

© Крысанов И.С., Ермакова В.Ю., Васькова Л.Б., Тяпкина М.В., 2019

УДК 616.155.154–02:616.61–002.2–085.357:658

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.50–56

Клинико-экономический анализ применения препаратов эритропоэтина для терапии анемии у взрослых больных, получающих заместительную терапию терминальной хронической болезни почек

И.С. Крысанов^{1,2}, В.Ю. Ермакова^{2,3}, Л.Б. Васькова³, М.В. Тяпкина³

¹ Медицинский институт непрерывного образования Московского государственного университета пищевых производств (125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, 11), ² Институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики (141008, Московская обл., г. Мытищи, Новомытищинский пр-т, 21/6), ³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2)

Цель исследования: клинико-экономический анализ эффективности рекомбинантных человеческих эритропоэтинов (рчЭПО), применяемых для лечения анемии у взрослых пациентов с терминальной хронической болезнью почек, находящихся на диализе. **Материал и методы.** В исследовании учтены прямые медицинские затраты на терапию рчЭПО: эпоэтин-альфа («Эральфон»), дарбэпоэтин-альфа («Аранесп») и эпоэтин-бета (метоксиполиэтиленгликоль, «Мирцера») как для внутривенного, так и для подкожного введения. Выполнен анализ «минимизация затрат» для эквивалентных доз эритропоэтинов. **Результаты исследования.** При равной эффективности исследуемых препаратов «Эральфон» 2500 МЕ внутривенно оказался менее затратной лекарственной технологией относительно эквивалентных доз «Аранеспа» 20 мкг и «Мирцеры» 75 мкг и 75+50 мкг – на 29 и 26 и 4%, соответственно. Перевод больных на подкожное введение позволяет уменьшить недельную дозу эпоэтина-альфа на 20–30% за счет снижения частоты приема препарата до двух раз в неделю, что позволяет сократить стоимость лекарственной терапии. При подкожном введении «Эральфон» 2500 МЕ – экономически эффективная лекарственная технология: экономия может составить от 58 380 до 117 156 рублей на одного больного в год. **Обсуждение полученных данных.** При внутривенном и подкожном введении «Эральфон» 2500 МЕ может считаться более экономичной лекарственной технологией относительно «Аранеспа» и «Мирцеры».

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, анемия, рекомбинантный человеческий эритропоэтин, эпоэтин-альфа

Хроническая болезнь почек (ХБП) по определению KDIGO 2012 представляет собой совокупность признаков повреждения почек и/или характеризуется снижением функции, оцениваемой по величине скорости клубочковой фильтрации в течение трех и более месяцев [1, 2]. Согласно эпидемиологическим исследованиям в России, признаки ХБП могут отмечаться более чем у 1/3 больных с хронической сердечной недостаточностью. Нефрогенная анемия осложняет течение ХБП и обычно наблюдается при снижении клиренса креатинина до 40–60 мл/мин, зачастую сильнее выражена к началу заместительной почечной терапии и у пациентов на диализе [3]. Отмечается, что более чем у 90% больных, находящихся на программном диализе, уровень гемоглобина бывает менее 100 г/л. Решающим фактором в патогенезе нефрогенной анемии считается дефицит выработки эндогенного эритропоэтина в почках. В настоящее время в клинической практике для лечения нефрогенной анемии широко используются препараты рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО), которые позволяют снизить заболеваемость и смертность больных с ХБП за счет уменьшения числа случаев сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений [3]. Применение лекарственных препаратов (ЛП) данной группы позволяет достоверно улучшить качество жизни больных, повысить работоспособность и переносимость физических нагрузок.

Согласно национальным Российским рекомендациям [3] целью коррекции почечной анемии у большинства больных служит достижение целевого уровня гемоглобина 100–120 г/л в равной степени как у больных додиализного, диализного состояния, так и после трансплантации почки. Международные рекомендации KDIGO 2012 [1] предписывают начинать лечение рчЭПО лишь при снижении уровня гемоглобина до 90–100 г/л, при этом верхняя граница для большинства пациентов определена на уровне 115 г/л. Лечение почечной анемии с применением средств, стимулирующих эритропоэз (ССЭ), позволяет устранить анемический синдром и снизить частоту гемотрансфузий у пациентов, находящихся на гемодиализе [3].

В настоящее время принято считать, что частота побочных эффектов (судороги, головная боль, увеличение потребности в гепарине во время гемодиализа, нарушение клиренса диализатора, гиперкалиемия) не увеличивается при использовании ССЭ [3]. Наиболее частой проблемой служит появление или усугубление артериальной гипертензии на фоне терапии рчЭПО – в 30% случаев может потребоваться увеличение доз антигипертензивных ЛП. Для больных с сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями, инсультом, ишемической патологией сердца, поражением периферических сосудов, осложненным сосудистым доступом и недостаточным ответом на терапию, следует с осторожностью назначать ССЭ [1, 2, 3].

Таблица 1

Алгоритмы лекарственной терапии анемии у больных терминальной стадией ХБП, находящихся на диализной терапии.

МНН ^а	Коммерческое наименование	Способ введения ^б	Этап лечения	Схема терапии	
ССЭ I поколения (рчЭПО короткого действия)					
ЭПО-альфа	Эральфон	в/в	1	50 МЕ/кг	3 раза в неделю
			2	33,3 МЕ/кг	3 раза в неделю
		п/к	1, 2	на 20–30% меньше, чем при в/в	2 раза в неделю
ССЭ II поколения (рчЭПО промежуточного действия)					
ДА	Аранесп	в/в, п/к	1, 2	0,45 мкг/кг	1 раз в неделю
ССЭ III поколения (рчЭПО длительного действия)					
ЭПО-бета	Мирцера	в/в, п/к	при переходе с других рчЭПО: предшествующая доза <8000 МЕ/нед. ЭПО-альфа или <40 мкг ДА		
			1, 2	60 мкг	1 раз в 2 недели
				120 мкг	1 раз в месяц

^а Международное непатентованное наименование: ЭПО-альфа – эпоэтин-альфа, ДА – дарбэпоэтин-альфа, ЭПО-бета – эпоэтин-бета.

^б в/в – внутривенно, п/к – подкожно.

Цель исследования – клинко-экономический анализ эффективности рчЭПО, применяемого для лечения анемии у взрослых пациентов с терминальной ХБП, находящихся на диализе.

Материал и методы

Объектами исследования стали:

- Средства, стимулирующие эритропоэз, I поколения (рчЭПО короткого действия): эпоэтин-альфа (торговое наименование – «Эральфон»).
- Средства, стимулирующие эритропоэз, II поколения (рчЭПО промежуточного действия): дарбэпоэтин-альфа («Аранесп»).
- Средства, стимулирующие эритропоэз, III поколения (рчЭПО длительного действия): эпоэтин-бета (метоксиполиэтиленгликоль, «Мирцера»).

Стратегия анализа литературных данных включала поиск и отбор работ по сравнению эффективности и безопасности рчЭПО при лечении анемии у целевой популяции: взрослые больные, получающие заместительную терапию терминальной стадии ХБП (находящиеся на диализе). Поиск проводился в доступных медицинских базах данных: база данных PubMed, Кокрановская библиотека (Cochrane Library). Ключевые слова: epoetin [All Fields] and CKD [All Fields] and (“renal dialysis” [MeSH Terms] or (“renal” [All Fields] and “dialysis” [All Fields]) or “renal dialysis” [All Fields] or “dialysis” [All Fields] or “dialysis” [MeSH Terms]). Глубина поиска составила 15 лет – декабрь 2017 г. – январь 2003 г., исследования 2002 г. и ранее исключались из дальнейшего анализа.

При отборе работ предпочтение отдавалось мета-анализам, рандомизированным клиническим исследованиям, систематическим обзорам, затем клиническим исследованиям без рандомизации. Из

анализа исключались исследования на животных, работы, посвященные лекарственной форме препарата, клинические исследования 1–2-й фазы, статьи по педиатрической и/или гериатрической практике, клинические исследования на когорте додиализных больных или лиц, имеющих сопутствующую патологию (онкологические заболевания, диабет, ВИЧ-инфекцию и др.).

Для определения стандартных режимов дозирования (табл. 1) препаратов рчЭПО для поддерживающей терапии были проанализированы инструкции на медицинские средства, международные и национальные протоколы лечения больных с терминальной стадией ХБП и развивающейся на ее фоне анемией [1, 2, 3, 5]. Лечение анемии обычно проводится в два этапа: 1-й этап – фаза коррекции, в ходе которой необходимо достичь нижней границы целевого уровня гемоглобина (применяют стартовые дозы рчЭПО) [2, 3]; 2-й этап – фаза поддерживающей терапии (применяют дозы, которые на 20–30 % ниже, чем стартовые) [3].

Согласно рекомендациям KDIGO 2012 у гемодиализного пациента наиболее эффективной считается частота введения ССЭ короткого действия – эпоэтина-альфа – 3 раза в неделю, среди препаратов пролонгированного действия дарбэпоэтин-альфа обычно применяют, начиная с дозы 0,45 мкг/кг массы тела один раз в неделю подкожно или внутривенно, или 0,75 мкг/кг один раз в 2 недели подкожно, а метоксиполиэтиленгликоль (эпоэтин-бета) – каждые 4 недели. У больных, не получающих лечения диализом или находящихся на перитонеальном диализе, предпочтение отдается введению лекарственного средства подкожно, а при гемодиализе – внутривенно. При этом отмечается, что для ССЭ короткого действия эффективность подкожного введения у гемодиализных пациентов выше, чем

Таблица 2

Анализ госпитального рынка зарегистрированных лекарственных препаратов – стимуляторов эритропоэза

Препарат	Дозировка	Цена за упаковку, руб.	Кол-во единиц в упаковке	Цена за шприц, руб.
«Эральфон»	2500 МЕ	6021	6	1003,50
«Аранесп»	20 мкг	2130	1	2130,00
«Мирцера»	50 мкг	5429	1	5429,00
«Мирцера»	75 мкг	8133	1	8133,00

внутривенного. Для ССЭ длительного действия эффективность и того, и другого путей введения представляется эквивалентной при исследованных частотах дозирования [1].

Ввиду того, что подбор доз на первом этапе лечения в большей степени зависит от индивидуальных характеристик пациента, расчет затрат и дальнейший клинико-экономический анализ были проведены для второго этапа – поддерживающей терапии. Горизонт исследования составил 1 год непрерывного лечения эритропоэтинами. Для эпоэтина-бета длительного действия в фармакоэкономическое исследование были включены лица, находившиеся на диализе и ранее получавшие препараты рчЭПО (в дозировке <8000 МЕ в неделю, что эквивалентно средней поддерживающей дозе эпоэтина-альфа), так как современные подходы к терапии анемии зачастую предполагают начало коррекции анемии на додиализном этапе лечения ХБП [1, 2].

Расчет затрат проводился на основании данных завершенных тендерных закупок по исследуемым препаратам за 2018 г. – 01.01.2018–31.09.2018 (табл. 2). Для фармакоэкономического анализа была рассчитана цена за одну лекарственную форму (шприц). Для оценки затрат на фармакотерапию принято допущение, что при необходимости введения неполной дозы, содержащейся в одном шприце, остаток невостребованного препарата утилизируется.

Для оценки влияния изменения исходных параметров на результаты исследования проведен однофакторный анализ чувствительности, который предусматривал изменение протокола лечения дарбэпоэтином-альфа – 30,7 мкг/нед. (30 мкг), а также чувствительность результатов к росту цен на «Эральфон» – последовательно на 5 %, 10 %, 15 % и 20 %.

Результаты исследования

В базе данных PubMed было найдено 149 публикаций, в базе данных Cochrane Library – 4. Для фармакоэкономического анализа с учетом критериев включения и исключения были отобраны 11 публикаций (рис. 1). Пять из них были использованы для оценки эффективности и безопасности терапии [4, 9, 10, 12, 15], данные фармакоэкономического исследования С. Cuesta Grueso et al. [6] были адаптированы к условиям отечественной системы здравоохранения и применены для проведения фармакоэкономического анализа, пять работ [5, 7, 8, 11, 13] послужили источником информации для расчета эквивалентных доз лекарственных препаратов.

В мета-анализ L. Amato et al. [4] были включены 30 исследований 7843 пациентов с ХБП, из которых 21 исследование вмещало больных на гемо- или перитонеальном диализе. Показано, что эпоэтин-альфа, дарбэпоэтин-альфа и эпоэтин-бета имели одинаковую эффективность и безопасность, при этом дарбэпоэтин-альфа превосходил эпоэтин-альфа по снижению числа трансфузий (статистически достоверно). В мета-анализе V.M. Saglimbene et al. [12] (27 публикаций, 5410 пациентов: 7 публикаций – додиализные пациенты, 19 – пациенты, находившиеся на диализе, 1 – пациенты, требующие пересадки почки) было показано, что эпоэтин-бета в различных дозировках достоверно мало отличается по профилю безопасности и эффективности в сравнении с эпоэтином-альфа и дарбэпоэтином-альфа. В мета-анализ S.C. Palmer et al. [9] включены 21 публикация, 8328 пациентов: сравнительный анализ дарбэпоэтина-альфа и плацебо – 1, дарбэпоэтина-альфа и эпоэтина-альфа – 16, дарбэпоэтина-альфа и эпоэтина-бета – 4; дарбэпоэтина-альфа в разных режимах дозирования – 3, различных способов введения дарбэпоэтина-альфа – 4 публикации. Установлено, что дарбэпоэтин-альфа снижал количество трансфузий у пациентов с ХБП 3–5-й стадии, но не влиял на смертность и качество жизни больных. Общая эффективность дарбэпоэтина-альфа сопоставима с аналогами (эпоэтином-альфа и эпоэтином-бета). В другом мета-анализе S.C. Palmer et al. [10], который включал 56 публикаций и 15596 больных, показано, что эпоэтин-альфа, дарбэпоэтин-альфа и эпоэтин-бета не отличаются по эффективности и безопасности. В систематическом

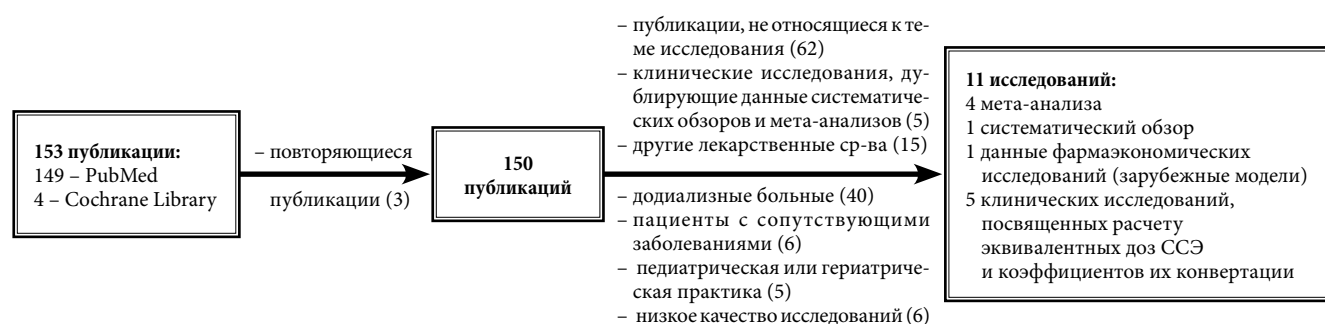


Рис. 1. Результаты отбора данных для клинико-экономического анализа.

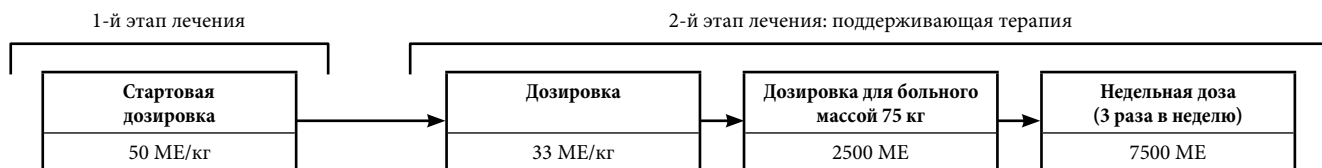


Рис. 2. Схема поддерживающей терапии эпоэтином-альфа.

Таблица 3

Эквивалентные дозы рчЭПО

Исходные данные	Коэффициент пересчета	Источник данных	Примечание	Эквивалентная дозировка	Эквивалентная ЛФ ^а (амп./шпр.)
рчЭПО короткого действия → дарбэпоэтин-альфа					
7500 МЕ/нед.	244:1	[11]	n=1603, г/д ^б	30,7 мкг/нед.	30 мкг/нед.
7500 МЕ/нед.	222:1	[11]	n=1603, п/д ^в	33,8 мкг/нед.	20 мкг×2 ЛФ ^а /нед.
<8000 ЕД	-	[13]	n=572	<40 мкг/нед.	30 мкг/нед.
7500 МЕ/нед.	200:1	[8]	n=297	37,5 мг/нед.	20 мкг×2 ЛФ ^а /нед.
7500 МЕ/нед.	200:1	[1, 3]	-	37,5 мг/нед.	20 мкг×2 ЛФ ^а /нед.
Эпоэтина-бета → дарбэпоэтин-альфа					
27,4 мг/нед.	1,06	[7]	n=1027, при приеме >6 мес.	25,6 мкг/нед.	30 мкг
Дарбэпоэтин-альфа → эпоэтин-бета					
24,1 мкг	1,17	[5]	n=302, г/д ^б	28,6 мкг/нед., 57,2 мкг/2 нед., 114,4 мкг/мес.	75 мкг×2 ЛФ ^а /мес., 75 мкг+50 мкг/мес.
<40 мкг	-	[13]	n=572	60 мкг/2 нед., 120 мкг/мес.	75 мкг×2 ЛФ ^а /мес., 75 мкг+50 мкг/мес.
30,7 мг/нед.	1:0,93	[8]	n=297	28,6 мкг/нед., 57,2 мкг/2 нед., 114,4 мкг/мес.	75 мкг×2 ЛФ ^а /мес., 75 мкг+50 мкг/мес.

^а Лекарственная форма.
^б Гемодиализ.
^в Перитонеальный диализ.

Таблица 4

Количество годовых внутривенных доз рчЭПО для поддерживающей терапии

Наименование	Дозировка на 75 кг	Кратность приема	Эквивалентная ЛФ ^а	Кол-во приемов в год	Кол-во ЛФ ^а в год
Эпоэтин-альфа	2500 МЕ	3 раз/нед.	2500 МЕ	156	156
Дарбэпоэтин-альфа	37,5 мкг	1 раз/нед.	20 мкг×2 ЛФ ^а	52	104
Эпоэтин-бета	60 мкг	1 раз/2 нед.	75 мкг	26	26
	120 мкг	1 раз/мес.	75+50 мкг/мес.	12	24

^а Лекарственная форма.

обзоре E.R. Wilhelm-Leen и W.C. Winkelmayr [15] также выявлено, что дарбэпоэтин-альфа по эффективности и безопасности не отличается от эпоэтина-альфа. Таким образом, на основании данных четырех мета-анализов и одного систематического обзора был сделан вывод о сопоставимой эффективности в достижении целевых значений гемоглобина и безопасности эпоэтина-альфа относительно дарбэпоэтина-альфа и эпоэтина-бета (метоксиполиэтиленгликоля).

На следующем этапе была рассчитана доза эпоэтина-альфа для этапа поддерживающей терапии согласно инструкции на лекарственный препарат – на втором этапе лечения стартовая доза 50 МЕ/кг уменьшается в 1,5 раза (рис. 2).

Для определения коэффициентов конвертации доз рчЭПО в эквивалентные проанализированы пять публикаций [5, 7, 8, 11, 13], что позволило обосновать

выбор эквивалентных доз препаратов различных поколений для среднестатистического больного с массой тела 75 кг (табл. 3).

Таким образом, были определены и научно обоснованы эквивалентные дозировки рчЭПО с учетом лекарственной формы для дальнейшего клинико-экономического исследования:

- Эпоэтин-альфа – 7500 МЕ/нед. или 2500 МЕ 3 раза в неделю при внутривенном введении.
- Дарбэпоэтин-альфа – две лекарственные формы по 20 мкг в неделю (дозировка 30 мкг в неделю включена в анализ чувствительности).
- Эпоэтин-бета – 75 мкг/2 недели или 75+50 мкг/1 раз в месяц.

На следующем этапе был проведен расчет количества внутривенных инъекций ССЭ в год в расчете на одного пациента с терминальной стадией ХБП (табл. 4).

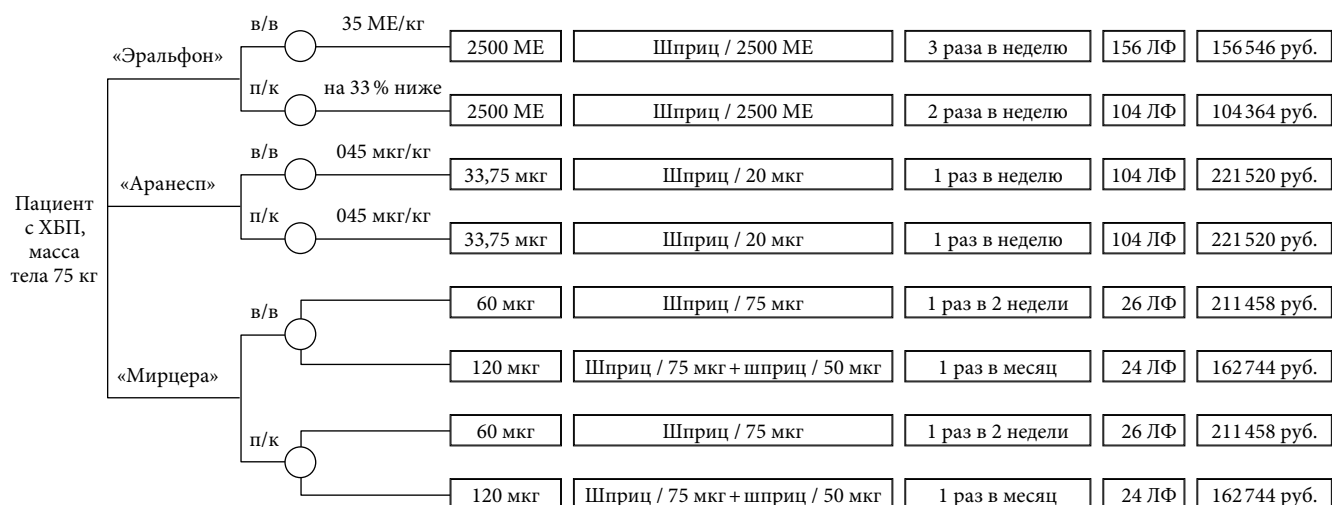


Рис. 3. Анализ минимизации затрат для ЭСС, применяемых подкожно:
в/в – внутривенно, п/к – подкожно, ЛФ – лекарственная форма.

Таблица 5
Анализ минимизации затрат внутривенном применении рчЭПО

Препарат	МНН ^а	Затраты на терапию в год, руб.	Разница	
			руб.	%
«Эральфон» 2500 МЕ	эпоэтин-альфа	156 546	–	–
«Аранесп» 20 мкг	дарбэпоэтин-альфа	221 520	–64 974	–29
«Мирцера» 75 мкг	эпоэтин-бета	211 458	–54 912	–26
«Мирцера» 75+50 мкг		162 744	–6 198	–4

^а Международное непатентованное наименование.

Таблица 6
Чувствительность результатов исследования к изменению цен на «Эральфон» 2500 МЕ

Пара сравнения	СМА ^а – разница в затратах, %				
	основной анализ	рост цен на «Эральфон»			
		+5%	+10%	+15%	+20%
Для внутривенной формы введения					
«Эральфон» – «Аранесп» 20 мкг	–29	–26	–22	–19	–15
«Эральфон» – «Мирцера» 75 мкг	–26	–22	–19	–15	–11
«Эральфон» – «Мирцера» 75+50 мкг	–4	+1	+6	+11	+15
Для подкожной формы введения					
«Эральфон» – «Аранесп» 20 мкг	–53	–51	–48	–46	–43
«Эральфон» – «Мирцера» 75 мкг	–51	–48	–46	–43	–41
«Эральфон» – «Мирцера» 75+50 мкг	–36	–33	–29	–26	–23

^а СМА – cost minimization analysis (анализ минимизации затрат).

В среднем частота инъекций эпоэтинов короткого действия составляет 156 в год, дарбэпоэтина-альфа – 52 в год, эпоэтина-бета – 12 в год (при схеме лечения 1 раз в месяц) или 26 инъекций в год (при схеме лечения 2 раза в 2 недели).

Выявлено, что стоимость годовой терапии анемии «Эральфоном» 2500 МЕ в расчете на одного больного в сравнении с «Аранеспом» ниже на 64 974 руб. Применение «Эральфона» 2500 МЕ в сравнении с «Мирцерой»

75 мкг и с «Мирцерой» 75+50 мкг при однократном применении будет также менее затратным (табл. 5).

Стоит отметить, что у диализных больных рчЭПО короткого действия могут применяться подкожно, что позволит снизить вводимую дозу на 20–30 % и затраты на лекарственные препараты. В связи с данным предположением нами был проведен анализ минимизации затрат для исследуемых препаратов при подкожном введении (рис 3.).

Так как при подкожном введении эпоэтина-альфа пациенту для достижения схожего эффекта требуется меньшая дозировка, чем при внутривенном введении, это позволяет использовать меньшую кратность применения (два раза в неделю) и снизить затраты на фармакотерапию. ССЭ пролонгированного действия также могут применяться подкожно, однако корректировка вводимой дозы не проводится.

По итогам анализа минимизации затрат было выявлено, что при подкожном введении эпоэтина-альфа, дарбэпоэтина-альфа и эпоэтина-бета наименее затратным оказал-

ся «Эральфон» 2500 МЕ (эпоэтин-альфа). Экономия может составить от 58 380 руб. в год в расчете на одного пациента в сравнении с «Мирцерой» 75+50 мкг и до 117 156 руб. в сравнении с «Аранеспом» 20 мкг.

По результатам анализа чувствительности можно сделать вывод, что при снижении вводимой еженедельно дозы дарбэпоэтина-альфа с 37,5 мкг (2×20 мкг) до 30 мкг (при использовании коэффициента пересчета дозы более, чем 1:200 [11, 13]), затраты в год на терапию

анемии «Эральфеном» будут на 4,5 и 36% ниже при внутривенном и подкожном введении, соответственно. Таким образом, можно сделать вывод, что изменение протокола лечения для эпоэтинов промежуточного действия не влияет на выводы настоящего исследования.

Внутривенная схема терапии чувствительна к росту цен на «Эральфон» при сравнении с «Мирцерой», принимаемой один раз в месяц и малочувствительна при сравнении с «Аранеспом» и «Мирцерой», принимаемой два раза в месяц. При подкожном введении препаратов «Эральфон» остается предпочтительной лекарственной технологией даже при росте цен до 20% (табл. 6).

Обсуждение полученных данных

Полученные результаты свидетельствуют об экономическом преимуществе «Эральфона» относительно «Аранеспа» и «Мирцеры» при применении в стандартных поддерживающих дозах у взрослых пациентов, ранее получавших рчЭПО. Однако при включении в исследование пациентов, ранее не получавших эпоэтин, поддерживающая доза рчЭПО длительного действия («Мирцера») может составить 90 мкг в месяц (или 45 мкг один раз в 2 недели), что ниже, чем у пациентов, ранее получавших эпоэтин («Мирцера» – 120 мкг в месяц или 60 мкг один раз в 2 недели). Стоит отметить, что современные подходы к терапии анемии зачастую предполагают начало ее коррекции на додиализном этапе лечения ХБП, таким образом лица, находящиеся на диализе, вероятнее всего, уже получали или получают ССЭ, что позволяет сделать предположение о том, что большинству пациентов с ХБП в терминальной стадии, находящимся на диализе, рекомендованы более высокие поддерживающие дозы «Мирцеры» (120 мкг в месяц).

Несмотря на то, что у больных, получающих лечение гемодиализом, предпочтение отдается внутривенному введению [1], стоит отметить, что для ССЭ короткого действия эффективность подкожного введения выше, что позволяет сократить кратность применения препаратов данной группы до двух раз в неделю, а также снизить затраты относительно ССЭ промежуточного и длительного действия, чья эффективность при подкожном и внутривенном введении представляется эквивалентной [14]. При подкожном введении «Эральфон» можно считать экономически более эффективной технологией, как у больных, ранее получавших эпоэтин, так и у больных, ранее не получавших подобное лечение.

Также имеется ряд отечественных клинико-экономических исследований, проведенных ранее (И.С. Крысанов и др., 2016), в которых показано экономическое преимущество дарбэпоэтина-альфа относительно «Эральфона», однако лишь в случаях применения его в дозировках, отличающихся от стандартных. Исследование базировалось на допущении

возможности снижения дозы «Аранеспа» на 47% относительно рекомендованных руководствами [1, 2, 3] и инструкцией на препарат. При использовании стандартных поддерживающих доз, согласно международным и отечественным клиническим рекомендациям, а также инструкции по медицинскому применению препарата, «Эральфон» можно считать экономически выгодной лекарственной технологией относительно «Мирцеры» и «Аранеспа».

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Клинические практические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек 2012 // Нефрология и диализ. 2013. Т. 15, № 1. С. 14–53. Clinical practical recommendations KDIGO on anemia in chronic kidney disease 2012 // Nephrology and Dialysis. 2013. Vol. 15, No. 1. P. 14–53.
2. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. СПб.: Левша, 2012. 54 с. National recommendations. Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. St. Petersburg: Levsha, 2012. 54 p.
3. Обновленные российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек в редакции 2014 года. М., 2014. 34 с. URL: <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/Нац-Реком-Анемия-2014.pdf> (дата обращения: 08.09.2018). Updated Russian national guidelines for the diagnosis and treatment of anemia in chronic kidney disease in the 2014 edition. Moscow, 2014. 34 p. URL: <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/Нац-Реком-Анемия-2014.pdf> (date of access: 08.09.2018).
4. Amato L., Addis A., Saulle R. [et al.]. Comparative efficacy and safety in ESA biosimilars vs. originators in adults with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis // J. Nephrol. 2018. Vol. 31, No. 3. P. 321–332.
5. Choi P., Farouk M., Manamley N. [et al.]. Dose conversion ratio in hemodialysis patients switched from darbepoetin alfa to PEG-epoetin beta: AFFIRM study // Adv. Ther. 2013. Vol. 30, No. 11. P. 1007–1017.
6. Cuesta Grueso C., Poveda Andrés J.L., Garcia Pellicer J. [et al.]. Cost minimisation analysis for darbepoetin alpha vs. epoetin alpha in chronic kidney disease patients on haemodialysis // Farm. Hosp. 2010. Vol. 34, No. 2. P. 68–75.
7. Donck J., Gonzalez-Tabares L., Chanliou J. [et al.]. Preservation of anemia control and weekly ESA dosage after conversion from PEG-Epoetin Beta to Darbepoetin Alfa in adult hemodialysis patients: The TRANSFORM study // Advances in Therapy. 2014. Vol. 31, No. 11. P. 1155–1168.
8. Kuwahara M., Mandai S., Kasagi Y. [et al.]. Responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents and renal survival in patients with chronic kidney disease // Clin. Exp. Nephrol. 2015. Vol. 19, No. 4. P. 598–605.
9. Palmer S.C., Saglimbene V., Craig J. [et al.]. Darbepoetin for the anaemia of chronic kidney disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. Vol. 31, No. 3. CD009297.
10. Palmer S.C., Saglimbene V., Mavridis D. [et al.]. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. Vol. 8, No. 12. CD010590.
11. Raymond C.B., Wazny L.D., Vercaigne L.M. [et al.]. Conversion from epoetin alfa to darbepoetin alfa within the Manitoba Renal Program: Evaluation of dose ratios // CANNT J. 2008. Vol. 18, No. 1. P. 39–43.

12. Saglimbene V.M., Palmer S.C., Ruospo M. [et al.]. Continuous erythropoiesis receptor activator (CERA) for the anaemia of chronic kidney disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. Vol. 7, No. 8. CD009904.
13. Sulowicz W., Locatelli F., Ryckelynck J.P. [et al.]. PROTOS Study Investigators. Once-monthly subcutaneous C.E.R.A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted directly from epoetin one to three times weekly // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007 Vol. 2, No. 4. P. 637–646.
14. WHO EML 2016–2017: Application for erythropoietin-stimulating agents (erythropoietin type blood factors). WHO EML 2016–2017 – Erythropoietin-stimulating agents, December 2016.
15. Wilhelm-Leen E.R., Winkelmayer W.C. Mortality risk of darbepoetin alfa versus epoetin alfa in patients with CKD: systematic review and meta-analysis // *Am. J. Kidney Dis.* 2015. Vol. 66, No. 1. P. 69–74.

Поступила в редакцию 25.11.2018.

PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF BIOSIMILAR RECOMBINANT ALPHAEPOETIN IN THE TREATMENT OF ANEMIA IN HEMODIALYSIS PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

I.S. Krysanov^{1,2}, V.Yu. Ermakova^{2,3}, L.B. Vaskova³, M.V. Tiapkina³
¹ Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production (12 Vrubelya St. Moscow 125080 Russian Federation), ² Institute of Clinico-Economic Expertise and Pharmacoeconomics (21 Novomytischinsky Ave. Mytischy 141008 Russian Federation), ³ Sechenov First Moscow State Medical University (8/2 Trubetskaya St. Moscow 119991 Russian Federation)

Objective: The objective is to conduct a clinical and economic analysis of effectiveness of recombinant human erythropoietin (rhEPO), used to treat anemia in adult patients with dialysis-dependent terminal chronic kidney disease.

Methods: The study takes into account the direct medical costs of therapy with rhEPO: epoetin-alpha (Eralfon), darbepoetin-alpha (Aranesp) and epoetin-beta (methoxypolyethylene glycol, Mircera) for both intravenous and subcutaneous administration. A "cost minimization" analysis has been performed for equivalent doses of erythropoietin.

Results: With equal effectiveness of the studied drugs "Eralfon" 2500 IU intravenous turned out to be less expensive medicinal technology in relation to equivalent doses of "Aranesp" 20 µg and "Mircera" 75 µg and 75+50 µg – by 29 and 26 and 4%, respectively. The transfer of patients to subcutaneous administration can reduce the weekly dose of epoetin-alpha by 20–30% by reducing the frequency of taking the drug to twice a week, which reduces the cost of drug therapy. A subcutaneous administration of «Eralfon» 2500 IU is a cost-effective drug technology: savings can range from 58,380 to 117,156 rubles per patient per year.

Conclusions: Intravenous and subcutaneous administration of Eralfon 2500 IU can be considered more economical drug technology relative to Aranesp and Myrcera.

Keywords: chronic kidney disease, anemia, recombinant human erythropoietins drugs, epoetin-alpha

Pacific Medical Journal, 2019, No. 1, p. 50–56.

© Сомонова О.В., Елизарова А.Л., Блиндарь В.Н., Добровольская М.Б., Нестерова Ю.А., 2019

УДК 616–006.04–06:616–005.6–085.273

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.56–60

Низкомолекулярный гепарин «Эниксум» в профилактике и лечении тромбозов в онкологической клинике

О.В. Сомонова, А.Л. Елизарова, В.Н. Блиндарь, М.Б. Добровольская, Ю.А. Нестерова

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина
 (115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24)

Пациенты со злокачественными новообразованиями подвержены высокому риску тромботических осложнений, которые ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти. **Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность применения антикоагулянта прямого действия отечественного производства «Эниксум» (эноксапарина натрия) для профилактики и лечения тромбозов у онкологических больных. **Материал и методы.** Изучена система гемостаза и частота тромботических осложнений у 210 онкогинекологических больных, подвергшихся оперативному лечению. 80 человек (1-я группа) получали «Эниксум» в течение 7–15 суток после операции. Еще 130 пациентам (2-я группа) медикаментозная профилактика тромботических осложнений не проводилась. Также были обследованы 30 онкологических больных с острыми тромбозами и тромбоземболиями легочной артерии, которые развились на различных этапах комплексного лечения. **Результаты исследования.** Применение низкомолекулярного гепарина «Эниксум» в послеоперационном периоде существенно снижало интенсивность внутрисосудистого свертывания крови, частоту венозных тромбозов и предотвращало смертельные тромбоземболии, что расширяло возможности противоопухолевого лечения и повышало качество жизни пациентов. **Обсуждение полученных данных.** Низкомолекулярный гепарин «Эниксум» отечественного производства может считаться эффективным и безопасным средством для профилактики и лечения тромбозов в онкологической клинике.

Ключевые слова: онкологические заболевания, гемостаз, тромботические осложнения, эноксапарин натрия

Связь между злокачественными новообразованиями и тромбозом была установлена более 150 лет назад. В 1865 г. Armand Trousseau показал, что злокачественная опухоль способствует специфической предрасположенности крови пациента к гиперкоагуляции даже при отсутствии воспалительных изменений [14].

Сомонова Оксана Васильевна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина; e-mail: somonova@mail.ru

Сегодня доказано, что онкологическое заболевание повышает риск тромботических осложнений в 4–7 раз. Эти осложнения ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди непосредственных причин смерти больных подобного профиля [2, 4]. Так, на аутопсии признаки тромбоземболических осложнений обнаруживаются у 50 % онкологических пациентов, тромбоземболия