62-1,09).

Для проведения изучения экономической эффективности апиксабана в сравнении с варфарином и другими НОАК, были рассчитаны прямые затраты в соответствии с дозировкой и временем (день, месяц, год). Прямые затраты на варфарин в сутки составили 19,73 тг., в месяц – 591,9 тг., в год – 7 201,45 тг. Тогда как на НОАК затраты оказались существенно выше. Для прогнозирования вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и ассоциированных с ними прямых медицинских затрат, связанных с развитием инсульта при использовании

различных терапевтических стратегий, была построена *Марковская модель*. Длина цикла для модели составляла 30 дней с горизонтом продолжительности жизни из-за хронического характера течения ФП неклапанной этиологии и рисков развития мозгового инсульта и кровотечений, модифицируемых в зависимости от клинического состояния и назначенной терапии. Модель Маркова включала 5 основных и 2 дополнительных состояний. Согласно условиям модели, в течение каждого цикла у каждого из пациентов

в моделируемой популяции было возможно развитие одного из указанных исходов, смерть или отсутствие изменения клинического состояния. Определение каждого из осложнений соответствовало критериям исследований ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET-AF. Моделируемая когорта состояла

из 10 тысяч пациентов. «Временной горизонт» анализа был взят на уровне продолжительности жизни моделируемых пациентов. Популяция пациентов в Марковской модели соответствовала больным, включённым в исследования ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET-AF.

Профиль пациента в модели включал наличие ФП неклапанной этиологии в сочетании с хотя бы одним дополнительным фактором риска инсульта/тромбоэмболии (согласно системе стратификации по шкале CHADS₂). Было сделано предположение о том, что около 20% больных в моделируемой когорте в анамнезе имели ишемический инсульт, что соответствовало распределению пациентов, включённых в исследования ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET-AF (табл. 2).

Таблица 2 - Ключевые параметры модели Маркова

Параметр	Значение	Отклонение
Ежемесячные затраты, тг		
Варфарин (с подбором дозы и контролем эффективности и безопасности терапии)	3 348,84	na
Ривароксабан	20 104,50	na
Дабигатран	18 921,60	na
Апиксабан	17 643,00	na
Показатели ишемического инсульта при применении варфарина для различных значений CHADS ₂		
Балл 1 по шкале CHADS ₂	0,72	na
Балл 2 по шкале CHADS ₂	1,27	na
Балл 3 по шкале CHADS ₂	2,00	na
Балл 4 по шкале CHADS ₂	2,35	na
Балл 5 и 6 по шкале CHADS ₂	4,60	na
Клиническая эффективность НОАК		
Отношение рисков для ишемического инсульта, НОАК против варфарина		
Ривароксабан	0,94	0,75-1,17
Дабигатран	0,76	0,60-0,98
Апиксабан	0,92	0,74-1,13
Отношение рисков для внутричерепного кровоизлияния, НОАК против варфарина		

Продолжение таблицы 2

Параметр	Значение	Отклонение
Ривароксабан	0,67	0,47-0,93
Дабигатран	0,40	0,27-0,60
Апиксабан	0,42	0,30-0,58
Отношение рисков для внемозгового кровоизлияния, НОАК против варфарина		
Ривароксабан	1,04	0,90-1,20
Дабигатран	1,07	0,78-1,25
Апиксабан	0,79	0,68-0,93
Отношение рисков для инфаркта миокарда, НОАК против варфарина		
Ривароксабан	0,81	0,63-1,06
Дабигатран	1,31	0,89-1,91
Апиксабан	0,88	0,66-1,17

Таблица 3 - Базовые затраты на случай, качество, скорректированное на выживание, показатель чистой экономической выгоды (NMB) и инкрементальный коэффициент приращения затрат (ICER)

Стратегия	Данные о затратной эффективности			В сравнении с варфарином	USD
	затраты, тг.	QALY (ДИ 95%)	NMB, тг	ICER, тг	
Варфарин*	3 970 612,90	9.02 (8.90-9.12)	73 510 735,91	0	0
Апиксабан	4 165 677,03	9.38 (9.24-9.48)	75 784 085,89	1 939 250,17	5 793,82
Дабигатран	4 557 159,30	9.35 (9.23-9.45)	75 418 031,46	2 538 844,53	7 585,21
Ривароксабан	4 972 214,10	9.24 (9.11-9.35)	74 315 574,79	4 849 363,12	14 488,25

В соответствии с условиями системы здравоохранения Республики Казахстан количество лиц мужского пола было установлено на уровне 40%, возраст участников на момент рандомизации равнялся 65 лет (средний возраст участников исследования ARISTOTLE составлял 70,0 лет; мужчин – 64,3%, RE-LY – 71,6 года; мужчин – 63,3%, ROCKET-AF – 73,1 года; мужчин – 60,5%).

Анализ затрато-эффективность НОАК в сравнении с варфарином и друг с другом позволил определить существенную разницу по показателям чистой экономической выгоды и коэффициента приращения затрат (табл. 3).

В проведенном анализе апиксабан имел самый высокий показатель QALY (9,38; 95% ДИ, 9,24-9,48 QALYs). Расходы на пациента в рамках горизонта продолжительности жизни были самыми низкими для варфарина (3,97 млн.тг) и самыми высокими для ривароксабана (4,97 млн.тг).

Согласно таблице 3 наиболее затратным является ривароксабан, тогда как для апиксабана ICER равен 1,9 млн. тг. Согласно полученным данным, апиксабан имеет более выгодную стоимость одной дополнительной единицы эффективности (ICER), которая оказалась намного ниже по сравнению с ривароксабаном: почти в 3 раза и по сравнению с дабигатраном в 1,5 раза.

Рассчитанный показатель ICER анализируемых параметров апиксабана оказался равным 1 939 250,17 тг., что составляет примерно \$5 793,82 с учетом курса за 1 доллар США на ноябрь 2017 г., и даже не превышает 1/3 показателя

«порога-готовности-платить», который в Казахстане с учетом количества населения на 2016 г. и ВВП 2016 г. по данным Международного банка [40], составил около \$22 530, поскольку данные за 2017 год будут опубликованы лишь в 2018 году.

Исходя из результатов целесообразности различных стратегий терапии и порога готовности платить, рассчитаны показатели «чистая денежная выгода», NMB (net monetary benefit) (табл. 3) для варфарина с подбором дозы и контролем эффективности и безопасности терапии - 73,51 млн. тг. с дисконтированием; для апиксабана - 75,78 млн. тг., для дабигатрана – 75,41 млн.тг., для ривароксабана – 74,31 млн. тг. с дисконтированием. Однако, наименьший показатель NMB оказался для варфарина, который является наименее экономически эффективной стратегией. В то же время показатель NMB для пациентов, получающих апиксабан, оказался выше, чем для пациентов остальных групп, что говорит о преимуществе данной стратегии.

По данным анализа «влияния на бюджет» в соответствии с итоговой стоимостью применения препаратов в когорте на 10 тысяч человек с временным интервалом на 1 год получилось, что из всех НОАК наиболее «экономичным» оказался апиксабан, затраты на который составили менее 7,5 млрд. тг., тогда как стоимость за тот же период и у такой же группы пациентов, принимающих дабигатран, был выше стоимости апиксабана почти на 0,55 млрд. тг., а у пациентов принимающих ривароксабан, на 1,15 млрд. тг (табл. 4).

Таблица 4 – Анализ влияния на бюджет

Рассчитанные события	МНН препаратов	Варфарин*	Апиксабан	Дабигатран	Ривароксабан
Прямые затраты на препарат на 1 пациента в год, тг		40 186	214 656	230 213	244 605
Стоимость возникновения событий на 1 пациента в год, тг		674 524	535 165	590 076	650 394
Общая стоимость на 1 пациента в год, тг		714 710	749 822	820 289	894 998
Прямые затраты на препарат в когорте 10 тыс. человек в год, тг		401 861 300	2 146 565 000	2 302 128 000	2 446 047 500
Стоимость возникновения события в когорте 10 тыс. человек в год, тг		6 745 241 920	5 351 653 661	5 900 758 734	6 503 937 889
Общая стоимость в когорте 10 тыс. человек в год, тг		7 147 103 220	7 498 218 661	8 202 886 734	8 949 985 389
Различие в затратах по отношению к варфарину в когорте 10 тыс. человек в год, тг			351 115 441	704 668 072	1 451 766 727

*с подбором дозы и контролем безопасности и эффективности

Преимущество схем лечения апиксабаном достигается за счет снижения стоимости антикоагулянтной терапии и снижения расходов на лечение сердечно-сосудистых осложнений (инсульты, эмболии, инфаркты и т.д.).

ВЫВОДЫ

Проведенный анализ подтверждает, что применение апиксабана для предотвращения инсультов и системных эмболий, а также для профилактики неблагоприятных явлений в виде массивных кровотечений, часто проявляющихся у этой группы пациентов, является оправданной мерой.

По результатам модели апиксабан имел наиболее высокий показатель QALY в общей популяции пациентов с ФП и большинстве сценариев, а также имеет наименьший коэффициент приращения затрат (ICER) за QALY, составляющий 25,4% от порога готовности платить. Для пациентов с повышенным риском инсульта ($CHADS_2 \geq 3$) у дабигатрана были сопоставимые показатели QALY и ICER за QALY. Учитывая сходство QALY исследуемых НОАК, экономическая эффективность этих стратегий является чувствительной к ценам на лекарства. При принятии решений необходимо принять во внимание, что применение апиксабана в качестве альтернативы дабигатрану и ривароксабану у пациентов с ФП позволяет на 9% и 19% соответственно снизить нагрузку на бюджет системы здравоохранения за счет снижения затрат как на лекарственную терапию, так и на лечение сердечно-сосудистых осложнений.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о конфликте интересов

Казахстанское агентство по оценке технологий здравоохранения настоящим подтверждает, что при выполнении исследования конфликта интересов не возникало.

Исследование было выполнено по заказу представительства фармацевтической компании «PFIZER H.C.P. CORPORATION» в Республике Казахстан в 2017 году.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 World Health Organization 2004. The Atlas of Heart Disease and Stroke. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/
- 2 World Health Organization 2006. The global burden of cerebrovascular disease. http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_cerebrovascular_diseases_stroke.pdf
- 3 Stevens E., Emmett E., Wang Y., McKevitt C., Wolfe C. Stroke Association 2017. The Burden of Stroke in Europe: The challenge for policy makers. The burden of stroke in Europe – challenges for policy makers. Stroke Alliance for Europe, 2017. – 32 p.
- 4 Global Health Statistics/ Stroke in Kazakhstan/ Statistics on Overall Impact and Specific Effect on Demographic Groups. <http://global-disease-burden.healthgrove.com/l/42358/Stroke-in-Kazakhstan>
- 5 Жусупова А.С. Инсульт – глобальная проблема отечественной неврологии // Журнал Человек и Лекарство – Казахстан. – 2011. - №3(3). – С. 6-9
- 6 Stroke Foundation. <https://strokefoundation.org.au/About-Stroke/Preventing-stroke/Stroke-risk-factors>
- 7 University of California San Francisco. <https://www.ucsfhealth.org/conditions/stroke/>
- 8 The National Heart, Lung, and Blood Institute. Health Information for the Public-Health Topics – Stroke - Explore Stroke. <https://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/stroke/atrisk>
- 9 Singer D.E., Albers G.W., Dalen J.E., Go A.S., Halperin J.L., Manning W.J. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation // CHEST. – 2004. – Vol. 126. Issue. 3. – P. 429-456. doi: http://dx.doi.org/10.1378/chest.126.3_suppl.429S
- 10 Голухова Е.З., Булаева Н.И. Фибрилляция предсердий 2014: по материалам обновлённых рекомендаций АНА/ACC/HRS // Креативная кардиология. – 2014. - №3. – С. 5-12
- 11 Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation // Ann Intern Med. – 2007. – Vol. 146. – P. 857-867
- 12 Gutierrez C., Blanchard D.G. Diagnosis and Treatment

of Atrial Fibrillation // *Am Fam Physician*. – 2016. – Vol. 94(6). – P. 442-452. PMID: 27637120

13 The Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Patients: A Systematic Review Update. Source: www.effectivehealthcare.ahrq.gov. Published online: June 22, 2017; reposted with amendments – October 27, 2017

14 Bucher H.C., Guyatt G.H., Griffith L.E., Walter S.D. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials // *J Clin Epidemiol*. – 1997. – Vol. 50(6). – P. 683-691. [http://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356\(97\)00049-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356(97)00049-8)

15 Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement // *PLoS Medicine*. – 2009. – Vol. 6(7):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097.

16 Bender R., Kuss O. Methods to calculate relative risks, risk differences, and numbers needed to treat from logistic regression // *J Clin Epidemiol*. – 2010. – Vol. 63(1). – P. 7-8. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.07.007. Epub 2009 Sep 17.

17 Scott D. Ramsey, Richard Willke, Andrew Briggs, et al. Good Research Practices for Cost-Effectiveness Analysis alongside Clinical Trials. The ISPOR RCT-CEA Task Force Report // *Value in Health*. – 2005. – Vol. 8. – P. 521-533

18 Sullivan S.D., Mauskopf J.A., Augustovski F., Caro J., et al. ISPOR TASK FORCE REPORT. Budget Impact Analysis-Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force // *Value in health*. – 2014. – Vol. 17(5). – P. 14. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.2291>

19 Приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 16 сентября 2015 года № 725 «Об утверждении тарифов на медицинские услуги в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи» (с изменениями и дополнениями по состоянию на 15.08.2017 г.). https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=35782862

20 Клинический протокол диагностики и лечения. Фибрилляция и трепетание предсердий. Одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «10» ноября 2017 года. Протокол №32. <http://www.rcrz.kz/files/cp/2017/>

21 Клинический протокол диагностики и лечения «Пароксизмальные и эпизодические расстройства. Цереброваскулярные заболевания». Рекомендовано Экспертным советом РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от «30» ноября 2015 года Протокол №18. <http://www.rcrz.kz>

22 Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Ch. B., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A., Pogue J., Reilly P.A., Themeles E., Varrone J., Wang S., Alings M., Xavier D., Zhu J., Diaz R., Lewis B.S., Darius H., Diener H.C., Joyner C.D., Wallentin L., and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation // *N Engl J Med*. – 2009. – Vol. 361. – P. 1139-1151. Doi: 10.1056/NEJMoa0905561

23 Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Reilly P.A., Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY trial // *N Engl J Med*. – 2010. – Vol. 363. – P. 1875-1876.

24 Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. (the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET-AF Investigators*). Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // *N Engl J Med*. – 2011. – Vol. 365. – P. 883-891. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638.

25 Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.V. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N Engl J Med*. – 2011. – Vol. 365. – P. 981-992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.

26 Министерство национальной экономики Республики Казахстан. Комитет по статистике. Динамика основных социально-экономических показателей. Доступно по ссылке: www.stat.gov.kz

27 РГП на ПХВ «Республиканский центр электронного здравоохранения». Данные Электронного регистра диспансерных больных и Электронного регистра стационарных больных. <https://www.mezdrav.kz/index.php/ru/about.html>

28 Официальный Интернет-ресурс. Национальный банк Казахстана. Официальные (рыночные) курсы валют на 01/01/2016 - 04/12/2017 Доступно по ссылке <http://www.nationalbank.kz>

29 Hounton S, Newlands D. Applying the net-benefit framework for assessing cost-effectiveness of interventions towards universal health coverage // *Cost Effectiveness and Resource Allocation*: C/E. – 2012. – Vol. 10. – P. 8. doi:10.1186/1478-7547-10-8.

30 Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «Порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. – 2011. – №1

31 Cope S., Clemens A., Hammès F., Noack H., Jansen J.P. Critical Appraisal of Network Meta-Analyses Evaluating the Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Stroke Prevention Trials // *Value In Health*. – 2015. – Vol. 18. – P. 234-249. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2014.10.012>

32 Hellenbart E., Faulkenberg K.D., Finks S.W., Evaluation of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants // *Vascular Health and Risk Management* – 2017. – Vol. 13. – P. 325–342. <https://www.dovepress.com/> by 85.117.116.188

33 Deitelzweig S., Luo X., Gupta K., Trocio J., Mardekian J., Curtice T., Lingohr-Smith M., Menges B., Lin J. Comparison of effectiveness and safety of treatment with apixaban vs. other oral anticoagulants among elderly nonvalvular atrial fibrillation patients. *Current Medical Research and Opinion*, Published online: 29 Aug 2017. DOI:10.1080/03007995.2017.1334638

34 Bai Y., Shi X.B., Ma Chang-Sheng, Lip Gregory Y.H. Meta-analysis of effectiveness and safety of oral anticoagulants in atrial fibrillation with focus on Apixaban // *American Journal of Cardiology*. – Vol. 120. – Iss. 9. – P. 1689-1695. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.07.072>

35 Yao X., Abraham N.S., Sangaralingham L.R. et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation // *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. – 2016. – Vol. 5(6):e003725. doi:10.1161/JAHA.116.003725.

36 Bentz B.A. Nonvitamin K antagonist oral anticoagulants

in everyday practice: Stroke prevention in atrial fibrillation and treatment of venous thromboembolism // *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*. – 2015. – Vol. 27. – P. 721–731. doi:10.1002/2327-6924.12330

37 Plitt A., Ruff C.T., Giugliano R.P. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 2016. – Vol. 30(5). – P. 1019-1034. doi: 10.1016/j.hoc.2016.05.002.

38 U.S. Food and Drug Administration. FDA Approved Drug Products. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202155s0001bl.pdf

39 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Anticoagulants, including non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs). <https://www.nice.org.uk/guidance/ktt16/resources/anticoagulants-including-nonvitamin-k-antagonist-oral-anticoagulants-noacs-pdf-58757956094149>

40 The World Bank. Data. Kazakhstan. <https://data.worldbank.org/country/kazakhstan>

REFERENCES

1 World Health Organization 2004. The Atlas of Heart Disease and Stroke. Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/

2 World Health Organization 2006. The global burden of cerebrovascular disease. Available from: http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_cerebrovasculardiseasestroke.pdf

3 Stevens E, Emmett E, Wang Y, McKevitt C, Wolfe C. Stroke Association 2017. The Burden of Stroke in Europe: The challenge for policy makers. The burden of stroke in Europe – challenges for policy makers. Stroke Alliance for Europe: 2017. P. 32

4 Global Health Statistics/ Stroke in Kazakhstan/ Statistics on Overall Impact and Specific Effect on Demographic Groups. Available from: <http://global-disease-burden.healthgrove.com/l/42358/Stroke-in-Kazakhstan>

5 Zhusupova AS. Stroke - a global problem of domestic neurology. *Zhurnal Chelovek i Lekarstvo – Kazakhstan = Journal of Man and Medicine - Kazakhstan*. 2011;3(3):6-9 (In Russ.)

6 Stroke Foundation. Available from: <https://strokefoundation.org.au/About-Stroke/Preventing-stroke/Stroke-risk-factors>

7 University of California San Francisco. Available from: <https://www.ucsfhealth.org/conditions/stroke/>

8 The National Heart, Lung, and Blood Institute. Health Information for the Public-Health Topics – Stroke - Explore Stroke. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/stroke/atrisk>

9 Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation. *CHEST*. 2004;126(3):429-456. doi: http://dx.doi.org/10.1378/chest.126.3_suppl.429S

10 Golukhova EZ, Bulaeva NI. Atrial fibrillation 2014: based on the updated AHA / ACC / HRS recommendations. *Kreativnaya kardiologiya = Creative cardiology*. 2014;3:5-12 (In Russ.)

11 Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857–67

12 Gutierrez C, Blanchard DG. Diagnosis and Treatment of Atrial Fibrillation. *Am Fam Physician*. 2016;94(6):442-52. PMID: 27637120

13 The Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Patients: A Systematic Review Update. Available from: www.effectivehealthcare.ahrq.gov. Published online: June 22, 2017; reposted with amendments – October 27, 2017

14 Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):683-91. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356\(97\)00049-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356(97)00049-8)

15 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*. 2009;6(7):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097.

16 Bender R, Kuss O. Methods to calculate relative risks, risk differences, and numbers needed to treat from logistic regression. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(1):7-8. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.07.007. Epub 2009 Sep 17.

17 Scott D, Ramsey, Richard Willke, Andrew Briggs, et al. Good Research Practices for Cost-Effectiveness Analysis alongside Clinical Trials. The ISPOR RCT-CEA Task Force Report. *Value in Health*. 2005;8:521-33

18 Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Caro J, et al. ISPOR TASK FORCE REPORT. Budget Impact Analysis-Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value in health*. 2014;17(5):14. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.2291>

19 Prikaz Ministra zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Respubliki Kazakhstan ot 16 sentyabrya 2015 goda № 725 «Ob utverzhdenii tarifov na meditsinskie usluzhi v ramkakh garantirovannogo obema besplatnoy meditsinskoy pomoshchi» (s izmeneniyami i dopolneniyami po sostoyaniyu na 15.08.2017 g.) [Order of the Minister of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan from September 16, 2015, No. 725 "On approval of tariffs for medical services within the guaranteed volume of free medical care" (with amendments and additions as of August 15, 2017)]. https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=35782862

20 Klinicheskiy protokol diagnostiki i lecheniya. Fibrillyatsiya i trepetanie predserdiy. Odobren Ob"edinennoy komissiey po kachestvu meditsinskikh uslug Ministerstva zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan ot «10» noyabrya 2017 goda Protokol №32. [Clinical protocol of diagnosis and treatment. Atrial fibrillation and flutter. Approved by the Joint Commission on the Quality of Medical Services of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan from "10" November 2017 Protocol No. 32]. Available from: <http://www.rcrz.kz/files/cp/2017/>

21 Klinicheskiy protokol diagnostiki i lecheniya «Paroksizmal'nye i epizodicheskie rasstroystva. Tserebrovaskulyarnye zabolevaniya». Rekomendovano Ekspertnym sovetom RGP na PKhV «Respublikanskiy tsentr razvitiya zdravookhraneniya» Ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Respubliki Kazakhstan ot «30» noyabrya 2015 goda Protokol №18 [Clinical protocol of diagnosis and treatment

Paroxysmal and episodic disorders. Cerebrovascular diseases. Recommended by the Expert Council of the RSE for PHV "Republican Center for Health Development" of the Ministry of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan from "30" November 2015 Protocol No. 18]. Available from: <http://www.rcrz.kz>

22 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Ch. B, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51. Doi: 10.1056/NEJMoa0905561

23 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010;363:1875-6

24 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. (the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET-AF Investigators*). Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638.

25 Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.

26 *Ministerstvo natsional'noy ekonomiki Respubliki Kazakhstan. Komitet po statistike. Dinamika osnovnykh sotsial'no-ekonomicheskikh pokazateley* [Ministry of National Economy of the Republic of Kazakhstan. Committee on Statistics. Dynamics of the main socio-economic indicators]. Available from: www.stat.gov.kz

27 *RGP na PKhV «Respublikanskiy tsentr elektronnoy zdravookhraneniya»*. *Dannye Elektronnoy registra dispansernykh bol'nykh i Elektronnoy registra stacionarnykh bol'nykh* [Republican Center for Electronic Health". Data of the Electronic register of dispensary patients and the Electronic register of inpatients]. Available from: <https://www.ezdrav.kz/index.php/ru/about.html>

28 *Ofitsial'nyy Internet-resurs. Natsional'nyy bank Kazakhstana. Ofitsial'nye (rynochnye) kursy valyut na 01/01/2016 - 04/12/2017* [Official Internet resource. The National Bank of Kazakhstan. Official (market) exchange rates for 01/01/2016 - 04/12/2017]. Available from: <http://www.nationalbank.kz>

29 Hounton S, Newlands D. Applying the net-benefit framework for assessing cost-effectiveness of interventions towards universal health coverage. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* : C/E. 2012;10:8. doi:10.1186/1478-7547-10-8

30 Yagudina RI, Kulikov AYU, Nguyen T. Definition of the "threshold of willingness to pay" in Russia, in European countries and in the CIS countries. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya = Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2011;1 (In Russ.)

31 Cope S, Clemens A, Hammès F, Noack H, Jansen JP. Critical Appraisal of Network Meta-Analyses Evaluating the Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Stroke Prevention Trials. *Value In Health*. 2015;18:234-49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2014.10.012>

32 Hellenbart E, Faulkenberg KD, Finks SW. Evaluation of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Vascular Health and Risk Management*. 2017;13:325-42. Available from: <https://www.dovepress.com/> by 85.117.116.188

33 Deitelzweig S, Luo X, Gupta K, Trocio J, Mardekian J, Curtice T, Lingohr-Smith M, Menges B, Lin J. Comparison of effectiveness and safety of treatment with apixaban vs. other oral anticoagulants among elderly nonvalvular atrial fibrillation patients. *Current Medical Research and Opinion*, Published online: 29 Aug 2017. DOI:10.1080/03007995.2017.1334638

34 Bai Y, Shi XB, Ma Chang-Sheng, Lip Gregory Y.H. Meta-analysis of effectiveness and safety of oral anticoagulants in atrial fibrillation with focus on Apixaban. *American Journal of Cardiology*. 120(9):1689-95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.07.072>

35 Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. 2016;5(6):e003725. doi:10.1161/JAHA.116.003725.

36 Bentz BA. Nonvitamin K antagonist oral anticoagulants in everyday practice: Stroke prevention in atrial fibrillation and treatment of venous thromboembolism. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*. 2015;27:721-31. doi:10.1002/2327-6924.12330

37 Plitt A, Ruff CT, Giugliano R.P. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30(5):1019-34. doi: 10.1016/j.hoc.2016.05.002.

38 U.S. Food and Drug Administration. FDA Approved Drug Products. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202155s0001bl.pdf

39 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Anticoagulants, including non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs). Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/kt16/resources/anticoagulants-including-nonvitamin-k-antagonist-oral-anticoagulants-noacs-pdf-58757956094149>

40 The World Bank. Data. Kazakhstan. Available from: <https://data.worldbank.org/country/kazakhstan>

ТҰЖЫРЫМ

А.К. ӘЛМАДИЕВА¹, А.Б. АҚАНОВ², Т.Ф. БАЛАБАЕВ³

¹Денсаулық сақтау технологиясын бағалау жөніндегі қазақстандық агенттік, Астана қ., Қазақстан Республикасы

²«Астана медициналық университеті», Астана қ., Қазақстан Республикасы,

³Денсаулық сақтау технологияларын бағалау, дәлелдеуші медицина және фармэкономикалық зерттеулер жөніндегі «KAZSPOR» Қазақстандық қауымдастығы, Астана қ., Қазақстан Республикасы

ҚАҚПАҚШАЛЫ ЕМЕС ЖҮРЕКШЕ ФИБРИЛЛЯЦИЯСЫ БАР ЕРЕСЕК ПАЦИЕНТТЕРДЕ ИНСУЛЬТ ПЕН ЖҮЙЕЛІ ЭМБОЛИЯНЫҢ АЛДЫН-АЛУДА АПИКСАБАННЫҢ ТИІМДІЛІГІН КЛИНИКАЛЫҚ-ЭКОНОМИКАЛЫҚ БАҒАЛАУ

Инсульттен қаза болуға жол бермеу және ауырудың алдын-алу денсаулық сақтау саласының аса басымдық міндеті болып табылады. Ерте кезеңде шаралар қолданбаса, қақпақшалы емес жүрекше фибрилляциясы бар пациенттердің ауырып қалу қаупі аса жоғары.

Зерттеудің мақсаты. Қазақстан Республикасының денсаулық

сақтау жағдайында қақпақшалы емес жүрекше фибрилляциясы бар ересек пациенттерде инсульт пен жүйелі тромбоземболияның алдын-алуда апиксабанның клиникалық және экономикалық тиімділігін бағалау.

Материал және әдістері. Зерттеу стратегиясына орай деректердің халықаралық базасынан 1724 жарияланым табылды. Талдауға толық мәтінді 10 жарияланым енгізілді. RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE алынған нәтижелер мета-анализде, тікелей емес салыстыруда және фармакоэкономикалық анализ жүргізілген кезде пайдаланылды. Стандарттық есептер RevMan 5.3 және Microsoft Excel 10.0 бағдарламаларында жүргізілді.

Нәтижелері және талқылауы. Жаңа оральды антикоагулянттар (НОАК) қақпақшалы емес жүрекше фибрилляциясы бар ересек пациенттерде инсульт пен жүйелі тромбоземболияның алдын-алуда тиімділігі жағынан варфариннен (апиксабан ОР=0,79, 95%ДИ 0,66-0,95) кем түспейді, ал кейбір басты көрсеткіштері бойынша тіпті одан артық (НОАК ОР=0,86, 95%ДИ 0,71-1,03). Тікелей емес салыстыру басқа НОАК қатысты алғанда апиксабан (ОР=0,83, 95%ДИ 0,62-1,09) қабылдау кезінде инсульт пен жүйелі эмболия дамуының төмен ықтималдылығының шынайы алшақтығын көрсетті. Фармакоэкономикалық анализдің нәтижелері антикоагулянтты терапия құнының төмендеуі және жүрек тамырларының асқинуын емдеуге жұмсалатын ақшаның азаюы есебінен апиксабанның артықшылығын растады.

Қорытынды. Апиксабан терапиясы стандарт терапиядағы варфаринге қарағанда ФП бар пациенттерде жүрек тамырлары асқинуларының дамуы жағдайларын елеулі азайтады және НОАК ішінде шығыны аз, тиімді стратегия болып табылады.

Негізгі сөздер: жүрекше фибрилляциясы, профилактика, инсульт, оральды антикоагулянттар, тиімділігі.

SUMMARY

A.K. ALMADIYEVA¹, A.B. AKANOV², T.F. BALABAYEV³

¹Kazakhstani agency on healthcare technologies assessment, Astana c., Republic of Kazakhstan,

²Astana Medical University JSC, Astana c., Republic of Kazakhstan,

³KAZSPOR Kazakhstani Association on assessment of health-

care technologies, evidentiary medicine and pharmoeconomic research, Astana c., Republic of Kazakhstan

CLINICAL-ECONOMIC ASSESSMENT OF APIXABAN EFFICACY IN INSULT AND SYSTEMIC EMBOLISM PREVENTION AT THE ADULT PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION

The prevention of death-rate and disease rate from insults is the high-priority task for the healthcare system. The patients with non-valvular atrial fibrillation are in a high-risk zone, if nobody takes the measures at early stages.

Study purpose. To assess clinical and economic efficacy of apixaban in stroke and systemic embolism prevention at the adult patients with non-valvular atrial fibrillation in the conditions of the healthcare of the Republic of Kazakhstan.

Material and methods. According to the research strategy, 1724 publications in the international data base are found. 10 full-text publications are included in the analysis. The results from RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE are used in the meta-analysis, indirect comparison and in conduction of the pharmoeconomic analysis. The standard reports are done in RevMan 5.3 and Microsoft Excel 10.0 programs.

Results and discussion. Novel oral anticoagulants (NOAC) in stroke and systemic embolism prevention at the patients with non-valvular atrial fibrillation are highly competitive by efficacy with warfarin (apixaban PR=0,79, 95%CI 0,66-0,95), and by key parameters of safeness even leave it behind (NOAC PR=0,86, 95%CI 0,71-1,03). The indirect comparison showed truly significant differences in a low probability of insult and systemic embolism development during the administration of apixaban (PR=0,83, 95%CI 0,62-1,09) in comparison with other NOAC. The results of the pharmoeconomic analysis proved the advantage of apixaban by means of cost-efficiency of the anticoagulant therapy and cost cutting for the treatment of the cardiovascular accidents.

Conclusion. Therapy with apixaban significantly decreases a number of cases of cardiovascular accidents development at patients with AF in comparison with the standard therapy with warfarin and is the most cost effective strategy among the NOAC.

Key words: atrial fibrillation, prevention, insult, oral anticoagulants, efficacy.

Для ссылки: Альмадиева А.К., Аканов А.Б., Балабаев Т.Ф. Клинико-экономическая оценка эффективности апиксабана при профилактике инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий // Медицина (Алматы). – 2017. - №12 (186). – С. 2-10

Статья поступила в редакцию 08.12.2017 г.

Статья принята в печать 14.12.2017 г.