

Крысанов И.С.^{1,2}, Зырянов С.К.³, Крысанова В.С.⁴

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ АГОНИСТОВ ТРОМБОПОЭТИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

¹Институт медико-социальных технологий ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств», 125080, г. Москва, Россия;

²Институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики, 141008, г. Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, г. Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия

Цель работы – фармакоэкономический анализ применения агонистов тромбopoэтиновых (ТПО) рецепторов (ромиплостим и элтромбопаг) у взрослых больных хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП) с учетом комплаентности в условиях реальной практики в Российской Федерации.

Материал и методы. Была разработана модель оказания помощи больным хронической ИТП с учетом возможного низкого уровня комплаентности у отдельных категорий пациентов к длительному самостоятельному ежедневному приему препарата элтромбопаг (таблетки 50 мг). Для оценки реальной клинической практики был проведен опрос экспертов. Фармакоэкономический анализ проводили методом затраты–эффективность с учетом прямых медицинских затрат – стоимости лекарственных препаратов, стоимости введения препарата ромиплостим, стоимости контроля за терапией, стоимости «терапии спасения», стоимости терапии клинически значимых кровотечений, стоимости диспансерного наблюдения. Для расчета затрат на лекарственные препараты были использованы тендерные цены, представленные маркетинговым агентством Intercontinental Marketing Statistics (IMS Health), за январь–апрель 2016 г.

Результаты. Общие затраты на терапию одного больного хронической ИТП в течение 1 года выше при применении ромиплостима – 3 895 692 руб. по сравнению с 1 788 537 руб. при применении элтромбопага. Однако с учетом возможного низкого уровня комплаентности отдельных категорий больных в реальной клинической практике и в связи с этим вероятного снижения эффективности терапии элтромбопагом затратная эффективность ромиплостима составила 4 693 605 руб. на 1 случай эффективного лечения по сравнению с 6 387 631 руб. на 1 случай эффективного лечения у элтромбопага. Разница составила 1 694 026 руб. в пользу препарата ромиплостим.

Заключение. Применение ромиплостима при лечении взрослых больных хронической ИТП является клинически эффективным и экономически оправданным способом проведения терапии в условиях реальной клинической практики в РФ у пациентов с низкой комплаентностью.

Ключевые слова: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура; анализ затраты–эффективность; агонисты тромбopoэтиновых рецепторов; элтромбопаг; ромиплостим.

Для цитирования: Крысанов И.С., Зырянов С.К., Крысанова В.С. Клинико-экономическое исследование применения агонистов тромбopoэтиновых рецепторов у взрослых больных хронической формой тромбоцитопенической пурпуры в Российской Федерации. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(1): 20-25. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-1-20-25>

Krysanov I.S.^{1,2}, Zyryanov S.K.³, Krysanova V.S.⁴

PHARMACOECONOMIC STUDY OF THE USE OF THROMBOPOIETIN RECEPTOR AGONISTS IN ADULT PATIENTS WITH CHRONIC IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN RUSSIAN FEDERATION

¹Institute of Medical and Social Technologies, Moscow State University of Food Production, Moscow, 125080, Russian Federation;

²Institute of Clinical and Economic Assessment and Pharmacoeconomics, Moscow, 141008, Russian Federation;

³Peoples Friendship University of Russia, Moscow, 117198, Russian Federation;

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation;

Aim to perform the analysis of different agonists of thrombopoietin receptors - romiplostim and eltrombopag in adult patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in Russia.

Methodology. There has been developed model of medical care patients with ITP based on the research hypothesis suggesting the possible low level of compliance in certain categories of patients for long-term independent daily intake of the drug eltrombopag (50 mg tablets). To evaluate the clinical practice for ITP patients in Russia the interview of experts was performed. Direct medical costs were calculated per 1 patient.

Results. Total costs of the treatment per ITP patient within the 1 year period were 3,895,692 rubles with romiplostim and 1,788,537 rubles with eltrombopag. However, taking into account a possible low level of compliance of certain categories of patients in clinical practice in Russia and therefore the probable decline of the efficacy of therapy the cost-effectiveness ratio for romiplostim amounted to 4,693,605 rubles/1 case of the effective treatment if compared with 6,387,631 rubles/1 case of the effective treatment for eltrombopag. The difference amounted to 1,694,026 rubles in favor of the drug romiplostim.

Conclusion The use of romiplostim in the treatment of adult ITP patients was both effective and economically justified as treatment option in real practice in patients with low compliance in Russia.

Key words: idiopathic thrombocytopenic purpura; cost-effectiveness analysis; agonists of the thrombopoietin receptors; eltrombopag; romiplostim.

For citation: Krysanov I.S., Zyryanov S.K., Krysanova V.S. Pharmacoeconomic study of the use of thrombopoietin receptor agonists in adult patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in Russian Federation. *Hematology and Transfusiology. Russian Journal (Gematologiya i transfusiologya)*. 2017; 62(1): 20-25. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730/2017-62-1-20-25>

Acknowledgments. The study was supported by "Amgen".

Received 08 November 2016

Accepted 10 February 2017

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) или первичная иммунная тромбоцитопения – заболевание, представляющее собой изолированную иммуноопосредованную тромбоцитопению (количество тромбоцитов в периферической крови менее $100 \times 10^9/\text{л}$), возникающую и/или сохраняющуюся без каких-либо явных причин, с геморрагическим синдромом различной степени выраженности или без него. Заболеваемость ИТП в мире составляет 1,6–3,9 на 100 000 взрослого населения в год, что позволяет отнести данное заболевание к группе редких (орфанных) заболеваний. Агонисты тромбопоэтиновых (ТПО) рецепторов – ромиплостим и элтромбопаг – новый класс препаратов, использующийся в качестве терапии 3-й и 2-й линии хронической формы ИТП. Использование препаратов данного класса позволяет отменить предшествующую глюкокортикостероидную терапию и добиться устойчивой концентрации тромбоцитов не менее $50 \times 10^9/\text{л}$ в течение как минимум 6 из 8 нед лечения без применения резервной терапии.

Цель исследования – сравнительный клинико-экономический анализ применения различных агонистов ТПО-рецепторов у взрослых больных хронической ИТП с учетом комплаентности при ведении их в условиях реальной практики в Российской Федерации.

Материалы и методы

В доступных источниках был проведен поиск работ по сравнению эффективности и безопасности применения различных агонистов ТПО-рецепторов у взрослых больных хронической ИТП – препаратов ромиплостим и элтромбопаг. Ключевыми словами первоначального поиска были: romiplostim, eltrombopag, chronic thrombocytopenic purpura. В базе данных MEDLINE было найдено 58 публикаций, в базе данных Cochrane Library – 1. Всего найдено: 59 ссылок.

Дальнейший отбор работ происходил:

- по типам публикаций, отражающим степень доказательности отобранных работ: предпочтение отдавалось метаанализам, рандомизированным клиническим испытаниям (РКИ), затем клиническим исследованиям без рандомизации.
- по содержанию: из анализа исключали исследования *in vitro*; исследования на животных; исследования, не посвященные изучению проблемы лечения взрослых больных хронической ИТП; включали исследования, посвященные изучению применения агонистов ТПО-рецепторов у взрослых больных хронической ИТП.

Для корреспонденции:

Крысанов Иван Сергеевич, кандидат фармацевтических наук, заведующий кафедрой фармации Института медицинских технологий МГУПП, 125080, г. Москва, Россия. E-mail: krysanov-ivan@mail.ru.

For correspondence:

Krysanov Ivan S., PhD, Head of Pharmacy Faculty Institute of Medical and Social Technologies, Moscow National University of Food Production, Moscow, 125080, Russian Federation. E-mail: krysanov-ivan@mail.ru.

Information about authors:

Krysanov I.S., <http://orcid.org/0000-0002-3541-1120>;
Zyryanov S.K., <http://orcid.org/0000-0002-6348-6867>;
Krysanova V.S., <http://orcid.org/0000-0002-0547-2088>.

Так как данная группа препаратов относительно недавно появилась на фармацевтическом рынке и ИТП относится к группе редких (орфанных) заболеваний, на настоящий момент не было проведено крупных рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность и безопасность применения элтромбопага и ромиплостима у взрослых больных хронической ИТП. Таким образом, в исследование был включен не прямой сравнительный анализ К. Соорег и соавт. [1], а также дополнение к нему – К. Соорег и соавт. [2].

Исходя из гипотезы исследования о том, что при низком уровне комплаентности у отдельных категорий больных хронической ИТП к длительному самостоятельному ежедневному приему препарата элтромбопаг (таблетки 50 мг) терапия с его применением менее эффективна в реальной клинической практике по сравнению с инъекционным лекарственным препаратом (ЛП) ромиплостимом, фармакоэкономический анализ проводили клинико-экономическим методом – затраты–эффективность. При проведении анализа для каждой медицинской технологии рассчитывали показатель соотношения затраты/эффективность по формуле:

$$\text{CER} = \text{DC}/\text{Ef},$$

где CER (cost-effectiveness ratio) – соотношение затраты/эффективность (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности); DC (direct cost) – прямые затраты; Ef (efficiency) – эффективность применения медицинской технологии.

В настоящем исследовании показателем эффективности применяемой медицинской технологии была принята вероятность достижения общего ответа на терапию агонистами ТПО – устойчивая концентрация тромбоцитов не менее $50 \times 10^9/\text{л}$ в течение как минимум 6 из 8 нед лечения без применения резервной терапии.

Для проведения фармакоэкономического анализа была построена модель оказания помощи взрослым больным хронической формой ИТП, учитывающая различные варианты терапии с применением агонистов ТПО (рис. 1 на 4-й стр. обложки). Так как ИТП относится к группе редких (орфанных) заболеваний, то модель строили в расчете на 1 пациента с учетом вероятностей наступления различных событий, временной горизонт моделирования составил 1 год.

1-й вариант терапии хронической ИТП

Взрослый больной хронической ИТП по показаниям в течение 1 года получает терапию ромиплостимом в дозе 250 мкг в виде ежедневных подкожных инъекций. В качестве анализируемого исхода оценивали устойчивый ответ на терапию, который при использовании ромиплостима составляет 83% [3]. С учетом формы введения препарата было сделано предположение о том, что для проведения инъекции и контроля за проводимой терапией пациент 1 раз в неделю посещает врача амбулаторно-поликлинического звена.

2-й вариант терапии хронической ИТП

Взрослый больной хронической ИТП по показаниям в течение 1 года получает терапию элтромбопагом 50 мг в виде ежедневного приема препарата в таблетированной форме. По данным крупного рандомизированного исследования, при ежедневном приеме препарата можно достичь устойчивый ответ на терапию в 67% случаев [4].

Однако в условиях реальной практики часто может отмечаться низкий уровень комплаентности больных к длительной ежедневной терапии, при этом ЛП необходимо принимать строго раз в сутки, так как период полувыведения элтромбопага из плазмы составляет около 21–32 ч [5]. При приеме ЛП имеются ограничения – необходим тщательный контроль при совместном приеме элтромбопага со статинами, циклоспорином, комбинации лопинавира с ритонавиром, также элтромбопаг образует хелатные соединения с поливалентными катионами: алюминием, кальцием, железом, магнием, селеном и цинком. В исследованиях было показано, что совместный прием элтромбопага с антацидами, содержащими

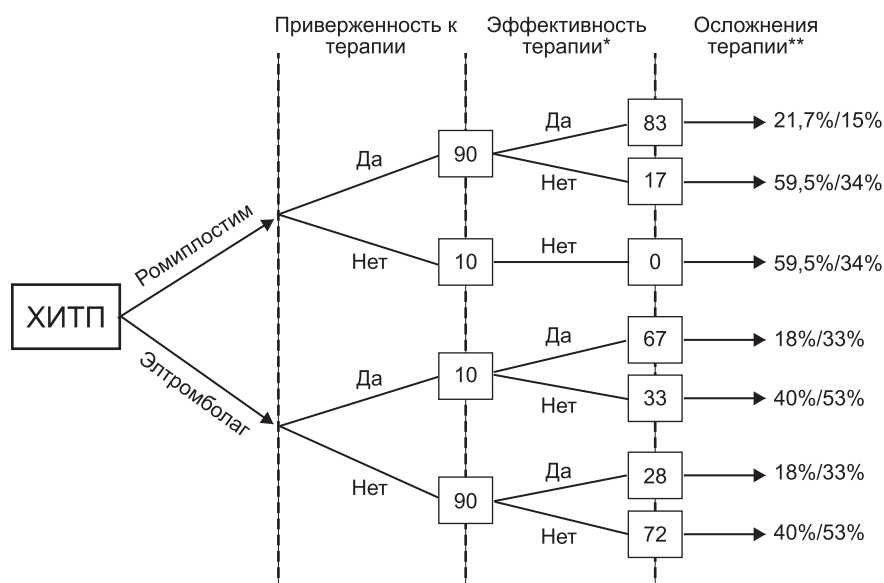


Рис. 2. Алгоритм решений при терапии хронической ИТП (ХИТП) в реальной практике РФ у взрослых больных с низкой комплаентностью.

* – общий ответ на терапию агонистами ТПО–устойчивые показатели тромбоцитов не менее $50 \times 10^9/\text{л}$ в течение как минимум 6 из 8 нед лечения без применения резервной терапии; ** – «терапия спасения» и наступление клинически значимых кровотечений.

поливалентные катионы, снижает площадь под кривой концентрация-время (area under the curve, $AUC_{0-\infty}$) элтромбопага в плазме крови на 70% и максимальную концентрацию ($C_{\max}$) – на 70% [6]; употребление высококалорийной пищи с большим содержанием жиров снижает $AUC_{0-\infty}$ элтромбопага в плазме крови на 59% и $C_{\max}$ на 65% [6].

Для оценки типичной практики ведения больных хронической ИТП в РФ и получения информации об уровне комплаентности пациентов к длительной постоянной терапии и ее влиянии на эффективность проводимой терапии была разработана анкета для опроса экспертов – гематологов. В карту включали вопросы о распределении пациентов по частоте нарушений приема таблетированного препарата элтромбопаг, по частоте нарушений режима питания при приеме элтромбопага, по наличию снижения эффективности проводимой терапии на фоне несоблюдения режима приема и диеты. Аналогичные вопросы были составлены и для агониста ТПО-рецепторов ромиплостима. В ходе опроса были получены данные о том, что многие эксперты в своей практике часто отмечают несоблюдение длительного постоянного режима приема таблетированного препарата элтромбопаг, также нарушение в диете, влияющие на фармакокинетические характеристики препарата. По данным опроса более 90% пациентов пропускают прием таблеток хотя бы 1 раз в неделю, более 90% пациентов не соблюдают ограничения по диете более 2 раз в неделю. Многие эксперты отмечают снижение эффективности терапии элтромбопагом на фоне несоблюдения режима приема препарата и нарушений в диете.

Таким образом, с учетом вышеперечисленных фактов в модели было сделано допущение о том, что при нарушении режима приема препарата происходят колебания фармакокинетической кривой концентрации (из-за пропусков приема ЛП и несоблюдения диеты) со снижением получаемой дозы на 40% и, следовательно, эффективности принимаемого препарата до 28%, так как препарат элтромбопаг обладает дозозависимым эффектом [7]. С учетом необходимости

контроля терапии было сделано допущение, что пациент посещает врача в амбулаторно-поликлинических условиях 1 раз в неделю в течение первых 4 нед, затем ежемесячно, что обусловлено необходимостью контроля за терапией – оценки концентрации тромбоцитов (мониторинг эффективности) и оценки показателей печеночных ферментов (мониторинг безопасности) [6].

Так как временной интервал моделирования составил 1 год, в модель были включены наиболее распространенные и клинически значимые осложнения – применение «терапии спасения» и терапии клинически значимых кровотечений. «Терапия спасения» подразумевает под собой применение ЛП для купирования геморрагического синдрома в экстренных ситуациях – кровотечениях (маточные, желудочно-кишечные, почечные, внутрибрюшные, непрекращающиеся носовые) и кровоизлияниях в жизненно важные органы (головной мозг, яичники) в условиях стационара. Для каждого варианта терапии учитывали частоту назначения «терапии спасения» на основании крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) [3, 4]. Согласно действующим отечественным рекомендациям [8], рассматривали следующие варианты терапии:

- пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 1000 мг в день (внутривенная капельная инфузия в течение 1 ч), курс 5 дней;
- дексаметазон по 40 мг ежедневно в течение 4 последовательных дней;
- внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) в дозе 2 г на 1 кг массы тела (курсовая доза), распределенная на два последовательных дня (было сделано допущение, что средняя масса тела пациента составит 75 кг).

В случае наступления клинически значимого кровотечения, не требующего назначения отдельных препаратов, было сделано допущение, что пациент может обратиться в амбулаторно-поликлиническое учреждение или при необходимости пройти курс стационарного лечения. Частота клинически значимых кровотечений (2–4-й класс по шкале ВОЗ) при применении агонистов ТПО-рецепторов была взята равной таковой значению из крупных РКИ для элтромбопага относительно плацебо 33% [4], для ромиплостима относительно плацебо 15% [9].

Модель строили с учетом того, что для каждого варианта терапии (ромиплостим и элтромбопаг) учитывалась вероятность как эффективной терапии, так и неэффективной. При эффективной терапии вероятность применения «терапии спасения» или необходимости терапии клинически значимых кровотечений была определена на основании данных проведенных крупных РКИ [3, 4, 9]. При неэффективной терапии вероятность наступления осложнений была принята равной таковой, как при применении плацебо. Общая характеристика модели представлена на рис. 2 и в табл. 1.

Оценку затрат на оказание помощи больным хронической ИТП проводили с учетом прямых медицинских затрат на:

- лекарственные препараты;
- введение ромиплостима;
- контроль за терапией;
- «терапию спасения»;
- терапию клинически значимых кровотечений;
- амбулаторно-поликлинический этап лечения – диспансерное наблюдение.

Таблица 1

Общая характеристика модели исследования

Вариант терапии	Частота ответа на терапию	Источник информации	Частота ответа на терапию при несоблюдении режима, %	Источник информации	Случаи «терапии спасения», %	Источник информации	Случаи кровотечений, %	Источник информации
Ромиплостим	83	[3]	83	[3]	21,7	[3]	15	[9]
Плацебо					59,5		34	
Элтромбопаг	67	[4]	28	[7]	18	[4]	33	[4]
Плацебо					40		53	

Для расчета затрат на ЛП были использованы тендерные цены, представленные маркетинговым агентством IMS за январь–апрель 2016 г.

Для **базовых расчетов** использовали следующие данные о ценах на ЛП:

- для ромиплостима, порошок для приготовления раствора для подкожного введения, 250 мкг (70 086,5 руб.);
- для элтромбопага, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг (121 904,48 руб.).

Стоимость курса препаратов рассчитывали с учетом дозировок, установленных официальной инструкцией по применению препаратов. Подробные данные представлены в **табл. 2**.

В стоимость затрат на введение препарата ромиплостим входило еженедельное посещение пациентом амбулаторно-поликлинического учреждения по поводу заболевания с проведением необходимого контроля за терапией – мониторинг эффективности в виде оценки концентрации тромбоцитов. При приеме элтромбопага для контроля за терапией пациент посещает амбулаторно-поликлиническое учреждение 1 раз в неделю в течение первых 4 нед терапии, затем ежемесячно [6]. Во время посещений врача проводят мониторинг эффективности терапии – оценку концентрации тромбоцитов, мониторинг безопасности – оценку показателей печеночных ферментов.

Стоимость «терапии спасения» включала в себя следующие пункты:

- затраты на лекарственные препараты;
- стоимость оказания скорой медицинской помощи (СМП);
- стоимость стационарного лечения с учетом коэффициента относительной затратоемкости.

Перечень ЛП для «терапии спасения» определяли с помощью действующих отечественных рекомендаций [8]. В модели учитывали основные инъекционные лекарственные формы препаратов. Так как используемые ЛП включены в перечень жизненно необходимых и важнейших ЛП (ЖНВЛП), то для расчетов были использованы предельные оптовые цены (с НДС) для г. Москвы.

Согласно постановлению Правительства Москвы от 24.02.10 № 163-ПП «Об установлении торговых надбавок к ценам на лекарственные средства, включенные в перечень ЖНВЛП», для ЛП стоимостью от 50 до 500 руб. включительно установлена предельная оптовая надбавка (15% от цены производителя без НДС), для ЛП стоимостью свыше 500 руб. – 10%. Налог на добавленную стоимость для ЛП в РФ составляет 10% (льготное налогообложение). Расчет цены для ЛП «терапии спасения» представлен в **табл. 3**.

Стоимость терапии клинически значимых кровотечений была рассчитана на основании допущения, что в течение 1 года пациент экстренно может дважды обратиться в амбулаторно-поликлиническое учреждение или пройти курс стационарного лечения.

Затраты на оказание всех видов помощи (стационарной, СМП, амбулаторной) рассчитывали на основании тарифов обязательного медицинского страхования (ОМС). В соответствии с рекомендациями Федерального фонда ОМС (ФФОМС) при оплате медицинской помощи, оказанной в стационарных условиях и в условиях дневного стационара, постановлением Правительства РФ от 19.12.15 № 1382 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016 год» установлен способ оплаты за законченный случай лечения заболевания, включенного в соответствующую группу заболеваний (в том числе клинко-статистические группы заболеваний) с учетом установленного коэффициента относительной затратоемкости [10]. В настоящей модели при расчете стоимости стационарного лечения учитывался коэффициент относительной затратоемкости № 25 – нарушения свертываемости крови – 1,04. Значения основных показателей, используемых в анализе, и источники информации представлены в **табл. 4**.

Результаты

В исследовании был рассмотрен не прямой сравнительный анализ [1, 2], в котором с использованием байесовской метарегрессивной модели было проведено сравнение эффективности применения двух агонистов ТПО-рецепторов у больных хронической ИТП. В ходе анализа проведен поиск литературы

Расчет затрат на терапию агонистами ТПО-рецепторов

Международное непатентованное название	Торговое название	Дозировка, мкг/мг	Количество единиц в упаковке	Стоимость 1 упаковки, руб.	Упаковок в неделю, шт.	Затраты на курс, руб.
Ромиплостим	Энплейт®	250 мкг	1	70 086,5	1	3 644 498
Элтромбопаг	Револейд®	50 мг	28	121 904,48	0,25	1 584 758

Таблица 3

Расчет затрат на «терапию спасения»

Препарат	Вводимая доза, мг	Стоимость 1 мг, руб.	Число введений на курс	Курсовая доза, мг	Затраты на курс, руб.
Внутривенные иммуноглобулины	75 000	1,75	2	150 000	262 500
Метилпреднизолон	1000	1,4	5	5000	7000
Дексаметазон	40	2,2	4	160	352

и отобрано 3 крупных РКИ, на основании данных которых и проводили сравнение (**табл. 5**).

В качестве анализируемых исходов были использованы общий ответ на терапию (устойчивая концентрация тромбоцитов не менее $50 \times 10^9/\text{л}$ в течение как минимум 4 нед лечения) и длительный ответ на терапию (устойчивая концентрация тромбоцитов не менее $50 \times 10^9/\text{л}$ в течение как минимум 6 из 8 нед лечения без применения резервной терапии).

Таким образом, проведенный не прямой сравнительный анализ с применением байесовского подхода, который считается наиболее надежным подходом для проведения непрямого анализа, показывает статистически значимое преимущество применения ромиплостима по сравнению с элтромбопагом для достижения общего ответа на терапию; при оценке достижения длительного ответа на терапию статистически значимых различий в применении препаратов не обнаружено.

Для оценки затрат на проведение терапии агонистами ТПО-рецепторов были учтены только прямые затраты (**табл. 6**); совокупные данные приведены в **табл. 7**.

Таблица 4

Затраты на оказание стационарной, амбулаторной, скорой медицинской помощи

Показатель	Значение	Источник информации (2016 г.)
Стоимость одного случая госпитализации, руб.	89 427,6	ПГТ
Коэффициент относительной затратоемкости КСГ/КПГ (нарушения свертываемости крови) № 25*	1,04	Рекомендации ФФОМС
Стоимость 1 посещения амбулаторно-поликлинического учреждения по поводу заболевания, руб.	2131,5	ПГТ
Стоимость 1 посещения амбулаторно-поликлинического учреждения с целью диспансерного наблюдения, руб.	647,1	ПГТ
Стоимость 1 посещения при оказании помощи в неотложной форме в амбулаторно-поликлинических условиях, руб.	459,2	ПГТ
Стоимость 1 вызова СМП, руб.	1747,7	ПГТ
Число посещений врача в амбулаторно-поликлиническом звене с целью диспансерного наблюдения в течение 1 года	12	Допущение

Примечание. КСГ – клинко-статистическая группа; КПГ – клинко-профильная группа; ПГТ – программа государственных гарантий; * – номер коэффициента относительной затратоемкости.

Таблица 5

Результаты непрямого сравнительного анализа ромиплостима и элтромбопага [1, 2]

Показатель	Данные исследований элтромбопага		Данные исследований ромиплостима		Элтромбопаг против ромиплостима, ОШ (ДИ)
	элтромбопаг	плацебо	ромиплостим	плацебо	
Общий ответ	У 91 (67%) из 135	У 8 (13%) из 62	У 69 (83%) из 83	У 3 (7%) из 42	ОШ 0,15 (0,02–0,84)
Длительный ответ	У 63 (47%) из 135	У 4 (6%) из 62	У 41 (49%) из 83	У 1 (2%) из 42	ОШ 0,2 (0,01–2,13)

Примечание. ОШ – отношение шансов.

Таблица 6

Прямые затраты на терапию хронической формы ИТП в течение 1 года

Показатель	Стоимость, руб.
Затраты на введение ЛП ромиплостим	110 838
Затраты на контроль за терапией	31 973
«Терапия спасения»:	
СМП	1748
стационарная помощь	93 005
лекарственные препараты	269 852
Итого...	364 604
Терапия клинически значимых кровотечений:	
амбулаторно-поликлиническая помощь	918
стационарная помощь	93 005
Итого...	93 923
Диспансерное наблюдение	7 765

Общие затраты на терапию одного больного хронической формой ИТП в течение 1 года выше при применении ромиплостима (3 895 692 руб.) по сравнению с элтромбопагом (1 788 537 руб.). Однако с учетом возможного низкого уровня комплаентности отдельных категорий пациентов к длительному самостоятельному ежедневному приему препарата элтромбопаг (таблетки 50 мг) в реальной клинической практике в РФ и вероятного снижения эффективности терапии, анализ «затраты-эффективность» показывает преимущество применения ромиплостима по сравнению с элтромбопагом – 4 693 605 руб. и 6 387 631 руб. за одного пациента с достигнутым ответом, соответственно. Разница составила 1 694 026 руб. в пользу препарата ромиплостим.

Таблица 7

Фармакоэкономический анализ применения различных агонистов ТПО-рецепторов в течение 1 года у больного хронической формой ИТП

Затраты	Ромиплостим	Элтромбопаг
На ЛП, руб.	3 644 498	1 548 758
На введение препарата и контроль за терапией, руб.	110 838	31 973
На «терапию спасения», руб.	113 988	120 254
На терапию клинически значимых кровотечений, руб.	18 603	43 787
На диспансерное наблюдение, руб.	7765	7765
Итого, руб.	3 895 692	1 788 537
Частота ответа на терапию, %*	83	28
Показатель затраты-эффективность, руб. на 1 случай эффективного лечения	4 693 605	6 387 631

Примечание. * – с учетом данных о комплаентности в реальной практике РФ.

Выводы

- В непрямом сравнительном анализе [1], а также в дополнении к нему – Update on Romiplostim and Eltrombopag Indirect Comparison [2] было установлено, что применение ромиплостима показывает статистически значимый более высокий общий ответ на терапию у больных хронической формой ИТП;
- опрос врачей-гематологов показал, что применение ромиплостима сопряжено с более высокой комплаентностью у больных хронической формой ИТП;
- общие затраты на терапию одного больного хронической формой ИТП в течение 1 года выше при применении ромиплостима – 3 895 692 руб. по сравнению со стоимостью терапии при применении элтромбопага – 1 788 537 руб.;
- затратная эффективность ромиплостима выше по сравнению с элтромбопагом в случае снижения комплаентности при использовании последнего – 4 693 605 и 6 387 631 руб. за 1 случай эффективного лечения, соответственно. Разница составила 1 694 026 руб. в пользу препарата ромиплостим.

Таким образом, применение ромиплостима в качестве препарата выбора агониста ТПО-рецепторов при терапии взрослых больных хронической формой ИТП является клинически эффективным и экономически оправданным способом проведения терапии в условиях реальной клинической практики в РФ у пациентов с низкой комплаентностью.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке фирмы “Amgen”.

ЛИТЕРАТУРА

6. Официальная инструкция по применению лекарственного препарата Революйд®. Государственный реестр лекарственных средств. http://grls.rosminzdrav.ru/Grils_View_v2.aspx?routingGuid=47fe644f-aba4-433d-91f3-7bcf620237cf&t= (дата обращения 09.11.2016)
8. Клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуре (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых. Национальное гематологическое общество. *Гематология и трансфузиология*. 2015; 60(1): 44–56. <http://www.minzdrav.ru/minzdrav/docs/itp.pdf> (дата обращения 09.11.2016)
10. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств системы обязательного медицинского страхования. Федеральный фонд обязательного медицинского страхования, 2015. <http://www.ffoms.ru/news/ffoms/o-metodicheskikh-rekomendatsiyakh-po-sposobam-oplaty-meditsinskoy-pomoshchi-za-schet-sredstv-obyazat/> (дата обращения 09.11.2016).

Остальные источники литературы см. в References

REFERENCES

1. Cooper K.L., Fitzgerald P., Dillingham K., Helme K., Akehurst R. Romiplostim and eltrombopag for immune thrombocytopenia: methods for indirect comparison. *Int. J. Technol. Assess. Health Care*. 2012; 28(3): 249–58. doi: 10.1017/S0266462312000414.
2. Cooper K.L., Matcham J., Helme K., Akehurst R. Update on romiplostim and eltrombopag indirect comparison. *Int. J. Technol. Assess. Health Care*. 2014; 30(1): 129–30. doi: 10.1017/S0266462313000767.
3. Kuter D.J., Bussell J.B., Lyons R.M., Pullarkat V., Gernsheimer T.B., Senecal F.M., et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomized controlled trial. *Lancet*. 2008; 371(9610): 395–403. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60203-2.

4. Cheng G., Saleh M.H., Marcher C., Vasey S., Mayer B., Aivado M., et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011; 377(9763): 393–402. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60959-2.
5. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. WHO. 2003. Available at http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/ (accessed 09 Nov 2016)
6. Official instructions for use of the drug Revoley®. State Register of Medicinal Products. Available at http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=47fe644f-aba4-433d-91f3-7bcf620237cf&t= (accessed 09 Nov 2016). (in Russian)
7. Bussel J.B., Cheng G., Saleh M.N., Psaila B., Kovaleva L., Meddeb B., et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357(22): 2237–47.
8. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (primary immune thrombocytopenia) in adults. The National Society of Hematology. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i Transfusiologya)*. 2015; 60(1): 44–56. Available at <http://www.minzdrav.ru/minzdrav/docs/itp.pdf> (accessed 09 Nov 2016)
9. Gernsheimer T.B., George J.N., Aledort L.M., Tarantino M.D., Sunkara U., Matthew Guo D., Nichol J.L. Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *J. Thromb Haemost.* 2010; 8(6): 1372–82. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03830.x.
10. Guidelines for health care payment methods at the expense of the compulsory health insurance system. Federal Compulsory Medical Insurance Fund. 2015. Available at <http://www.ffoms.ru/news/ffoms/o-metodicheskikh-rekomendatsiyakh-po-sposobam-oplaty-meditinskoy-pomoshchi-za-schet-sredstv-obyazat/> (accessed 09 Nov 2016)

Поступила 20.10.16

Принята к печати 10.02.17

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.155.392.2-053.2-078.33

Турбасова Н.В., Фролова О.В., Соловьев В.С.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

ФГАОУ ВО «Тюменский государственный университет» Минобрнауки России, 625003, г. Тюмень, Россия

Проанализировано функциональной активности фагоцитов периферической крови у 63 детей (36 мальчиков и 17 девочек) в возрасте от 1 года до 14 лет, больных острым лимфобластным лейкозом. Все больные получали химиотерапию. Контрольную группу составили 79 здоровых детей (35 мальчиков и 44 девочки) в возрасте от 10 до 14 лет. Выявлено наличие миелосупрессивного воздействия программной химиотерапии при остром лимфобластном лейкозе у детей, что сопровождалось уменьшением среднего цитохимического коэффициента при определении содержания катионного белка и снижением фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов в пробах с нитросиним тетразолием.

Ключевые слова: дети; острый лимфобластный лейкоз; метаболическая активность нейтрофилов; катионный лизосомальный белок.

Для цитирования: Турбасова Н.В., Фролова О.В., Соловьев В.С. Оценка состояния метаболической активности нейтрофилов у детей, больных острым лимфобластным лейкозом. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(1): 25–28. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730/2017-62-1-25-28>

Turbasova N.V., Frolova O.V., Soloviev V.S.

ESTIMATION OF THE STATE OF METABOLIC ACTIVITY OF NEUTROPHILS IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Tyumen State University, Tyumen, 625003, Russian Federation

The functional activity of phagocytes of peripheral blood was analyzed. 63 children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) were included in the study. The age of the patients (36 male and 17 female) was from 1 to 14 years. All patients received chemotherapy. The control group consisted from 79 healthy children (35 male and 44 female, aged from 10 to 14 years). The effect of myelosuppression of the chemotherapy in ALL children was revealed, which was manifested as the decline of the average cytochemical coefficient under the detection of the content of cationic complex protein and the decrease of phagocytic and metabolic activity of neutrophils in the nitro blue tetrazolium test.

Key words: metabolic activity of neutrophils; cationic complex lysosomal protein; acute lymphoblastic leukemia; children.

For citation: Turbasova N.V., Frolova O.V., Soloviev V.S. Estimation of the state of metabolic activity of neutrophils in children with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology and Transfusiology. Russian Journal (Gematologiya i transfusiologya)*. 2017; 62(1): 25–28. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730/2017-62-1-25-28>

Acknowledgments. The authors thanks N.V. Polivtseva for her help with the laboratory research.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 19 November 2016

Accepted 10 February 2017

Для корреспонденции:

Турбасова Наталья Вячеславовна, кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры анатомии и физиологии человека и животных ФГАОУ ВО «Тюменский государственный университет» Министерство образования и науки Российской Федерации, 625043, г. Тюмень, Россия. E-mail: turbasowa@mail.ru.

For correspondence:

Turbasova Natalia V., MD, PhD, Docent, Associate Professor of the Department of Human and Animals Anatomy and Physiology of Tyumen State University, Tyumen, 625043, Russian Federation. E-mail: turbasowa@mail.ru.

Information about authors:

Turbasova N.V., <http://orcid.org/0000-0003-3982-8908>; Frolova O.V., <http://orcid.org/0000-0001-8725-561X>; Soloviev V.S., <http://orcid.org/0000-0002-9477-4941>.