

Экономическое бремя тяжёлой бронхиальной астмы и атопического дерматита и влияние на него дупилумаба

Крысанов И. С.^{1,2,3}, Крысанова В. С.^{1,4,5}, Карпов О. И.⁶, Ермакова В. Ю.^{1,2,4}

¹ — Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», Россия, Москва

² — ООО «Институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики», Россия, Москва

³ — ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Россия, Москва

⁴ — ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)», Россия, Москва

⁵ — ГБУ МО «Научно-практический центр клинико-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», Россия, Красногорск

⁶ — АО «Санофи Россия», Россия, Москва

Аннотация. Введение. Распространённость сочетанной патологии — бронхиальной астмы (БА) и атопического дерматита (АД) до конца не изучена. При таком сочетании патологий отмечается более тяжёлое течение процессов, снижающих качество жизни пациентов и увеличивающих социально-экономическое бремя заболеваний. Целью настоящего исследования была оценка экономического бремени неконтролируемой тяжёлой БА (ТБА) в сочетании с АД тяжёлого течения применительно к отечественным условиям. Материалы и методы. Анализ проведён для популяции взрослых пациентов с применением восходящего подхода к анализу затрат. Позиция исследования — «Государство», оценены прямые медицинские и немедицинские, а также непрямые затраты на двух моделях. Модель 1 — предусматривала текущую практику лечения, модель 2 — лечение с применением дупилумаба. Результаты. Средневзвешенные затраты на 1 пациента в модели 1 составили 3,1 млн руб., наибольшая доля пришлась на непрямые затраты (до 76 %). Доля затрат на сопутствующий тяжёлый АД составила 15 %. Применение дупилумаба (модель 2) позволяет снизить уровень общих средневзвешенных расходов на 903 905,14 руб. Общее экономическое бремя рассматриваемой сочетанной патологии составило порядка 17,6 млрд руб. при текущей клинической практике и при лечении дупилумабом — 12,4 млрд руб. (разница составит 5,2 млрд руб., или ожидаемое снижение бремени на 29,2 %). Выводы. Более широкое внедрение в клиническую практику препарата дупилумаб, который позволяет достичь контроля в лечении как ТБА, так и тяжёлого АД, должно обеспечить снижение расходов на лечение и, как следствие, уменьшение социально-экономического бремени этих заболеваний.

Ключевые слова: бронхиальная астма; атопический дерматит; бремя заболевания; дупилумаб

Для цитирования:

Крысанов И.С., Крысанова В.С., Карпов О.И., Ермакова В.Ю. Экономическое бремя тяжёлой бронхиальной астмы и атопического дерматита и влияние на него дупилумаба // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №3. — С.15-26. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-15-26

Influence of dupilumab on the economic burden of severe asthma and atopic dermatitis

Krysanov IS^{1,2,3}, Krysanova VS^{1,4,5}, Karpov OI⁶, Ermakova VYu^{1,2,4}

¹ — Medical Institute of Continuing Education, MSUFP, Russia, Moscow

² — Institute of Clinical and Economic Assessment and Pharmacoeconomics, JSC, Russia, Moscow

³ — FSSBI «N.A. Semashko National Research Institute of Public Health», Russia, Moscow

⁴ — FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia, Moscow

⁵ — State Budgetary Institution of the Moscow region “Clinical and Economic Analysis Scientific-Practical Center of the Moscow Region Healthcare Ministry”, Russia, Krasnogorsk

⁶ — JSC Sanofi Russia, Moscow

Abstract. The prevalence of comorbidity — asthma and atopic dermatitis — is not understood well yet. More severe processes decreasing quality of life and increasing a social-economic burden of disease are occurred in such kind comorbidity. Aim: an evaluation of economic burden of non-control severe asthma in combination with severe atopic dermatitis in the local conditions. Materials and methods. Analysis has been performed for adult patients; the bottom-up approach of costs evaluation was used. Direct medical and non-medical as well as indirect costs were calculated for two models: Model 1 — current practice of the treatment,

Model 2 — treatment with Dupilumab. *Results.* Model 1 — Weighted average expenditures for one patient were 3,1 mln RUR, indirect costs were dominated (76 % from the total), severe atopic dermatitis had 15 % of total. Model 2 (with Dupilumab) — Dupilumab has decreased the total weighted average cost on 903 905 RUR. The total economic burden of comorbidity was 17,6 bln RUR in the current treatment option, and 12,4 bln RUR in Dupilumab hand (different is 5,2 bln RUR, or burden decrease is expected on 29,2 %). *Conclusion.* The wider introduction of Dupilumab into clinical practice, which allows achieving control in the treatment of severe asthma and severe atopic dermatitis, should reduce treatment costs and reduce the socio-economic burden of these diseases as a result.

Keywords: burden of disease; bronchial asthma; atopic dermatitis; dupilumab

For citation:

Krysanov IS, Krysanova VS, Karpov OI, Ermakova VYu. Influence of dupilumab on the economic burden of severe asthma and atopic dermatitis. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2020;(3):15-26. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-15-26

Введение

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространённых заболеваний системы органов дыхания, которое встречается почти у 334 млн человек [1]. Только в России, по официальным статистическим данным, зарегистрировано около 1,6 млн больных БА [2]. Однако, по данным эпидемиологических исследований, этот показатель может быть значительно выше — почти 6 млн человек [3]. БА зачастую сопровождается и другими хроническими заболеваниями, течение которых ухудшается при обострении астмы, что увеличивает расходы здравоохранения, не прямые затраты вследствие временной нетрудоспособности, инвалидизации и преждевременной смертности в экономически активном возрасте в странах с различным уровнем развития здравоохранения [4–6].

Всемирная организация здравоохранения измеряет глобальное бремя болезней в количестве лет жизни, утраченных в результате инвалидности. Этот временной показатель сочетает годы жизни, потерянные в связи с состоянием здоровья, не отвечающим критериям полного здоровья, а также из-за преждевременной смертности [7]. Согласно последним опубликованным данным, БА занимает по социально-экономическому бремени 28-е место среди всех заболеваний [8]. При этом за счёт внедрения эффективных и удобных в применении средств контроля заболевания за последние 25 лет в европейских странах удалось снизить бремя в 3 раза. Подобных работ по снижению бремени дерматита в литературе практически нет, по-видимому, из-за того, что до последнего времени «прорывных» препаратов для радикального решения проблемы заболевания, что произошло в терапии БА, не было. А вместе с тем кожные заболевания среди всех нефатальных состояний также занимают высокое место (4-е) по распространённости, а дерматит является одним из самых часто встречающихся среди них [9, 10].

Атопический дерматит (АД) является одним из наиболее часто встречающихся хронических системных воспалительных заболеваний кожи с распространённостью 3,1—5,5 % во взрослой популяции

[11, 12]. По европейским данным, среднетяжёлое и тяжёлое течение АД отмечается более чем в половине случаев, сопровождаясь хроническими нарушениями кожного покрова, инфицированием и принося страдания и снижая качество жизни [13]. Тяжесть заболевания обуславливает и его более высокое социально-экономическое бремя ввиду значительного негативного влияния болезни на физическую активность пациентов и производительность труда [14]. У пациентов с генетически детерминированной предрасположенностью к тяжёлым иммунным реакциям, сопровождающимся избыточной продукцией как иммуноглобулинов различных классов, так и медиаторов воспаления (в частности, интерлейкинов), мультиморбидность может проявляться последовательным развитием и сочетанием нескольких атопических заболеваний на протяжении всей жизни [15]. Как стало известно, в основе патогенеза воспаления при БА и АД в определённой степени лежат общие механизмы воспаления, что сделало возможным создание первого препарата, применяющегося при обоих этих заболеваниях.

Вместе с тем, экономическая актуальность применения новых средств во многом зависит от важности проблемы, например, от распространённости патологии. Обратимся к статистике сочетания БА и АД. В недавно опубликованном систематическом обзоре и метаанализе [16] 218 исследований (688 927 пациентов) было показано, что общая распространённость БА среди пациентов с АД составляет порядка 25,7 % (95 % ДИ 23,7—27,7). При этом было обнаружено всего несколько исследований, в которых данная проблема рассматривалась с учётом тяжести течения данных заболеваний, при среднетяжёлом и тяжёлом течении АД (6 453 пациента) БА встречается в 28,1 % случаев (95 % ДИ 22,7—33,8). Полученные данные корреспондируют с результатами проведённого нами ранее опроса отечественных экспертов, продемонстрировавшим, что сочетание тяжёлого АД с БА встречается в 30 % случаев [17].

При анализе данных пациентов с тяжёлой формой БА (ТБА), получающих генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в 38 % случаев был установлен диагноз интеркуррентного АД, при

этом в 19 % отмечалось лёгкое течение заболевания, в 11 % — среднетяжёлое и в 8 % — тяжёлое течение [18]. Данное исследование является одним из немногих, где учитывается как тяжесть течения БА, так и АД. Выявленная распространённость АД при ТБА оказалась значительно выше, чем было известно ранее [19]. У таких пациентов отмечается более тяжёлое течение обоих заболеваний, тенденция к повышению потребности в системной глюкокортикостероидной терапии, что связано с риском осложнений, дополнительно увеличивающих социально-экономическое бремя заболеваний и значительно снижающих качество жизни [20, 21].

В последние годы большой интерес вызывают эффективные препараты таргетной терапии, действие которых направлено на подавление Th2-иммунного ответа, а также воздействующие на белки, участвующие в развитии воспаления [22]. Хорошо известные (омализумаб) и новые (реслизумаб, меполиумаб, бенрализумаб) ГИБП, применяющиеся для лечения БА, неэффективны при АД и не могут поэтому быть использованы при сочетании ТБА с АД тяжёлого течения в качестве единого средства для одновременной терапии обоих заболеваний [23].

Единственным препаратом для терапии данной группы пациентов является дупилумаб, первый в классе моноклональных антител, блокирующий передачу сигналов интерлейкина-4 (ИЛ-4) и интерлейкина-13 (ИЛ-13) путём специфического связывания с IL-4Rα-субъединицей, общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13 [24] и тем самым существенно уменьшающий воспаление как в бронхах, так и в коже [25—28]. В нашей стране дупилумаб с 2020 г. включён в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), в Перечень лекарственных препаратов для льготных категорий граждан [29].

Экономические аспекты применения дупилумаба при ТБА в отечественных условиях уже изучались ранее. Было показано, что прямые и непрямые затраты больше при неконтролируемой ТБА вследствие частых обострений, госпитализаций и инвалидизации в сравнении с таковыми при эффективно контролируемой дупилумабом ТБА [30]. Затраты и их изменение при лечении дупилумабом при сочетанной патологии (ТБА и АД тяжёлого течения) остаются неисследованными.

Целью настоящего исследования была оценка экономического бремени сочетанной патологии ТБА и АД тяжёлого течения в отечественных условиях и влияние на него дупилумаба.

Задачи:

- провести поиск и анализ научных публикаций по заболеваемости и распространённости ТБА в сочетании с тяжёлым АД в мире и в России;
- рассчитать экономическое бремя ТБА в сочетании с тяжёлым АД для Российской Федерации;

- провести оценку влияния дупилумаба на уровень затрат на лечение ТБА и АД тяжёлого течения.

Дизайн исследования: метод клинико-экономического анализа «стоимость болезни» (англ. cost-of-illness, COI) и анализ влияния на бюджет (англ. budget impact analysis, BIA).

Материалы и методы

Настоящий анализ проводился для взрослых пациентов с сочетанной патологией с применением восходящего подхода к оценке затрат, согласно которому рассчитываются средневзвешенные затраты на одного пациента с последующим прогнозом бремени на всю когорту. В анализ были включены следующие виды затраты:

- прямые медицинские (затраты на лекарственную терапию, визиты к врачу в условиях амбулаторно-поликлинического звена, скорую медицинскую помощь (СМП), оказание медицинской помощи в условиях дневного и круглосуточного стационаров при обострениях процесса, оказание помощи в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ));
- прямые немедицинские (выплаты пособий в результате временной утраты трудоспособности (ВУТ), выплаты пенсий в результате стойкой утраты трудоспособности (инвалидизации), социальная поддержка инвалидов);
- непрямые (расходы, связанные со снижением или утратой трудоспособности пациентом, недопроизводство валового внутреннего продукта (ВВП)).

Формула для определения общих затрат на ведение пациентов имела следующий вид:

$$\text{Cost} = \text{DC}_m + \text{DC}_{nm} + \text{IC}$$

где: *Cost* — общая стоимость;
 DC_m (*medical Direct Costs*) — прямые медицинские затраты;
 DC_{nm} (*non-medical Direct Costs*) — прямые немедицинские затраты;
 IC (*Indirect Costs*) — непрямые затраты.

Использована опубликованная ранее (Зырянов С.К., Дьяков И.Н., Карпов О.И., 2019) методика моделирования популяции больных с ТБА и затрат на их ведение и лечение [30]. Разработаны две модели пациента: модель 1 — текущая практика лечения ТБА и АД тяжёлого течения; модель 2 — предусматривала для такой же патологии применение дупилумаба в качестве средства таргетной терапии. Затраты на лекарственную терапию (базисную и ГИБП) в рамках

текущей практики были рассчитаны на основании данных IMS по количеству препаратов для лечения БА, с учётом данных регистра больных ТБА [31]. Затраты на базисную терапию за 1 год составили 23 044 руб./пациент. При добавлении ГИБП к терапии затраты на базисные препараты сокращаются до 15 959 руб. (снижения потребности вследствие улучшения контроля заболевания) [30]. В рамках текущей практики около 1 % пациентов с неконтролируемой ТБА получают ГИБП, при этом наиболее часто используемым является омализумаб. Средневзвешенные затраты на ГИБП на 1 пациента в 2018 г. составили 846 528,46 руб. [30].

При оценке затрат на дупилумаб для второй модели пациента использована зарегистрированная цена с учётом НДС (10 %) и средневзвешенного размера предельной региональной оптовой надбавки (11,845 %) [32, 33]. Расчёт произведён для методики введения дупилумаба по 300 мг подкожно каждые 2 недели [24]. Стоимость упаковки препарата 69 552,00 руб., с учётом НДС и надбавки — 85 569,48 руб. Стоимость на год лечения с учётом кратности введения — 1 112 403,21 руб./больной (85 569,48 руб. × 13 упаковок).

Прямые медицинские затраты на ведение пациентов с ТБА были рассчитаны с учётом: затрат на лекарственную терапию (базисная и ГИБП), один визит к врачу в год, оказание медицинской помощи в условиях дневного или круглосуточного стационара при обострении, оплата пребывания в ОРИТ, вызов бригады СМП. Общая характеристика прямых медицинских затрат (за исключением лекарственной терапии), включённых в анализ, представлена в таблице 1. При анализе расходов в рамках двух моделей пациентов учитывалось влияние применения ГИБП на частоту обострений, госпитализаций при

обострениях и необходимость нахождения пациента в условиях ОРИТ [34].

Расходы на стационарное лечение рассчитывали на основании норматива финансовых затрат на один случай лечения в условиях круглосуточного или дневного стационара за счёт средств ОМС, согласно Программе государственных гарантий (ПГГ) бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год [35], с учётом методических рекомендаций по способам оплаты медицинской помощи за счёт средств ОМС Федерального фонда ОМС [36] и методических рекомендаций ФГБУ «ЦЭКМП» [37] — был определён коэффициент затратноёмкости (КЗ) для соответствующей клинико-статистической группы (КСГ).

Расчёт осуществлялся по следующей формуле:

$$C = H \times K3 \times ПК$$

где: *C* — средняя стоимость законченного случая госпитализации, включённого в КСГ, в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за счёт средств ОМС; *H* — средний норматив финансовых затрат на 1 случай госпитализации в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за счёт средств ОМС; *K3* — коэффициент затратноёмкости КСГ, к которой отнесён данный случай госпитализации; *ПК* — поправочный коэффициент, отражающий нижний уровень базовой ставки от норматива финансовых затрат, установленного ПГГ (для дневного стационара — 0,6, для круглосуточно стационара — 0,65).

Таблица 1

Характеристика прямых медицинских нелекарственных затрат, включённых в оценку экономического бремени ТБА

Медицинская услуга	Стоимость, руб.	Источник информации
<i>Тяжёлая форма БА (неконтролируемое течение)</i>		
Обращение по поводу заболевания при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях медицинскими организациями (их структурными подразделениями)	1 414,4	Программа государственных гарантий, 2020 год
Вызов бригады СМП	2 428,6	
Лечение при обострении в условиях дневного стационара (КСГ ds23.001; КЗ=0,9)	11 045,4	Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счёт средств ОМС ФФОМС, 2020 год; Программа государственных гарантий, 2020 год
Лечение в условиях круглосуточного стационара с применением ГИБП в случае отсутствия эффективности базисной терапии (КСГ st36.003; КЗ=5,35)	120 716,9	
Доплата за пребывание в ОРИТ в сутки	29 000,00	Программа государственных гарантий, 2020 год

Примечания: БА — бронхиальная астма; ГИБП — генно-инженерные биологические препараты; КЗ — коэффициент затратноёмкости; КСГ — клинико-статистическая группа; ОМС — обязательное медицинское страхование; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; СМП — скорая медицинская помощь; ФФОМС — Федеральный фонд обязательного медицинского страхования.

Учёт прямых немедицинских затрат предусматривал выплаты по листам ВУТ, выплаты пенсий по инвалидности, социальную поддержку инвалидов [31] с учётом численности и распределения по возрасту экономически активного населения с ТБА, среднего размера начисленной заработной платы в 2019 г. (согласно данным федеральной службы государственной статистики 47 468 руб. в месяц или 1 560,6 руб. за календарный день). Размер возмещения был рассчитан без понижающих коэффициентов. Расчёт выплат по инвалидности и социальной поддержки (табл. 2) произведён с учётом данных регистра ТБА [31] о частоте инвалидизации на фоне базисной терапии и приёма ГИБП.

Непрямые (косвенные) затраты рассчитывались как потери ВВП вследствие экономического ущерба от ВУТ и инвалидизации в трудоспособном возрасте, исходя из количества дней нетрудоспособности за год, умноженных на размер недополученного ВВП в сутки, равного 6 208,23 руб./день. В случае инвалидности при ТБА [38], размер недополученного ВВП рассчитывали на период до потери экономической активности, который с учётом пенсионного возраста, среднего возраста пациентов, а также доли

мужчин и женщин [31] составил 12,4 года (средневзвешенное значение).

Ранее нами уже была проведена оценка экономического бремени тяжёлого АД [17]. Так как в рамках настоящего исследования стояла задача по оценке расходов на ТБА в сочетании с тяжёлым АД, затраты на ведение и лечение пациентов с тяжёлым АД были актуализированы в соответствии с обновленными данными на момент проведения расчётов и с учётом последних клинических данных о влиянии применения дупилумаба на частоту использования препаратов для «терапии спасения» (англ. rescue therapy), таких как топические и системные глюкокортикостероиды, ингибиторы кальциневрина для наружного применения, циклоспорин, в среднем частота использования данной группы препаратов на фоне терапии дупилумабом снижается в 5 раз [39]. Также терапия дупилумабом позволяет почти в 2 раза снизить частоту развития осложнений [39]. Таким образом, общие средние затраты в рамках текущей практики на 1 пациента с тяжёлым АД трудоспособного возраста составили 823 651,94 руб. и нетрудоспособного возраста — 176 405,98 руб., подробные данные представлены в табл. 3.

Таблица 2

Социальные выплаты по инвалидности, учтённые при оценке бремени заболевания

Категории получателей	Пенсия, руб. в месяц	Ежемесячные денежные выплаты, руб.	Набор социальных услуг, руб.	Суммарно в месяц, руб.	Суммарно за год, руб.
Инвалиды III гр.	4 491,30	2 227,55	1 155,06	7 873,91	94 486,92
Инвалиды II гр.*	5 283,84	2 782,67	1 155,06	9 221,57	110 658,84
Инвалиды I гр.	10 567,73	3 896,43	1 155,06	15 619,22	187 430,64

Примечание: * — за исключением инвалидов с детства.

Таблица 3

Затраты, ассоциированные с ведением и лечением 1 пациента с тяжёлым АД в течение 1 года в рамках текущей практики

Показатель	Затраты, руб.
Прямые медицинские затраты	
Затраты на лекарственную терапию, руб.	50 327,55
Обострение тяжёлого АД	
Затраты на стационарное лечение при обострении тяжёлого АД, руб.	23 515,35
Затраты на амбулаторное лечение при обострении тяжёлого АД, руб.	30 210,17
ИТОГО на ведение обострения, руб.	53 725,52
Осложнения тяжёлого АД	
<i>Вторичная бактериальная инфекция</i>	
Затраты на стационарное лечение, руб.	4 823,03
Затраты на амбулаторно-поликлиническое лечение, руб.	2 670,56
Сумма, руб.	7 493,60
<i>Микотическая инфекция</i>	
Затраты на стационарное лечение, руб.	4 174,32
Затраты на амбулаторно-поликлиническое лечение, руб.	937,04
Сумма, руб.	5 111,36

Таблица 3 (продолжение)

Показатель	Затраты, руб.
<i>Вирусная инфекция</i>	
Затраты на стационарное лечение, руб.	4 881,32
Затраты на амбулаторно-поликлиническое лечение, руб.	510,51
Сумма, руб.	5 391,83
<i>Доброкачественная лимфаденопатия</i>	
Затраты на стационарное лечение, руб.	0,00
Затраты на амбулаторно-поликлиническое лечение, руб.	3 432,25
Сумма, руб.	3 432,25
<i>Осложнения АД со стороны глаз</i>	
Затраты на стационарное лечение, руб.	2 013,83
Затраты на амбулаторно-поликлиническое лечение, руб.	391,08
Сумма, руб.	2 404,91
ИТОГО на осложнения заболевания, руб.	23 833,95
Сопутствующие заболевания	
Хроническая почечная недостаточность	4 904,52
Аллергический ринит	8 400,21
Ксероз кожи	7 766,03
Дискинезия желчевыводящих путей	5 207,17
Хронический тонзиллит	565,76
Энтероколит	357,91
Хронический полипозный риносинусит	3 394,56
Пиодермия	17 922,79
ИТОГО на сопутствующие заболевания, руб.	48 518,95
Общие прямые медицинские затраты	176 405,98
Прямые немедицинские затраты	
Обострение заболевания	
Выплаты по листам ВУТ (стационарное лечение)	44 506,13
Выплаты по листам ВУТ (амбулаторно-поликлиническое лечение)	69 789,66
Осложнения заболевания	
<i>Вторичная бактериальная инфекция</i>	
Выплаты по листам ВУТ (стационарное лечение)	12 277,47
Выплаты по листам ВУТ (амбулаторно-поликлиническое лечение)	9 636,65
<i>Микотическая инфекция</i>	
Выплаты по листам ВУТ (стационарное лечение)	3 706,41
Выплаты по листам ВУТ (амбулаторно-поликлиническое лечение)	4 759,80
<i>Вирусная инфекция</i>	
Выплаты по листам ВУТ (стационарное лечение)	4 100,89
Выплаты по листам ВУТ (амбулаторно-поликлиническое лечение)	1 974,15
<i>Доброкачественная лимфаденопатия</i>	
Выплаты по листам ВУТ (амбулаторно-поликлиническое лечение)	2 106,80
<i>Осложнения АД со стороны глаз (рецидивирующий конъюнктивит)</i>	
Выплаты по листам ВУТ (стационарное лечение)	3 823,45
Выплаты по листам ВУТ (амбулаторно-поликлиническое лечение)	2 457,93

Таблица 3 (окончание)

Показатель	Затраты, руб.
Общие прямые немедицинские затраты	159 139,34
Непрямые затраты (для больного трудоспособного возраста)	
Обострение заболевания	
Потери ВВП в связи с ВУТ (стационарное лечение)	203 280,84
Потери ВВП в связи с ВУТ (амбулаторно-поликлиническое лечение)	70 773,86
Осложнения заболевания	
<i>Вторичная бактериальная инфекция</i>	
Потери ВВП в связи с ВУТ (стационарное лечение)	59 899,75
Потери ВВП в связи с ВУТ (амбулаторно-поликлиническое лечение)	43 643,88
<i>Микотическая инфекция</i>	
Потери ВВП в связи с ВУТ (стационарное лечение)	19 400,73
Потери ВВП в связи с ВУТ (амбулаторно-поликлиническое лечение)	21 728,82
<i>Вирусная инфекция</i>	
Потери ВВП в связи с ВУТ (стационарное лечение)	19 728,39
Потери ВВП в связи с ВУТ (амбулаторно-поликлиническое лечение)	9 389,95
<i>Доброкачественная лимфаденопатия</i>	
Потери ВВП в связи с ВУТ (амбулаторно-поликлиническое лечение)	10 057,34
<i>Осложнения АД со стороны глаз (рецидивирующий конъюнктивит)</i>	
Потери ВВП в связи с ВУТ (стационарное лечение)	18 469,49
Потери ВВП в связи с ВУТ (амбулаторно-поликлиническое лечение)	11 733,56
Общие непрямые затраты	488 106,62
Общие средние затраты на ведение 1 взрослого пациента трудоспособного возраста с АД тяжёлого течения в течение 1 года, руб.	823 651,94

Примечания: АД — атопический дерматит; ВВП — валовый внутренний продукт; ВУТ — временная утрата трудоспособности.

Для оценки бремени сочетанной патологии было рассчитано общее число пациентов с учётом ежегодного прироста больных 7 % (по данным ФЦП «Бронхиальная астма», 2011—2015 гг.) на 2019 год. При этом было принято допущение, что 90,2 % пациентов, состоящих на учёте, имеют среднетяжёлое или тяжёлое течение заболевания [30], среди тяжёлой формы БА — у 9,4 % имеет место неконтролируемое течение, несмотря на максимальный объём базисной терапии [30, 31], что является показанием для дупилумаба. Частота встречаемости тяжёлого АД у данной группы пациентов составляет 8 % [18].

С учётом полученного размера целевой популяции было рассчитано общее экономическое бремя для текущей практики и при применении дупилумаба по следующей формуле:

$$Bur = N \times Cost$$

где: *Bur* — экономическое бремя сочетанной патологии, руб.;

N — количество пациентов с сочетанием ТБА и тяжёлого АД, чел.;

Cost — средневзвешенные затраты на ведение и лечение 1 пациента с сочетанной патологией в условиях текущей практики или при применении дупилумаба, руб.

Результаты

Результаты расчёта средневзвешенных прямых и непрямых затрат на ведение и лечение 1 пациента с ТБА в сочетании с тяжёлым АД в условиях текущей практики и при применении дупилумаба представлены в таблице 4 и на рис. 1.

Затраты на 1 пациента с ТБА и тяжёлым АД при текущей практике ведения составили 3,1 млн руб., наибольшая доля пришлась на непрямые затраты (до 76 %). Следует отметить, что если рассматривать нозологии отдельно, то доля затрат на сопутствующий тяжёлый АД составила 15 %. При применении у пациента с сочетанной патологией дупилумаба, который позволяет достичь контроля при лечении обоих заболеваний одновременно, общий уровень затрат составил 2,2 млн руб. Половина затрат при-

Таблица 4

Результаты расчёта средневзвешенных прямых и непрямых затрат на 1 пациента с ТБА в сочетании с тяжёлым АД, руб.

Показатель	Нетрудоспособный пациент		Пациент трудоспособного возраста	
	Модель 1 — Текущая практика	Модель 2 — применение дупилумаба	Модель 1 — Текущая практика	Модель 2 — применение дупилумаба
Затраты на базисную терапию	73 300,70	35 254,69	73 300,70	35 254,69
Затраты на ГИБП	8 465,28	1 112 403,21	8 465,28	1 112 403,21
Прямые медицинские нелекар- ственные затраты	532 937,99	346 008,49	532 937,99	346 008,49
Прямые немедицинские затраты	115 229,74	83 730,31	222 570,83	182 415,60
Непрямые затраты на текущий год	364 697,14	269 733,52	810 438,10	599 407,83
Непрямые затраты до окончания экономической активности	1 997 800,83	341 396,34	4 439 557,40	758 658,54
<i>Итого</i>	<i>3 092 431,70</i>	<i>2 188 526,56</i>	<i>6 087 270,31</i>	<i>3 034 148,37</i>

Примечание: ГИБП — генно-инженерные биологические препараты.

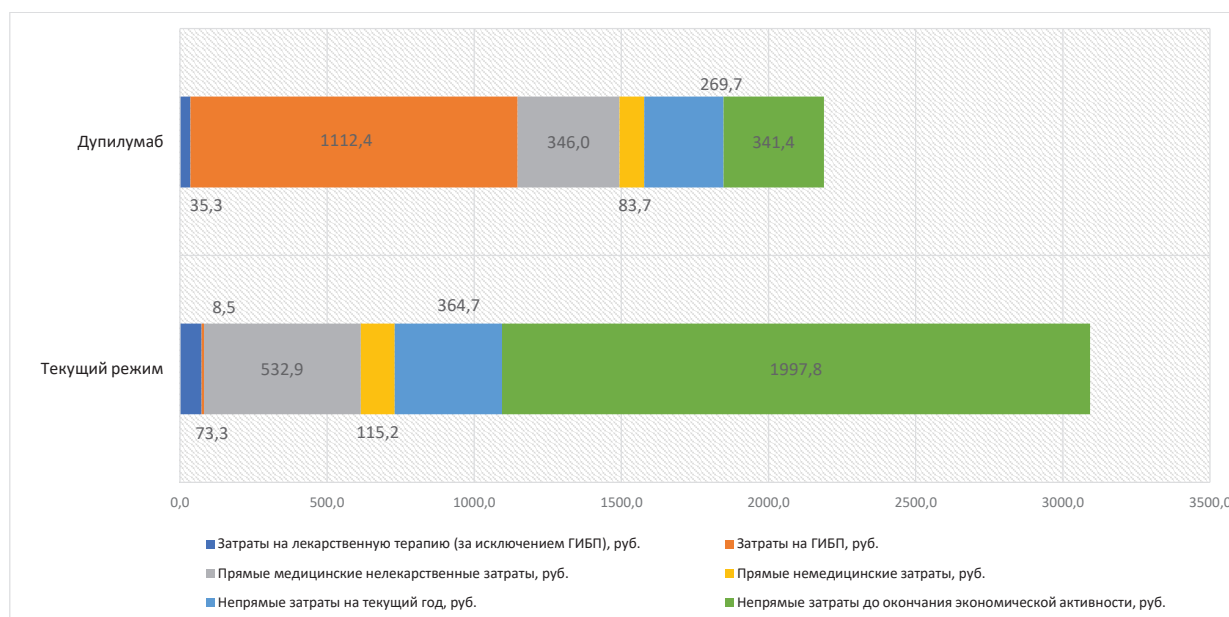


Рис. 1. Результаты оценки затрат на 1 пациента с ТБА в сочетании с тяжёлым АД, тыс. руб.

Примечание: ГИБП — генно-инженерные биологические препараты.

ходится собственно на препарат, при этом за счёт значительного снижения прямых и непрямых затрат вследствие клинического эффекта дупилумаба общий уровень расходов на 1 пациента с сочетанной патологией снижается на 903 905,14 руб.

Отдельно следует рассмотреть затраты на примере пациента трудоспособного возраста (табл. 4). Анализ официальных статистических данных показал, что доля трудоспособного населения составляет порядка 45 %, это обуславливает высокую социальную и экономическую значимость данной группы

населения при оценке влияния терапии на уровень расходов и качество жизни пациентов.

При рассмотрении экономически активного слоя населения разница между общими затратами на 1 пациента при текущем режиме и при использовании дупилумаба значительно увеличивается — до 3 053 121,95 руб., в основном за счёт роста объёма недополученного ВВП в результате инвалидизации до момента окончания экономической активности в условиях текущей клинической практики. Применение ГИБП у данной группы пациентов позволяет

достичь не только контроля ТБА, но и клинического улучшения тяжёлого АД, значительно снизив экономическую нагрузку на бюджет.

На завершающем этапе для оценки экономического бремени сочетанной патологии ТБА и тяжёлого АД был определён размер целевой когорты. Расчётное число пациентов с БА в Российской Федерации в 2019 г. составило 7,07 млн человек, или 4,8 % населения. При этом предполагаемое число пациентов с ТБА составит 756 тыс. человек, из которых у 71 тыс. пациентов возможно неконтролируемое течение заболевания. Наличие сопутствующего тяжёлого АД будет у 5 682 человек, среди которых около 45 % — пациенты трудоспособного возраста.

Таким образом, общее экономическое бремя ТБА и АД тяжёлого течения — 17,6 млрд руб. при текущей клинической практике (из табл. 4 — расходы на 1 больного 3 092 431,70 руб. $\times$ 5 682 чел.) и 12,4 млрд руб. (расходы на 1 больного 2 229 372,41 руб. $\times$ 5 682 чел.) при применении дупилумаба (разница составит 5,2 млрд руб.).

Обсуждение

Атопический дерматит и бронхиальная астма — единые звенья так называемого «атопического марша», являются при этом широко распространёнными хроническими заболеваниями во всем мире, которые поражают пациентов любого возраста и пола, тем самым приводя к существенному экономическому и социальному ущербу, уровень которого постоянно возрастает.

Наличие как БА, так и АД у взрослых приводит к трудностям в социальных взаимодействиях, зачастую пациенты испытывают значительные психологические расстройства. Лица трудоспособного возраста представляют собой наиболее многочисленную группу, согласно данным Организации Объединённых Наций, они составляют 45 % населения планеты (около 3 млрд человек). В России на долю населения трудоспособного возраста приходится около 56 % от общей численности (146,8 млн человек по состоянию на 2018 г.). Нарастание груза хронических заболеваний сопровождается такими негативными последствиями, как снижение работоспособности даже у тех лиц, у которых болезнь не приводит к жизнеугрожающим последствиям (летальность, инвалидность, острая утрата трудоспособности в связи с обострением болезни), но провоцирует другие ограничения, не всегда заметные для окружения [40]. Это могут быть ограничения в физических, эмоциональных и других аспектах жизни пациента, которые влияют на социальную активность, возможности профессиональной реализации и т. д.

Настоящий анализ продемонстрировал важность оценки социально-экономического бремени сочетан-

ной патологии ТБА и тяжёлого АД, так как заболевания не только ухудшают клиническое течение друг друга, но и значительно увеличивают уровень экономического бремени для данной группы пациентов. Следует отметить, что в рамках настоящей работы не учитывались личные расходы граждан, которые также вносят дополнительный вклад в социально-экономическое бремя сочетанной патологии.

Оценка влияния применения дупилумаба показала, что более широкое его внедрение в клиническую практику должно позволить уменьшить как экономические, так и социальные аспекты бремени заболевания, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения, в том числе и на основе анализа опыта практического применения.

Выводы

- Впервые в отечественных условиях выполнен расчёт социально-экономического бремени ТБА в сочетании с АД тяжёлого течения у взрослых пациентов.
- Средневзвешенные затраты на 1 пациента с ТБА и тяжёлым АД при текущей практике ведения составили 3,1 млн руб., наибольшая доля пришлась на непрямые затраты (до 76 %). Доля затрат на сопутствующий тяжёлый АД достигает 15 %.
- Применение у 1 пациента с сочетанной патологией дупилумаба позволяет снизить уровень общих средневзвешенных расходов на 903 905,14 руб.
- Разница между общими затратами на 1 пациента трудоспособного возраста при текущем режиме и при использовании дупилумаба составляет 3 053 121,95 руб.
- Применение дупилумаба может снизить экономическое бремя ТБА и тяжёлого АД на 5,2 млрд руб. (или на 29,2 %) по отношению к текущей практике.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Карпов О.И. является сотрудником АО «Санофи Россия», остальные авторы декларируют отсутствие потенциального конфликта интересов.

Участие авторов: Крысанов И.С. — разработка концепции исследования, научное консультирование, редактирование текста рукописи; Крысанова В.С. — обзор литературы по теме, расчёты, анализ и интерпретация результатов, написание статьи; О.И. Карпов — разработка концепции исследования; Ермакова В.Ю. — сбор и обработка материала.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Крысанов Иван Сергеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: krysanov-ivan@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-3541-1120

SPIN-код: 1290-4976

к. ф. н., доцент, заведующий кафедрой фармации Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО МГУПП, Россия, Москва; в. н. с. ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Россия, Москва

Крысанова Вера Сергеевна

ORCID ID: 0000-0002-0547-2088

SPIN-код: 6433-2420

Аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета, Россия, Москва; н. с. ГБУ МО «Научно-практический центр клинко-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», Россия, Красногорск; преподаватель кафедры терапии и детских болезней Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО МГУПП, Россия, Москва

Карпов Олег Ильич

ORCID ID: 0000-0002-9370-5020

д. м. н., профессор, АО «Санофи Россия», руководитель группы по экономике здравоохранения региона Евразия, Россия, Москва

Ермакова Виктория Юрьевна

ORCID ID: 0000-0002-4822-7226

SPIN-код: 8039-3069

к. ф. н., доцент кафедры химии Института фармации им. А.П. Нелюбина Сеченовского Университета, Россия, Москва; преподаватель кафедры терапии и детских болезней Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО МГУПП, Россия, Москва

Krysanov Ivan S.

Corresponding author

e-mail: krysanov-ivan@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-3541-1120

SPIN code: 1290-4976

PhD of Pharmaceutical Sciences, Assistant professor, Head of the Department of Pharmacy in Medical Institute of Continuing Education, MSUFP, Russia, Moscow; Leading Researcher in FSSBI «N.A. Semashko National Research Institute of Public Health», Russia, Moscow

Krysanova Vera S.

ORCID ID: 0000-0002-0547-2088

SPIN code: 6433-2420

MD, PhD student of Department of Clinical pharmacology and Propaedeutics of internal diseases in N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Russia, Moscow; Researcher in SBI of MR «Scientific and Practical Center for Clinical and Economic Analysis of Ministry of Health of the Moscow Region», Russia, Krasnogorsk; Lecture of the Department of Therapy and Children's Diseases in Medical Institute of Continuing Education, MSUFP, Russia, Moscow

Karpov Oleg I.

ORCID ID: 0000-0002-9370-5020

Dr. MD, PhD Sci. in Medicine, professor, Head of Eurasia HEOR in JSC «Sanofi Russia», Russia, Moscow

Ermakova Viktoriya Yu.

ORCID ID: 0000-0002-4822-7226

SPIN code: 8039-3069

PhD of Pharmaceutical Sciences, Assistant professor of the Department of Pharmacy in A.P. Nelyubin Institute of Pharmacy, Sechenov University, Russia, Moscow; Lecture of the Department of Therapy and Children's Diseases in Medical Institute of Continuing Education, MSUFP, Russia, Moscow

Литература / References

- Enilari O, Sinha S. The Global Impact of Asthma in Adult Populations. *Annals of Global Health*. 2019;85(1):2, 1–7. DOI: 10.5334/aogh.2412
- Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., и др. Заболеваемость всего населения России в 2018 году. Статистические материалы. Часть II. — М.: Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава Российской Федерации, ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава Российской Федерации; 2019. [Aleksandrova GA, Golubev NA, Tyurina EM, i dr. Zaboлеваemost' vsego naseleniya Rossii v 2018 godu. Statisticheskie materialy. CHast' II. Moscow: Departament monitoringa, analiza i strategicheskogo razvitiya zdavoohraneniya Minzdrava Rossijskoj Federacii, FGBU «CНИИОИЗ» Minzdrava Rossijskoj Federacii; 2019. (In Russ).] Доступно по: <http://mednet.ru/miac/meditsinskaya-statistika> Ссылка активна на 11.06.2020.
- Чучалин А.Г. Достижения в лечении астмы в России в первой декаде нового тысячелетия // *Consilium Medicum* (Экстравыпуск). 2010;11—12. [Chuchalin AG. Achievements in the treatment of asthma in Russia in the first decade of the new millennium. *Consilium Medicum* (Extras). 2010;11—12. (In Russ).]
- Экспертный совет по здравоохранению Комитета Совета Федерации Российской Федерации по социальной политике и здравоохранению. «Социально-экономическое бремя бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации». — М.: 2010. 15с. [Ekspertnyj sovet po zdavoohraneniyu Komiteta Soveta Federacii

- Rossijskoj Federacii po social'noj politike i zdavoohraneniyu. «Social'no-ekonomicheskoe bremya bronhial'noj astmy i hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih v Rossijskoj Federacii». Moscow: 2010. (In Russ).]
- Loftus PA, Wise SK. Epidemiology and economic burden of asthma. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015; Suppl 1: S7–10. DOI: 10.1002/alr.21547
- Nagase H, Adachi M, Matsunaga K, et al. Prevalence, disease burden, and treatment reality of patients with severe, uncontrolled asthma in Japan. *Allergol Int*. 2019. pii: S1323-8930(19)30077-2. DOI: 10.1016/j.alit.2019.06.003
- Глобальное бремя болезней. Вопросы здравоохранения [Электронный ресурс]. Официальный сайт Всемирной организации здравоохранения. [Global'noe bremya boleznej. Voprosy zdavoohraneniya [Internet]. Oficial'nyj sajt Vsemirnoj organizacii zdavoohraneniya (In Russ).] Доступно по: https://www.who.int/topics/global_burden_of_disease/ru/ Ссылка активна на 05.11.2019.
- The Global Asthma Report 2018. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network, 2018 [Internet] Доступно по: <http://www.globalasthmareport.org/index.html> Ссылка активна на 16.05.2020.
- Karimkhani C, Dellavalle RP, Coffeng LE, et al. Global Skin Disease Morbidity and Mortality: An Update From the Global Burden of Disease Study 2013. *JAMA Dermatol*. 2017; 153(5):406—412. DOI: 10.1001/jamadermatol.2016.5538
- Seth D, Cheldize K, Brown D, et al. Burden of Skin Disease: Inequities and Innovations. *Curr. Dermatol. Rep*. 2017;6(3):204—210. DOI: 10.1007/s13671-017-0192-7

11. Ha J, Lee SW, Yon DK. 10-year trends and prevalence of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis among the Korean population, 2008-2017. *Clin Exp Pediatr*. 2020 Jan 29. DOI: 10.3345/cep.2019.01291
12. Price KN, Krase JM, Loh TY, et al. Racial and ethnic disparities in global Atopic Dermatitis clinical trials. *Br J Dermatol*. 2020 Feb 7. DOI: 10.1111/bjd.18938
13. Megna M, Patruno C, Balato A, et al. An Italian multicenter study on adult atopic dermatitis: persistent versus adult-onset disease. *Arch Dermatol Res*. 2017;309(6):443–452. DOI: 10.1007/s00403-017-1739-y
14. Whiteley J, Emir B, Seitzman R, Makinson G. The burden of atopic dermatitis in US adults: results from the 2013 National Health and Wellness Survey. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(10):1645–1651. DOI: 10.1080/03007995.2016.1195733
15. Фомина Д.С., Сердотецкова С.А., Гаджиева М.К., Луценко Л.С. Опыт применения дупилумаба в комплексной терапии бронхиальной астмы и атопического дерматита у взрослых в реальной клинической практике: обзор литературы и клинические примеры // *Практическая пульмонология*. — 2019. — №3. — С.84–92. [Fomina DS, Serdotetskova SA, Gadzhieva MK, Lutsenko LS. Experience with the Use of Dupilumab as a Part of Complex Treatment of Asthma and Atopic Dermatitis in Adults in Real Clinical Practice: Literature Review and Clinical Cases. *Practical pulmonology*. 2019;(3):84–92. (In Russ).]
16. Ravnborg N, Ambikaibalan D, Agnihotri G, et al. Prevalence of asthma in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.02.055
17. Крысанов И.С., Крысанова В.С., Карпов О.И., Ермакова В.Ю. Экономическое бремя тяжёлого атопического дерматита в Российской Федерации // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №4. — С.4–14. [Krysanov IS, Krysanova VS, Karpov OI, Ermakova VYu. Social-economic burden of severe atopic dermatitis in the Russian Federation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;(4):4–14. (In Russ).] DOI: 10.1016/2588-05192019-4-14
18. Lee JK, Han D. Atopic dermatitis is an important comorbidity in severe asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2018;120(6):661–662. DOI: 10.1016/j.anai.2018.02.026
19. Silverberg JI, Hanifin JM. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: A US population-based study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;132(5):1132–1138. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.08.031
20. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023):1109–1122. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X
21. Alhassan S, Hattab Y, Bajwa O, et al. Asthma. *Crit Care Nurs Q*. 2016;39(2):110–123. DOI: 10.1097/CNQ.0000000000000104
22. Ревякина В.А., Таганов А.В., Кувшинова Е.Д., и др. Атопический дерматит, современная стратегия в терапии // *Лечащий врач*. — 2019. — №5. — С.32–37. [Revyakina VA, Taganov AV, Kuvshinova ED, et al. Atopic dermatitis, modern strategy in the therapy. *Lechashchiy vrach*. 2019;(5):32–37. (In Russ).]
23. Farnaz T, Ledford DK. Omalizumab for severe asthma: toward personalized treatment based on biomarker profile and clinical history. *J Asthma Allergy*. 2018;3(11):53–61. DOI: 10.2147/JAA.S107982. eCollection 2018
24. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (МНН Дупилумаб) [Электронный ресурс]. Государственный реестр лекарственных средств [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Dupixent (MNN Dupilumab) [Internet]. Gosudarstvennyy reestr lekarstvennyh sredstv. (In Russ).] Доступно по: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2d734674-0315-4c6e-8a29-86dacd4f46b7&t= Ссылка активна на 16.05.2020.
25. Gooderham M, Hong HC, Eshtiaghi P, Papp K. Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(3S1):S28–S36. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.12.022
26. Corren J, Castro M, Chanez P, et al. Dupilumab improves symptoms, quality of life, and productivity in uncontrolled persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(1):41–49.e2. DOI: 10.1016/j.anai.2018.08.005
27. Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, et al. A Randomized, Controlled Phase 3 Study, Liberty Asthma QUEST: Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate Dupilumab efficacy/safety in patients with uncontrolled, moderate-to-severe Asthma. *Adv Ther*. 2018;35(5):737–748. DOI: 10.1007/s12325-018-0702-4
28. Rabe KF, Nair P, Brusselle G. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475–2485. DOI: 10.1056/NEJMoa1804093
29. Распоряжение Правительства РФ от 12 октября 2019 г. № 2406-п [Электронный ресурс]. [Order of the Government of the Russian Federation No. 2406-R of October 12, 2019 [Internet]. (In Russ).] Доступно по: <http://base.garant.ru/72861778/> Ссылка активна на 16.05.2020.
30. Зырянов С.К., Дьяков И.Н., Карпов О.И. Моделирование влияния иммунобиологических препаратов на экономическое бремя тяжёлой бронхиальной астмы // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №3. — С.4–12. [Zyryanov SK, Dyakov IN, Karpov OI. Modeling of the impact of biological drugs in the economic burden of severe asthma. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;(3):4–12. (In Russ).] DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10078
31. Регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой на территории РФ [Электронный ресурс]. [Registr pacientov s tyazhelej bronhial'noj astmoj na territorii RF [Internet]. (In Russ).] Доступно по: <https://rosmed.info/> Ссылка активна на 26.11.2018.
32. Методические рекомендации по расчёту затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКММП» Минздрава России от 29 декабря 2017 г. №185-од. [Metodicheskie rekomendacii po raschetu zatrat pri provedenii kliniko-ekonomicheskikh issledovanij lekarstvennyh preparatov. Utverzhdeny prikazom FGBU «CEKMP» Minzdrava Rossii ot 29 dekabrya 2017 g. №185-od. (In Russ).] Доступно по: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/02/Metodicheskie-rekomendatsii-po-raschetu-zatrat-priprovedenii-kliniko-ekonomicheskikh-issledovaniylekarstvennyih-preparatov-2017.pdf> Ссылка активна на 16.05.2020.
33. Предельные размеры оптовых надбавок и предельные размеры розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации. [Predel'nye razmery optovyh nadbavok i predel'nye razmery roznichnyh nadbavok k cenam na zhizненно neobkhodimye i vazhnejshie lekarstvennyye preparaty, ustanovlennyye v sub'ektah Rossijskoj Federacii. (In Russ).] Доступно по: <https://fas.gov.ru/documents/684978> Ссылка активна на 16.05.2020.
34. Саласюк А.С., Фролов М.Ю., Барыкина И.Н. Дупилумаб при тяжёлой неконтролируемой бронхиальной астме — экономические аспекты применения // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №2. — С.15–24. [Salasyuk AS, Frolov MYu, Barykina IN. Dupilumab in the treatment of severe non-controlled bronchial asthma — economic aspects. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;(2):15–24. (In Russ).] DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10063
35. Постановление Правительства РФ от 7 декабря 2018 года №1610 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов» [Электронный ресурс]. [Decree of the Government of the Russian Federation No. 1610 of December 7, 2018 «O programme gosudarstvennyh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi na 2020 god i na planovyy period 2021 i 2022 godov» [Internet]. (In Russ).] Доступно по: <http://government.ru/docs/38547/> Ссылка активна на 16.05.2020.
36. Письмо Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 21.02.2020 №2493/26-1/и «Инструкция по группировке случаев, в том числе правила учета дополнительных классификационных критериев, и подходов к оплате медицинской помощи в амбулаторных условиях» [Электронный ресурс]. [Federal'nyy fond obyazatel'nogo medicinskogo strahovaniya. [Pis'mo Federal'nogo fonda obyazatel'nogo medicinskogo strahovaniya ot 21.02.2020 №2493/26-1/i «Instrukciya po gruppировке sluchaeв, v tom chisle pravila ucheta dopolnitel'nyh klassifikatsionnyh kriteriev, i podhodam k oplate medicinskoj pomoshchi v ambulatornyh usloviyah» [Internet]. Federal'nyj fond obyazatel'nogo medicinskogo strahovaniya. (In Russ).] Доступно по: <http://www.foms.ru/upload/medialibrary/572/5729412a4a0c850186a8abeaaae87619.pdf> Ссылка активна на 16.05.2020.
37. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата (новая редакция). Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКММП» Минздрава России от 29 декабря 2018 г. №242-од [Электронный ресурс]. [Metodicheskie rekomendacii po provedeniyu sravnitel'noj kliniko-ekonomicheskoy ocenki lekarstvennogo preparata (novaya redakciya). Approved by order No. 242-od of the Ministry of health of the Russian Federation dated December 29, 2018 [Internet]. (In Russ).] Доступно по: https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-KE%60I_novaya-redaktsiya_2018-g..pdf Ссылка активна на 16.05.2020.

38. Luskin AT, Chipps BE, Rasouliyan L, et al. Impact of asthma exacerbations and asthma triggers on asthma-related quality of life in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(5):544—552. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.02.011

39. Taçi D, L Simpson E, Deleuran M, et al. Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2). *J Dermatol Sci.* 2019;94(2):266?275. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2019.02.002

40. Еремина М.Г. Оценка воздействия иммунозависимых дерматозов на качество жизни лиц трудоспособного возраста: дис.... канд. мед. наук. Саратовский государственный медицинский университет. — Саратов; 2014. [Eremina MG. Ocenka vozdejstviya immuno-zavisimyh dermatozov na kachestvo zhizni lic trudosposobnogo vozrasta. [dissertation] Saratov; 2014. (In Russ).] Доступно по: <http://www.dslib.net/soc-medicina/ocenka-vozdejstvija-immuno-zavisimyh-dermatozov-na-kachestvo-zhizni-lic.html> Ссылка активна на 16.05.2020.