



РАЗНОЕ

А.Н. СУВОРОВ, Т.О. ТОЛСТОЛУЦКАЯ

УДК 616-006:615.036(470.51)

Первая Республиканская клиническая больница МЗ УР, г. Ижевск
Ижевская государственная медицинская академия

Влияние реализации программы дополнительного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан на основные показатели оказания помощи больным гемобластозами в Удмуртской Республике

Толстолуцкая Татьяна Олеговна

руководитель гематологического подразделения клинко-диагностической лаборатории РКБ
610027, г. Ижевск, ул. Красноармейская, д. 72, тел. (8332) 37-11-97, e-mail: asuvorov56@mail.ru

Проведена оценка влияния программы дополнительного лекарственного обеспечения, предназначенного для лечения больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, миелолейкозом, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей, на основные показатели, характеризующие уровень оказания помощи больным гемобластозами в Удмуртской республике (УР). Ретроспективно собраны и проанализированы показатели первичной заболеваемости, распространенности, 5-летней выживаемости, смертности и летальности на первом году жизни с момента установления диагноза у пациентов с множественной миеломой, хроническим лимфолейкозом и хроническим миелолейкозом за 2000-2009 годы. Отмечен ежегодный рост количества покупаемых противоопухолевых препаратов по программе дополнительного лекарственного обеспечения вследствие увеличения продолжительности жизни и накопления контингента больных гемобластозами в Республике Удмуртия.

Ключевые слова: гемобластозы, заболевания крови, дополнительное лекарственное обеспечение, прогноз.

A.N. SUVOROV, T.O. TOLSTOLUTSKAYA

First Republican Clinical Hospital of MH of UR, Izhevsk
Izhevsk State Medical Academy

Influence of implementation of the program of additional drug supply of separate categories of citizens on the main indicators of assistance to the patient with hematological malignancies in the Udmurt Republic

The influence Reimbursement Program additional drug supply for the treatment of patients with hemophilia, cystic fibrosis, pituitary dwarfism, Gaucher disease, myeloleukemia, multiple sclerosis, as well as after organ transplantation, and (or) tissues, on the main indicators of the level of care patients with hematological malignancies in the Udmurt republic (UR) was studied. Retrospectively collected and analyzed indicators of primary incidence, prevalence, 5-year survival rate, mortality, and mortality in the first year after diagnosis in patients with multiple myeloma, chronic lymphocytic leukemia and chronic myeloid leukemia in 2000-2009. Recorded an annual increase in the number of anticancer drugs purchased on Reimbursement Program due to increased life expectancy and the accumulation of patients with hematological malignancies in the Republic of Udmurtia.

Keywords: hematological malignancies, blood diseases, additional drug coverage, forecast.



Таблица 1.

Количество закупаемых по программе ДЛО противоопухолевых препаратов для больных гемобластозами, находящихся на диспансерном наблюдении у гематологов ГУЗ «Первая республиканская клиническая больница МЗ УР» за период 2005 – 2009 гг.

Лекарственный препарат		Годы				
Название	Единица измерения	2005	2006	2007	2008	2009
Бортезомиб (велкейд), 0,0035 № 1	упаковка	0	279	239	184	240
Иматиниб (гливек), 0,1 № 120	упаковка	29	191	195	318	426
Флударабин (флудара), 0,01 № 20	упаковка	15	20	36	67	131
Ритуксимаб (мабтера), 10 мг/мл 50 мл № 1	упаковка	6	16	20	21	36

Таблица 2.

Заболеваемость и распространенность множественной миеломы среди взрослого населения Республики Удмуртия за 2000-2009 гг.

Годы	Множественная миелома				
	Абсолютное число впервые выявленных больных	Заболеваемость (на 100 000 населения)	Средний показатель заболеваемости за 5 лет	Показатель распространенности	Средний показатель распространенности за 5 лет
2000	21	1,76	1,77±0,19	6,05	6,41±0,13
2001	27	2,26		6,28	
2002	25	2,08		6,33	
2003	19	1,58		6,67	
2004	14	1,16		6,73	
2005	14	1,16	1,92±0,24	6,87	9,26±0,85
2006	31	2,55		8,07	
2007	21	1,72		9,1	
2008	28	2,29		10,8	
2009	23	1,88		11,45	

С 1 января 2005 года на территории РФ начала действовать программа дополнительного лекарственного обеспечения, которая предоставила отдельным категориям граждан право на получение государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг. Основные положения программы изложены в ряде нормативных документов.

Одним из результатов работы программы стало обеспечение ряда категорий больных гемобластозами современными высокоэффективными противоопухолевыми препаратами с принципиально новыми механизмами действия, которые ранее были недоступны из-за высокой стоимости. Так, пациенты с множественной миеломой получили возможность проведения терапии препаратом бортезомиб (велкейд). Данный препарат является высокоселективным обратимым ингибитором активности протеасомы 26S, вызывает торможение протеолиза и приводит к апоптозу, замедляя рост многих человеческих опухолей, включая множественную миелому.

Для лечения лимфопролиферативных заболеваний в утвержденный перечень лекарственных средств были включены флударабин и ритуксимаб (мабтера). Флударабин – аналог пуриновых нуклеозидов, оказывает цитотоксическое дей-

ствие, которое связано с ингибированием ферментов синтеза ДНК и белков в опухолевых клетках. Ритуксимаб – химерное моноклональное антитело, связывается с антигеном CD20 на В-лимфоцитах и инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток. Принципиально новым подходом в лечении хронического миелолейкоза стало появление препарата иматиниб («гливек»), который оказывает избирательное ингибирующее действие на фермент Bcr-Abl-тирозинкиназу, образующуюся при слиянии участка гена Bcr и протоонкогена Abl. В результате иматиниб избирательно подавляет пролиферацию и вызывает апоптоз клеточных линий, экспрессирующих Bcr-Abl-тирозинкиназу, включая незрелые лейкозные клетки хронического миелолейкоза у пациентов с положительной филадельфийской хромосомой. В таблице 1 отражен рост закупок противоопухолевых препаратов бортезомиб, флударабин, ритуксимаб и иматиниб для лечения в амбулаторно-поликлинических условиях больных гемобластозами, находящихся на диспансерном наблюдении у гематологов ГУЗ «Первая республиканская клиническая больница МЗ УР», осуществляющих диспансерное наблюдение всех больных данной категории, проживающих на территории УР.

Таблица 3.

Абсолютное число умерших больных от множественной миеломы, показатель смертности и летальность на первом году жизни с момента установления диагноза в Республике Удмуртия за период с 2000-2009 гг.

Годы	Множественная миелома				
	Абсолютное число	Показатель смертности (на 100 000 населения)	Средний показатель смертности за 5 лет	Летальность на первом году жизни (на 100 000 населения)	Средний показатель летальности на первом году жизни за 5 лет
2000	24	2,02	1,47±0,12	23,8	24,3±5,3
2001	24	2,01		44,4	
2002	14	1,17		16,0	
2003	14	1,17		15,8	
2004	12	1,00		21,4	
2005	13	1,08	1,07±0,10	28,6	9,6±4,3
2006	8	0,66		6,5	
2007	10	0,82		4,8	
2008	15	1,23		10,7	
2009	19	1,55		8,7	

Таблица 4.

Заболеваемость и распространенность хронического лимфолейкоза среди взрослого населения Республики Удмуртия за 2000-2009 гг.

Годы	Хронический лимфолейкоз				
	Абсолютное число впервые выявленных больных	Заболеваемость (на 100 000 населения)	Средний показатель заболеваемости за 5 лет	Показатель распространенности	Средний показатель распространенности за 5 лет
2000	45	3,78	3,16±0,2	20,07	19,68±0,48
2001	31	2,60		18,25	
2002	39	3,25		19,08	
2003	35	2,92		19,91	
2004	39	3,24		21,11	
2005	27	2,23	3,25±0,37	21,43	24,17±1,15
2006	45	3,71		23,06	
2007	30	2,46		23,04	
2008	49	4,00		25,27	
2009	47	3,84		28,05	

Как видно из таблицы 1, идет стабильный рост закупок препарата гливек, причем, в 2006 – 2007 году увеличение связано с улучшением выявления больных хроническим миелолейкозом, так как появилась возможность проводить стандартное цитогенетическое исследование и FISH-диагностику на базе цитогенетической лаборатории Кировского НИИ гематологии и переливания крови и молекулярно-генетическое исследование на базе Гематологического научного центра РАМН, г. Москва. Дальнейший рост закупок гливек в 2008-2009 году связан

с внедрением на базе ГУЗ 1 РКБ МЗ Удмуртской Республики стандартного цитогенетического и молекулярно-генетического исследований, что привело к сокращению сроков диагностики и увеличило её доступность.

Увеличение закупок флударабина и ритуксимаба связано с появлением на базе ГУЗ 1 РКБ МЗ Удмуртской Республики метода проточной цитофлуориметрии, что позволило иммунологически подтверждать диагноз лимфопролиферативного заболевания, выявлять неблагоприятные прогностические фак-

Таблица 5.

Абсолютное число умерших больных от хронического лимфолейкоза, показатель смертности и летальность на первом году жизни с момента установления диагноза в Республике Удмуртия за период с 2000-2009 гг.

Годы	Хронический лимфолейкоз				
	Абсолютное число	Показатель смертности (на 100 000 населения)	Средний показатель смертности за 5 лет	Летальность на первом году жизни с момента установления диагноза	Средний показатель летальности на первом году жизни за 5 лет
2000	29	2,43	2,32±0,07	8,89	7,42±0,88
2001	30	2,51		9,68	
2002	28	2,33		5,13	
2003	26	2,17		5,71	
2004	26	2,16		7,69	
2005	28	2,32	1,96±0,23	14,82	7,13±2,43
2006	31	2,55		6,67	
2007	25	2,05		10,0	
2008	16	1,31		2,04	
2009	19	1,55		2,13	

торы у пациентов с хроническим лимфолейкозом и определять показания к назначению мабтеры по количеству CD 20 положительных опухолевых клеток.

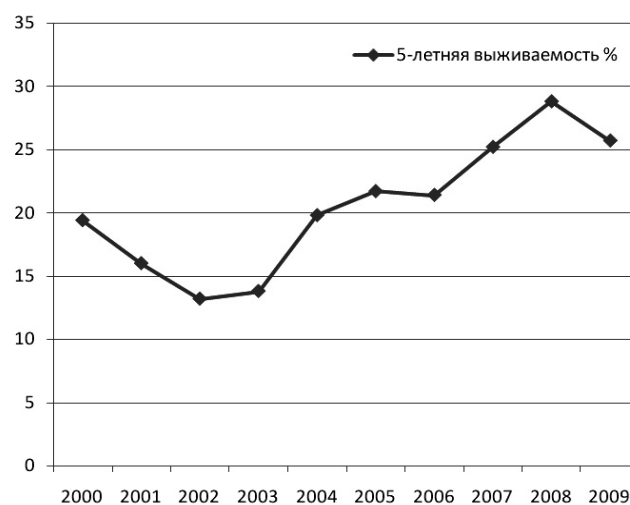
Увеличение доступности противоопухолевых лекарственных препаратов существенно повлияло на улучшение показателей оказания помощи больным гемобластозами в Удмуртской республике. Как видно из таблицы 2, за период 2005-2009 гг. на 8,5% увеличилась первичная заболеваемость множественной миеломой (различие статистически недостоверно), общая заболеваемость (распространенность) увеличилась на 44,5% ($p<0,05$), что говорит об увеличении продолжительности жизни и накоплении контингента больных. Смертность от множественной миеломы снизилась на 27,2% ($p<0,05$), в 2,5 раза уменьшилась летальность на первом году жизни (табл. 3). Выявлен ежегодный рост пятилетней выживаемости больных множественной миеломой. Причем, если сравнивать два периода, то с появлением программы дополнительного лекарственного обеспечения 5-летняя выживаемость увеличилась на 49,4% ($p<0,001$), что отражено на рисунке 1.

Что касается хронического лимфолейкоза, то за период 2005-2009 гг., по сравнению с периодом 2000-2004 гг., первичная заболеваемость осталась на прежнем уровне, на 22,8% ($p<0,001$) увеличилась распространенность хронического лимфолейкоза (табл. 4), на 15,5% снизилась смертность (табл. 5). За время работы программы ДЛО 5-летняя выживаемость пациентов с хроническим лимфолейкозом увеличилась на 45,7% ($p<0,001$) (рис. 2).

Первичная заболеваемость хроническим миелолейкозом за период 2005-2009 гг. снизилась на 8,7 % по сравнению с 2000-2004 гг., хотя различие статистически недостоверно (табл. 6). Тенденция к снижению первичной заболеваемости может быть обусловлена увеличением доступности стандартного цитогенетического исследования, молекулярно-генетического исследования и FISH-диагностики, что позволило более четко дифференцировать хронический миелолейкоз от других миелопролиферативных заболеваний. Нет достоверных различий в показателях распространенности и смертности при хроническом миелолейкозе за указанные периоды, но в 6,3

Рисунок 1.

5-летняя выживаемость пациентов с множественной миеломой (%)



раза снизилась летальность на первом году жизни с момента установления диагноза (табл. 7) и пятилетняя выживаемость пациентов увеличилась на 28,9 % ($p<0,001$) (рис. 3).

За период 2005-2009 годы терапию гливеком получали 52 пациента. В таблице 7 отражен ежегодный рост числа больных хроническим миелолейкозом, получавших нилотиниб.

За период наблюдения проводилась оценка эффективности терапии гливеком с оценкой полного гематологического ответа через 3 месяца терапии, цитогенетического ответа через 6 месяцев и в последующем каждые 3 месяца до достижения полного цитогенетического ответа, молекулярного ответа через 12 месяцев после начала терапии. Лечение больных в хронической фазе ХМЛ начинали с дозировки 400 мг в сутки, в фазе акселерации – с 600 мг в сутки. В случае субоптимального ответа или неудачи терапии дозировку увеличивали до 600-800 мг в сутки.



Таблица 6.

Заболеваемость и распространенность хронического миелолейкоза среди взрослого населения Республики Удмуртия за 2000–2009 гг.

Годы	Хронический миелолейкоз				
	Абсолютное число впервые выявленных больных	Заболеваемость (на 100 000 населения)	Средний показатель заболеваемости за 5 лет	Показатель распространенности	Средний показатель распространенности за 5 лет
2000	14	1,18	1,25±0,15	5,63	6,28±0,33
2001	14	1,17		5,78	
2002	12	1,0		5,83	
2003	22	1,83		7,08	
2004	13	1,08		7,06	
2005	16	1,32	1,15±0,15	6,7	6,73±0,14
2006	16	1,32		6,59	
2007	7	0,57		6,31	
2008	15	1,23		6,95	
2009	16	1,31		7,11	

Таблица 7.

Абсолютное число умерших больных от хронического миелолейкоза, показатель смертности и летальность на первом году жизни с момента установления диагноза в Республике Удмуртия за период с 2000 – 2009 гг.

Годы	Хронический миелолейкоз				
	Абсолютное число	Показатель смертности (на 100 000 населения)	Средний показатель смертности за 5 лет	Летальность на первом году жизни (на 100 000 населения)	Средний показатель летальности на первом году жизни за 5 лет
2000	12	1,01	1,00±0,16	14,3	7,88±2,3
2001	11	0,92		0	
2002	7	0,58		8,3	
2003	11	0,92		9,1	
2004	19	1,58		7,7	
2005	18	1,49	0,97±0,16	6,25	1,25±1,25
2006	10	0,82		0	
2007	10	0,82		0	
2008	14	1,15		0	
2009	7	0,57		0	

Таким образом, через 6 месяцев терапии полный цитогенетический ответ получен у 58,6% больных, частичный цитогенетический ответ — у 10,4 %, минимальный цитогенетический ответ — у 6,9 %, отсутствие ответа — у 24,1 % больных. Через 12 месяцев терапии полный и большой молекулярный ответ получен у 55,2%.

За время наблюдения один пациент после достижения оптимального ответа перестал регулярно принимать препарат, в результате чего заболевание перешло в стадию акселерации.

пациента, появились новые хромосомные аберрации, с декабря 2009 года больной был переведен на терапию нилотинибом (тасигна). Данный препарат закуплен на средства бюджета УР, выделенных в рамках целевой Республиканской программы «Онкология».

Три пациента не ответили на терапию гливекком (из них у одного по причине нерегулярного приема препарата), у всех больных заболевание перешло в стадию акселерации. Одному пациенту проведена аллогенная трансплантация костного

Таблица 7.

Количество пациентов, получающих терапию гливеком за период 2005-2009 гг.

	2005	2006	2007	2008	2009
Всего	7	15	18	32	50
В том числе впервые получившие препарат в указанном году	7	8	4	14	19

Рисунок 2.

5-летняя выживаемость пациентов с хроническим лимфолейкозом в Республике Удмуртия за период 2000-2009 гг. (%)

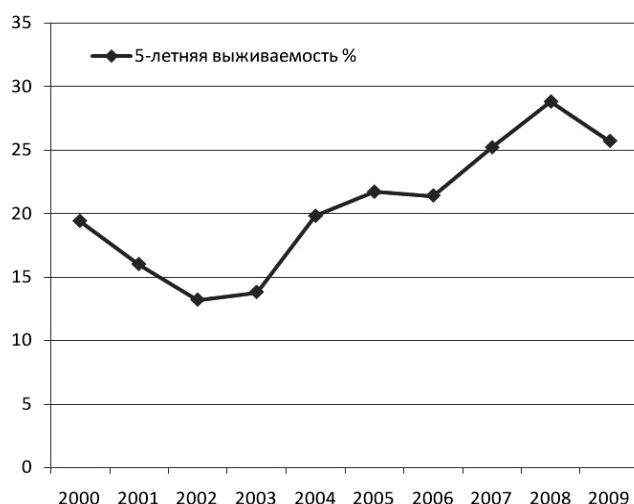
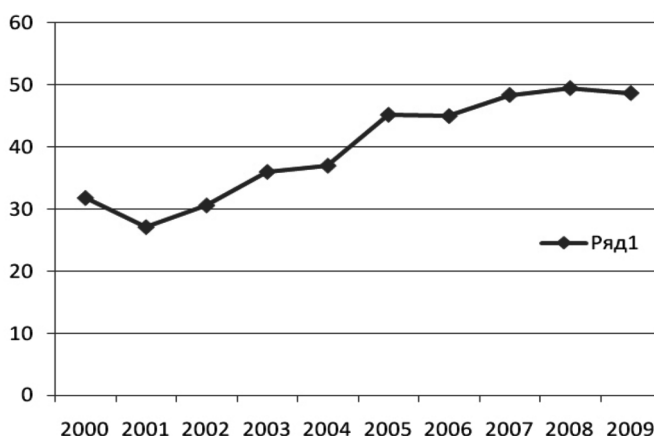


Рисунок 3.

5-летняя выживаемость пациентов с хроническим миелолейкозом в Республике Удмуртия за период 2000-2009 гг. (%)



мозга. Для лечения двух пациентов решается вопрос о приобретении препарата второй линии для лечения ХМЛ.

За исследуемый период у двух пациентов с длительностью течения заболевания 12 и 6 лет на первом году лечения препаратом гливек развился бластный криз, что привело к летальному исходу.

Учитывая отсутствие или потерю большого молекулярного ответа в процессе терапии гливек, 10 пациентов нуждаются в переводе на лечение ингибиторами тирозинкиназ второй линии.

Выводы

1. Улучшение лекарственного обеспечения больных гемобластозами за счет реализации Федеральной программы дополнительного лекарственного обеспечения больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, миелолейкозом, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей оказало положительное влияние на основные показатели, характеризующие уровень оказания помощи больным гемобластозами в Удмуртской Республике.

2. Отмечается ежегодный рост количества закупаемых противоопухолевых препаратов по программе ДЛО вследствие увеличения продолжительности жизни и накопления контингента больных гемобластозами в УР.

3. Динамическое цитогенетическое и количественное молекулярно-генетическое исследование методом ПЦР в реальном времени, проводимое на базе гематологической лаборатории ГУЗ «1 РКБ» МЗ УР, выявило, что у 20% больных хроническим миелолейкозом, получающих иматиниб в настоящее время, отсутствует цитогенетический и молекулярно-генетический ответ, что требует назначения препаратов второго поколения класса ингибиторов тирозинкиназ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Куцев С.И., Вельченко М.В., Зельцер А.Н. Молекулярно-генетический мониторинг терапии хронического миелолейкоза ингибиторами тирозинкиназ // Онкогематология. — № 4. — 2008. — С. 17-25.
2. Федеральный закон от 22.08.2004 № 122-ФЗ.
3. Михайлова Н.Б. Ритуксимаб в лечении хронического лимфолейкоза: реферативный обзор // Фарматека. — № 18. — 2009. — С. 23-26.
4. Бессмельцев С.С., Стельмашенко Л.В., Карягина Е.В. и др. Бортезомиб (Велкейд) в индукционной терапии множественной миеломы // Клиническая онкогематология. — № 4. — 2008. — С. 25-27.
5. Branford S., Lawrence R., Fletcher L. et al. The initial molecular response of chronic phase CML patients treated with second generation ABL inhibitor therapy after imatinib failure can predict inadequate response and provide indications for rational mutation screening // Blood. — 2008. — Vol. 112, №11. — 128 p.
6. Hochhaus A., Müller M., Radich J. et al. Dasatinib-associated major molecular responses are rapidly achieved in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) following resistance, suboptimal response, or intolerance on imatinib // Blood. — 2008. — Vol. 112, №11. — 400 p.
7. Hochhaus A., Müller M.C., Radich J. et al. Dasatinib-associated major molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase following imatinib failure: response dynamics and predictive value // Leukemia. — 2009.
8. Laneuville P., DiLea C., Mestan J. et al. Comparative in vitro cellular data alone is insufficient to guide choice of BCR-ABL inhibitor to treat imatinib-resistant chronic myeloid leukemia (CML) // Haematologica. — 2009. — Vol. 94, №2. — P. 260-261.