



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№322 от 26 ноября 2019 года

1 из 17

Отчет оценки медицинской технологии

1. Объект экспертизы	Профилактика преэклампсии малыми дозами аспирина (150 мг) у беременных группы высокого риска по развитию преэклампсии.
2. Заявитель	Акционерное общество «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии
3. Заявленные показания	<ul style="list-style-type: none">• 011. Преэклампсия, наложившаяся на хроническую гипертензию;• 014. Преэклампсия;• 015. Эклампсия
4. Компараторы, применяемые в РК	Установленной тактики ведения беременных группы высокого риска развития нет
5. Краткое описание, предварительная стоимость	Женщинам, входящим в группу высокого риска развития преэклампсии, проводится профилактика данного заболевания путем назначения аспирина в суточной дозе 150 мг на ночь, начинается прием аспирина не позднее 16 недель и заканчивается в 36 недель.
6. Специалисты/ Персонал/ Условия для проведения вмешательства	Необходимо назначение аспирина врачами акушерами-гинекологами поликлиник, женских консультаций, перинатальных центров.
7. Результаты ОМТ	<p>Аспирин (150 мг) является эффективным и безопасным препаратом для профилактики преэклампсии у беременных группы высокого риска, а также ее последствий, таких как преждевременные роды и задержка внутриутробного развития, снижает риск предродового кровотечения без существенных осложнений, кроме повышения риска отслойки плаценты.</p> <p>Уровень доказательности А.</p> <p>Исследований по экономической эффективности аспирина в дозе 150 мг/день не обнаружено, однако проведенный анализ затраты-эффективности в Канаде показал, что реализация программы скрининга в первом триместре беременности и назначение аспирина в раннем периоде беременности у женщин с высоким риском ранней преэклампсии приводит к ежегодной экономии 14.39 млн. канадских долларов.</p> <p>Уровень доказательности В.</p> <p>ICER за LYG группы высокого риска по развитию преэклампсии, с учётом расходов на измерение биологического маркера PLGF2 в группе высокого риска, получающих профилактическое лечение малыми дозами аспирина (150 мг) согласно протоколу и затрат на обеспечение указанным ЛС составит в 13647,06\$, что свидетельствует о потенциальной экономической эффективности программы.</p>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№322 от 26 ноября 2019 года

2 из 17

Отчет оценки медицинской технологии

1. Описание заболевания

1.1. Описание, причины заболевания, причины факторов рисков.

Преэклампсия – недостаточно изученный мультисистемный воспалительный синдром, который определяется как начало гипертонии (артериальное давление $\geq 140/90$) и протеинурии во второй половине беременности (>20 недель)¹.

Конкретные причины развития данного заболевания не известны, хотя некоторые ученые связывают с плохим питанием или высоким уровнем жира на теле, а также недостаточным притоком крови к матке и генетикой.

В большинстве случаев преэклампсия возникает в период первой беременности у беременных девочек-подростков и у женщин старше 40 лет. Факторы риска включают:

- высокое артериальное давление до беременности;
- перенесенная преэклампсия;
- преэклампсия у матери или сестры;
- ожирение;
- вынашивание более одного ребенка;
- диабет, заболевания почек, волчанка или ревматоидный артрит².

1.2. Популяция (характеристика, количество).

Распространённость/заболеваемость.

Приблизительно от 2 до 8% беременных страдают от преэклампсии, являющейся второй главной причиной материнской смертности во всем мире. В Соединенных Штатах 12% материнской смертности непосредственно связаны с преэклампсией и эклампсией. Осложнения данного заболевания также приводят к 1/10 смертных случаев, связанных с беременностью из-за анестезии, кардиомиопатии и отслойки плаценты. Однако тяжелые заболевания встречаются чаще, чем смертельные случаи, по оценкам исследователей, более трети тяжелых акушерских заболеваний обусловлены преэклампсией. В США в период с 1998 по 2006 гг. показатель госпитализаций в связи с тяжелой преэклампсией/эклампсией возрос с 9.4 до 12.4 на 1000 родов³.

В Европе преэклампсия влияет на 1% от общей популяции, включая 1.5% нерожавших женщин⁴. Почти 1/10 всех случаев материнской смертности в Африке и Азии и 1/4 в Латинской Америке связаны с гипертоническими заболеваниями, включая преэклампсию⁵.

¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24783270>

² <https://www.webmd.com/baby/preeclampsia-eclampsia#1>

³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24783270>

⁴ https://www.researchgate.net/publication/320425424_Aspirin_for_Prevention_of_Preeclampsia

⁵ https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44703/9789241548335_eng.pdf?sequence=1



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№322 от 26 ноября 2019 года

3 из 17

Отчет оценки медицинской технологии

В Казахстане число умерших беременных по причине преэклампсии и эклампсии составило в 2016 году – 3, в 2017 году – 7⁶, в 2018 году – 12⁷, что свидетельствует о росте данного показателя.

1.3. Последствия для общества, нагрузка на бюджет.

Преэклампсия является причиной серьезных последствий для общества и государственного бюджета. Так, преэклампсия может привести к скорому развитию тяжелой гипертензии, протеинурии, эклампсии или HELLP-синдрома с риском возникновения органических и системных осложнений и смерти матери или плода. Даже если заболевание не переходит в HELLP-синдром или эклампсию, тяжелая преэклампсия может привести к неврологическим и зрительным нарушениям, боли в эпигастрии или правом подреберье, отеку легких или цианозу.

В дополнение к рискам для матери, преэклампсия также резко увеличивает риски для плода или новорожденного, включая задержку внутриутробного развития плода (ЗВУР), низкую массу для гестационного возраста, низкий вес при рождении, преждевременные роды, олигогидрамнию, отслойку плаценты, низкие баллы по шкале Апгар, поступление в отдел интенсивной терапии новорожденных, мертворождение и смерть новорожденного⁸.

По результатам исследования Jing Hao et al. (2019) определено, что в США для случаев преэклампсии общие дополнительные затраты составили \$28 603 (\$3 374 для матерей и \$25 229 для младенцев) в сравнении с нормальным состоянием и \$17 608 (\$1358 и \$16250, соответственно) в сравнении с гипертензией. Средние затраты на младенца зависели от гестационного возраста и варьировались от \$214 941 в период до 28 недель беременности до \$6 071 за весь период. У беременных с преэклампсией случались преждевременные роды в среднем на 36.5 неделе в сравнении с 38.7 неделями для гипертензии и 39.5 для нормального состояния⁹.

2. Существующие методы лечения/диагностики/реабилитации в Казахстане

2.1. Лекарственная терапия/хирургические методы/прочее.

По сей день эффективный метод профилактики преэклампсии не выявлен. Согласно рекомендациям ВОЗ вместе с аспирином для профилактики следует принимать препараты кальция и сульфат магния¹⁰.

2.2. Стоимость/Затраты.

Согласно Приказу Министра здравоохранения РК от 25 апреля 2019 года № ҚР ДСМ-51 «О внесении изменения в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 8


⁶ 2017 жылда Қазақстан Республикасы халқының денсаулығы және денсаулық сақтау ұйымдарының қызметі=Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2017 году: Стат. жинақ.-Астана, 2018.-354б.-қазақша, орысша.

⁷ 2018 жылда Қазақстан Республикасы халқының денсаулығы және денсаулық сақтау ұйымдарының қызметі=Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2018 году: Стат. жинақ.-Нұр-Сұлтан, 2019.-324б.-қазақша, орысша.

⁸ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24783270>

⁹ https://www.researchgate.net/publication/330067103_747_Economic_burden_of_preeclampsia_maternal_and_infant_healthcare_costs

¹⁰ https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44703/9789244548332_rus.pdf

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий	
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№322 от 26 ноября 2019 года	4 из 17
Отчет оценки медицинской технологии		

декабря 2017 года «Об утверждении Казахстанского национального лекарственного формуляра»¹¹:

A12A	Препараты кальция				
A12AA03	Кальция глюконат				
	Кальция глюконат стабилизированный	раствор для инъекций 100 мг/мл, 10 мл	РК-ЛС-5№010253		83,51
	Кальция глюконат стабилизированный	раствор для инъекций 100 мг/мл, 5 мл	РК-ЛС-5№010252		46,50
	Кальция глюконат	таблетки, 500 мг	РК-ЛС-5№016315		2,53
B05XA05	Магния сульфат				
	Магния сульфат	раствор для инъекций 25%, 5 мл	РК-ЛС-5№014343		13,32

2.3. Недостатки.

Прием препаратов кальция не может предотвратить повреждение эндотелия, связанное с преэклампсией¹².

У беременных, принимавших сульфат магния для профилактики преэклампсии наблюдались такие побочные эффекты, как материнская смертность, тяжелые заболевания у матери, остановка дыхания и токсичность¹³.

3. Вмешательство

3.1. Необходимость внедрения.

Относительная высокая частота преэклампсии, влияние долгосрочных осложнений преэклампсии на здоровье человека, значительные финансовые затраты на проведение интенсивной терапии обуславливают необходимость проведения мер по профилактике преэклампсии, включая прием лекарственных препаратов.

3.2. Описание вмешательства, показания, противопоказания, срок эксплуатации.

Ацетилсалициловая кислота (АСК) принадлежит к группе нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и обладает обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным действием, а также угнетает агрегацию тромбоцитов.

Показания согласно инструкции:

¹¹ adilet.zan.kz/rus/docs/V1900018586

¹² <https://www.hindawi.com/journals/jp/2012/435090/>

¹³ https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44703/9789244548332_rus.pdf



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№322 от 26 ноября 2019 года

5 из 17

Отчет оценки медицинской технологии

- болевой синдром различного происхождения у взрослых (головная боль, зубная боль, боль в горле, мигрень, мышечная и суставная боль, боль в спине, менструальные боли);
- повышенная температура тела у взрослых и детей старше 16 лет при простудных и других инфекционно-воспалительных заболеваниях.

Противопоказания согласно инструкции:

- гиперчувствительность к АСК, другим салицилатам или любым вспомогательным веществам препарата;
- язвенное поражение желудочно-кишечного тракта;
- геморрагические диатезы, предрасположенность к геморрагиям, повышенная кровоточивость, нарушение свертываемости крови (гемофилия, болезнь Виллебранда, телеангиоэктазии, дефицит витамина К, тромбоцитопения);
- бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и НПВП;
- сочетанное применение с метотрексатом в дозе 15 мг в неделю и более;
- при сопутствующей терапии антикоагулянтами;
- детский возраст до 16 лет с острыми респираторными заболеваниями, вызванными вирусными инфекциями, из-за риска развития синдрома Рейе (энцефалопатия и острая жировая дистрофия печени с острым развитием печеночной недостаточности).

3.3. История создания, различные модели/версии/модификации.

Основоположник современной медицины Гиппократ (460-377 гг. д.н.э.) оставил исторические записи о лечении боли, которые включали использование порошка, сделанного из коры и листьев ивы, чтобы помочь излечить головную боль, боль и лихорадку. Однако только в 1829 году ученые обнаружили, что это было вещество, называемое салицин, в ивовых растениях, которое облегчало боль. В 1838 году итальянский химик Рафаэль Пирия расщепил салицин на сахар и ароматический компонент (салицилальдегид) и путем гидролиза и окисления превратил салицилальдегид в кислоту из кристаллизованных бесцветных игл, которую он назвал «салициловая кислота».

В 1853 году французский химик Чарльз Фредерик Герхардт нейтрализовал салициловую кислоту, покрывая ее натрием (салицилатом натрия) и ацетилхлоридом, чтобы создать ацетилсалициловую кислоту. В 1899 году немецкий химик Феликс Хоффман, работавший в немецкой компании «Байер», обновил формулу Герхардта. Новое вещество помогло его отцу, который страдал от боли из-за артрита. Формула сработала, и тогда Хоффман убедил компанию выпустить на рынок новый чудо-препарат. Аспирин был запатентован 27 февраля 1900 года¹⁴.

Первое доказательство эффективности аспирина в акушерстве отмечено в 1985 году Beaufils et al. в рандомизированном исследовании по профилактике аспирином 102 пациентов группы высокого риска преэклампсии и/или ЗВУР. Частота преэклампсии была значительно сокращена в группе аспирина в сравнении с группой без лечения (0/48 против 6/45). Полученные результаты были одобрены научным сообществом, что положило начало

¹⁴ <https://www.thoughtco.com/history-of-aspirin-4072562>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№322 от 26 ноября 2019 года

6 из 17

Отчет оценки медицинской технологии

«золотому веку» профилактики плацентарных сосудистых заболеваний с помощью аспирина¹⁵.

3.3 Кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения.

Необходимо назначение аспирина врачами акушерами-гинекологами поликлиник, женских консультаций, перинатальных центров.

3.4 Ожидаемый эффект от внедрения, побочные явления.

Согласно Заявителю, скрининг беременных на преэклампсию с последующей профилактикой ее развития имеет краткосрочные результаты и позволит снизить материнскую заболеваемость от преэклампсии, особенно тяжелых форм с ранним началом до 34 недель беременности, снизить число случаев материнской смертности от тяжелой преэклампсии, снизить частоту акушерских кровотечений от отслойки нормально расположенной плаценты, снизить количество внутриутробной гибели плода, снизить частоту перинатальной смертности и заболеваемости от недоношенности, снизить частоту рождения маловесных детей, значительно сократить длительность стационарного лечения беременных и новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии, отделениях 2 этапа выхаживания новорожденных, позволит уменьшить расходы государства на стационарное лечение матерей с преэклампсией и новорожденных.

Согласно инструкции побочными явлениями являются:

- кожная сыпь, анафилактические реакции, бронхоспазм, отек Квинке;
- диарея, тошнота, рвота, боли в эпигастральной области, снижение аппетита; желудочно-кишечные кровотечения (рвота типа «кофейной гущи», черный «дегтеобразный» стул), печеночная недостаточность;
- геморрагический синдром (носовое кровотечение, кровоточивость десен), увеличение времени свертываемости крови, тромбоцитопения, анемия, лейкопения, удлинение времени кровотечения;
- удлинение менструального цикла;
- синдром Рейе/Рея (прогрессирующая энцефалопатия: тошнота и неукротимая рвота, нарушение дыхания, сонливость, судороги; жировая инфильтрация печени, гипергаммониемия, повышение уровня АСТ, АЛТ);
- интерстициальный нефрит, преренальная азотемия с повышением креатинина в крови и гиперкальциемией, острая почечная недостаточность, нефротический синдром;
- расстройства со стороны мочевыводящей системы (образование оксалатных, цистиновых и/или уратных камней);
- угнетение инсулярного аппарата поджелудочной железы, глюкозурия, угнетение синтеза гликогена.

3.5 Опыт использования в мире (какие производители).

¹⁵ https://www.researchgate.net/publication/320425424_Aspirin_for_Prevention_of_Preeclampsia



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№322 от 26 ноября 2019 года

7 из 17

Отчет оценки медицинской технологии

Применение низкой дозы аспирина в соответствии с руководствами ведущих стран мира приведено в следующей таблице¹⁶:

Страна	Преэклампсия или HELLP в анамнезе	Аутоиммунное заболевание, за исключением АФС	АФС	Диабет (1 или 2 типа)	Заболевания почек	Хроническая гипертензия
Франция SFHTA CNCOF	+	+/-	+	-	-	-
США USPSTF	+	+	+	+	+	+
США ACOG	+	+	+	+	+	+
Канада SOGC	+	+	+	+	+	+
Великобритания NICE	+	+	+	+	+	+
Австралия Новая Зеландия RANZCOG	+	+	+	+	+	+

SFHTA – Французское общество артериальной гипертензии;
CNCOF – Французский национальный колледж акушеров-гинекологов;
USPSTF – Рабочая группа по профилактике заболеваний США;
ACOG – Американский конгресс акушеров и гинекологов;
SOGC – Канадское общество акушеров и гинекологов;
NICE – Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи;
RANZCOG – Королевский колледж акушеров и гинекологов Австралии и Новой Зеландии.

3.6 Опыт использования в Казахстане.

На территории РК аспирин/ацетилсалициловая кислота зарегистрирован в установленном порядке¹⁷:

Регистрационный номер	Торговое название	Дата регистрации	Дата истечения срока	Производитель	Страна
РК-ЛС-5№013404	Аспирин кардио®	13.03.2019		Байер АГ	Германия
РК-ЛС-5№011195	Аспирин® С	05.03.2018		Байер Биттерфельд ГмбХ	Германия

¹⁶ <https://www.researchgate.net/publication/320425424> Aspirin for Prevention of Preeclampsia

¹⁷ https://dari.kz/category/search_prep



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№322 от 26 ноября 2019 года

8 из 17

Отчет оценки медицинской технологии

PK-ЛС-5№013405	Аспирин кардио®	14.03.2019		Байер АГ	Германия
PK-ЛС-5№021419	Аспирин® Эффект	29.05.2015	29.05.2020	Байер Биттерфельд ГмБХ	Германия
PK-ЛС-5№010131	Ацетилсалициловая кислота	09.11.2018	09.11.2023	Лубныфарм	Украина
PK-ЛС-5№012881	Ацетилсалициловая кислота	05.09.2018	05.09.2023	Борисовский завод медицинских препаратов	Беларусь
PK-ЛС-5№017057	Ацетилсалициловая кислота	15.12.2016	15.12.2021	Татхимфармпрепараты	Россия
PK-ЛС-5№015676	Ацетилсалициловая кислота	14.12.2015	14.12.2020	Ирбитский химико-фармацевтический завод	Россия

3.7 Затраты/Стоимость.

Стоимость вышеназванных препаратов согласно Приказу Министра здравоохранения РК от 25 апреля 2019 года № ҚР ДСМ-51 «О внесении изменения в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 8 декабря 2017 года «Об утверждении Казахстанского национального лекарственного формуляра»¹⁸ представлена в следующей таблице:

Регистрационный номер	Торговое название	Форма выпуска	Стоимость (тенге)
PK-ЛС-5№015841	Тромбопол	таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 150 мг	14,75

Ацетилсалициловая кислота в дозе 150 мг включена в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 29 августа 2019 года № ҚР ДСМ-117 «Об утверждении списка лекарственных средств, медицинских изделий в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования, закупаемых у Единого дистрибьютора на 2020 год» с предельной ценой – 7,25 тенге¹⁹.

4 Поиск доказательств

4.1 Поиск (Ключевые слова).

¹⁸ adilet.zan.kz/rus/docs/V1900018586

¹⁹ <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1900019309>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№322 от 26 ноября 2019 года

9 из 17

Отчет оценки медицинской технологии

При проведении поиска литературы использовались следующие ключевые слова: “prevention of preeclampsia” AND “aspirin”.

Все опубликованные источники литературы идентифицировались в электронных базах данных доказательной медицины через PubMed. По результатам поиска без применения фильтров количество публикаций составило 638 источников.

При поиске в качестве ограничительных фильтров были использованы: опубликованные за последние 7 лет (с 2013 по 2019 гг.), только на английском языке, проведенные на человеке, имеющие дизайн систематических обзоров, мета-анализов, руководств или рандомизированных контролируемых исследований.

Поиск исследований по экономической эффективности проведен без ограничительных фильтров.

Исследования для включения, отобранные из обнаруженных источников литературы описаны в нижеследующей таблице:

Популяция, пациенты	беременные группы высокого риска развития преэклампсии
Вмешательство	низкая доза аспирина (150 мг)
Альтернативное вмешательство	- плацебо - отсутствие лечения - витамин Е
Исходы	- побочные эффекты - снижение риска преэклампсии, тяжелой преэклампсии, гипертензии
- эффективности и безопасности	- снижение частоты преждевременных родов и ЗВУР - снижение риска отслойки плаценты и предродового кровотечения
- экономической эффективности	- общие затраты
Источники	- систематические обзоры - мета-анализы - РКИ - анализ затраты-эффективности

В итоге были отобраны высококачественные исследования путем ограничительного фильтра, которые соответствуют вышеописанным критериям.

638 публикаций без применения фильтров





**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

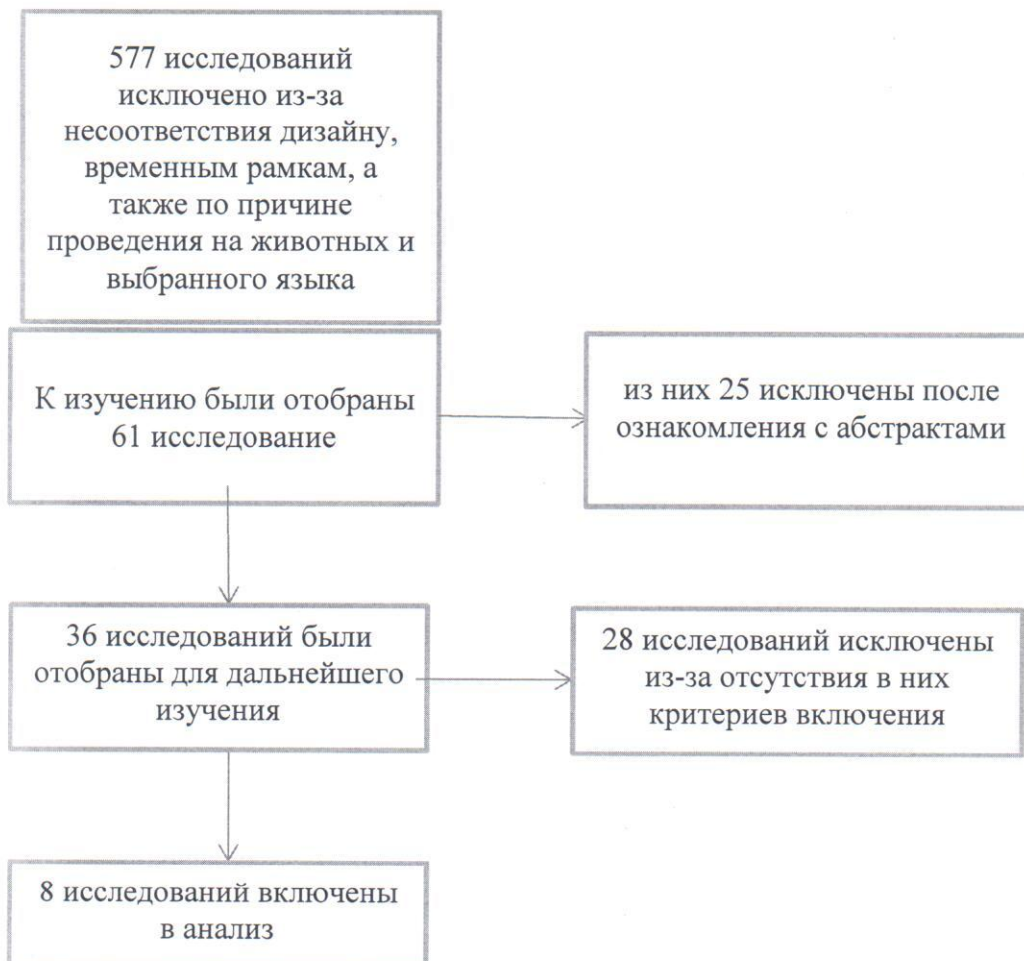
Номер экспертизы и дата

Страница

№322 от 26 ноября 2019 года

10 из 17

Отчет оценки медицинской технологии



4.2. Эффективность и безопасность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты и т.д.)

Целью рандомизированного плацебо-контролируемого исследования и мета-анализа Villa P.M. et al. (2013) установлена изучение воздействия аспирина на профилактику преэклампсии у женщин в группе высокого риска. Общее количество женщин составило 152 беременных. Участницы рандомизированы, чтобы начать прием аспирина 100 мг/день или плацебо на 12+0 – 13+6недель + дней гестации. Из-за ограниченного характера исследования, авторы также провели мета-анализ РКИ, включающих данные 346 женщин с аномальной скоростью доплеровского потока в маточной артерии и прием аспирина 50-150 мг/день, начатый на 16 неделе или до 16 недели беременности. Из 152 рандомизированных женщин 121 включены в окончательный анализ. Низкая доза аспирина не снизила показатель преэклампсии (ОР 0.7, 95% ДИ, 0.3-1.7); гипертензии беременных (ОР 1.6, 95% ДИ, 0.6-4.2); раннюю стадию преэклампсии (диагностированной на <34+0 неделе беременности) (ОР 0.2, 95% ДИ, 0.03-2.1); или тяжелой преэклампсии (ОР 0.4, 95% ДИ, 0.1-1.3); и результаты не были статистически значимыми в анализе по назначенному лечению. Мета-анализ показал,



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№322 от 26 ноября 2019 года

11 из 17

Отчет оценки медицинской технологии

что низкая доза аспирина, назначаемая до 16 недели беременности снижает риск преэклампсии (ОР 0.6, 95% ДИ, 0.4-0.8) и тяжелой преэклампсии (ОР 0.3, 95% ДИ, 0.1-0.7). Согласно заключению авторов, исследование показало отсутствие статистически значимого влияния аспирина на профилактику преэклампсии у женщин в группе высокого риска. Однако по результатам мета-анализа определено, что аспирин может уменьшить распространенность преэклампсии²⁰.

Henderson JT. et al. (2014) провели систематический обзор доказательств по использованию низкой дозы аспирина для профилактики заболеваемости и смертности от преэклампсии. Авторами рассмотрены данные о пользе и вреде низкой дозы аспирина для женщин с повышенным риском развития преэклампсии и последующими последствиями для здоровья матери и плода. Ключевыми вопросами (КВ) определены: 1) имеются ли доказательства того, что аспирин снижает неблагоприятные последствия для здоровья матери и плода? 2) есть ли доказательства, подтверждающие снижение частоты развития преэклампсии при использовании аспирина? и 3) негативные последствия приема низкой дозы аспирина во время беременности? Идентифицировано 9 соответствующих систематических обзоров и выполнен поиск исследований, опубликованных в период с января 2006 года по 2013 год в базах данных MEDLINE, the Database of Abstracts of Reviews of Effects, PubMed, и Cochrane Collaboration Registry of Controlled Trials. Результаты показали, что низкая доза аспирина, назначенная после первого триместра беременности женщинам с повышенным риском преэклампсии, уменьшила риск развития преэклампсии как минимум на 10% (возможно на 24%) с благоприятным воздействием на исходы перинатального здоровья; случаи задержка внутриутробного развития (ЗВУР) сокращены на 20%, а преждевременные роды – на 14%. Не обнаружено доказательств возникновения серьезных негативных последствий от использования аспирина. Авторы сделали вывод, что для женщин с высоким риском преэклампсии, профилактика с низкой дозой (60-150 мг) аспирина после первого триместра беременности снижает риск преэклампсии и побочные эффекты на исходы перинатального здоровья. В частности, данные подтвердили умеренное снижение риска преждевременных родов, ЗВУР и перинатальной смертности²¹.

В обзоре и мета-анализе Campos A. (2015) проведен анализ опубликованных исследований по использованию аспирина для профилактики преэклампсии и более адекватной дозы аспирина для приема. В целях оценки актуальных доказательств об использовании аспирина в данном контексте был проведен поиск наиболее подходящих проспективных исследований в базе данных Medline. Произведена выборка соответствующих ссылок в базах данных Embase, PubMed и Cochrane Central Register of Controlled Trials. Отобранные исследования авторы поделил на две группы: в первой группе аспирин применялся до 16 недели, во второй группе – с более широким применением между первым и третьим триместром. Анализ применения аспирина в первой группе показал, что

²⁰ Villa PM. et al. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials.// *BJOG*. 2013 Jan;120(1):64-74. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03493.x. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23126307>

²¹ Henderson JT. et al. Low-Dose Aspirin for the Prevention of Morbidity and Mortality From Preeclampsia: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet].// <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24783270>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№322 от 26 ноября 2019 года

12 из 17

Отчет оценки медицинской технологии

положительный эффект аспирина возможен в снижении тяжести преэклампсии; результаты применения лекарства во второй группе являются противоречивыми, со сниженным положительным действием препарата. Мета-анализ данных опубликованных исследований показал, что положительные результаты связаны с более строгими критериями и оптимальным временем начала приема препарата. Согласно заключению автора, низкая доза аспирина между 80-150 мг в день в вечернее время в первом триместре и до 16 недель является возможным выбором в случаях риска и способствует снижению риска ранней преэклампсии²².

Xu TT. et al. (2016) провели мета-анализ 29 РКИ с целью оценки влияния низкой дозы аспирина на профилактику преэклампсии и ее осложнений. НДА сравнивалась с плацебо в 23 исследованиях, с отсутствием лечения в 5 исследованиях и с витамином Е в одном исследовании. Результаты мета-анализа показали, что НДА может снизить частоту преэклампсии (ОР 0.71; 95% ДИ 0.57-0.87) на 29%, тяжелой преэклампсии (ОР 0.37%; 95% ДИ 0.23-0.61), преждевременных родов (ОР 0.80; 95% ДИ 0.75-0.88) на 19% и ЗВУР (ОР 0.80; 95% ДИ 0.71-0.90) на 20%. НДА более эффективна в снижении частоты преэклампсии или ЗВУР, если принимать до 16 недель беременности, чем на более позднем сроке. НДА повышает частоту отслойки плаценты (ОР 1.35; 95% ДИ 1.05-1.73) на 35%, но не других осложнений. Авторы пришли к выводу, что НДА, в особенности до 16 недель беременности, эффективна в профилактике преэклампсии, тяжелой преэклампсии, преждевременных родов и ЗВУР у пациентов высокого риска. НДА не значительно влияет на риск основных осложнений, связанных с преэклампсией²³.

РКИ Euser AG. et al. (2016) было направлено на оценку влияния низкой дозы аспирина (НДА) на профилактику преэклампсии при беременности двумя плодами с повышенным ХГЧ. Предельный уровень ХГЧ для прогнозирования преэклампсии определялся у плацебо-рандомизированных пациентов. Частота преэклампсии и начало заболевания сравнивались между группами лечения, общей категорией и категорией предельного уровня ХГЧ. Результаты показали, что частота преэклампсии была ниже в группе НДА в сравнении с плацебо (6% против 16%, ОР 0.32; 95% ДИ 0.12-0.82). Преэклампсия лучше прогнозирована при предельном уровне ХГЧ 29.96 МЕ/мл (-1). У пациентов с ХГЧ <29.96 МЕ/мл (-1) разница в частоте преэклампсии и начале заболевания не была существенной. У пациентов с ХГЧ >29.96 МЕ/мл (-1) НДА ассоциировалась с более низкой частотой преэклампсии в сравнении с плацебо (6% против 23%, ОР 0.21; 95% ди 0.06-0.79) и поздним началом. Авторы пришли к заключению, что НДА для профилактики преэклампсии положительно влияет при беременности двумя плодами с повышенным уровнем ХГЧ²⁴.

²² Campos A. The Role of Aspirin in Preeclampsia Prevention: State of the Art. // *Acta Med Port.* 2015 Jul-Aug;28(4):517-24. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26574989>

²³ Xu TT. et al. Low-Dose Aspirin for Preventing Preeclampsia and Its Complications: A Meta-Analysis. // *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2015 Jul;17(7):567-73. doi: 10.1111/jch.12541. Epub 2015 Apr 2. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25833349>

²⁴ Euser AG. et al. Low-dose aspirin for pre-eclampsia prevention in twins with elevated human chorionic gonadotropin. // *J Perinatol.* 2016 Aug;36(8):601-5. doi: 10.1038/jp.2016.55. Epub 2016 Apr 7. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27054838>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№322 от 26 ноября 2019 года

13 из 17

Отчет оценки медицинской технологии

Roberge S. et al. (2017) провели систематический обзор и мета-анализ РКИ, сравнивающих эффект ежедневного приема аспирина или плацебо в период беременности с целью оценки воздействия дозы аспирина на профилактику преэклампсии, тяжелой преэклампсии и ЗВУР. Произведен поиск в базах данных MEDLINE, Embase, Web of Science, и Cochrane Central Register of Controlled Trials. Относительный риск рассчитывался с 95%-ным доверительным интервалом с использованием модели случайных эффектов. Дозозависимый эффект оценен с помощью метарегрессии и обозначен как скорректированный R^2 . Анализы были стратифицированы в соответствии со сроком гестации вначале приема аспирина (≤ 16 и >16 недель) и повторялись после исключения исследований с высоким риском отклонений. Отобраны 45 РКИ с охватом 20 909 беременных, рандомизированных на прием 50-150 мг аспирина в день. При введении аспирина ≤ 16 недели наблюдалось значительное снижение и дозозависимый эффект для профилактики преэклампсии (ОР 0.57; 95% ДИ, 0.43-0.75; $P < .001$; R^2 , 44%; $P = .036$), тяжелой преэклампсии (ОР 0.47; 95% ДИ, 0.26-0.83; $P = .009$; R^2 , 100%; $P = .008$) и ЗВУР (ОР 0.56; 95% ДИ, 0.44-0.70; $P < .001$; R^2 , 100%; $P = .044$) с большей дозой аспирина, связанной с более существенным сокращением 3 исходов. Аналогичные результаты получены после исключения исследований с высоким риском системных ошибок. При назначении аспирина в период >16 недель отмечалось менее значительное сокращение преэклампсии (ОР 0.81; 95% ДИ, 0.66-0.99; $P = .04$), что не связано с дозой аспирина (R^2 , 0%; $P = .941$). Прием аспирина, начатый в период >16 недель, не ассоциирован со снижением риска или дозозависимого эффекта при тяжелой преэклампсии (ОР 0.85; 95% ДИ, 0.64-1.14; $P = .28$; R^2 , 0%; $P = .838$) и ЗВУР (ОР 0.95; 95% ДИ, 0.86-1.05; $P = .34$; R^2 , нет данных; $P = .563$). Авторы пришли к заключению, что профилактика преэклампсии и ЗВУР с помощью назначения аспирина в период ранней беременности ассоциируется с дозозависимым эффектом. Прием низкой дозы аспирина на сроке беременности >16 недель оказывает умеренное влияние или не влияет на риск возникновения преэклампсии, тяжелой преэклампсии и ЗВУР. Женщин с высоким риском таких заболеваний необходимо выявлять на ранних сроках беременности²⁵.

В мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, направленном на определение влияния низкой дозы аспирина на снижение риска возникновения преждевременной преэклампсии, Rolnik DL. et al. (2017) рандомно отобрали 1776 женщин с одноплодной беременностью с высоким риском преждевременной преэклампсии, которым назначен прием аспирина в дозе 150 мг/день или плацебо с 11-14 до 36 недели беременности. В качестве первичного исхода установлены роды с преэклампсией до 37 недели беременности. Анализ проводился в соответствии с принципом анализа в зависимости от назначенного лечения. Из 1776 женщин в общей сложности в исследовании приняли участие 1620 беременных, из них 798 участниц в группе аспирина и 822 – в группе плацебо. Преждевременная преэклампсия возникла у 13 беременных (1.6%) в группе аспирина в сравнении с 35 (4.3%) в группе плацебо (ОР в группе аспирина 0.38; 95% ДИ, от 0.20 до 0.74; $P = 0.004$). Существенных межгрупповых различий в частоте неонатальных

²⁵ Roberge S. et al. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. // *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Feb;216(2):110-120.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.076. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27640943>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№322 от 26 ноября 2019 года

14 из 17

Отчет оценки медицинской технологии

неблагоприятных исходов или других побочных эффектов не выявлено. Авторы пришли к выводу, что лечение низкой дозой аспирина женщин с высоким риском преждевременной преэклампсии приводит к низкой встречаемости данного диагноза в сравнении с плацебо²⁶.

Roberge S. et al. (2018) провели мета-анализ влияния аспирина на отслойку плаценты и предродовое кровотечение при применении для профилактики преэклампсии. Для проведения систематического обзора и мета-анализа РКИ, оценивающих профилактический эффект аспирина во время беременности, авторы использовали PubMed, Cinhal, Embase, Web of Science и Cochrane library с сентября 1985 года до 2017 года. Относительный риск отслойки плаценты или предродового кровотечения с 95% доверительным интервалом рассчитывался с помощью модели случайных эффектов. Анализы стратифицировались в соответствии с суточной дозой аспирина (<100 и ≥100 мг) и гестационным возрастом в начале терапии (≤16 и >16 недель беременности) и сравнивались с использованием анализа субгрупп. Обзор включил 20 исследований с общим охватом 12 585 пациентов. Доза аспирина <100 мг в день не повлияло на риск отслойки плаценты или предродового кровотечения, независимо от того, была ли начата терапия на сроке ≤16 недель беременности (ОР 1.11; 95% ДИ 0.52-2.36) или на сроке >16 недель беременности (ОР 1.32; 95% ДИ 0.73-2.39). При ≥100 мг в день аспирин не был связан со значительным изменением риска отслойки плаценты или предродового кровотечения, независимо от того, было ли начато лечение на сроке ≤16 недель беременности (ОР 0.62; 95% ДИ 0.31-1.26) или на сроке >16 недель беременности (ОР 2.08; 95% ДИ 0.86-5.06), однако разница между группами была значимой (P= .04). Авторы сделали заключение, что для профилактики преэклампсии аспирин в суточной дозе ≥100 мг, прием которого начинается на сроке ≤16 недель беременности, а не >16 недель, может снизить риск предродового кровотечения²⁷.

4.3. Экономическая эффективность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты, сравнение с существующими альтернативами и т.д)

Ortved D. et al. (2019) провели исследование для оценки затраты-эффективности скрининга в первом триместре беременности с ранним профилактическим применением аспирина у женщин с высоким риском преждевременной преэклампсии в сравнении с текущей практикой в Канаде. Анализ решений был выполнен на основе теоретического количества населения – 387 516 живорожденных за 1 год в Канаде. Клиническое и финансовое влияние раннего профилактического скрининга с использованием алгоритма Фонда Медицины Плода для прогнозирования ранней преэклампсии в сочетании с ранним (до 16 недель беременности) использованием низкой дозы аспирина у женщин с высоким риском смоделировано и сопоставлено с текущей практикой с помощью анализа дерева решений. На основе опубликованной литературы и общедоступных баз данных рассчитана вероятность каждой точки принятия решения и связанные с этим затраты на используемые

²⁶ Rolnik DL. et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. // *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):613-622. doi: 10.1056/NEJMoa1704559. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28657417>

²⁷ Roberge S. et al. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage. // *Am J Obstet Gynecol.* 2018 May;218(5):483-489. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.238. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29305829>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№322 от 26 ноября 2019 года

15 из 17

Отчет оценки медицинской технологии

ресурсы. Из теоретически 387 516 живорожденных за год предполагаемая распространенность ранней преэклампсии по скринингу в первом триместре беременности и при использовании аспирина составила 705 против 1801 случаев согласно текущей практике. Соответствующие общие затраты составят 9.52 млн. канадских долларов против 23.91 млн. канадских долларов, соответственно. Это означает, что ежегодная экономия средств для канадской системы здравоохранения составит 14.39 млн. канадских долларов. Авторы пришли к заключению, что реализация программы скрининга в первом триместре беременности и назначение аспирина в раннем периоде беременности у женщин с высоким риском ранней преэклампсии имеет потенциал для предотвращения значительного количества случаев ранней преэклампсии с существенной экономией затрат на систему здравоохранения Канады²⁸.

Расчеты экономической эффективности, связанных с внедрением профилактики развития ПЭ осуществлялся с учетом расходов на измерение биологического маркера PLGF2 группе высокого риска, получающих профилактическое лечение малыми дозами аспирина (150 мг) согласно протоколу и затрат на обеспечение указанным ЛС.

Стоимость скрининга

число женщин поступивших на учет по беременности (2018)	стоимость измерения (на 1 чел.)	затраты на скрининг	вероятность перехода в группу высокого риска	количество беременных группы высокого риска	Всего затрат
398 232	7 668,90	3 054 001 384,80	0,07	27 876	3 054 001 384,0

Стоимость лечения препаратом Аспирин

Наименование ЛС	стоимость 1 ед. (тг.)	количество приемов в день	продолжительность курса (дней)	затраты на фармакотерапию на 1 чел.	всего затраты на беременных группы высокого риска
Аспирин	7,25	1	168	1218	33 953 260

Клиническая эффективность Аспирина по сравнению с Плацебо

Наименование ЛС	вероятность развития ПЭ	% развития ПЭ	уменьшение вероятности развития ПЭ на
Аспирин	0,016	1,6	63%
Плацебо	0,043	4,3	0%

²⁸ Ortved D. et al. Cost-effectiveness of first-trimester screening with early preventative use of aspirin in women at high risk of early-onset pre-eclampsia. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Feb;53(2):239-244. doi: 10.1002/uog.19076. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29700870>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№322 от 26 ноября 2019 года

16 из 17

Отчет оценки медицинской технологии

Расчет стоимости одной сохраненной жизни

Число умерших за 2018 год: 12 беременных

Наименование ЛС	количество беременных группы высокого риска	затраты на лечение	Число беременных ГВР с ПЭ	Кол-во предотвращенных ПЭ	число умерших	Количество сохраненных жизней беременных
Аспирин	27876	33 953 260	446	753	4,5	7,5
Плацебо	27876	0	1199	0	12,0	0

	YLL	LYG	ICER за LYG в тг.	ICER за LYG в \$
Аспирин	344	580	5 322 352,48	13 647,06
Плацебо	924			

Таким образом, ICER за LYG группы высокого риска по развитию преэклампсии, с учётом расходов на измерение биологического маркера PLGF2 в группе высокого риска, получающих профилактическое лечение малыми дозами аспирина (150 мг) согласно протоколу и затрат на обеспечение указанным ЛС составит в 13647,06\$, что свидетельствует о потенциальной экономической эффективности программы.

При оценке экономической эффективности не производился расчет стоимости сохраненных беременностей, сохраненных сроков гестации, на рожденных детей без осложнений, связанных с профилактическим применением аспирина ввиду отсутствия статистических данных. Учитывая, что профилактика ПЭ сократит расходы, связанные с выхаживанием недоношенных и рожденных с патологией новорожденных по причине ПЭ, с оказанием помощи беременным с ПЭ и эклампсией экономическая эффективность программы скрининга по раннему выявлению и профилактике ПЭ увеличится.

4.5. Другие аспекты (социальные/правовые/этические аспекты)

Заключение ЛЭК Заявителем представлено не было. Исследований, рассматривающих социальные, правовые и этические аспекты применения данной технологии не обнаружено.

5. Заключение

5.1. Выводы о клинической эффективности и безопасности.

1. Низкая доза аспирина, назначенная после первого триместра беременности женщинам с повышенным риском преэклампсии, уменьшила риск развития преэклампсии как минимум на 10-29% с благоприятным воздействием на исходы перинатального здоровья; случаи задержка внутриутробного развития (ЗВУР) сокращены на 20%, а преждевременные роды – на 14-19%.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№322 от 26 ноября 2019 года

17 из 17

Отчет оценки медицинской технологии

2. Не обнаружено доказательств возникновения серьезных негативных последствий от использования аспирина. Только в одном исследовании сообщается о повышении риска отслойки плаценты на 35%.

3. Аспирин в суточной дозе ≥ 100 мг, прием которого начинается на сроке ≤ 16 недель беременности, а не > 16 недель, может снизить риск предродового кровотечения.

4. Частота преэклампсии была ниже в группе НДА в сравнении с плацебо. Преждевременная преэклампсия возникла у 13 беременных (1.6%) в группе аспирина (общее количество – 798 пациентов) в сравнении с 35 (4.3%) в группе плацебо (общее количество – 822 пациента). Существенных межгрупповых различий в частоте неонатальных неблагоприятных исходов или других побочных эффектов не выявлено.

Уровень доказательности А.

5.2. Выводы об экономической эффективности.

1. По результатам исследования Ortved D. et al. (2019) из теоретически 387 516 живорожденных за год предполагаемая распространенность ранней преэклампсии по скринингу в первом триместре беременности и при использовании аспирина составила 705 против 1801 случаев согласно текущей практике. Соответствующие общие затраты составят 9.52 млн. канадских долларов против 23.91 млн. канадских долларов, соответственно. Это означает, что ежегодная экономия средств для канадской системы здравоохранения составит 14.39 млн. канадских долларов.

Уровень доказательности В.

2. ICER за LYG группы высокого риска по развитию преэклампсии, с учётом расходов на измерение биологического маркера PLGF2 в группе высокого риска, получающих профилактическое лечение малыми дозами аспирина (150 мг) согласно протоколу и затрат на обеспечение указанным ЛС составит в 13647,06\$, что свидетельствует о потенциальной экономической эффективности программы.

5.3. Преимущества и недостатки метода.

Преимущества метода:

- клиничко-экономическая эффективность;
- доступность.

Существенных недостатков не обнаружено.

Главный специалист отдела ОТЗ ЦЭ и ОТЗ

Начальник отдела ОТЗ ЦЭ и ОТЗ

Заместитель руководителя ЦЭ и ОТЗ

Руководитель ЦЭ и ОТЗ

 А. Жусупова

З. Жолдасов

А. Табаров

К.Гаитова