



Кожанова И.Н.✉, Романова И.С.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Комбинированные дефициты факторов свертывания крови: перспективы индивидуализированного лечения на основе фармакоэкономических подходов

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Кожанова И.Н. – концепция и дизайн публикации, систематический поиск литературы, написание текста; Романова И.С. – концепция и дизайн публикации, систематический поиск литературы, написание текста, редактирование статьи.

Подана: 10.10.2025

Принята: 17.11.2025

Контакты: kozhanovairina@mail.ru, irina.romanova@tut.by

Резюме

Основой лечения пациентов с комбинированными дефицитами факторов свертывания крови является специфическая заместительная терапия лекарственными препаратами или компонентами крови, содержащими дефицитные факторы свертывания. Проведен фармакоэкономический анализ (анализ «минимизации затрат») применения лекарственного препарата ОктапласЛГ в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь; построена модель Маркова применения лекарственного препарата ОктапласЛГ и свежезамороженной плазмы (карантинного хранения и патогенредуцированной) с временным горизонтом 25 лет. Выполнен анализ «затраты/полезность». Анализ чувствительности основан на снижении объема потребления лекарственного препарата ОктапласЛГ на 30% по сравнению со свежезамороженной плазмой, а также на снижении временного горизонта до 5 лет.

Ключевые слова: свежезамороженная плазма, ОктапласЛГ, дефицит факторов свертывания крови, фармакоэкономика



Kozhanova I.✉, Romanova I.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Combined Coating Factor Deficiencies: Prospects for Individualized Treatment Based on Pharmacoeconomic Approaches

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Romanova I. – concept and design of the publication, systematic search for literature, article writing; Kozhanova I. – concept and design of the publication, systematic search for literature, article writing, article editing.

Submitted: 10.10.2025

Accepted: 17.11.2025

Contacts: kozhanovairina@mail.ru, irina.romanova@tut.by

Abstract

The mainstay of treatment for patients with combined coagulation factor deficiencies is specific replacement therapy with drugs or blood components containing the deficient coagulation factors. A pharmacoeconomic analysis (cost-minimization analysis) of the use of OctaplasLG in the Belarusian healthcare system was conducted. A Markov model of the use of OctaplasLG and fresh frozen plasma (quarantine and pathogen-reduced) with a 25-year time horizon was constructed. A cost-utility analysis was performed. The sensitivity analysis was based on a 30% reduction in OctaplasLG consumption compared to fresh frozen plasma, as well as a reduction in the time horizon to 5 years.

Keywords: fresh frozen plasma, OctaplasLG, coagulation factor deficiency, pharmacoeconomics

Основой лечения пациентов с комбинированными дефицитами факторов свертывания крови является специфическая заместительная терапия лекарственными препаратами (ЛП) или компонентами крови, содержащими дефицитные (сниженное количество или отсутствие) факторы свертывания.

Свежезамороженная плазма (СЗП) относится к компонентам крови; при ее использовании может возникать ряд осложнений инфекционного и неинфекционного происхождения [1]. Осложнения, которые могут сопровождать переливание СЗП, включают синдром острого посттрансфузионного повреждения легких (СОППЛ), аллергические реакции, вирусные и бактериальные инфекции [2]. Риск развития подобных осложнений можно снизить посредством применения плазмы крови мужчин (например, СОППЛ), проведения обследования потенциальных доноров, проведения лабораторных анализов на предмет присутствия инфекционных заболеваний, передающихся через кровь, применения методов инактивации вирусов и принятия мер по консервации крови, например, предоперационной аутогемотрансфузии.

Для снижения риска инфекционных осложнений могут использоваться различные методы инактивации патогенов: амтосаленом, рибофлавином, метиленовым синим. Эти три метода используются в центрах крови для обработки отдельных доз плазмы. При этом какого-либо влияния этих методов на неинфекционные посттрансфузионные осложнения не описано.

Обработка плазмы сольвентом и детергентом (С/Д) в рамках индустриального процесса представляет собой еще одну стратегию снижения риска развития осложнений. Такой подход позволяет дополнительно проводить различные виды фильтрации, контролировать содержание активных веществ, в результате чего снижается и риск неинфекционных осложнений, таких как СОППЛ или аллергические реакции. Результатом такого подхода является ЛП из плазмы крови человека, обработанной сольвент-детергентным методом (ЛППКЧС/Д), доступный в Республике Беларусь как ЛП ОктапласЛГ.

ОктапласЛГ представляет собой препарат С/Д плазмы, прошедшей инактивацию вирусов и очистку. ОктапласЛГ является лекарственным препаратом, так как, в отличие от компонентов крови, он производится по правилам надлежащей производственной практики (GMP), имеет спецификацию и стандартизированный состав, прошел доклинические и клинические испытания в соответствии с правилами надлежащей клинической практики (GCP), изучен в том числе в детской популяции [17], в то время как исторически применяемая свежемороженая плазма относится к компонентам крови, производство которых регламентируется преимущественно на национальном уровне. В Республике Беларусь ЛП ОктапласЛГ был зарегистрирован в 2014 г. Препарат хорошо изучен и нашел широкое применение в клинической практике благодаря высокому уровню вирусной безопасности (в процессе производства проводится ПЦР-тестирование для выявления ДНК/РНК ВИЧ, гепатита А, В, С, Е и парвовируса В19). Метод обработки с помощью сольвент-детергента (С/Д-обработка) позволяет минимизировать риск заражения опасными оболочечными вирусами. В отношении безоболочечных вирусов важную роль играет процесс иммунной нейтрализации. Присутствие нейтрализующих антител к вирусу гепатита А и парвовирусу В19 в исходном плазменном пуле и конечном продукте приводит к иммунной нейтрализации и пассивной иммунизации, что ограничивает или предотвращает репликацию вируса и, следовательно, развитие инфекционного процесса [3]. Соотношение резидуальной вирусной нагрузки и нейтрализующих антител для этих двух возбудителей утверждается регулятором и контролируется в каждой серии препарата. Подобный механизм способен приводить к нейтрализации ряда других малопатогенных вирусов. Реализация механизма иммунной нейтрализации для других малопатогенных вирусов, распространенных в популяции, является еще одним важным средством увеличения безопасности трансфузий при использовании препарата ОктапласЛГ.

ОктапласЛГ – препарат второго поколения, он подвергается дополнительной обработке для удаления прионных белков с использованием аффинной хроматографии, что снижает риск передачи прионных заболеваний, таких как болезнь Крейтцфельда – Якоба.

Отмечен низкий риск развития нежелательных явлений (НЯ), в том числе тяжелых, таких как СОППЛ, что связано с высокой степенью очистки и особенностями производственного процесса (пулирование плазмы примерно от 1500 доноров позволяет добиться разведения иммуноактивных субстанций до минимального уровня). Согласно литературным данным, в результате проведения более 6 млн доз трансфузий с 1991 г. не зафиксировано ни одного случая СОППЛ, что еще раз подтверждает высокую безопасность использования данного ЛП [4].



ЛП ОктапласЛГ содержит стандартизированный уровень факторов свертывания, который является следствием пулирования донорской плазмы. Пулирование позволяет нивелировать индивидуальные различия в концентрации факторов свертывания между донорами и добиться концентрации с минимальным разбросом показателей. Согласно требованиям инструкции «Переливание донорской крови и ее компонентов: инструкция по применению № 118-1103: утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 1 декабря 2003 г.» и инструкции по медицинскому применению ЛП ОктапласЛГ в части режима дозирования объема введения СЗП и ЛП ОктапласЛГ у пациентов с комбинированным дефицитом факторов свертывания крови совпадают [5, 6], но, согласно данным популяционного исследования, для обеспечения гемостаза требуется на 30% меньший объем жидкости при использовании ЛП ОктапласЛГ по сравнению с СЗП [7]. Это снижает риск перегрузки объемом при использовании препарата ОктапласЛГ.

ЛП ОктапласЛГ не содержит эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Клетки и клеточные фрагменты удаляются на нескольких этапах фильтрации в процессе производства.

Введение ЛП ОктапласЛГ должно основываться на совместимости группы крови АВО с реципиентом. Гемолитические реакции могут возникать при несовпадении групп крови по системе АВО. В экстренных случаях группу крови АВ можно рассматривать как универсальную плазму, поскольку ее можно использовать у всех пациентов. Совместимость по системе резус не требуется, что позволяет оперативно начать лечение и в целом может снижать риск резус-иммунизации при оказании помощи женщинам в экстренных случаях [6].

Эффективность использования ЛП ОктапласЛГ подтверждается как исследованиями, проведенными в ряде стран мира, так и реальной клинической практикой. Ряд стран, такие как Финляндия, Нидерланды, Норвегия, Ирландия, полностью перешли на использование ЛП ОктапласЛГ вместо свежезамороженной плазмы [2, 3, 7].

В Финляндии после полного перехода страны на ЛП ОктапласЛГ вместо СЗП в клинической практике частота серьезных побочных реакций сократилась примерно на 85%. Реакции СОППЛ не наблюдались [3].

В 2014 г. в Нидерландах полностью перешли от использования СЗП к использованию ЛППКЧС/Д [7], технология производства которого аналогична технологии производства ОктапласЛГ. Проведена оценка действия введения ЛППКЧС/Д на вероятность развития кровотечений и на частоту возникновения трансфузионных реакций. На основе диагностических данных, полученных из шести госпиталей Нидерландов, данных национального банка крови и данных национального гемонадзора за 2011–2017 гг. было проведено сравнение соотношения единиц плазмы/эритроцитов (f) и среднего количества единиц плазмы и эритроцитов для случаев переливания СЗП (300 мл) и ЛППКЧС/Д (200 мл) различным группам пациентов. Было рассчитано отношение рисков, позволяющее сравнить риски развития трансфузионных реакций, связанных с указанным переливанием. Анализ 13 910 эпизодов трансфузии показал, что разница средних ($\Delta f = f_{\text{С/Д}} - f_{\text{СЗП}}$) для соотношений количества единиц плазма/эритроциты (f) была незначительной ($p=0,48$).

При применении ЛППКЧС/Д требовалось меньше единиц эритроцитов на эпизод у пациенток в гинекологии (разница среднего количества единиц –1,66

(95% ДИ $-2,72, -0,61$) и у пациентов с аневризмой, разница $-0,97$ (95% ДИ $-1,59, -0,35$). Применение ЛППКЧС/Д вызывало меньше анафилактических реакций, чем СЗП (отношение рисков $0,37$ ($0,18, 0,77$; $p < 0,01$)), при этом разница в отношении других трансфузионных реакций не являлась статистически значимой. Несмотря на то, что в случае использования ЛППКЧС/Д требовалось на 1/3 объема (на 30%) меньше по сравнению с единицами СЗП, соотношение плазма/эритроциты не увеличилось.

Таким образом, можно констатировать следующие преимущества ЛП ОктапласЛГ по сравнению с СЗП [6]:

- ЛП ОктапласЛГ относится к ЛП, подлежащим производству по правилам надлежущей производственной практики (GMP), и подвергается полному спектру доклинических и клинических испытаний в соответствии с правилами надлежущей клинической практики (GCP);
- вирусная безопасность, обусловленная тестированием пулов плазмы на вирусную контаминацию (помимо стандартных серологических тестов исследование на геном вирусов гепатитов А, В, С, Е, ВИЧ, парвовируса В19), уровнем антител к безоболочечным вирусам HAV и парвовирусу В19, достаточным для нейтрализации их следовых количеств в пулированной плазме доноров, сольвент-детергентной вирусинактивацией, фильтрацией и удалением прионов;
- стандартизированное (гарантированно нормальное) содержание факторов свертывания и естественных антикоагулянтов, обусловленное использованием больших пулов донорских плазм (до 1500 индивидуальных доз);
- минимальный (нулевой по опыту трансфузий более 6 млн доз с 1991 г.) риск возникновения СОППЛ, обусловленный разведением анти-HLA и антинейтрофильных антител в большом пуле донорских плазм;
- совместимость по системе резус при применении ЛП ОктапласЛГ не требуется;
- меньший объем ЛП ОктапласЛГ, необходимый для достижения клинического эффекта, по сравнению со стандартной СЗП, что снижает в первую очередь риск перегрузки объемом у пациентов, а также ряда других серьезных осложнений [7];
- применение разрешено у пациентов детского возраста, что отражено в общей характеристике лекарственного препарата.

Проведен анализ ряда экономических исследований, в том числе влияния на бюджет применения данного ЛП в сравнении с СЗП. В частности, целью исследования Huisman E.L. (2014) была оценка экономической эффективности и влияния на бюджет ЛП ОктапласЛГ по сравнению с СЗП у всех пациентов, получающих трансфузию в Канаде [8]. Для моделирования острых и долгосрочных осложнений, которые могут возникнуть после переливания плазмы, была использована система анализа решений. За горизонт времени жизни затраты при использовании ЛП ОктапласЛГ составили 612,91 канадского доллара, что на 303,14 канадского доллара меньше, чем при использовании СЗП. В результате применения препарата ЛП ОктапласЛГ было получено дополнительно 0,021 года жизни с поправкой на качество (QALYs) по сравнению с СЗП. В связи с более высокой эффективностью и более низкими затратами делался вывод о том, что ЛП ОктапласЛГ является доминирующим вариантом лечения по сравнению с СЗП в Канаде [8]. Согласно оценкам в исследовании, с точки зрения плательщиков медицинского страхования, ожидалось, что постепенная замена СЗП на ЛП ОктапласЛГ приведет к экономии затрат системы здравоохранения даже при условии того, что единица ЛП ОктапласЛГ имеет более высокую стоимость, чем



единица СЗП. Такой экономический эффект обусловлен тем фактом, что применение ЛП ОктапласЛГ снижает риск развития осложнений, которые влекут за собой высокие издержки, уравнивая таким образом более высокую стоимость единицы ЛП ОктапласЛГ. Со временем ожидался рост экономии за счет профилактики хронических заболеваний, требующих затрат в год переливания и в последующие годы.

В условиях системы здравоохранения в Великобритании Riedler G.F. и др. показали, что наиболее важным фактором экономической эффективности применения ЛП ОктапласЛГ был низкий риск развития нежелательных эффектов на фоне применения данного ЛП (в частности, связанное с трансфузией острое повреждение легких СОППЛ) [9]. Для оценки дополнительных затрат на год жизни, сохраненный при применении ЛП ОктапласЛГ, по сравнению с необработанной СЗП, была использована аналитическая модель временных рядов с учетом посттрансфузионной смертности и возраста пациента. Учитывались различные инфекционные и неинфекционные осложнения, связанные с трансфузией. Дисконтированные затраты на год жизни, сохраненный при использовании ЛП ОктапласЛГ в Великобритании, составили 22 728 фунтов стерлингов (95% доверительный интервал (95% CI): 22 604–22 853 фунта стерлингов) для новорожденных и 98 465 фунтов стерлингов (95% CI: 97 924–99 005 фунтов стерлингов) для пациентов в возрасте 70 лет. Коэффициент экономической эффективности был ниже 50 000 фунтов стерлингов за сохраненный год жизни для пациентов в возрасте до 48 лет включительно и ниже 30 000 фунтов стерлингов за сохраненный год жизни для пациентов в возрасте до 21 года включительно. У реципиентов переливания крови без значительной заболеваемости коэффициент экономической эффективности составил 12 335 фунтов стерлингов для новорожденных и 61 692 фунта стерлингов для 70-летних пациентов [9].

Объектом исследования является экономическая целесообразность применения ЛП ОктапласЛГ для лечения пациентов с комбинированными дефицитами факторов свертывания крови в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь в сравнении с СЗП, патогенредуцированной СЗП (как более близкой по своим клиническим свойствам альтернативой исследуемому ЛП) в разрезе вирусных заболеваний и клинических осложнений. Исследование проведено в соответствии с инструкцией по применению «Порядок проведения клинико-экономических исследований», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь от 03.10.2008, регистрационный № 075-0708, и ГОСТом 7.32-2017 «Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления».

В основе фармакоэкономической оценки применения ЛП ОктапласЛГ в лечении пациентов с комбинированными дефицитами факторов свертывания крови лежат анализ «минимизации затрат» (проведено прямое сравнение стоимости 1 мл компонентов крови с разным способом заготовки, методов патогенредукции и стоимости 1 мл ЛП ОктапласЛГ) и анализ «затраты/полезность».

Логика исследования заключается в моделировании на основании имеющихся данных о вероятностях развития осложнений после переливания компонентов крови (СЗП) в результате применения ЛП ОктапласЛГ различных сценариев ведения пациентов с экономической оценкой затрат, необходимых для лечения возникающих осложнений и нежелательных реакций в каждом случае.

Все затраты при этом оценивались с учетом потенциального возраста социальной полезности для общества (до пенсионного возраста, который в исследовании

принят как средний для мужчин и женщин – 63,5 года). Дисконтирование затрат не проводилось. Временной горизонт модели составил 25 лет трудоспособного возраста. Предполагается, что средний возраст пациента, которому проводится переливание, составляет 40 лет. Базовый расчет проведен для 1,0 млн пациентов: 50% женщин и 50% мужчин.

Анализ «минимизации затрат» (cost-minimization analysis) является частным случаем анализа эффективности затрат. Используется для оценки альтернативных технологий при условии, что два или более метода вмешательства дают одинаковый (равноценный) клинический эффект. Данный анализ выявляет наиболее экономный метод вмешательства.

Принятая в расчетах стоимость ЛП ОктапласЛГ – раствор белков плазмы человека для инфузий замороженный, 45–70 мг/мл в пластиковых пакетах 200 мл в упаковке № 1 – составила 119,41 евро. Себестоимость 1 литра СЗП в Республике Беларусь представлена в табл. 1.

Себестоимость 1 литра СЗП в Республике Беларусь (данные РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий) по методам патогенредукции представлена в табл. 2.

На рис. 1 представлены результаты сравнения по методу «минимизации затрат».

Результаты анализа «минимизации затрат» при сравнении патогенредуцированной СЗП и ЛП ОктапласЛГ показывают, что ЛП ОктапласЛГ является наименее затратной технологией независимо от используемого метода патогенредукции – стоимость единицы ЛП ОктапласЛГ (119,4 евро) на 15% меньше по сравнению с самым бюджетным доступным способом патогенредукции (СЗП, полученная автоматическим аферезом и обработанная методом «Мирасол», стоимость сопоставимого объема составляет 140,6 евро) и на 38% меньше по сравнению с самым дорогим

Таблица 1
Себестоимость 1 литра СЗП по методам заготовки
Table 1
Cost of 1 liter of FFP by procurement methods

Метод заготовки	Возмездно, евро	Безвозмездно, евро
СЗП из единицы (дозы) крови цельной	226,52	122,58
СЗП, полученная мануальным аферезом	220,49	102,58
СЗП, полученная автоматическим аферезом	309,76	204,05

Таблица 2
Себестоимость 1 литра СЗП по методам патогенредукции (евро)
Table 2
Cost of 1 liter of FFP by pathogen reduction methods (euro)

Метод патогенредукции	СЗП из единицы (дозы) крови цельной, евро	СЗП, полученная мануальным аферезом, евро	СЗП, полученная автоматическим аферезом, евро
«Интерсепт»	–	–	754,51
«Мирасол»	732,17	–	703,23
«Терафлекс-МБ-плазма»	801,15	941,46	963,12

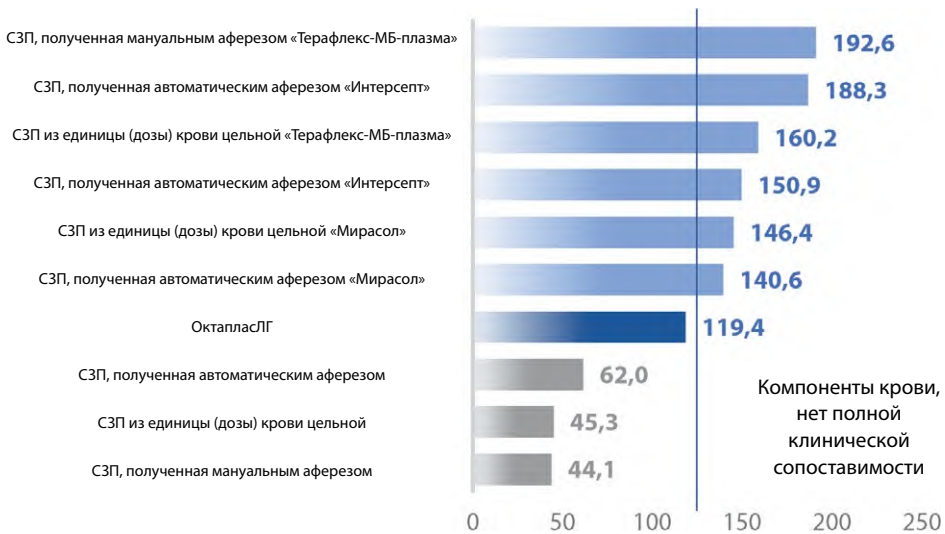


Рис. 1. Результаты сравнения по методу «минимизации затрат», евро
Fig. 1. Results of comparison using the cost minimization method, euro

способом патогенредукции (СЗП, полученная автоматическим аферезом и обработанная методом «Терафлекс-МБ-плазма», стоимость сопоставимого объема составляет 192,6 евро). По сравнению с самым распространенным в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь способом патогенредукции СЗП – СЗП, полученная автоматическим аферезом и обработанная методом «Интерсепт» (стоимость сопоставимого объема составляет 150,9 евро) – стоимость ЛП ОктапласЛГ на 21% ниже. При этом рассчитанная экономия затрат в данном случае не учитывает доказанный в рассмотренных зарубежных исследованиях меньший объем ЛП ОктапласЛГ, необходимый для достижения клинического эффекта по сравнению со стандартной СЗП – применение этого эффекта в расчетах приведет к еще более высоким показателям экономии в случае применения ЛП ОктапласЛГ по сравнению с патогенредуцированной СЗП.

С учетом наличия научных данных о клинических преимуществах ЛП ОктапласЛГ по сравнению с СЗП [2, 10] ЛП ОктапласЛГ является доминирующей терапией по сравнению с патогенредуцированной плазмой с клинико-экономической точки зрения.

При проведении анализа «затраты-полезность» в качестве показателя полезности определена единица полезности – год качественной жизни. При сопоставлении двух вариантов фармакотерапии, в случае если затраты на один из них выше, а его полезность больше, рассчитывается инкрементальный показатель приращения затрат (ICUR). Для выполнения анализа «затраты/полезность» была построена модель Маркова ведения пациента после переливания компонентов крови (СЗП, патогенредуцированная СЗП или ЛП ОктапласЛГ) с учетом вероятности развития осложнений и последствий переливания.

Все полученные при базовом анализе данные подвергались анализу чувствительности.

В силу отсутствия релевантной статистики по вероятностям развития осложнений после переливания компонентов крови в Республике Беларусь для целей исследования использовалась такая статистика по Канаде (поскольку исследование по Канаде является одним из наиболее полных исследований по рассматриваемой предметной области) с корректировкой отдельных показателей в части остаточного риска инфицирования при переливании крови на их значения, зафиксированные в Российской Федерации (вероятности возникновения осложнений, связанных с инфицированием ВИЧ и вирусами гепатита В и С) [8, 11]. Необходимо отметить, что в исследованиях по Российской Федерации статистика по осложнениям приводится в расчете на дозу СЗП (в среднем 250–300 мл). С целью корректного использования данных был осуществлен пересчет вероятности возникновения осложнений в расчете на одну трансфузию при допущении, что одному пациенту в среднем вводится 4 дозы СЗП. Поскольку условия системы здравоохранения в Российской Федерации считаются наиболее близкими к условиям системы здравоохранения в Республике Беларусь, применение такого подхода для целей данного исследования считается обоснованным.

В то же время, поскольку достаточные сведения по рискам развития всех типов осложнений по данным статистики Российской Федерации отсутствуют, во всех остальных случаях применены значения по канадским данным [8, 11]. В качестве дополнительного сценария в настоящем исследовании в рамках анализа чувствительности рассчитан также вариант развития событий, полностью основанный на канадских данных.

Вероятности развития осложнений, которые использовались в расчетах, представлены в табл. 3.

Таблица 3
Вероятности развития осложнений после переливания компонентов крови при выполнении базового анализа [8, 11]
Table 3
Probabilities of developing complications after transfusion of blood components when performing a basic analysis [8, 11]

Осложнение	Вероятность развития осложнения на эпизод введения СЗП	Вероятность развития осложнения на эпизод введения ОктаплаСЛГ
СОППЛ	0,001%	0%
HAV	0,000027%	0%
HBV	0,388400%	0%
HCV	0,134800%	0%
ВИЧ	0,064800%	0%
P-B19	0,000121%	0%
Прионовое заболевание	0,000005%	0%
(Тяжелые) аллергические реакции	1,570000%	0,105%
Бактериальные инфекции	0,000034%	0%
Неизвестные WNV-подобные вирусы	0,029%	0%
Неизвестные ВИЧ-подобные вирусы	0,014%	0%
Отсутствие осложнений	98,239%	99,895%



Таблица 4
Вероятности перехода по состояниям модели Маркова для осложнений и последствий переливания компонентов крови [11]
Table 4
Probabilities of state transitions in the Markov model for complications and consequences of blood component transfusions [11]

Исходное состояние	Последующее состояние	Вероятность перехода, %	Периодичность перехода
СОППЛ	Летальный исход	3,18%	Единичный случай
	Устранение состояния	96,82%	Единичный случай
HAV	Летальный исход	0,50%	Единичный случай
	Устранение состояния	99,50%	Единичный случай
HBV	Острая печеночная недостаточность (трансплантация печени)	9,09%	Единичный случай
	Хронический гепатит В	90,91%	Единичный случай
Хронический гепатит В	Компенсированный цирроз В	3,90%	Вероятность в год
	Гепатоклеточная карцинома	1,50%	Вероятность в год
	Хронический гепатит В	94,60%	Вероятность в год
Компенсированный цирроз В	Гепатоклеточная карцинома	3,40%	Вероятность в год
	Асцит	68,00%	Вероятность в год
	Варикоз вен пищевода	14,60%	Вероятность в год
	Печеночная энцефалопатия	10,00%	Вероятность в год
	Компенсированный цирроз В	4,00%	Вероятность в год
HCV	Острая печеночная недостаточность (трансплантация печени)	0,60%	Единичный случай
	Хронический гепатит С	99,40%	Единичный случай
Хронический гепатит С	Компенсированный цирроз С	1,10%	Вероятность в год
	Гепатоклеточная карцинома	0,10%	Вероятность в год
	Хронический гепатит С	98,80%	Вероятность в год
Компенсированный цирроз С	Гепатоклеточная карцинома	1,50%	Вероятность в год
СОППЛ	Летальный исход	3,18%	Единичный случай
	Устранение состояния	96,82%	Единичный случай
HAV	Летальный исход	0,50%	Единичный случай
	Устранение состояния	99,50%	Единичный случай
HBV	Острая печеночная недостаточность (трансплантация печени)	9,09%	Единичный случай
	Хронический гепатит В	90,91%	Единичный случай
Хронический гепатит В	Компенсированный цирроз В	3,90%	Вероятность в год
	Гепатоклеточная карцинома	1,50%	Вероятность в год
	Хронический гепатит В	94,60%	Вероятность в год
Компенсированный цирроз В	Гепатоклеточная карцинома	3,40%	Вероятность в год
	Асцит	68,00%	Вероятность в год
	Варикоз вен пищевода	14,60%	Вероятность в год
	Печеночная энцефалопатия	10,00%	Вероятность в год
	Компенсированный цирроз В	4,00%	Вероятность в год
HCV	Острая печеночная недостаточность (трансплантация печени)	0,60%	Единичный случай
	Хронический гепатит С	99,40%	Единичный случай

Окончание таблицы 4

Исходное состояние	Последующее состояние	Вероятность перехода, %	Периодичность перехода
Хронический гепатит С	Компенсированный цирроз С	1,10%	Вероятность в год
	Гепатоклеточная карцинома	0,10%	Вероятность в год
	Хронический гепатит С	98,80%	Вероятность в год
Компенсированный цирроз С	Гепатоклеточная карцинома	1,50%	Вероятность в год
	Асцит	2,50%	Вероятность в год
	Варикоз вен пищевода	1,10%	Вероятность в год
	Энцефалопатия печени	0,40%	Вероятность в год
	Компенсированный цирроз С	94,50%	Вероятность в год
Гепатоклеточная карцинома	Трансплантация печени	3,10%	Вероятность в год
	Летальный исход	86,00%	Вероятность в год
	Гепатоклеточная карцинома	10,90%	Вероятность в год
Асциты	Трансплантация печени	3,00%	Вероятность в год
	Летальный исход	11,00%	Вероятность в год
	Асциты	86,00%	Вероятность в год
Варикоз вен пищевода	Трансплантация печени	3,10%	Вероятность в год
	Летальный исход	40,00%	Вероятность в год
	Варикоз вен пищевода	56,90%	Вероятность в год
Печеночная энцефалопатия	Трансплантация печени	3,00%	Вероятность в год
	Летальный исход	68,00%	Вероятность в год
	Энцефалопатия печени	29,00%	Вероятность в год
Трансплантация печени	Осложнения после пересадки печени	85,00%	Единичный случай
	Летальный исход	15,00%	Единичный случай
Осложнения после пересадки печени	Летальный исход	5,70%	Вероятность в год
	Осложнения после пересадки печени	94,30%	Вероятность в год
Хронический ВИЧ	СПИД	47,40%	Вероятность в год
	Хронический ВИЧ	52,60%	Вероятность в год
СПИД	Летальный исход	25,00%	Вероятность в год
	СПИД	75,00%	Вероятность в год
P-В19	Летальный исход	0,50%	Единичный случай
	Устранение осложнения	99,50%	Единичный случай
Бактериальная инфекция	Устранение осложнения	100,00%	Единичный случай
Прионовое заболевание	Летальный исход	60,00%	Вероятность в год
	Устранение осложнения	40,00%	Единичный случай
(Тяжелые) аллергические реакции	Летальный исход	0,04%	Единичный случай
	Устранение осложнения	99,96%	Единичный случай
Неизвестные WNV-подобные вирусы	Острое WNV-подобное осложнение	40,00%	Единичный случай
	Бессимптомное течение	60,00%	Единичный случай
Острое WNV-подобное осложнение	Летальный исход	5,00%	Вероятность в год
	Устранение осложнения	95,00%	Вероятность в год
Неизвестные ВИЧ-подобные вирусы	Хроническая ВИЧ-подобная инфекция	95,00%	Вероятность в год
	Бессимптомное течение	5,00%	Вероятность в год
Хроническая ВИЧ-подобная инфекция	Летальный исход	5,00%	Вероятность в год
	Хроническая ВИЧ-подобная инфекция	95,00%	Вероятность в год



В табл. 4 представлены вероятности перехода из одних состояний в другие по модели Маркова для осложнений, возникающих в результате переливания компонентов крови.

В табл. 5 представлены значения качества жизни, используемые в анализе «затраты/полезность».

Сравнение ЛП ОктапласЛГ и СЗП показывает, что полезность ЛП ОктапласЛГ (22,990 QALY) выше по сравнению с СЗП (22,790 QALY), однако затраты на эпизод переливания и на лечение осложнений, возникающих в результате переливания, в случае использования ЛП ОктапласЛГ также выше (в 2 раза), что связано непосредственно с более высокой стоимостью ЛП ОктапласЛГ. В таких случаях, когда более дорогостоящая технология лечения предполагает достижение более высоких показателей полезности, рекомендуется дополнительно рассчитывать показатель ICUR, который показывает стоимость дополнительного года жизни. Показатель ICUR сравнивается с «порогом готовности платить» – величиной, которая показывает, сколько общество готово заплатить для достижения определенного эффекта, который может выражаться в единицах эффективности, характерных для определенной патологии, или показателя полезности. Согласно рекомендациям ВОЗ, в случае если рассчитанный показатель ICUR не будет превышать рекомендованного порога («порога готовности платить» – ПГП), составляющего трехкратный размер ВВП страны на душу населения, рассматриваемая более дорогостоящая технология лечения будет считаться рациональной и обоснованной – то есть более высокие затраты на лечение пациента являются оправданными, принимая во внимание экономическую пользу,

Таблица 5
Значения качества жизни, используемые в анализе «затраты/полезность» [11]
Table 5
Quality of life values used in cost/utility analysis [11]

	Среднее снижение полезности	Среднее КЖ
Базовое заболевание	0,08	0,9200
СОППЛ	0,40	0,5500
Гепатит А	0,03	0,8900
Гепатит В хронический	0,01	0,91
Гепатит В цирроз	0,20	0,74
Гепатит В карцинома	0,27	0,67
Гепатит С хронический	0,18	0,75
Гепатит С цирроз	0,30	0,64
Гепатит С карцинома	0,90	0,09
Асцит	0,65	0,32
Эзофагит	0,72	0,26
Печеночная энцефалопатия	0,70	0,28
Постпеченочный трансплантат	0,30	0,64
ВИЧ	0,50	0,64
СПИД	0,75	0,23
РСВ-осложнения	0,03	0,89
Прионовое заболевание	0,70	0,28
Тяжелая аллергическая реакция	0,40	0,55

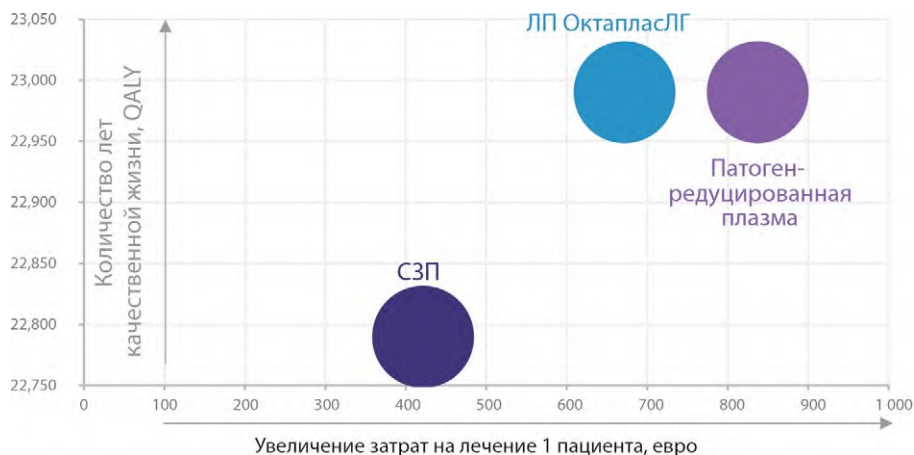


Рис. 2. Результаты анализа «затраты/полезность»
Fig. 2. Cost/utility analysis results

которую данный пациент принесет, не выходя из нормальной экономической деятельности. По мнению экспертов из Российской Федерации (Ягудина, Сороковиков) [12], если дополнительные затраты на единицу эффективности меньше однократного ВВП на душу населения, то оцениваемое медицинское вмешательство является выгодным вложением.

Для Республики Беларусь ВВП на душу населения в 2021 г. составил 18 555 бел. руб., или 6989 евро. ПГП в 2021 г. соответственно составил 55 665 бел. руб., или 20 968 евро. Рассчитанный в модели показатель ICUR для ЛП ОктапласЛГ при его сравнении

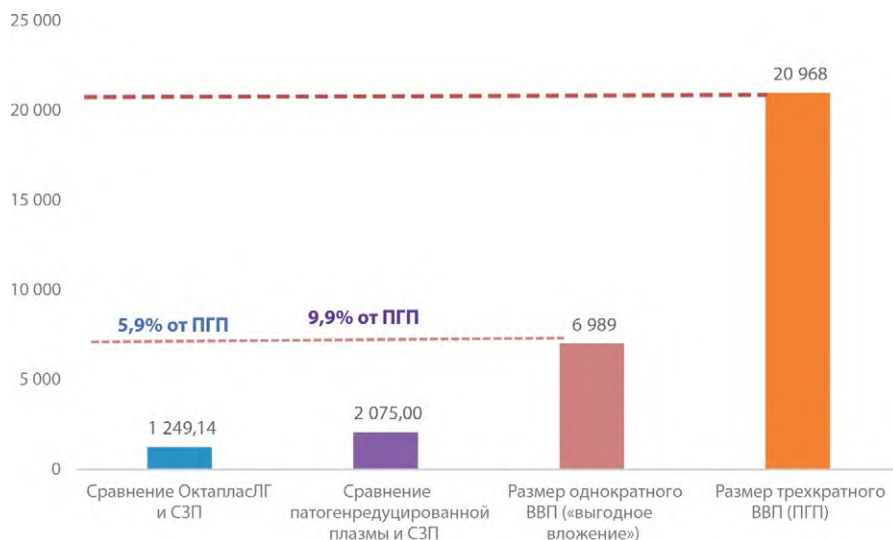


Рис. 3. Обоснование рациональности выбранной технологии лечения согласно методологии ВОЗ с точки зрения показателя ICUR (евро)

Fig. 3. Justification of the rationality of the selected treatment technology according to the WHO methodology in terms of the ICUR indicator (euro)



с переливанием СЗП составил 3316,08 бел. руб., или 1249,14 евро, что сильно ниже по сравнению с указанным значением порога готовности платить и ниже по сравнению с однократным размером ВВП на душу населения. Таким образом, согласно критериям ВОЗ о приемлемости медицинской технологии для государственной системы здравоохранения, технология лечения с применением ЛП ОктапласЛГ является рациональной и обоснованной [13, 14]. По методике оценки, предлагаемой российскими экспертами [12], технология лечения с применением ЛП ОктапласЛГ является выгодным вложением.

Дополнительно был также рассчитан показатель ICUR для технологии применения патогенредуцированной плазмы по сравнению с СЗП, поскольку ее переливание является также более дорогим способом лечения по сравнению с использованием СЗП. Рассчитанный в этом случае ICUR также по-прежнему существенно ниже, чем значение ППП для Республики Беларусь, однако он также на 66% выше, чем в случае применения ЛП ОктапласЛГ, что дополнительно подтверждает доминирующий характер технологии лечения с использованием ЛП ОктапласЛГ.

Анализ чувствительности

В рамках анализа чувствительности выполнено моделирование следующих альтернативных сценариев:

1. Анализ чувствительности с учетом снижения объема ЛП ОктапласЛГ на 30% (рис. 4) по сравнению с объемом переливания СЗП для тестирования отмеченного в отдельных исследованиях факта о необходимости меньшего объема жидкости при использовании ЛП ОктапласЛГ, чем при использовании СЗП.

Технология лечения с применением ЛП ОктапласЛГ является доминирующей по сравнению с переливанием патогенредуцированной плазмы, поскольку затраты на лечение 1 пациента в случае технологии лечения с применением ЛП ОктапласЛГ будут ниже по сравнению с переливанием патогенредуцированной плазмы.

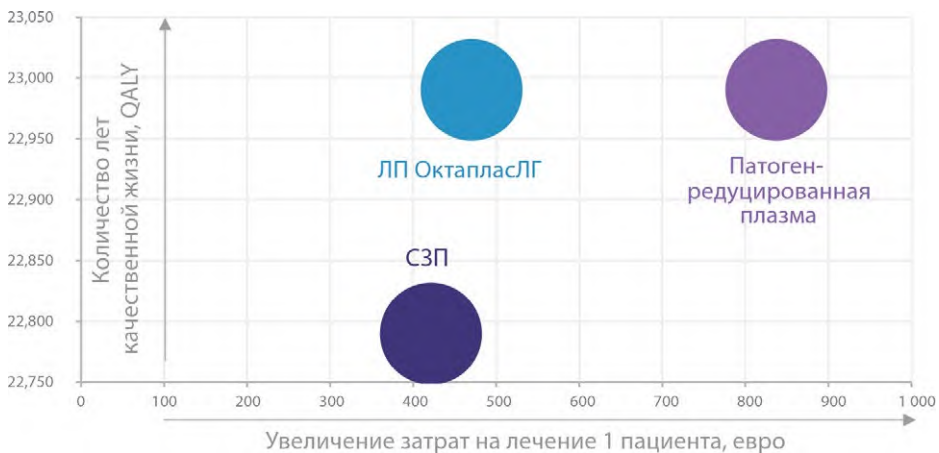


Рис. 4. Обоснование рациональности выбранной технологии лечения согласно методологии ВОЗ с точки зрения показателя ICUR (евро). Вариант снижения объема ЛП ОктапласЛГ на 30%
Fig. 4. Justification of the rationality of the selected treatment technology according to the WHO methodology in terms of the ICUR indicator (euro). Option to reduce the volume of OctaplasLG by 30%

- Анализ чувствительности с уменьшением временного горизонта до 5 лет (рис. 5) для тестирования эффектов в случае лечения пациентов различных возрастных групп.

Сохраняется относительное преимущество технологии лечения с применением ЛП ОктапласЛГ по сравнению с переливанием СЗП в части показателей полезности (утилитарности) применения (4,598 QALY для технологии с применением ЛП ОктапласЛГ и 4,564 QALY для СЗП), однако относительно базового расчета показатели полезности значительно ниже (22,990 QALY для технологии с применением ЛП ОктапласЛГ).

- Анализ чувствительности с использованием данных Канады о вероятности возникновения инфекционных осложнений переливания СЗП для тестирования применения более оптимистичных предпосылок о возникновении нежелательных последствий и реакций (рис. 6).

Таким образом, использование ЛП ОктапласЛГ является доминирующей технологией по сравнению с патогенредуцированной плазмой с клинико-экономической точки зрения, поскольку:

- стоимость ЛП ОктапласЛГ ниже любого из доступных в Республике Беларусь способов патогенредукции СЗП, что делает данную технологию менее затратной по сравнению с использованием патогенредуцированной СЗП;
- отсутствуют какие-либо доказанные клинические преимущества патогенредуцированной СЗП по сравнению с ЛП ОктапласЛГ (ЛППКЧС/Д), тогда как имеются научные данные о клинических преимуществах ЛП ОктапласЛГ по сравнению с СЗП [2, 10];
- ЛП ОктапласЛГ является лекарственным препаратом, подлежащим производству по GMP, и подвергается полному спектру доклинических и клинических испытаний

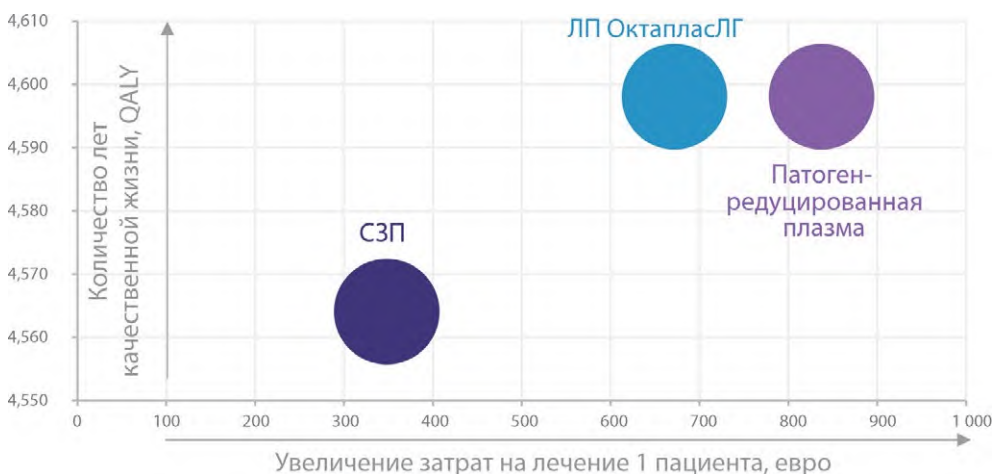


Рис. 5. Обоснование рациональности выбранной технологии лечения согласно методологии ВОЗ с точки зрения показателя ICUR (евро). Уменьшение временного горизонта до 5 лет
Fig. 5. Justification of the rationality of the selected treatment technology according to the WHO methodology in terms of the ICUR indicator (euro). Reducing the time horizon to 5 years



Рис. 6. Обоснование рациональности выбранной технологии лечения согласно методологии ВОЗ с точки зрения показателя ICUR (евро). Сценарий со снижением вероятности развития инфекционных осложнений

Fig. 6. Justification of the rationality of the chosen treatment technology according to the WHO methodology in terms of the ICUR indicator (euro). Scenario with a reduced likelihood of developing infectious complications

в соответствии с GCP, тогда как патогенредуцированная СЗП является компонентом крови, не проходит клинические исследования согласно требованиям к ЛП, не подвергается процедуре контроля качества (притом что инактивация снижает уровень факторов свертывания на 15–37% [15]), риск наличия вирусов выше как минимум в силу человеческого фактора [16].

Преимущества ЛП ОктаплаcЛГ по сравнению с патогенредуцированной СЗП сохранялись после дополнительно проведенного анализа «затраты/полезность».

Несмотря на то, что применение ЛП ОктаплаcЛГ остается более дорогим способом лечения по сравнению с переливанием СЗП, не прошедшей патогенредукцию, применение ЛП ОктаплаcЛГ не только показывает лучшие результаты в части полезности с точки зрения качественных лет жизни за счет большей безопасности и лучшей клинической эффективности (в случае ЛП ОктаплаcЛГ существенно снижаются риски инфицирования и возникновения нежелательных реакций), но также является рациональным и обоснованным альтернативным методом лечения, поскольку дополнительные затраты системы здравоохранения в этом случае существенно ниже порогового значения приемлемости медицинской технологии, рекомендованного ВОЗ, и составляют всего 6% от порога готовности платить (ПГП), который для Беларуси равен 55 665 рублей, или 20 938 евро. Более того, такие дополнительные затраты системы здравоохранения ниже и однократного размера ВВП, составляя 18% от него, что, согласно критериям российских экспертов (Ягудина, Сороковиков), указывает на то, что рассматриваемая технология является «выгодным вложением» – то есть более высокие затраты на лечение пациента являются оправданными, принимая во внимание экономическую пользу, которую данный пациент принесет, не выпадая из нормальной экономической деятельности.

Анализ чувствительности с использованием различных моделей подтвердил фармакоэкономическую обоснованность применения ЛП ОктапласЛГ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение лекарственного препарата ОктапласЛГ при лечении комбинированных дефицитов факторов свертывания крови является клинически и экономически обоснованным по сравнению со свежемороженой и патогенредуцированной плазмой. ЛП ОктапласЛГ обладает высоким уровнем вирусной и неинфекционной безопасности, стандартизированным содержанием факторов свертывания и антикоагулянтов, что обеспечивает предсказуемость гемостатического эффекта и снижает риска осложнений, включая СОППЛ и тяжелые аллергические реакции.

Проведенный анализ «минимизации затрат» показал, что стоимость применения ОктапласЛГ ниже стоимости любого из доступных в Республике Беларусь методов патогенредукции свежемороженой плазмы, а также сопровождается дополнительной экономией при учете меньшего необходимого объема препарата для достижения гемостатического эффекта. Результаты анализа «затраты/полезность» и анализа чувствительности подтверждают, что применение ЛП ОктапласЛГ обеспечивает большую продолжительность и качество жизни (QALY) при приемлемом уровне дополнительных затрат – значительно ниже порога готовности платить (ПГП) ВОЗ, что делает технологию рациональной и выгодной для системы здравоохранения.

Применение ОктапласЛГ особенно важно в педиатрической практике, где высокая вирусная безопасность и стандартизированный состав препарата обеспечивают надежность и предсказуемость лечения, что подтверждено данными клинических исследований у детей. Использование ОктапласЛГ является предпочтительным у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию (например, после трансплантации органов), ввиду минимального риска инфекционной передачи и отсутствия клеточных элементов, что снижает вероятность иммунных реакций.

В экстренных клинических ситуациях (массивные кровотечения, острая коagulопатия, необходимость быстрого восстановления факторов свертывания) применение ЛП ОктапласЛГ обеспечивает оперативное и безопасное восполнение факторов гемостаза, что делает его оптимальным выбором в условиях ограниченного времени.

Индивидуализированный подход к терапии пациентов с комбинированными дефицитами факторов свертывания крови на основе фармакоэкономических оценок и клинических преимуществ ЛП ОктапласЛГ способствует оптимизации ресурсов здравоохранения, повышению безопасности трансфузий и улучшению исходов лечения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gorodeckij V., Vorob'ev A., Levchenko O., Migunov V., Pogorel'skaya E. *Posttransfusion complications: a textbook*. Moscow: Russian Medical Academy of Postgraduate Education; 2016. (in Russian)
2. Racine-Brzostek S.E., Cushing M.M., Gareis M., Heger A., Shah T.M., Scully M. Thirty years of experience with solvent/detergent-treated plasma for transfusion medicine. *Transfusion*. 2024;64:1132–1153. Available at: <https://doi.org/10.1111/trf.17836>
3. Hellstern P., Solheim B.G. The Use of Solvent/Detergent Treatment in Pathogen Reduction of Plasma. *Transfus Med Hemother*. 2011;38(1):65–70. doi: 10.1159/000323552
4. Cvirko D., Zmachinskij V., Smirnova L. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Medical news*. 2018;5:47–51. (in Russian)



5. *Transfusion of donor blood and its components: instructions for use No. 118-1103: approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus on December 1, 2003.* Available at: <http://med.by/methods/pdf/118-1103.pdf> (in Russian)
6. *General characteristics of the medicinal product Octaplas LG.* Approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus on November 1, 2022, No. 1509. Available at: https://rceth.by/NDfiles/instr/10295_14_19_s.pdf (in Russian)
7. Saadah N.H., Schipperus M.R., Wiersum-Osselton J.C. et al. Transition from fresh frozen plasma to solvent/detergent plasma in the Netherlands: comparing clinical use and transfusion reaction risks. *Haematologica.* 2020;105(4):1158–1165. doi: 10.3324/haematol.2019.222083
8. Huisman E.L., van Eerd M.C., Ouwens J.N. et al. Cost-effectiveness and budget impact study of solvent/detergent (SD) treated plasma (octaplasLG®) versus fresh-frozen plasma (FFP) in any patient receiving transfusion in Canada. *Transfusion and Apheresis Science.* 2014;51(1):25–34.
9. Riedler G.F., Haycox A.R., Duggan A.K. et al. Cost-effectiveness of solvent/detergent-treated fresh-frozen plasma. *Vox Sanguinis.* 2003;85(2):88–95.
10. Josephson C.D., Goldstein S., Askenazi D. et al. Safety and tolerability of solvent/detergent-treated plasma for pediatric patients requiring therapeutic plasma exchange: An open-label, multicenter, postmarketing study. *Transfusion.* 2022;62(2):396–405. doi: 10.1111/trf.16775
11. Gubanova M., Madzaev S., Avetisyan K., Bahmet'ev A., Zarubin M., Karavaev A., Klyueva E., Kodenev A., Kuznecov K., Maksimov A., Sultanbaev U., Filina N., Hal'zov K., YAkovleva L., ZHibert E. Residual risk of infection during blood transfusion. *Transfusiologia.* 2013;S1. Available at: <http://transfusion-web.ru/ostatochnyy-risk-infitsirovaniya-pri-perelivanii-krovi?ysclid=l6xbwqapzl594854954>
12. Yagudina R., Sorokovikov I. Methodology for conducting cost-utility analysis in pharmacoeconomic studies. *Pharmacoeconomics.* 2012. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/metodologiya-provedeniya-analiza-zatraty-poleznost-pri-provedenii-farmakoeconomicheskikh-issledovaniy/viewer>
13. Tan-torres Edejer T., Baltussen R., Adam T. et al. *Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis.* Geneva: WHO, 2003;318 p.
14. McDougall J.A., Furnback W.E., Wang B.C.M. et al. Understanding the global measurement of willingness to pay in health. *Journal of Market Access & Health Policy.* 2020;8(1):1717030.
15. Karpenko F., Novik A., Rasyuk E. Medical prevention of complications during transfusion therapy for severe blood loss. *Emergency cardiology and cardiovascular risks.* 2020;4(2). Available at: <https://emcardio.bsmu.by/category9/article135/>
16. Alvarez M., Luis-Hidalgo M., Alma Bracho M., et al. Transmission of human immunodeficiency virus Type-1 by fresh-frozen plasma treated with methylene blue and light. *TRANSFUSION.* 2015;00. Available at: <https://www.uv.es/gonzalef/reprints/alvarez2015.pdf>
17. Spinella P.C., Borasino S., Alten J. Solvent/detergent-treated plasma in the management of pediatric patients who require replacement of multiple coagulation factors: an open-label, multicenter, post-marketing study. *Front Pediatr.* 2020;8:572. doi: 10.3389/fped.2020.00572