

Социально-экономическое бремя полипозного риносинусита в сочетании с бронхиальной астмой и влияние на него дупилумаба

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

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

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

³ — ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁴ — ГБУ МО «Научно-практический центр клинико-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», Красногорск, Россия

Аннотация. Полипозный риносинусит (ПРС) считается одним из самых распространённых сопутствующих бронхиальной астме (БА) заболеваний, осложняющих её течение, и рассматривается как фактор риска тяжёлой БА (ТБА). Перспективным препаратом для лечения как ПРС, так и ТБА, является дупилумаб, существенно снижающий число обострений и предупреждающий необходимость оперативного лечения. Экономические аспекты применения дупилумаба при сочетании ПРС и ТБА ранее не изучались. Поэтому целью данного исследования была оценка социально-экономического бремени ПРС в сочетании с ТБА в РФ и влияния на него дупилумаба. *Материалы и методы.* Определены прямые медицинские (лекарственные, стоимость медицинских услуг, включая амбулаторное и стационарное лечение, в том числе с оперативным вмешательством, с учётом обострений в течение года) и немедицинские (оплата временной и стойкой утраты трудоспособности), а также непрямые затраты (потери ВВП) при ПРС + ТБА. Ведение пациента с ПРС + ТБА определено на основании опроса экспертов различных регионов РФ. Произведено моделирование затрат на всю расчётную популяцию больных с позиции «Государство» восходящим подходом. *Результаты.* Затраты на ведение 1 пациента с ПРС составили 234 217,71 руб. в год. Средневзвешенные затраты на 1 пациента с ПРС + ТБА составили 1 881 883,39 руб., причём значительная часть приходится на непрямые затраты. Применение дупилумаба позволит снизить затраты на 1 пациента с ПРС + ТБА до 1 593 162,87 руб. (на 15,3 %) в год. Анализ размера популяции ПРС + ТБА выявил, что потенциальное число пациентов может составлять 39 тыс. человек. Общее экономическое бремя ПРС в сочетании с ТБА оценено в 1,7 млрд руб. Применение препарата дупилумаб у зафиксированного в регистре числа пациентов с ПРС + ТБА позволит снизить экономическую нагрузку на бюджет на 259 млн руб. в год. Анализ показал, что скрытое экономическое бремя сочетанной патологии ПРС + ТБА может достигать 73,4 млрд руб. (для всей расчётной / смоделированной когорты больных ПРС + ТБА), в таком случае применение препарата дупилумаб у целевой когорты пациентов позволит сэкономить до 11,3 млрд руб. в год. *Заключение.* Сочетанная патология ПРС + ТБА характеризуется существенным социально-экономическим бременем, которое возможно снизить за счёт внедрения в практику современных иммунобиологических препаратов, в частности дупилумаба.

Ключевые слова: полипозный риносинусит; бронхиальная астма; дупилумаб; стоимость болезни; социально-экономическое бремя

Для цитирования:

Крысанов И. С., Крысанова В. С., Ермакова В. Ю. Социально-экономическое бремя полипозного риносинусита в сочетании с бронхиальной астмой и влияние на него дупилумаба. *Качественная клиническая практика*. 2021;(3):16-30. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-3-16-30>

Поступила: 10 июля 2021 г. **Принята:** 15 августа 2021 г. **Опубликована:** 01 сентября 2021 г.

A social-economic burden of rhinosinusitis with nasal polyps with comorbid asthma and influence of dupilumab

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

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

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

³ — FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia, Moscow, Russia

⁴ — State Budgetary Institution of the Moscow region “Clinical and Economic Analysis Scientific-Practical Center of the Moscow Region Healthcare Ministry”, Krasnogorsk, Russia

Abstract. Rhinosinusitis with nasal polyps (RwNP) is a one of most common comorbidities in asthma and contrariwise and can lead to exacerbation of severe asthma (SA). Dupilumab is a perspective medicine for treatment of both, because it decreases exacerbations and prevents of a necessity of surgeon. Economics aspects of dupilumab treatment in RwNP + SA are not examined yet. Thus aim of this study was evaluation of social-economic burden of RwNP + SA in the Russian Federation and dupilumab influence on it. *Materials and methods.* Direct medical (cost of medicines, treatment in outpatients department and in hospital, including surgery and rate of exacerbations per year) and non-medical (payment for temporary and stable disability) and indirect costs (GDP loses) in RwNP + SA patients have been evaluated. Medical cure of a patient with RwNP + SA was created according to survey of experts from different regions of Russia. Modelling of expenditures was prepared on all calculated cohort of potential patients with RwNP + SA from “State” position and growing approach. *Results.* Expenditures for cure of one patient with RwNP were as 234 217,71 RUR/year. Weighted average costs for one patient with RwNP + SA were 1 881 883,39 RUR, and mostly were associated with indirect costs. Dupilumab can decrease expenditures for one patient with RwNP + SA till 1 593 162,87 RUR (on 15,3 %) annually. Potential cohort with RwNP + SA has been estimated above 39 thousand patients. Total economic burden of RwNP + SA in Russia were estimated as 1,7 bln RUR. Dupilumab usage in patients with RwNP + SA fixed in Register can help decrease economic burden on 259 mln RUR annually. Hidden economic burden of comorbidity can reach 73,4 bln RUR (for all calculated / modelled cohort of patients with RwNP + SA), dupilumab saves 11,3 bln RUR annually in this scenario. *Conclusion.* Comorbid pathology — RwNP+SA has a sufficient social-economic burden in Russia, that could be decreased by modern biologic drugs, in particular, with dupilumab.

Keywords: rhinosinusitis with nasal polyps; bronchial asthma; dupilumab; cost-of-illness; social-economic burden

For citation:

Krysanov IS, Krysanova VS, Ermakova VYu. A social-economic burden of rhinosinusitis with nasal polyps with comorbid asthma and influence of dupilumab. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2021;(3):16-30. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-3-16-30>

Received: July 10, 2021. **Accepted:** August 15, 2021. **Published:** September 1, 2021

Социально-экономическое бремя тяжёлой бронхиальной астмы (ТБА) как самостоятельного заболевания, так и в сочетании с atopическим дерматитом (АтД) тяжёлого течения в отечественных условиях рассчитано и опубликовано ранее [1, 2]. Было показано, что генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) дупилумаб, эффективно предупреждая обострения ТБА и АтД, уменьшая вероятность развития осложнений, может позитивно влиять на экономическую составляющую этого бремени. Также были установлены его клинико-экономические преимущества перед другими ГИБП, применяющимися при ТБА, а его несомненное лидерство перед ними заключается также и в воздействии на АтД, чего лишены омализумаб, меполизумаб, бенрализумаб и реслизумаб [3]. В Российской Федерации (РФ) зарегистрировано ещё одно показание для дупилумаба — полипозный риносинусит (ПРС) — одно из самых распространённых сопутствующих БА заболеваний, осложняющее её течение [4]. В связи с этим ПРС рассматривается как фактор риска формирования ТБА, а лечение требует длительного времени [5, 6]. В 1922 году *F Widal* впервые описал сочетание ПРС, БА и непереносимости НПВС, которое было названо аспириновой триадой.

С каждым годом число пациентов с ПРС растёт — сейчас их в нашей стране около 1,5 млн человек [7]. Сочетание БА с ПРС выявлено у 45 % больных смешанной и неаллергической формой БА и у 37 % пациентов с аллергической формой БА, у четверти больных с астматической триадой при этом отмечается ещё и непереносимость НПВС, которая при

атопической форме БА встречается намного чаще (37,27 %), что связано с общностью патогенеза этих заболеваний [8, 9].

Безусловно, дупилумаб является весьма перспективным ГИБП для лечения БА и ПРС, где превалирует в основном Т2-опосредованное воспаление [10]. Лечение ПРС у пациентов с БА улучшает течение БА, уменьшает число госпитализаций и посещений врача, снижает количество необходимых лекарственных препаратов и медицинских манипуляций. В 2019 г. *Bachert С и соавт.* провели два крупных многонациональных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследования (РКИ) в параллельных группах — LIBERTY NP SINUS-24 и LIBERTY NP SINUS-52, где оценивали в первую очередь эффективность дупилумаба в качестве дополнительного лечения к стандартной терапии у взрослых пациентов с тяжёлой формой ПРС [11]. Дупилумаб обеспечивал эффективный и стойкий контроль ПРС, улучшал качество жизни пациентов, снижал частоту рецидивов, что сводило к минимуму риск побочных эффектов системных глюкокортикостероидов (ГКС) и повторных полисинусотомий. У пациентов с ПРС в сочетании с БА лечение дупилумабом также значительно улучшало функцию лёгких и способствовало лучшему контролю БА. Снижение уровня биомаркеров воспаления в сыворотке крови и носовом секрете, наблюдаемое в этих исследованиях, соответствовало механизму действия дупилумаба и данным предыдущих исследований эффективного применения дупилумаба при БА [12, 13].

Ещё один ГИБП — омализумаб — имеет зарегистрированное в нашей стране показание ПРС (14). Он применяется каждые 2–4 недели по схеме введения в дозах в зависимости от уровня IgE. Как показало недавно выполненное не прямое сравнение, омализумаб статистически значимо уступает дупилумабу в отношении снижения основных клинических проявлений ПРС в течение 24 недель применения [15] (рис. 1). При этом клинические эффекты дупилумаба не зависели от массы тела пациента и уровня IgE. При подгрупповом анализе у пациентов с коморбидной патологией (ПРС + ТБА) дупилумаб продолжал оказывать позитивное воздействие на оба состояния, более эффективно влияя на течение ПРС в сравнении с омализумабом. Это важное обстоятельство позволяет считать, что с помощью дупилумаба возможно более эффективно снижать необходимость оперативного вмешательства, в том числе повторного, на назальных полипах по сравнению с омализумабом, что должно отражаться на экономической составляющей болезни. На определённые преимущества ГИБП перед стандартной терапией указывают работы последнего времени [16]. Среди препаратов выбора упоминается дупилумаб, демонстрирующий лучшие клинические результаты по сравнению с омализумабом и меполизумабом (показание ПРС для последнего в РФ не зарегистрировано).

С учётом вышеизложенного можно сделать вывод о появлении эффективной опции лечения больных с ПРС + ТБА с помощью ГИБП, при этом в настоящее время наиболее действенным препаратом для этих целей следует считать дупилумаб. Понятно, что для успешного внедрения данной методики в широкую клиническую практику необходимо и экономическое обоснование. При этом следует понимать, что само социально-экономическое бремя ТБА в сочетании с ПРС в нашей стране не изучено. Поэтому целью данного исследования была оценка социально-экономического бремени ПРС в сочетании с ТБА в РФ и влияния на него дупилумаба.

Задачи / Tasks:

- поиск и анализ публикаций по распространённости ПРС и ТБА в мире и в РФ;
- опрос экспертов (оториноларингологи) о рутинной практике ведения пациентов с ПРС в РФ;
- разработка «модели» медпомощи при ПРС + ТБА для анализа затрат;
- расчёт экономического бремени ПРС + ТБА;
- оценка возможного влияния на уровень экономических затрат применения дупилумаба при ПРС + ТБА.

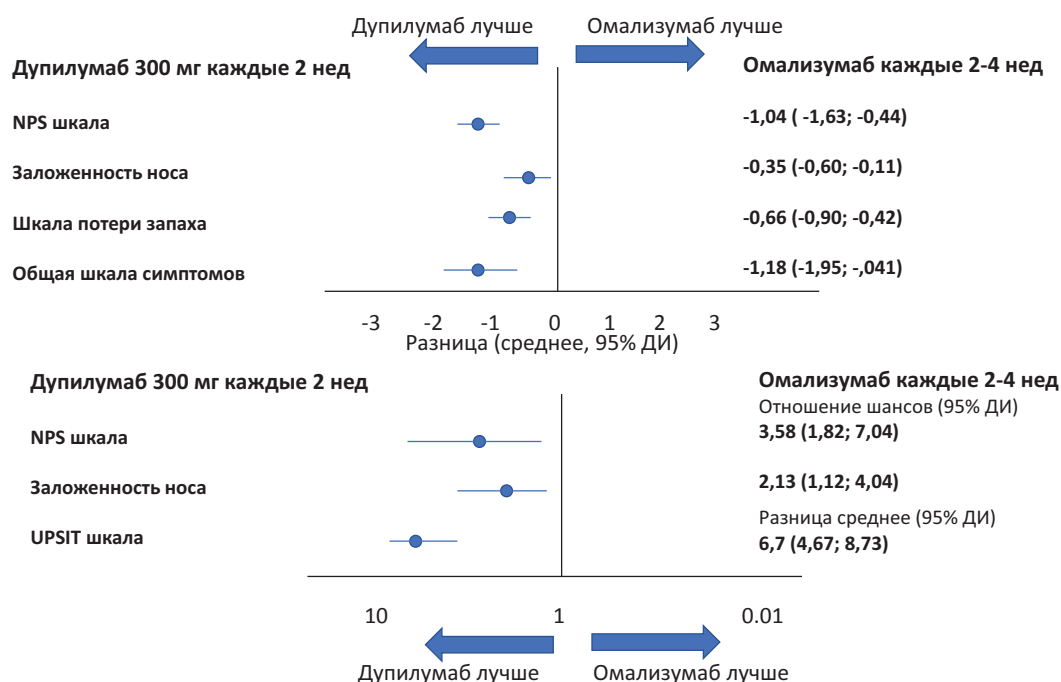


Рис. 1. Сравнительная клиническая эффективность дупилумаба и омализумаба при полипозном риносинусите по результатам непрямого сравнения

Примечания: NPS — Nasal Polyp Score, эндоскопическая шкала оценки выраженности назального полипоза; UPSIT — University of Pennsylvania Smell Identification Test, тест Университета Пенсильвании для оценки обоняния; ДИ — доверительный интервал.

Figure 1. A comparative clinical efficacy of dupilumab and omalizumab in rhinosinusitis with nasal polyps based on indirect treatment comparison

Notes: NPS — Nasal Polyp Score, the endoscopic scale of nasal polyposis expression; UPSIT — University of Pennsylvania Smell Identification Test; ДИ — CI — confidential interval.

Гипотеза исследования / Research hypothesis: сочетанная патология ПРС + ТБА характеризуется значительным социально-экономическим бременем, которое возможно снизить, применяя дупилумаб.

Дизайн исследования / Research design: метод клинико-экономического анализа «стоимость болезни» (COI — cost of illness) с использованием восходящего подхода и анализ влияния на бюджет (АВБ) с позиции «государство» [17]. Горизонт исследования — 1 год.

Материалы и методы / Material and methods

Прямые медицинские и немедицинские затраты, а также непрямые затраты определены по формуле:

$$\text{Cost} = \text{DCm} + \text{DCnm} + \text{IC},$$

где *Cost* — общая стоимость;
DCm (medical Direct Costs) — прямые медицинские затраты;
DCnm (non-medical Direct Costs) — прямые немедицинские затраты;
IC (Indirect Costs) — непрямые затраты.

С учётом того, что ТБА и ПРС являются хроническими заболеваниями, требующими длительного лечения и наблюдения, анализ включал в себя оценку затрат на нескольких этапах, итоговая формула имела следующий вид:

$$\text{Cost} = \text{Cost (диагностика)} +$$

$$\text{Cost (амбулаторный этап)} +$$

$$\text{Cost (стационарный этап)},$$

где *Cost* — общая стоимость терапии;
Cost (диагностика), *Cost (амбулаторный этап)*, *Cost (стационарный этап)* — общая стоимость отдельных этапов.

В ходе опроса экспертов уточнялись: частота ТБА у пациентов с ПРС, назначения лекарственных препаратов, врачебных манипуляций, включая оперативное лечение, а также вероятность обострений. Экспертный опрос был проведён среди специалистов Москвы, Санкт-Петербурга, Республики Татарстан и Забайкальского края. Опрос позволил за короткое время получить достаточный объём информации и проанализировать частоту возникновения обострений, необходимость проведения оперативного лечения, частоту рецидивов и повторных хирургических вмешательств у пациентов с ПРС.

Оценка затрат на оказание медицинской помощи взрослым пациентам с ПРС и ТБА проводилась с учётом: прямых медицинских затрат (лекарственные и на оказание различных видов медицинской помощи), прямых немедицинских затрат (выплаты по временной и стойкой утрате трудоспособности,

ВУТ и СУТ), непрямых затрат (потерь валового внутреннего продукта (ВВП)).

На первом этапе были определены прямые медицинские затраты на ГИБП в рамках текущей клинической практики. Для этого на основании данных Регистра пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой (по состоянию на 31.12.2020 года) [18] были определены следующие показатели: частота применения ГИБП у данной группы пациентов, частота применения различных ГИБП у пациентов с ТБА и среднемесячные дозы применяемых ГИБП. Для пациентов с ПРС частота применения ГИБП была определена на основании результатов опроса экспертов.

Режим дозирования препаратов определялся с учётом данных официальной инструкции по применению, затраты на лекарственную терапию определялись на 1 пациента в течение первого года.

Для моделируемой практики применения препарата дупилумаб у взрослых пациентов с ТБА и ПРС учитывался следующий режим дозирования: в начальной дозе 600 мг подкожно (2 инъекции по 300 мг), затем по 300 мг подкожно каждые 2 недели.

Прямые медицинские (лекарственные затраты) при использовании ГИБП определены нами ранее [3]. Затраты на базисную терапию пациента с ТБА составили 15 959 руб./пациент на фоне приёма ГИБП и 23 044 руб./пациент на фоне базисной терапии в течение 1 года. При оценке затрат на базисную терапию была учтена доля пациентов, получающих ГИБП (8%), доля пациентов, получающих только базисную терапию, составила 92% соответственно [19].

Перечень лекарственных препаратов для базисной терапии пациентов с ПРС и режим их дозирования определены на основании клинических рекомендаций [20, 21], частота их назначения и продолжительность — на основании опроса экспертов. Было принято научное допущение, что при ПРС тяжёлого течения требуется назначение препаратов в максимальных дозировках, указанных в инструкциях по медицинскому применению.

Для всех препаратов, включённых в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), учитывались зарегистрированные цены [14] с учётом НДС и региональных оптовых надбавок, для остальных препаратов — данные дистрибуторов [22]. Для расчёта стоимости 1 единицы (мкг, мг) лекарственного препарата были проанализированы все представленные данные, при наличии нескольких зарегистрированных цен был произведён расчёт медианы стоимости 1 единицы. Расчёт производился по международному непатентованному наименованию (МНН) с учётом формы выпуска.

В амбулаторных условиях затраты рассчитывались на основании норматива финансовых затрат на 1 обращение по поводу заболевания согласно Программе государственных гарантий (ПГГ) бесплат-

ного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год [23]. Затраты на стационарное лечение рассчитывали на основании норматива финансовых затрат на один случай лечения в условиях круглосуточного/дневного стационара за счёт средств обязательного медицинского страхования (ОМС) [23, 24] с учётом коэффициента затратоёмкости (КЗ) для соответствующих клинико-статистических групп (КСГ).

Все расчёты для стационарной помощи (круглосуточный и дневной стационар) осуществлялись по следующей формуле:

$$C = H \times K3 \times ПК,$$

где *C* — средняя стоимость законченного случая госпитализации, включённого в КСГ;
H — средний норматив финансовых затрат на 1 случай госпитализации;
K3 — коэффициент затратоёмкости КСГ;
ПК — поправочный коэффициент, отражающий нижний уровень базовой ставки от норматива финансовых затрат, установленного ППГ (для дневного стационара — 0,6, для круглосуточного стационара — 0,65).

Для пациентов с ПРС отдельно рассматривались затраты на оперативное лечение — функциональная эндоскопическая хирургия и стандартное оперативное вмешательство (петлевая полипотомия и др.). Они определялись как средневзвешенные на 1 пациента с ПРС в течение 1 года с учётом частоты выявления пациентов с аспириновой триадой (триадой Самтера) — по данным опроса экспертов, частота составила 20,6 %. Данные представлены в таблице 1.

Также в ходе опроса экспертов была определена частота обострения БА после оперативного лечения ПРС — она составила 18 %, у пациентов с аспи-

риновой триадой — 24 %. Затраты на купирование данного обострения рассчитывали на основании норматива финансовых затрат на один случай лечения в условиях круглосуточного стационара за счёт средств ОМС [23–25] — для соответствующей КСГ «бронхиальная астма, взрослые, st23.005» был определен КЗ=1,1.

Частота обострений ПРС и тактика ведения больных были определены на основании опроса экспертов. Данные представлены в таблице 2.

Общая характеристика прямых медицинских затрат (за исключением лекарственной терапии) представлена в таблице 3.

При оценке прямых немедицинских затрат средняя продолжительность временной утраты трудоспособности (ВУТ) при ПРС была определена на основании опроса экспертов, при ТБА — на основании данных Регистра больных ТБА [18]. Средняя заработная плата в 2020 г. в РФ составляла 51 352 руб./мес., или 1 688,3 руб./день [26]. Размер социальной пенсии по инвалидности и ежемесячной денежной выплаты составил 110 658,84 руб./год на инвалида I гр. и 94 486,92 руб./год на инвалида II гр. [27].

Расчёт непрямых затрат осуществлялся на один год из расчёта на 1 пациента с ТБА или ПРС. Недополученный ВВП вследствие потерь государства из-за ВУТ и инвалидизации граждан в трудоспособном возрасте рассчитывали исходя из количества дней нетрудоспособности за год и частоты инвалидизации, умноженных на размер недополученного ВВП в сутки, равного 6 208,23 руб./день [25, 26, 28]. В случае инвалидности размер недополученного ВВП рассчитывали не только на период, равный 1 году в связи с временным горизонтом исследования, но и до достижения пенсионного возраста, который с учётом установленного в РФ пенсионного возраста, среднего возраста пациентов [19],

Таблица 1

Показатели оперативного лечения ПРС

Table 1

Parameters of surgeon in RwNP

Показатель / Parameter	ПРС + ТБА / RwNP + SA	Аспириновая триада / Aspirin triad
Частота встречаемости, %	79,4	20,6
Частота оперативного лечения, %	66	88
Частота повторного оперативного лечения, %	32	38
Частота проведения функциональной эндоскопической хирургии, %	88	88
<i>в условиях круглосуточного стационара</i>	83	83
<i>в условиях дневного стационара</i>	17	17
Частота проведения стандартного оперативного вмешательства (петлевой полипотомии и т. д.), %0	12	12
<i>в условиях круглосуточного стационара</i>	100	100
<i>в условиях дневного стационара</i>	0	0

Примечания: ПРС — полипозный риносинусит; ТБА — тяжёлая бронхиальная астма.
 Notes: ПРС — RwNP — rhinosinusitis with nasal polyps; ТБА — SA — severe asthma.

Таблица 2

Показатели ведения обострений ПРС

Table 2

Parameters of cure in rhinosinusitis with nasal polyps exacerbation

Показатель / Parameter	ПРС + ТБА / RwNP + SA	Аспириновая триада / Aspirin triad
Частота встречаемости	79,4 %	20,6 %
Среднее количество обострений, кол-во событий	2,6	3
Частота оказания медицинской помощи в условиях стационара	29	33
<i>круглосуточного</i>	68 %	82 %
<i>дневного</i>	32 %	18 %
Частота оказания медицинской помощи в амбулаторных условиях	49 %	46 %
Среднее количество обращений в поликлинику, кол-во обращений	6,75	6,75

Примечания: ПРС — полипозный риносинусит; ТБА — тяжёлая бронхиальная астма.
Notes: ПРС — RwNP — rhinosinusitis with nasal polyps; ТБА — SA — severe asthma.

Таблица 3

Общая характеристика прямых медицинских нелекарственных затрат

Table 3

A common characteristic of the direct medical costs

Медицинская услуга / Medical service	Стоимость, руб. / Cost, RUR	Источник информации / Source
Вызов бригады скорой медицинской помощи	2 713,40	[23]
Обращение по поводу заболевания при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях медицинскими организациями (их структурными подразделениями)	1 505,10	[23]
Базовая ставка для круглосуточного стационара	37 382,3	[23]
Базовая ставка для дневного стационара	22 261,5	[23]
Бронхиальная астма, взрослые (КСГ st23.005; КЗ=1,1)	26 971,33	[23–25]
Болезни органов дыхания (КСГ ds23.001; КЗ=0,9)	12 021,21	[23–25]
Грипп и пневмония с синдромом органной дисфункции (КСГ st12.013; КЗ=4,4)	106 913,38	[23–25]
Операции на органе слуха, придаточных пазухах носа и верхних дыхательных путях (уровень 2) (КСГ st20.006; КЗ=0,91)	22 111,63	[23–25]
Операции на органе слуха, придаточных пазухах носа и верхних дыхательных путях (уровень 4) (КСГ st20.008; КЗ=1,35)	32 802,97	[23–25]
Операции на органе слуха, придаточных пазухах носа и верхних дыхательных путях (уровень 2) (КСГ ds20.003; КЗ=1,66)	22 172,45	[23–25]
Операции на органе слуха, придаточных пазухах носа и верхних дыхательных путях (уровень 4) (КСГ ds20.005; КЗ=2,46)	32 857,97	[23–25]
Другие болезни и врождённые аномалии верхних дыхательных путей, симптомы и признаки, относящиеся к органам дыхания, нарушения речи (КСГ st20.004; КЗ=0,71)	17 251,93	[23–25]
Болезни уха, горла, носа (КСГ ds20.001; КЗ=0,74)	9 884,11	[23–25]

Примечания: КЗ — коэффициент затратоёмкости; КСГ — клинико-статистическая группа.
Notes: КЗ — KZ — ratio of costs intensity; КСГ — DRG — disease related group.

а также доли мужчин и женщин [18] составил 8,1 года (средневзвешенное значение).

На следующем этапе проводилась оценка целевой популяции — пациенты в возрасте 18 лет и старше, страдающие ТБА в сочетании с ПРС. Для оценки размера анализируемой популяции было применено несколько подходов. В рамках первого варианта было сделано допущение — принять размер популяции пациентов с ТБА равной 2 937 человек [18] и на основании доли пациентов с ПРС тяжёлого течения, полученной в ходе опроса экспертов (31 %), определить ориентировочный размер популяции пациентов с сочетанной патологией, которым необходимо назначение ГИБП. Так как реальный размер популяции пациентов с ТБА отличается от данных, полученных на основании Регистра пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой, то в качестве второго варианта размер целевой популяции пациентов определялся на основании официальных статистических данных [29] с учётом доли пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением среди стоящих на учёте (90,2 %, по данным Федеральной целевой программы «Бронхиальная астма» (2011–2015 гг.)). На основании допущения, что соотношение пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением, состоящих на учёте, составляет 1:1, среди пациентов с ТБА были выделены пациенты, получающие терапию 5-й ступени согласно GINA (17,8 % [19]). И далее с учётом данных, полученных в ходе опроса экспертов, определялся размер целевой популяции пациентов, имеющих сочетанную патологию ТБА и ПРС тяжёлого течения.

Математическая обработка результатов произведена с помощью прикладных программ пакета Microsoft Excel.

Результаты / Results

Проведённый опрос экспертов является первым отечественным опытом по оценке рутинной клинической практики ведения пациентов с ПРС, который позволил рассчитать затраты на данную когорту пациентов. На основании опроса экспертов также выявлено, что до 21 % пациентов при обострении ПРС не обращаются за медицинской помощью, только 55 % из них оформляют листы ВУТ (табл. 4).

При оценке влияния применения дупилумаба на общий уровень затрат у пациентов с ТБА и ПРС оценивалось несколько параметров клинической эффективности. Частота обострений у пациентов с ТБА, не получающих ГИБП, составляет 0,87 в год, при этом дупилумаб снижает её как минимум в несколько раз [13, 30]. Около 4 % больных нуждаются в госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а у 5 % всех больных про-

водится искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ), в случае проведения ИВЛ летальность больных может достигать 9,8 % [31]. При ПРС применение дупилумаба позволяет сократить использование системных ГКС и частоту оперативных вмешательств — необходимость в системных ГКС в группе плацебо составила 30,8 %, а в группе дупилумаба — всего 9,4 % (HR 0,26; 95 % ДИ 0,17–0,37), оперативное лечение — в группе плацебо 7,7 %, в группе дупилумаба — 1,1 % (HR 0,17; 95 % ДИ 0,06–0,46) [12].

Результаты оценки средневзвешенных затрат на 1 пациента с ТБА представлены в таблице 5. Суммарные средневзвешенные затраты на 1 пациента с ТБА в течение 1 года составили 1 647 665,68 руб. Наибольшая доля затрат пришлась на непрямые затраты (79 %) в связи со снижением трудоспособности и ранней инвалидизацией лиц трудоспособного возраста.

Суммарные средневзвешенные затраты на 1 пациента с ПРС представлены в таблице 6. Суммарные затраты в рамках текущей клинической практики составили 234 217,71 руб. на 1 пациента в год.

Анализ показал, что применение дупилумаба у пациентов с ПРС приведёт к снижению затрат до 144 634,03 руб. в год на 1 больного (без учёта стоимости ГИБП). Результаты суммарных затрат на ведение и лечение 1 пациента с ТБА и ПРС, а также анализа влияния применения препарата дупилумаб представлены в таблице 7.

По данным Регистра, размер популяции пациентов с ТБА составил 2 937 человек [18], с учётом полученной в ходе опроса экспертов частоты встречаемости сочетанной патологии ТБА и ПРС (31 %), ориентировочный размер популяции пациентов с ТБА и ПРС, требующих назначения дупилумаба, составил 896 человек. По другим оценкам, размер целевой популяции пациентов, имеющих сочетанную патологию ТБА и ПРС, может достигать 39 тыс. человек.

Результаты анализа «стоимости болезни» показали, что общее экономическое бремя ТБА и ПРС в условиях текущей практики на территории РФ составляет 1 686 868 332,03 руб. для пациентов, которые уже входят в Регистр [18]. При этом внедрение в широкую практику терапии дупилумабом позволит не только добиться улучшения показателей клинической эффективности, качества жизни пациентов, но и уменьшить экономическое бремя ТБА и ПРС на 258 801 108,69 руб. в год. Дополнительный анализ размера популяции пациентов с сочетанной патологией ТБА и ПРС показал, что экономическое бремя может доходить до 73 431 089 930,77 руб., при этом выделение когорты пациентов с указанной патологией и назначение им ГИБП дупилумаба позволит сэкономить значительную часть финансовых средств, размер которой может достигать 11 265 874 831,99 руб.

Таблица 4

Результаты проведённого опроса экспертов

Table 4

Results of experts' survey

Показатель / Parameter	Значение / Value	
Как часто в Вашей клинической практике у пациентов с ПРС тяжёлого течения встречается ТБА?	31 %	
Как часто в Вашей клинической практике встречаются пациенты с аспириновой триадой (триадой Самтера)?	21 %	
Укажите средний возраст взрослых пациентов, которые обращаются к Вам по поводу наличия у них тяжёлого ПРС + ТБА	48,3	
<i>Частота назначения различных лекарственных препаратов / Medications' prescribing frequency</i>		
Лекарственный препарат / Medication	Частота назначения / Frequency	Продолжительность / Duration
<i>Интраназальные глюкокортикостероиды</i>		
Мометазон (100 мкг в каждую половину носа 2 р/сут)	80 %	8,5 мес.
Беклометазон (100—200 мкг в каждую половину носа 2—3 р/сут)	10 %	6,3 мес.
Будесонид (100—200 мкг в каждую половину носа 2 р/сут)	10 %	7,8 мес.
Флутиказона фураат (27,5—55 мкг)		12 мес.
<i>Системные глюкокортикостероиды</i>		
Преднизолон (0,5—1 мг/кг/сут)		2,75 нед.
Дексаметазон (1,5—3 мг/сут)		3 нед.
Метилпреднизолон (0,5—1 мг/кг/сут)		9 нед.
<i>Антагонисты лейкотриеновых рецепторов</i>		
Монтелукаст	15 %	3,33 мес.
<i>Антибиотикотерапия</i>		
Доксициклин (100 мг/сут)		0 %
Азитромицин (250 мг/сут)	5 %	7,5 нед.
Амоксициллин + клавулановая кислота (875/125 мг 2 р/сут)	5 %	1 нед.
Кларитромицин (250 мг 2 р/сут)		2,5 мес.
Флуимуцил антибиотик ИТ (ингаляции)		12 дн.
Синупрет (по 2 таб. 3 р/сут 1-я неделя, по 1 таб. 3 р/сут 2-я неделя)		28 дн.
Промывание пазух физ. раствором или октинисептом (1:20)		20 дн.
<i>Генно-инженерные биологические препараты</i>		
Омализумаб	5 %	12 мес.
Дупилумаб	5 %	12 мес.
Как часто на фоне проведения лекарственной терапии пациентам требуется проведение хирургического лечения? / Frequency of surgery during drugs' treatment		
с ПРС + ТБА	66 %	
с аспириновой триадой	88 %	
Как часто после проведения хирургического лечения возникает рецидив, требующий повторного хирургического вмешательства (эндоскопическая эндоназальная ревизия полости носа, носоглотки и околоносовых пазух), в течение 1 года? / The frequency of relapses after surgery that require repeated surgery within one year		
у пациентов с ПРС + ТБА без операций в анамнезе	32 %	
у пациентов с ПРС + ТБА с операцией в анамнезе	30 %	
у пациентов с аспириновой триадой	38 %	

Результаты проведённого опроса экспертов

Таблица 4 (продолжение)

Table 4

Results of experts' survey

Показатель / Parameter	Значение / Value
Представьте себе когорту пациентов с тяжёлым ППС, которым необходимо проведение хирургического лечения / Patients' cohort with severe RwNP for surgery	
<i>ППС+ТБА / RwNP + SA</i>	
Функциональная эндоскопическая хирургия	88 %
Круглосуточный	83 %
средняя продолжительность, дн.	6
Дневной	17 %
средняя продолжительность, дн.	2
Стандартное оперативное вмешательство (петлевая полиптомия и т. д.)	12 %
Круглосуточный	100 %
средняя продолжительность, дн.	3,5
Дневной	0 %
средняя продолжительность, дн.	0
<i>Аспириновая триада / Aspirin triad</i>	
Функциональная эндоскопическая хирургия	88 %
Круглосуточный	83 %
средняя продолжительность, дн.	6
Дневной	17 %
средняя продолжительность, дн.	2
Стандартное оперативное вмешательство (петлевая полиптомия и т. д.)	12 %
Круглосуточный	100 %
средняя продолжительность, дн.	3,5
Дневной	0 %
средняя продолжительность, дн.	0
При необходимости проведения хирургического лечения короткий курс ГКС (3 дня до хирургического вмешательства и 3 дня после) проводится / Short course of steroids (3 days before and after surgery) is administered	
<i>в условиях стационара</i>	70 %
<i>в амбулаторных условиях</i>	17 %
Как часто в Вашей клинической практике у пациентов с ППС + ТБА и с аспириновой триадой возникают постоперационные осложнения? / How often complications after surgery in RwNP + SA and aspirin triad patients are occurred	
Осложнения / Complications	Частота / Frequency
Повреждение мышц глаза	0 %
Повреждение зрительного нерва	0,01 %
Ретробульбарное кровоотечение	0,0002 %
Повреждение внутренней сонной артерии	0 %
Внутричерепное кровоизлияние	0 %
Инфекционные осложнения	0 %
Абсцесс головного мозга	0 %
Менингит	0 %
Повреждение мозговых оболочек с ликвореей	0 %
Развитие неврологического дефицита	0 %
Синдром токсического шока	0 %

Сепсис	0 %
Смерть	0 %
Как часто у пациентов возникают обострения ТБА после проведённого оперативного лечения по поводу ПРС? / How often SA exacerbations after surgery in RwNP patients are occurred?	
у пациентов с ПРС + ТБА	18 %
у пациентов с аспириновой триадой	24 %
Представьте себе когорту пациентов с тяжёлым ПРС (принимаем эту когорту равной 100 %). Укажите годовую частоту развития обострений и тактику их ведения / What is a exacerbation frequency per year and cure tactic in patients with severe RwNP (cohort as 100 %)	
<i>ПРС + ТБА / RwNP + SA</i>	
Обострение, кол-во в год	2,6
Госпитализация в стационар	29 %
Круглосуточный	68 %
средняя продолжительность, дн.	6,8
Дневной	32 %
средняя продолжительность, дн.	0
Амбулаторное ведение	49 %
кол-во обращений	6,75
средняя продолжительность, дн.	8,75
Частота оформления листка временной нетрудоспособности	55 %
Не обращается за медицинской помощью	21 %
<i>Аспириновая триада / Aspirin triad</i>	
Обострение, кол-во в год	3
Госпитализация в стационар	33 %
Круглосуточный	82 %
средняя продолжительность, дн.	6,8
Дневной	18 %
средняя продолжительность, дн.	0
Амбулаторное ведение	46 %
Количество обращений	6,75
средняя продолжительность, дн.	8,75
Частота оформления листка временной нетрудоспособности	55 %
Не обращается за медицинской помощью	21 %
Укажите частоту амбулаторного посещения вне обострения в течение года пациентов с тяжёлым ПРС + ТБА и с аспириновой триадой / Frequency of visits to outpatients dept per year during remission in RwNP + SA and aspirin triad patients	
<i>ПРС + ТБА / RwNP + SA</i>	
Кол-во обращений к врачу	4
<i>Аспириновая триада / Aspirin triad</i>	
Кол-во обращений к врачу	4

Примечания: ПРС — полипозный риносинусит; ТБА — тяжёлая бронхиальная астма.
 Notes: ПРС — RwNP - rhinosinusitis with nasal polyps; ТБА — SA — severe asthma.

Таблица 5

Результаты анализа средневзвешенных затрат на 1 пациента с ТБА в течение 1 года

Table 5

Annual weighted average cost for severe asthma per patient

Показатель / Parameter	Затраты, руб. / Costs (RUR)
Затраты на лекарственную терапию (за исключением ГИБП)	38 816,35
Затраты на ГИБП	92 039,65
Прямые медицинские нелекарственные затраты	222 560,93
Прямые немедицинские затраты	48 522,92
Непрямые затраты на текущий год	174 928,48
Непрямые затраты до окончания экономической активности	1 305 015,06

Примечание: ГИБП — генно-инженерный биологический препарат.

Note: ГИБП — GIBP — biological drug.

Таблица 6

Средневзвешенные затраты на 1 пациента с ПРС в течение 1 года (руб.)

Table 6

Annual weighted average costs in rhinosinusitis with nasal polyps per patient (RUR)

Показатель / Parameter	ПРС тяжёлого течения / Severe RwNP	Аспириновая триада / Aspirin triad	Итого / Total
<i>Прямые медицинские затраты / Direct medical costs</i>			
Затраты на сопутствующую терапию	16 339,15	16 339,15	16 339,15
Затраты на ГИБП с учётом частоты назначения, по данным опроса экспертов (дупилумаб 0,03, омализумаб 0,01)	37 598,91	37 598,91	37 598,91
Затраты на амбулаторное наблюдение вне обострения	6 020,40	6 020,40	6 020,40
<i>Затраты на оперативное лечение</i>			
Функциональная эндоскопическая хирургия	15 150,45	5 224,38	20 374,82
Стандартное оперативное вмешательство (петлевая полипотомия и т. д.)	1 348,45	464,99	1 813,44
Затраты на повторное оперативное вмешательство	4 797,64	2 002,68	6 800,32
Затраты на купирование обострения БА после оперативного лечения	2 490,71	1 142,47	3 633,18
<i>Затраты на лечение обострений</i>			
<i>в условиях стационара</i>	8 916,82	3 031,37	11 948,18
<i>амбулаторное ведение</i>	10 276,83	2 695,58	12 972,41
<i>Прямые немедицинские затраты / Direct non-medical costs</i>			
Выплаты по листам нетрудоспособности в связи с оперативным лечением	4 517,88	1 557,92	6 075,80
Выплаты по листам нетрудоспособности (стационарное лечение при обострении)	4 673,64	1 791,87	6 465,52
Выплаты по листам нетрудоспособности (амбулаторно-поликлиническое лечение при обострении)	8 218,76	2 155,76	10 374,52
<i>Непрямые затраты / Indirect treatment costs</i>			
Потери ВВП из-за потери заработка по причине временной нетрудоспособности (оперативное лечение)	16 613,35	5 728,83	22 342,18
Потери ВВП из-за потери заработка по причине временной нетрудоспособности (стационарное лечение обострения)	25 273,70	8 035,56	33 309,26
Потери ВВП из-за потери заработка по причине временной нетрудоспособности (амбулаторно-поликлиническое лечение обострения)	30 222,38	7 927,24	38 149,62

Примечания: БА — бронхиальная астма; ВВП — валовый внутренний продукт; ГИБП — генно-инженерный биологический препарат; ПРС — полипозный риносинусит.

Notes: БА — asthma; ВВП — GDP — gross domestic product; ГИБП — GIBP — biological drug; ПРС — RwNP — rhinosinusitis with nasal polyps.

Таблица 7

Влияние применения препарата дупилумаба на затраты при ПРС+ТБА в течение года

Table 7

Dupilumab influence on costs in RwNP+SA patient during one year

Показатель / Parameter	Текущая практика / Current practice	Лечение дупилумабом / Proposed practice with dupilumab
Средневзвешенные затраты на лекарственную терапию (за исключением ГИБП), руб./пациент	38 816,35	30 732,21
Средневзвешенные затраты на ГИБП, руб./пациент	92 039,65	1 107 877,81
Прямые медицинские нелекарственные затраты, руб./пациент	222 560,93	119 647,18
Прямые немедицинские затраты, руб./пациент	48 522,92	22 624,75
Непрямые затраты на текущий год, руб./пациент	174 928,48	89 272,01
Непрямые затраты до окончания экономической активности, руб. / пациент трудоспособного возраста	1 305 015,06	223 008,90
Итого, руб./пациент	1 881 883,39	1 593 162,87
Разница, руб./пациент	+288 720,52 (+18,1 %)	

Примечания: ГИБП — генно-инженерный биологический препарат; ПРС — полипозный риносинусит; ТБА — тяжёлая бронхиальная астма.

Notes: ГИБП — GIBP — biological drug; ПРС — RwNP — rhinosinusitis with nasal polyps; ТБА — SA — severe asthma.

Обсуждение / Discussion

В настоящее время отсутствуют точные данные о распространённости ПРС в целом в популяции. Мало крупных популяционных эпидемиологических исследований, которые проводятся с использованием современной диагностики риносинуситов, и ещё меньше исследований, которые конкретно определяют долю пациентов с ПРС. Несмотря на это, уже имеются данные о том, что ПРС сопровождается существенными экономическими затратами [32]. В зарубежной литературе в течение последних 5 лет отмечается значительный рост интереса к данной проблематике.

В работе *Bhattacharyya N и др.*, 2019 [33] представлена оценка экономического бремени ПРС в США, было показано, что по сравнению с общей популяцией пациентов без риносинусита ПРС приводит к дополнительным ежегодным тратам в размере \$11507 на 1 больного, при этом наличие коморбидных состояний (необходимость повторных хирургических вмешательств, наличие БА, необходимость применения системных ГКС или макролидов) ещё больше увеличивает общий уровень затрат: до \$26724, \$22456, \$20695 и \$20990 на 1 пациента соответственно. В Нидерландах была проведена оценка прямых и непрямых затрат, связанных с ПРС, которые составили €1501 и €5659 на 1 пациента в год соответственно. Суммарное экономическое бремя ПРС оценено как €1,9 млрд в год [34].

В настоящее время отсутствуют сравнительные фармакоэкономические исследования применения различных ГИБП у пациентов с ПРС, однако в ряде работ представлены попытки оценить экономиче-

скую эффективность применения дупилумаба по сравнению со стандартными методами лечения, например в работе *Scangas GA и др.*, 2021 по сравнению с эндоскопическим хирургическим вмешательством [35], в работе *Yong M и др.*, 2021 [36] в группе пациентов с аспириновой триадой по сравнению с десенсибилизацией аспирином.

Анализ отечественной литературы показал, что оценка экономического бремени ПРС для России ещё не проводилась. Однако следует принять во внимание, что прогredientное течение, высокая распространённость, степень инвалидизации и уровень затрат при коморбидном состоянии ТБА и ПРС обуславливают значительное социальное и экономическое бремя не только на экономическую систему Российской Федерации, но и на общество в целом. Настоящая проблема требует внедрения современных подходов к терапии пациентов данной группы, таких как применение ГИБП, которые позволят не только улучшить показатели клинической эффективности, но и сэкономить бюджетные средства.

Выводы / Conclusion

- Настоящая работа является первым опытом по оценке экономического бремени ПРС отдельно и в сочетании с ТБА среди взрослых пациентов в РФ.
- Затраты, связанные с ведением 1 пациента с ПРС, составили 234 217,71 руб. в год при условии оказания пациенту различных видов медицинской помощи (амбулаторной и стационарной).
- Средневзвешенные затраты на 1 пациента с ПРС + ТБА составили 1 881 883,39 руб., причём значительная часть приходится на непрямые затраты.

- Оценка влияния применения препарата дупилумаб показала, что его назначение позволит снизить затраты на 1 пациента с ПРС + ТБА до 1 593 162,87 руб. (на 15,3 %) в год.
- Размер целевой популяции для анализа составил 896 человек с ПРС + ТБА, которым показано назначение ГИБП, с учётом данных Регистра пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой. Дополнительный анализ размера популяции выявил, что потенциальное число таких пациентов может достигать 39 тыс. человек.
- Результаты анализа «стоимости болезни» показали, что общее экономическое бремя ПРС + ТБА в настоящее время в РФ составляет около 1,7 млрд руб. в год.
- Применение препарата дупилумаб у пациентов с ПРС + ТБА позволяет снизить экономическую нагрузку на бюджет и общество на 259 млн руб. в год.
- Скрытое экономическое бремя ПРС + ТБА может достигать 73,4 млрд руб., при этом применение

препарата дупилумаб у расчётной когорты позволит сэкономить до 11,3 млрд руб. в год.

Конфликт интересов. Работа выполнена при поддержке АО «Санофи Россия», получены научные независимые результаты.

Conflict of interest. This work has been supported by JSC Sanofi Russia, results are independent.

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; Ермакова В. Ю. — сбор и обработка материала.

Participation of authors. Krysanov IS — concept, scientific consultation, editing of the manuscript; Krysanova VS — literature review, calculation, interpretation of results, writing of the manuscript; Ermakova VYu — sources and working with materials.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTORS

Крысанов Иван Сергеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: krysanov-ivan@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3541-1120>

SPIN-код: 1290-4976

к. ф. н., доцент, заведующий курсом фармации Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО МГУПП, Москва, Россия

Крысанова Вера Сергеевна

ORCID ID: <https://orcid.org/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, Москва, Россия; н. с. ГБУ МО «Научно-практический центр клинико-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», Красногорск, Россия; преподаватель кафедры терапии с курсом клинической фармакологии и детских болезней Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО МГУПП, Москва, Россия

Ермакова Виктория Юрьевна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4822-7226>

SPIN-код: 8039-3069

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

Krysanov Ivan S.

Corresponding author

e-mail: krysanov-ivan@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/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, Moscow, Russia

Krysanova Vera S.

ORCID ID: <https://orcid.org/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, Moscow, Russia; Researcher in SBI of MR «Scientific and Practical Center for Clinical and Economic Analysis of Ministry of Health of the Moscow Region», Krasnogorsk, Russia; Lecture of the Department of Therapy and Children's Diseases in Medical Institute of Continuing Education, MSUFP, Moscow, Russia

Ermakova Viktoriya Yu.

ORCID ID: <https://orcid.org/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, Moscow, Russia

Литература / References

1. Зырянов С. К., Дьяков И. Н., Карпов О. И. Моделирование влияния иммунобиологических препаратов на экономическое бремя тяжёлой бронхиальной астмы. *Качественная клиническая практика*. 2019;(3):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 = Good Clinical Practice*. 2019;(3):4–12. (In Russ)]. doi: 10.24411/2588-0519-2019-10078
2. 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):15–26 [Krysanov IS, Krysanova VS, Karpov OI, Ermakova VYu. Influence of dupilumab on the economic burden of severe asthma and atopic dermatitis. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2020;(3):15–26. (In Russ)]. doi: 10.37489/2588-0519-2020-3-15-26
3. Крысанов И. С., Крысанова В. С., Ермакова В. Ю. Клинико-экономический анализ применения препарата дупилумаб при тяжёлой бронхиальной астме. *Качественная клиническая практика*. 2020;(5):15–26 [Krysanov IS, Krysanova VS, Ermakova VYu. The clinical-economic analysis of Dupilumab in severe asthma. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2020;(5):15–26. (In Russ)]. doi: 10.37489/2588-0519-2020-5-15-26
4. Чичкова Н. В. Бронхиальная астма и заболевания полости носа и околоносовых пазух: единство патологических процессов в дыхательной системе. *Русский медицинский журнал*. 2015;(18):1132–6 [Chichkova NV. Asthma and rhino diseases: a common of pathological processes. *RMJ*. 2015;(18):1132–6. (In Russ)].
5. Курбачёва О. М., Дынева М. Е., Шиловский И. П., Савлевич Е. Л., Ковчина В. И., Никольский А. А., Савушкина Е. Ю., Хаитов М. Р. Полипозный риносинусит в сочетании с бронхиальной астмой: клинические особенности и клеточная характеристика локального и системного воспаления. *Российский аллергологический журнал*. 2020;17(1):32–49. doi: 10.36691/RAJ.2020.17.1.004 [Kurbacheva OM, Dyneva ME, Shilovskii IP, Savlevich EL, Kovchina VI, Nikolskii AA, Savushkina EYu, Khaïtov MR. Polypous rhinosinusitis in combination with bronchial asthma: clinical features and cellular characteristics of local and systemic inflammation. *Russian journal of Allergy*. 2020;17(1):32–49. (In Russ)]. doi: 10.36691/RAJ.2020.17.1.004
6. Castillo Vizuete JA, Sastre J, Del Cuvillo BA et al. Asthma, rhinitis, and nasal polyp multimorbidities. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2019;55(3):146–55. doi: 10.1016/j.arbres.2018.09.001
7. Савлевич Е. Л., Гаганов Л. Е., Егоров В. И., Курбачёва О. М., Герасимов А. Н., Шачнев К. Н. Сравнительное пилотное исследование эндотипов хронического полипозного риносинусита у пациентов, проживающих в разных географических регионах Российской Федерации. *Иммунология*. 2018;39(4):208–13 [Savlevich EL, Gaganov EL, Egorov IV, Kurbacheva OM, Gerasimov AN, Shachnev KN. A comparative pilot study of endotypes of polypous chronic rhinosinusitis patients living in different geographical regions of the Russian Federation. *Immunologiya*. 2018;39(4):208–13. (In Russ)]. doi: 10.18821/0206-4952-2018-39-4-208-213
8. Бондарева Г. П. Астматическая триада. Клинико-иммунологическая характеристика. Пути формирования. Терапевтические подходы: дис. ... докт. мед. наук. – М., 2009 [Bondareva GP. Asthmatic triad. Clinic-immunologic characteristic. Ways of creation. Therapeutic approaches [dissertation]. Moscow, 2009. (In Russ)].
9. Курбачёва О. М., Дынева М. Е., Шиловский И. П. и др. Особенности молекулярных механизмов патогенеза бронхиальной астмы в сочетании с полипозным риносинуситом. *Пульмонология*. 2021;31(1):7–19 [Kurbacheva OM, Dyneva ME, Shilovskiy IP et al. Pathogenetic molecular mechanisms of chronic rhinosinusitis with nasal polyps associated with asthma. *Pulmonologiya*. 2021;31(1):7–19. (In Russ)]. doi:10.18093/0869-0189-2021-31-1-7-19
10. Дынева М. Е., Аминова Г. Э., Курбачёва О. М., Ильина Н. И. Дупилумаб: новые возможности в терапии бронхиальной астмы и полипозного риносинусита. *Российский аллергологический журнал*. 2021;18(1):18–31 [Dyneva ME, Aminova GE, Kurbacheva OM, Il'ina N.I. Dupilumab: new opportunities for the treatment of asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(1):18–31. (In Russ)]. doi: 10.36691/RJA1408
11. Bachert C, Han JK, Desrosiers M et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394(10209):1638–50. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1
12. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2287–303. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31191-1
13. Castro M, Corren J, Pavord ID et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486–96. doi: 10.1056/NEJMoal804092
14. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] [State Drugs' Registry [Internet]. (In Russ)]. Доступно по: <http://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 01.07.2021).
15. Peters AT, Han JK, Hellings P et al. Indirect treatment comparison of biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(6):2461–71.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2021.01.031
16. Lipworth BJ, Chan R. The choice of biologics in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;S2213-2198(21):00826-6. doi: 10.1016/j.jaip.2021.07.023.
17. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений / ред. В. Б. Герасимов, А. Л. Хохлов, О. И. Карпов. — М.: Медицина, 2005. — 352 с. [Pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology — practice of the right decisions / ed. V. B. Gerasimov, A. L. Khokhlov, O. I. Karpov. Moscow: Medicina, 2005. (In Russ)].
18. МОО «Российское Респираторное Общество». Регистр пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой (по состоянию на 31.12.20 года) [Электронный ресурс] [МОО «Russian Respiratory Society». Register of severe asthma patients (on 31.12.20) [Internet]. (In Russ)]. Доступно по: <https://spulmo.ru/proekty/registr-patsientov-s-bronkhialnoy-astмой/> (дата обращения 01.06.2021).
19. Nenasheva N, Belevsky A. Characteristics of patients with severe asthma in the Russian Federation — The Russian Severe Asthma Registry. *Am J Resp Critical Care Med*. 2019;199:A1337. doi:10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A1337
20. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. Клинические рекомендации «Полипозный риносинусит». Москва — Санкт-Петербург, 2014. 20 с. [Электронный ресурс]. [The national medical otorhinolaryngological association. Clinical guidelines “Rhinosinusitis with nasal polyps”. Moscow — Saint-Petersburg, 2014 [Internet]. (In Russ)]. Доступно по: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations> (дата обращения 09.06.2021).
21. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C et al. European Position Paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl 29):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.60
22. Российский фармацевтический портал «Фарминдекс.рф» [Электронный ресурс] [The Russian pharmaceutical portal Pharmindex.rf [Internet]. (In Russ)]. Доступно по: <https://www.pharmindex.ru> (дата обращения 26.06.2021).
23. Постановление Правительства Российской Федерации № 2299 от 28 декабря 2020 г. «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов». М., 2021 [Govt Order #2299 28.12.2020 “About the Program of state guarantees of free provision of medical care to citizens for 2021 and for the planning period of 2022 and 2023. Moscow, 2021. (In Russ)].
24. Федеральный Фонд обязательного медицинского страхования. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счёт средств обязательного медицинского страхования. Протокол заочного заседания членов рабочей группы от 29 декабря 2020 г. № 06/11/8. 2020 [Federal Obligatory Medical Insurance Fund. Guidelines on ways for payment for medical care at the expense of obligatory medical insurance. Minutes of the meeting of the working group members dated December 29, 2020 No. 06/11/8. 2020. (In Russ)]. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_373747/ (дата обращения 03.03.2021).
25. Омеляновский В. В., Авксентьева М. В., Сура М. В., Ивахненко О. И. Методические рекомендации по расчёту затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов. М.: ФГБУ «ЦЭКМП», 2017. 24 с. [Omelyanovskiy VV, Avksentyeva MV, Sura MV, Ivakhnenko OI. The guidelines for costs calculation in clinical-economic investigations of drugs. Moscow: FGBU, 2017. (In Russ)].

26. Федеральная служба государственной статистики. Официальная статистика [Электронный ресурс] [The Federal State statistic service. The official statistic [Internet]. (In Russ.)]. Доступно по: <https://rosstat.gov.ru/folder/10705> (дата обращения 26.06.2021).
27. Пенсионный фонд Российской Федерации [Электронный ресурс] [The pension Russian Fund. [Internet]. (In Russ.)]. Доступно по: <https://pfr.gov.ru/> (дата обращения 13.06.2021).
28. Приказ Минэкономразвития России № 192, Минздравсоцразвития России № 323н, Минфина России № 45н, Росстата № 113 от 10.04.2012 (зарегистрировано в Минюсте России 28.04.2012 N 23983) «Об утверждении Методологии расчёта экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения» [Электронный ресурс]. Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» [Order of Ministry of Economic Development of Russia № 192, Ministry of Health and Social Development of Russia № 323n, Finance ministry of Russia № 45n, Rosstat № 113 on 10.04.2012 "About Methodology of economic losses due to mortality and disability improvement" [Internet]. (In Russ.)]. Доступно по: <https://minjust.consultant.ru/documents/1960> (дата обращения 13.06.2021).
29. Александрова Г. А., Голубев Н. А., Тюрина Е. М. и др. Заболеваемость всего населения России в 2019 году с диагнозом, установленным впервые в жизни. Статистические материалы: часть I и II. М.: Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава Российской Федерации, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава Российской Федерации, 2020 [Aleksandrova GA, Golubev NA, Tyurina EM et al. Morbidity of the Russian population in 2019. Statistical materials: Chapters I & II. Moscow: FGBU "The central institute of health care organization and informatization, 2020. (In Russ.)]. Доступно по: <http://mednet.ru/miac/meditsinskaya-statistika> (дата обращения 12.04.2021).
30. Busse WW, Maspero JF, Rabe KF et al. A Randomized, Controlled Phase 3 Study, Liberty Asthma QUEST: Phase 3 randomized, double-blind, placebocontrolled, parallel-group study to evaluate Dupilumab efficacy/safety in patients with uncontrolled, moderate to-severe asthma. *Adv Ther.* 2018;35(5):737–48. doi: 10.1007/s12325-018-0702-4
31. Kaur BP, Lahewala S, Arora S et al. Asthma: hospitalization trends and predictors of in-hospital mortality and hospitalization costs in the USA (2001–2010). *Int Arch Allergy Immun.* 2015;168(2):71–8. doi: <https://doi.org/10.1159/000441687>
32. Chen S, Zhou A, Emmanuel B et al. Systematic literature review of humanistic and economic burdens of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Curr Med Res Opin.* 2020;36(11):1913–26. doi: 10.1080/03007995.2020.1815683
33. Bhattacharyya N, Villeneuve S, Joish VN et al. Cost burden and resource utilization in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Laryngoscope.* 2019;129(9):1969–75. doi: 10.1002/lary.27852.
34. Lourijsen ES, Fokkens WJ, Reitsma S. Direct and indirect costs of adult patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology.* 2020;58(3):213–7. doi: 10.4193/Rhin19.468
35. Scangas GA, Wu AW, Ting JY et al. Cost Utility analysis of Dupilumab versus endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Laryngoscope.* 2021;131(1):E26–E33. doi: 10.1002/lary.28648.
36. Yong M, Wu YQ, Howlett J et al. Cost-effectiveness analysis comparing dupilumab and aspirin desensitization therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021. Jul 26. doi: 10.1002/alr.22865