

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА



№3 2017



- Независимая научная организация в области изучения экономики программ здравоохранения
- Более 200 исследований в области оценки медицинских технологий
- Опубликовано около 210 научных работ в рецензируемых медицинских журналах
- Партнёры – 40 ведущих зарубежных и российских фармацевтических компаний

Основные направления научной деятельности

- разработка научно-методических основ фармакоэкономических, фармакоэпидемиологических исследований и оценки качества жизни
- развитие методологии проведения оценки медицинских технологий

ПОЛНЫЙ СПЕКТР УСЛУГ ПО ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ

- фармакоэкономические исследования
- фармакоэпидемиологические исследования
- наблюдательные неинтервенционные исследования
- непрямые сравнительные исследования
- оценка технологий здравоохранения
- оценка качества жизни, связанного со здоровьем
- систематический литературный обзор и мета-анализ
- разработка математических моделей и локальная адаптация
- анализ больших баз данных
- создание мобильных приложений и интерактивных онлайн-презентаций
- формирование доказательной базы
- экспертиза и разработка клинико-экономического досье
- образовательные услуги
- информационно-консультационные услуги



Награждён в 2013 и 2014 гг. Всероссийской социальной премией в области организации здравоохранения, фармакоэкономики и рациональной фармакотерапии «Da.Signa»

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Зырянов С.К.**

**Зам. главного редактора
Колбин А.С.**

**Научный редактор:
Белоусов Д.Ю.**

Редакционная коллегия

Ашихмин Я.И.	Омельяновский В.В.
Батурин В.А.	Решетько О.В.
Верлан Н.В.	Спасский А.А.
Вольская Е.А.	Сычёв Д.А.
Гуревич К.Г.	Ушкалова Е.А.
Звартау Э.Э.	Фитилев С.Б.
Карпов О.И.	Фролов М.Ю.
Кетова Г.Г.	Хохлов А.Л.
Крысанов И.С.	Чеберда А.Е.
Морозова Т.Е.	Чельцов В.В.
Незнанов Н.Г.	Явелов И.С.

Дизайн, верстка: Design2pro.ru
Подписано в печать: 10.10.2017.
Типография: ООО «МЕДИАКОЛОР»,
www.mediacolor.ru
105187, г. Москва, ул. Вольная, 28
Тираж: 3700 экз.
Свободная цена.

Учредитель: Общество клинических исследователей

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 28.05.2001 г.
Номер свидетельства о регистрации № 77 - 9142
Оформить подписку можно через «Агентство «Книга-Сервис» или каталог «Пресса России» — **подписной индекс 45071**

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции.
Редакция не несет ответственности за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах.

e-mail: clinvest@mail.ru
www.izdat-ok.ru; www.clinvest.ru
Тел.: +7 (910) 449-22-73

Сайты	Журналы
Pharmacokinetics.ru	Фармакокинетика и Фармакодинамика
ClinVest.ru	Качественная клиническая практика
Clinical-Pharmacy.ru	Клиническая фармация
Antibiotics-Chemotherapy.ru	Антибиотики и Химиотерапия
Pharmacogenetics-Pharmacogenomics.ru	Фармакогенетика и Фармакогеномика

WEB-порталы

HealthEconomics.ru	Центр фармакоэкономических исследований
Market-Access-Solutions.ru	Market Access Solutions
Izdat-Ok.ru	Издательство ОКИ

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зырянов С.К. 3

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Оценка затрат при переводе больных сахарным диабетом с инсулина гларгин 100 ЕД/мл на инсулин гларгин 300 ЕД/мл в реальной клинической практике

Белоусов Д.Ю., Карпов О.И. 4

Анализ критериев эффективности при проведении фармакоэкономических исследований гипогликемических лекарственных средств. Данные ограничительных списков РФ в 2014-2016 годах

Мосикян А.А., Курьлев А.А., Колбин А.С. 16

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Адаптивный дизайн в клинических исследованиях: преимущества и риски

Бондарева И.Б. 23

Внутрикоронарное введение метаболических препаратов в лечении острого коронарного синдрома

Спасский А.А., Михайлов А.А., Харитонов А.Ю. 35

ФАРМАКОНАДЗОР

Методы работы с сигналами в фармаконадзоре
Логиновская О.А., Романов Б.К., Колбин А.С., Ястребова Н., Доморощенков К.В., Колбатов В.П., Сухов Р.В., Кошечкин К.А. 38

Фармакоэпидемиологическое исследование безопасности применения лекарственных препаратов у детей на основе анализа российской базы спонтанных сообщений

Титова А.Р., Асецкая И.Л., Поливанов В.А., Зырянов С.К. 43

АКТУАЛЬНЫЙ ОБЗОР

Основные показания к применению пероральных антикоагулянтов: как выбрать оптимальный препарат

Явелов И.С. 53

О ролях витамина D в профилактике и терапии мужского бесплодия
Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Малявская С.И. 61

ЮБИЛЕЙ

К 75-летию Белоусова Юрия Борисовича

От редакции 72

КНИЖНАЯ ПОЛКА

Учебное пособие «Управление клиническими исследованиями»

Белоусов Д.Ю., Зырянов С.К., Колбин А.С. 80

**EDITOR-IN-CHIEF
Zyryanov S.K.**

**Deputy Editor-In-Chief
Kolbin A.S.**

**Scientific editor:
Belousov D.U.**

Editorial Board

Ashikhmin Y.I.	Morozova T.E.
Baturin V.A.	Neznanov N.G.
Cheberda A.E.	Omelyanovskii V.V.
Cheltsov V.V.	Reshetko O.V.
Fitilev S.B.	Spassky A.A.
Frolov M.U.	Sychev D.A.
Gurevich K.G.	Ushkalova E.A.
Karpov O.I.	Verlan N.V.
Ketova G.G.	Volskay E.A.
Khokhlov A.L.	Yavelov I.S.
Krysanov I.S.	Zvartau E.E.

Design by Design2pro.ru
Signed in print: 10.10.2017.
Printing house: LCC «MEDIACOLOR»,
www.mediacolor.ru
105187, Moscow, Volnaya street, 28
Circulation: 3700 copies. Free price.

Founder: Russian society of clinical investigators

The journal is registered by the Federal service for supervision of communications, information technology, and mass media 28.05.2001

The number of the certificate of registration
№ 77 - 9142

You can subscribe via the «Agency «Book-Service»
or the catalog «Press of Russia» — **Index 45071**

Copyright material does not necessarily
reflect the views of the publisher.
We take no responsibility for the information contained
in promotional materials.

LLC «Publisher OCI»

e-mail: clininvest@mail.ru
www.izdat-oki.ru; www.clininvest.ru
Tel.: +7 (910) 449-22-73

Sites

Pharmacokinetica.ru
ClinVest.ru
Clinical-Pharmacy.ru
Antibiotics-Chemotherapy.ru
PharmacoGenetics-PharmacoGenomics.ru

Journals

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics
Good Clinical Practice
Clinical Pharmacy
Antibiotics and Chemotherapy
Pharmacogenetics and Pharmacogenomics

WEB-portals

HealthEconomics.ru Center of Pharmacoeconomics Research
Market-Access-Solutions.ru Market Access Solutions
Izdat-Oki.ru Publisher OCI

CONTENTS

FROM THE EDITOR

Zyryanov S.K. 3

PHARMACOECONOMICS

Evaluation of direct cost in case of insulin GLA-100rgine-100 switching to insulin GLA-100rgine-300 in diabetes mellitus in real clinical practice
Belousov D.U., Karpov O.I. 4

Analysis of effectiveness criteria in pharmacoeconomic studies of hypoglycemic drugs proposed for inclusion into the essential drug list in 2014-2016 in Russia
Mosikian A.A., Kurilev A.A., Kolbin A.S. 16

CLINICAL TRIALS

Adaptive design in clinical trials: benefits and risks
Bondareva I.B. 23

Intracoronary administration of metabolic agents in the treatment of acute coronary syndrome
Spasski A.A., Mikhaylov A.A., Kharitonov A.Yu. 35

PHARMACOVIGILANCE

Methods of working with pharmacovigilance signals
Loginovskaya O.A., Romanov B.K., Kolbin A.S., Yastrebova H., Domoroshchenkov K.V., Kolbatov V.P., Sukhov R.V., Koshechkin K.A. 38

Pharmacoepidemiological study of the safety of drug use in children by analyzing the Russian database of spontaneous reports
Titova A.R., Asetsкая I.L., Polivanov V.A., Zyryanov S.K. 43

REVIEW

Main indications for peroral anticoagulants: how to choose an optimal drug
Yavelov I.S. 53

The roles of vitamin D in the prevention and the therapy of male infertility
Gromova O.A., Torshin I.Yu., Grishina T.R., Malyavskaya S.I. 61

ANNIVERSARY

To the 75th anniversary of Yuri Borisovich Belousov
From the Editorial Board 72

BOOKSHELF

The training manual «Clinical project management»
Belousov D.U., Zyryanov S.K., Kolbin A.S. 80



Уважаемые друзья!

Начну с печальной новости: 11 апреля 2017 года после тяжелой болезни от нас ушел Учитель, Друг, Соратник — Юрий Борисович Белоусов. Тяжело это осознать, до последнего казалось, что Юрий Борисович к нам вернется. Не смог... Тяжело, горько, обидно... Единственное, что утешает — идеи Юрия Борисовича в нас, его коллегам, ученикам и последователях. Не побоюсь сказать, что Юрий Борисович был гениален и как ученый, и как организатор, и сделанное им ещё долго будет существовать, а идеи — воплощаться в жизнь.

Вот почему в этом номере журнала мы постарались собрать материалы, прямо или косвенно развивающие идеи Юрия Борисовича.

В последние десятилетия постепенно становится всё более популярным использование методов адаптивного дизайна в клинических исследованиях лекарственных средств. Статья *Бондаревой И.Б.* посвящена обзору основных определений, анализу «за» и «против» применения адаптивного дизайна на разных фазах клинических исследований со статистической и регуляторной точек зрения.

В статье *Спасского А.А. и соавт.* представлены данные о новых возможностях профилактики наступления необратимого повреждения миокарда при остром коронарном синдроме и эффективных подходах, осуществляемых в раннем реперфузионном периоде путём внутрикоронарного введения кардиопротективных препаратов.

Статья *Логиновской О.А. и соавт.* посвящена вопросам эффективности использования онлайн систем автоматизации процессов фармаконадзора при работе с сигналами. Описаны основные современные, а также перспективные принципы и методы работы с сигналами. Раскрывается важность управления сигналами в фармаконадзоре как обязательного процесса всех компаний — держателей регистрационного удостоверения и компаний-разработчиков во всех государства-членах ЕАЭС, включая Россию.

В статье *Титовой А.Р. и соавт.* проанализирована национальная база спонтанных сообщений, с изучением структуры серьёзных нежелательных реакций и «off-label» назначений лекарственных препаратов у детей.

В статье *Явелова И.С.* рассматриваются особенности применения пероральных антикоагулянтов в профилактике и лечении тромботических и тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий, при венозных тромбоэмболических осложнениях и ишемической болезни сердца.

В статье *Громовой О.А. и соавт.* обобщены результаты фундаментальных и клинических исследований, которые показывают важность обеспеченности организма мужчины витамином D для формирования и функционирования мужской половой системы и в профилактике и терапии мужского бесплодия.

В конце журнала мы представляем вам статью, совместно подготовленную родными, близкими, друзьями, коллегами, учениками профессора, доктора медицинских наук, член-корреспондента РАН, основателя кафедры клинической фармакологии РНИМУ им. Н. И. Пирогова и её бессменного заведующего Юрия Борисовича Белоусова в честь его 75-летия.

Завершает журнал информация о вышедшем учебном пособии «Управление клиническими исследованиями», в котором описана методология эффективного управления проектом по изысканию, разработке и выводу на фармацевтический рынок лекарственных средств.

В добрый путь, дорогой читатель.

С уважением,
С.К. Зырянов

Оценка затрат при переводе больных сахарным диабетом с инсулина гларгин 100 ЕД/мл на инсулин гларгин 300 ЕД/мл в реальной клинической практике

Белоусов Д.Ю.¹, Карпов О.И.²

¹ — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

² — АО «Санофи Россия», г. Москва

Резюме. *Актуальность.* Инсулин гларгин 300 ЕД/мл (ГЛА-300) является инновационным базальным аналогом инсулина, поступившим в обращение в нашей стране, для лечения больных сахарным диабетом (СД). В реальной клинической практике назначений новый препарат применяется вместо препарата предыдущего поколения — инсулина гларгин 100 ЕД/мл (ГЛА-100), применяющегося более 10 лет и доказавшего свою эффективность и безопасность. Поскольку расходы на приобретение инсулинов несёт государство, вопрос о стоимостных аспектах внедрения ГЛА-300 является актуальным. *Методология.* На основе агрегированных данных из Федерального регистра СД Российской Федерации о больных, переведённых с ГЛА-100 на ГЛА-300, определены прямые затраты (ПЗ) для СД обоих типов с учётом возраста, наличия осложнений, достижения целевых уровней гликированного гемоглобина (HbA1c). Стоимости препаратов определены на основании Государственного реестра предельных отпускных цен препаратов Перечня ЖНВЛП. *Результаты.* Установлено, что при СД 1 типа (580 пациентов) перевод с ГЛА-100 на ГЛА-300 не сопровождался сменой прандиального инсулина и изменениями как общей суточной дозировки инсулинов, так и HbA1c (59,19 ЕД/сут и 59,85 ЕД/сут, а HbA1c был 7,86 и 7,71%, соответственно). Стоимость дня инсулинотерапии была меньше на 5,3% после перевода на ГЛА-300 главным образом за счёт его меньшей стоимости по сравнению с ГЛА-100 (на 11,7% за ЕД). Из прандиальных инсулинов наиболее часто применялись инсулин аспарт (37,4%) и инсулин глулизин (25,5% назначений). Уровни HbA1c при использовании ГЛА-300 + глулизин и ГЛА-300 + аспарт были одинаковы: $7,71 \pm 0,44\%$ и $7,64 \pm 0,48\%$, соответственно ($p > 0,05$). Анализ минимизации затрат (СМА) показал экономию применения ГЛА-300 + инсулин глулизин в сравнении с ГЛА-300 + инсулин аспарт в среднем на 4,5 руб./сут. При СД 2 типа (СД2) монотерапия была у 331 пациента, базал+ и базал-болус лечение получали 494 чел. При монотерапии суточные дозировки ГЛА-100 и ГЛА-300 статистически не различались как в общей группе, так и в подгруппах больных без осложнений и с осложнениями (29,80 ЕД и 30,90 ЕД; 25,61 ЕД и 26,91 ЕД; 30,71 ЕД и 31,63 ЕД, соответственно). При этом изменения уровней HbA1c до и после перевода не получено. СМА показал снижение стоимости лечения при переводе на ГЛА-300 на 8,4% в общей группе и на 9,0% в группе с осложнениями. Одинаковые дозировки 30,4 ЕД/сут ГЛА-100 и ГЛА-300 были в 42,9% случаев, при этом HbA1c до и после перевода был одинаков — $7,42 \pm 0,33\%$ и $7,42 \pm 0,41\%$, соответственно, а экономия при переводе на ГЛА-300 в этом случае составляет 277,4 тыс руб./год/100 больных. Больных возраста ≥ 60 лет было 242 чел. (73,1%). Стоимость применения ГЛА-300 в этой группе была на 5,2% ниже, чем ГЛА-100. В подгруппе больных с осложнениями, достигшими целевого уровня HbA1c (153 чел.), дозировка ГЛА-300 была недостоверно выше на 1,58 ЕД/сут, но затраты на ГЛА-300 были меньше, чем на ГЛА-100, на 7,2%. Стоимость схем базал+ и базал-болус при СД2 после перевода уменьшалась на 7,1% главным образом за счёт меньшей стоимости ГЛА-300 при практически равных дозировках инсулинов до и после перевода. *Заключение.* Перевод с ГЛА-100 на ГЛА-300 при СД обоих типов в условиях реальной практики назначений осуществляется без увеличения дозировок, не сопровождается изменением уровня HbA1c и снижает прямые затраты на инсулинотерапию.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулин гларгин, фармакоэкономика, анализ минимизации затрат, реальная клиническая практика, исследование потребления лекарств

Cost Estimate while Transferring Patients with Diabetes Mellitus from Insulin Glargine-100 to Insulin Glargine-300 in Real-Life Practice

D. Yu. Belousov¹, O. I. Karpov²

¹ — Centre for Pharmacoeconomic Researches Limited Liability Company, Moscow;

² — Sanofi Russia Stock Company, Moscow

Abstract. Insulin Glargine-300 (GLA-300) is an innovative basal analogue of insulin that has been released into the market in our country and is prescribed to patients with diabetes mellitus (DM). In the real-life practice, GLA-300 is often a replacement for the drug of the previous generation — Insulin Glargine-100 (GLA-100) that has been prescribed for more than 10 years and has proved its efficacy and safety. Government pays for insulins in auctions and tenders, the cost aspects regarding the implementation of GLA-300 in practice are a current problem. According to the aggregated data on patients transferred from GL-100 to GL-300 obtained from the Federal Register of DM of the Russian Federation, the direct costs (DC) for the both types of DM were determined, considering age, complications, and achievement of the target levels of glycated hemoglobin (HbA1c). The drugs prices were determined on the basis of the State Register of the Price Ceiling on those medications which are included in the list of the vital and essential medicines (VED). It was found that in case of type 1 diabetes (580 patients), the transfer from GLA-100 to GLA-300 was not accompanied by the transfer from prandial insulin and changes in the total daily dosage of insulins, or HbA1c (59.19 U/day and 59.85 U/day, and HbA1c level was 7.86 % and 7.71 %, respectively). After transferring to GLA-300, the cost of one day of insulin therapy was less by 5.3 %, mainly due to the lower cost of GLA-300 compared to GLA-100 (11.7 % per unit). As for the prandial insulins, insulin aspart (37.4 %) and insulin glulisine (25.5% of prescriptions) were most often used. When using GLA-300 + glulisine and GLA-300 + aspart, the levels of HbA1c were similar: 7.71 ± 0.44 % and 7.64 ± 0.48 %, respectively ($p < 0.05$). The cost minimization analysis (CMA) showed the economy cut of 4.5 rubles/day on average when using GLA-300 + insulin glulisine in comparison with GLA-300 + insulin aspart. In type 2 diabetes, 331 patients received monotherapy and 494 patients were given basal + and basal-bolus treatment. In case of monotherapy, daily doses of GLA-100 and GLA-300 did not statistically differ in both the general study population and in subgroups of patients with and without complications (29.80 U and 30.90 U; 25.61 U and 26.91 U; 30.71 U and 31.63 U, respectively). At the same time, there were no changes in HbA1c levels before and after the transfer. CMA showed the reduction in treatment costs by 8.4% when transferring to GLA-300 in the general population and by 9.0% in the group of patients with complications. The same dosages of 30.4 U/day of GLA-100 and GLA-300 were used in 42.9% of cases with similar HbA1c levels (7.42 ± 0.33 % and 7.42 ± 0.41 %, respectively), before and after the transfer, and the economy cut upon transferring to GLA-300 in this case amounted to 277.4 thousand rubles/year/100 patients. There were 242 patients aged ≥ 60 years (73.1 %). The costs of using GLA-300 in this population were 5.2% lower than those when using GLA-100. In a subgroup of patients with complications who reached the target level of HbA1c (153 patients), the dosage of GLA-300 was higher by 1.58 U/day, but the costs for using GLA-300 were 7.2 % lower than those for the therapy with GLA-100. The costs for using basal + and basal-bolus schemes in type 2 diabetes decreased by 7.1% after the transfer, mainly due to the lower cost of GLA-300 with practically equal dosages of insulins before and after the transfer. **Conclusion:** The transfer from GLA-100 to GLA-300 in patients with both types of DM in real-life practice of prescribing these drugs does not require increased dosages, is not accompanied by any changes in HbA1c level, and reduces the direct costs on insulin therapy.

Keywords: diabetes mellitus, insulin glargine, pharmacoeconomics Sanofi has supported analysis

Автор, ответственный за переписку:

Белоусов Дмитрий Юрьевич — генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва; e-mail: clinvest@mail.ru.

Актуальность

Нет необходимости убеждать в важности эффективного контроля сахарного диабета (СД) в целях предупреждения (замедления) развития его тяжёлых осложнений, ведущих к инвалидизации и преждевременной смертности. Многочисленными популяционными исследованиями, в том числе и в нашей стране, был продемонстрирован тренд на постоянное увеличение год от года числа больных [1]. Безусловно, подобный рост заболеваемости требует определённых расходов государства для обеспечения потребности в инсулинах и других сахароснижающих препаратах. Так, только прямые медицинские затраты на СД 2 типа (СД2) и его основные сердечно-сосудистые осложнения составляют не менее 49 млрд руб. в год,

а если учесть и непрямые затраты, то общее влияние на бюджет Российской Федерации (РФ) выражается в 589 млрд руб./год, что соответствует 1% внутреннего валового продукта страны [2]. Была прослежена зависимость между степенью компенсации СД2 и расходами на него — при достижении целевых уровней гликированного гемоглобина (HbA1c), в том числе и при инсулинотерапии, они были меньше, по-видимому, из-за меньшего числа осложнений заболевания [3].

Наименьшие годовые расходы в пересчёте на одного больного были получены в группе больных СД2, получавших инсулин гларгин 100 ЕД/мл и достигших целевого уровня HbA1c в сравнении с человеческими инсулинами и инсулином детемир [4]. В связи с этим определённый интерес вызывает экономическая составляющая нового аналога инсулина глар-

гин 300 ЕД/мл, который в 2016-2017 гг. повсеместно входит в отечественную клиническую практику. Предварительные прогнозные клинико-экономические расчёты показали экономию бюджета в случае перевода больных с инсулина гларгин 100 ЕД/мл на гларгин 300 ЕД/мл при СД2, в том числе и за счёт меньшей стоимости последнего в пересчёте на 1 ЕД [5]. Действительно, зарегистрированная стоимость 1 ЕД инсулина гларгин 300 ЕД/мл (Туджео СолоСтар®, Санофи-авентис Дойчланд ГмБХ, Германия; упаковщик ЗАО Санофи-авентис Восток, Орловская обл., Россия) меньше таковой инсулина гларгин 100 ЕД/мл (Лантус® СолоСтар®, ЗАО Санофи-авентис Восток, Орловская обл., Россия) на 11% [6]. Тем не менее важно оценить прямые расходы в реальной клинической практике, поскольку экономия может нивелироваться из-за возможной разницы в дозировках, если клиническая эффективность этих двух аналогов инсулина по каким-то причинам вдруг окажется разной.

Инсулин гларгин 300 ЕД/мл, как известно, представляет собой инновационный базальный аналог инсулина, который характеризуется не только большей концентрацией активного вещества, но и определёнными важными отличиями в фармакокинетике и фармакодинамике. Фармакокинетический профиль препарата более плавный (длительность действия до 36 ч) в сравнении с гларгином 100 ЕД/мл за счёт снижения объёма вводимого препарата и замедленного высвобождения из подкожно-жирового депо [7]. Эффективность и безопасность инсулина гларгин 300 ЕД/мл по сравнению с инсулином гларгин 100 ЕД/мл хорошо изучены при СД обоих типов в исследованиях EDITION [8-11]. В рандомизированных клинических исследованиях была зафиксирована некоторая разница в эффективных дозировках гларгина 100 ЕД/мл и гларгина 300 ЕД/мл, что вызывало вопросы (в том числе организаторов здравоохранения) экономического характера, а именно, насколько в условиях реальной клинической практики назначений можно получить экономию бюджета. Зарубежные клиницисты и фармакоэкономисты уже ответили на этот вопрос. В их исследованиях рутинных назначений врачей при переводе больных СД2, находящихся на терапии другими инсулинами, на гларгин 300 ЕД/мл не отмечено увеличения дозировок при сохранённой эффективности, что может вести к сокращению расходов [12].

Цель

Целью данного исследования являлось изучение экономических аспектов перевода больных СД с базального инсулина гларгин 100 ЕД/мл (Лантус® СолоСтар®) на инсулин гларгин 300 ЕД/мл (Туджео СолоСтар®) в реальной клинической практике назначений в Российской Федерации в 2017 году.

Материалы и методы

Анализ выполнен на основании агрегированных данных из Федерального Регистра сахарного диабета Российской Федерации, реализуемого ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России при технической поддержке ЗАО «Астон Консалтинг» (Москва) о больных СД в возрасте старше 18 лет, у которых был осуществлён перевод с инсулина гларгин 100 ЕД/мл на инсулин гларгин 300 ЕД/мл. Персональные данные пациентов не запрашивались. Критериями включения в анализ были:

- перевод с терапии базальным инсулином гларгин 100 ЕД/мл (Лантус® СолоСтар®) на гларгин 300 ЕД/мл (Туджео СолоСтар®);
- наличие данных о HbA1c до и после перевода;
- наличие данных об осложнениях СД (есть / нет).

Определялись средние суточные дозы инсулинов, в том числе прандиальных инсулинов, назначавшихся до и после перевода в схемах базал-болюс и базал+. Стоимости применения инсулинов определены на основании Государственного Реестра предельных отпускных цен для препаратов Перечня ЖНВЛП [6]. Для определения средневзвешенной стоимости 1 ЕД прандиального инсулина была использована формула [13]:

$$\text{СТОИМОСТЬ}_{\text{срвзв}} = \text{СТОИМОСТЬ}_1 \times \%_1 + \text{СТОИМОСТЬ}_2 \times \%_2 + \dots + \text{СТОИМОСТЬ}_i \times \%_i$$

где: СТОИМОСТЬ_1 — стоимость одной ЕД соответствующего инсулина (аналога) короткого действия;

$\%_1$ — процент от общего числа в группе, получивших инсулин (аналог) короткого действия.

В случае отсутствия различий в параметрах эффекта до и после перевода произведён анализ минимизации затрат (cost-minimization analysis (CMA)) [13].

Проводились группировки больных СД2 по возрасту, наличию осложнений и по эффекту, оценённому в соответствие с критериями компенсации по HbA1c, утверждёнными Российской ассоциацией эндокринологов [14]. В этих подгруппах также определялись прямые затраты на инсулины до и после смены базального компонента.

Были использованы методы параметрической статистики с применением программы Microsoft Excel 2013 с определением средних значений.

Результаты и обсуждение

Общее количество агрегированных данных — 1405 записей, из них по больным СД 1 типа — 580, и 825 — по больным СД 2 типа.

Сахарный диабет 1 типа. Всего определено 580 записей. В качестве прандиальных инсулинов до перевода на гларгин 300 ЕД/мл чаще других применялись аналоговые инсулины НовоРапид ФлексПен, Апидра® СолоСтар® и Хумалог КвикПен, человеческие инсулины применялись реже (рис. 1).

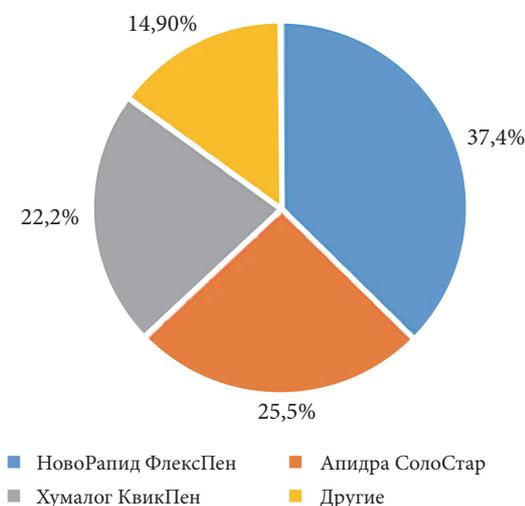


Рис. 1. Прандиальные инсулины, применявшиеся для лечения больных СД 1 типа

Стоимость 1 ЕД инсулина Лантус® СолоСтар® выше аналогичного количества Туджео СолоСтар® на 11,6% (2,14 руб. и 1,89 руб., соответственно). Средневзвешенная стоимость 1 ЕД прандиального инсулина с учётом частоты использования того или иного инсулина, составила 1,021 руб. (табл. 1).

С учётом средних доз прандиальных инсулинов наибольшие расходы были на НовоРапид, которого потребовалось больше и по суточным дозировкам (табл. 2—3). Апидра® СолоСтар® применялась в мень-

ших дозировках, в связи с чем расходы на неё были меньше. При этом следует учитывать, что суммарная доза аналогов инсулина до перевода на Туджео СолоСтар® и после была практически одинакова 59,19 и 59,85 ЕД/сут, соответственно, а HbA1c был 7,86 и 7,71%, соответственно. При применении НовоРапида HbA1c был практически такой же (до перевода 7,85%, после — 7,67%). При этом стоимость комбинации Туджео СолоСтар® и Апидра® СолоСтар® была ниже в сравнении с Туджео СолоСтар® + НовоРапид Флекспен в среднем на 4,5 руб./сут. На год лечения 100 больных разница может достигать 164 250 руб., что позволяет на высвобождающиеся средства, например, приобрести дополнительно почти 95 упаковок препарата Апидра® СолоСтар®, которых хватит на дополнительное годовое лечение 12 больных при условии сохранения суточных доз Туджео СолоСтар® и Апидры® СолоСтар®, полученных в данном анализе:

$$95 \text{ уп.} \times 1500 \text{ ЕД} = 142\ 500 \text{ ЕД} \div 31,3 \text{ ЕД} \times 365 \text{ дней} = 12 \text{ больных}$$

Следует обратить внимание, что только у 32 больных Туджео СолоСтар® применялся в дозе менее 16 ЕД/сут, что составляет 5,5% от всего числа больных. Данный параметр важен для определения потребности в упаковках препарата с учётом срока годности в 28 дней с момента первого использования шприц-ручки СолоСтар®.

Сахарный диабет 2 типа. Всего 825 записей, из них монотерапия базальными аналогами инсулина до и после переключения с инсулина Лантус® СолоСтар® была у 331 больного (40,2% больных), базал+ и базал-болюс — у 494 чел. (59,8%). Количество больных, у которых Туджео СолоСтар® применялся в дозе менее 16 ЕД/сут — 38 человек (4,6% от числа всех больных).

Таблица 1

Стоимости прандиальных инсулинов для лечения больных СД I типа

Препарат	Форма выпуска	Стоимость (руб.)	Стоимость 1 ЕД, (руб.)	Стоимость 1 ЕД с учетом частоты применения (руб.)
Инсуман Рапид	Шприц-ручки, 1500 ЕД	893,26	0,60	0,018
Биосулин Р Пенфилл	Шприц-ручки, 1500 ЕД	1 083,57	0,72	0,004
Ринсулин Р Пенфилл	Шприц-ручки, 1500 ЕД	1 234,19	0,82	0,003
Хумулин Р КвикПен	Шприц-ручки, 1500 ЕД	1 150,00	0,77	0,009
Хумулин Р Пенфилл	Картриджи, 1500 ЕД	884,00	0,59	0,002
Актрапид НМ Пенфилл	Шприц-ручки, 1500 ЕД	699,92	0,47	0,003
НовоРапид Пенфилл	Шприц-ручки, 1500 ЕД	1 539,65	1,03	0,029
НовоРапид Флекспен	Шприц-ручки, 1500 ЕД	1 606,88	1,07	0,400
Апидра® СолоСтар®	Шприц-ручки, 1500 ЕД	1 763,24	1,18	0,305
Хумалог КвикПен	Шприц-ручки, 1500 ЕД	1 372,00	0,91	0,202
Хумалог Пенфилл	Картриджи, 1500 ЕД	1 433,00	0,95	0,046
ИТОГО:				1,021

Таблица 2

Средняя стоимость инсулинов (аналогов) короткого действия, использованных в схемах базал-болюс при СД 1 типа

Препарат	Стоимость (руб.)	Стоимость 1 ЕД (руб.)	Средняя доза до перевода на Туджео СолоСтар® (ЕД/сут.)	Стоимость до перевода на Туджео СолоСтар® (руб.)	Средняя доза после перевода на Туджео СолоСтар® (ЕД/сут.)	Стоимость после перевода на Туджео СолоСтар® (руб.)
Инсуман Рапид	893,26	0,60	30,77	18,46	30,77	18,46
Биосулин Р Пенфилл	1 083,57	0,72	28,00	20,16	28,00	20,16
Ринсулин Р Пенфилл	1 234,19	0,82	25,00	20,50	25,00	20,55
Хумулин Р КвикПен	1 150,00	0,77	33,29	25,63	33,29	25,63
Хумулин Р Пенфилл	884,00	0,59	30,00	17,70	30,00	17,70
Актрапид НМ Пенфилл	699,92	0,47	29,50	13,87	29,50	13,87
НовоРапид Пенфилл	1 539,65	1,03	39,24	40,42	39,24	40,42
НовоРапид Флекспен	1 606,88	1,07	34,53	36,95	34,63	37,05
Апидра® СолоСтар®	1 763,24	1,15	31,59	36,33	31,27	35,96
Хумалог КвикПен	1 372,00	0,91	31,48	28,65	31,71	28,86
Хумалог Пенфилл	1 433,00	0,95	30,50	28,98	30,50	28,98

Таблица 3

Стоимости применения основных схем лечения до и после перевода на Туджео СолоСтар® при СД 1 типа

Параметр	Лантус® СолоСтар®	Прандиальный инсулин до перевода на Туджео СолоСтар®	Туджео СолоСтар®	Прандиальный инсулин после перевода на Туджео СолоСтар®
Общая группа				
n	580			
Средний возраст (±), лет	39,3±6,9			
HbA1c, %	7,86±0,92		7,71±0,88 (p>0.05)	
Средняя суточная доза, ЕД	28,8±3,1	32,8±4,6	29,4±3,0	33,8±4,3
Стоимость средней суточной дозы, руб.	61,63	33,49	55,56	34,51
<i>Итого, руб./сут.</i>	95,12		90,07 (-5,3%)	
Апидра® СолоСтар®				
n	154			
Средний возраст (±), лет	38,7±5,3			
HbA1c, %	7,89±0,52		7,71±0,44 (p>0.05)	
Средняя суточная доза, ЕД	28,2±2,9	31,6±3,1	28,6±3,2	31,3±3,2
Стоимость средней суточной дозы (руб.)	60,35	36,33	54,05	35,96
<i>Итого, руб./сут.</i>	96,68		90,01 (-6,9%)	
НовоРапид Флекспен				
n	217			
Средний возраст (±) лет	37,8±3,2			
HbA1c, %	7,75±0,52		7,64±0,48 (p>0.05)	
Средняя суточная доза, ЕД	29,9±5,1	34,5±4,729	30,4±4,7	34,6±4,9
Стоимость средней суточной дозы, руб.	63,99	36,95	57,46	37,05
<i>Итого, руб./сут.</i>	100,94		94,51 (-6,4%)	

Монотерапия. После перевода больных с инсулина Лантус® СолоСтар® на Туджео СолоСтар® существенных различий в степени компенсации заболевания, оценённой по HbA1c, не отмечено, как и разницы в среднесуточных дозировках обоих аналогов инсулина (табл. 4). При этом, учитывая разницу в стоимости 1 ЕД этих препаратов, экономические преимущества имеет Туджео СолоСтар®, прямые расходы на лечение которым были меньше на 8,4% (рис. 2). Дозировки как Лантуса® СолоСтар®, так и Туджео СолоСтар® меньше рекомендованных в Стандарте оказания первичной медико-санитарной помощи при сахарном диабете 2 типа, где рекомендуется дозировка инсулина гларгин 40 ЕД в сутки [15]. Рекомендованную дозу инсулина гларгин получали 85 человек (25,6%).

При разделении пациентов на подгруппы по наличию или отсутствию документированных осложнений установлено, что 83,7% имели таковые (табл. 4). Средний возраст сопоставим как с общей группой, так и с группой пациентов без осложнений. Среднесуточные дозировки инсулина Лантус® СолоСтар® и Туджео СолоСтар® достоверно не различались между собой по каждой подгруппе, между подгруппами и с общей группой. Стоимость лечения Туджео СолоСтар® с той же степенью контроля заболевания была меньше от 7,2% в группе без осложнений до 9% — с осложнениями. В целом прямые расходы по группе после перевода на Туджео СолоСтар® уменьшились на 8,4%. Если разницу в расходах в рассмотренных дозировках между Лантусом® СолоСтар® и Туджео СолоСтар® на 100 больных за год лечения направить на приобретение Туджео СолоСтар®, то можно ожидать лечения в течение 3 356,25 дней для дополнительных 9 человек:

$$[(63,77 \text{ руб.} - 58,40 \text{ руб.}) \times 365 \text{ дней} \times 100 \text{ больных}] \div 58,40 \text{ руб.} \div 365 \text{ дней}$$

Одинаковые дозировки инсулина Лантус® СолоСтар® и Туджео СолоСтар® были у 142 чел. (42,9%) и составили 30,4 ЕД/сут, при этом значение HbA1c до и после перевода было одинаковым и составило $7,42 \pm 0,33$ и $7,42 \pm 0,41\%$, соответственно. Стоимость Лантуса® СолоСтар® выше на 11,7% в сравнении с Туджео СолоСтар® за 1 ЕД. При равном эффекте у данных пациентов СМА показывает экономию в 2 774 руб./пациент/год при переходе на применение Туджео СолоСтар®.

При использовании аналогичного подхода к группе больных младше 60 лет, в том числе базирующегося на нормах HbA1c менее 7,0% для пациентов без осложнений и менее 7,5% для больных с осложнениями, установлено следующее. Всего в группе было 89 чел., при этом целевой уровень HbA1c имели в общей сложности 62 чел. (69,7%) — 20 в подгруппе без осложнений и 42 в подгруппе с осложнениями. В общей группе существенных различий в дозировках Лантуса® СолоСтар® и Туджео СолоСтар® не выявлено (табл. 4), как не было и различий в уровнях HbA1c до и после переключения. Стоимость применения Туджео СолоСтар® в сутки была ниже на 6,8% в сравнении с Лантусом® СолоСтар®. Возрастание дозировки Туджео СолоСтар® после перевода в подгруппе пациентов без осложнений с достигнутым уровнем HbA1c <7,0% на 4 ЕД/сут привело к некоторому улучшению гликемического контроля (в среднем на 1,22%). Ограничения для вывода — подгруппа малочисленна (20 чел.), статистических различий не получено.

В более многочисленной подгруппе больных с осложнениями также отмечено повышение дози-

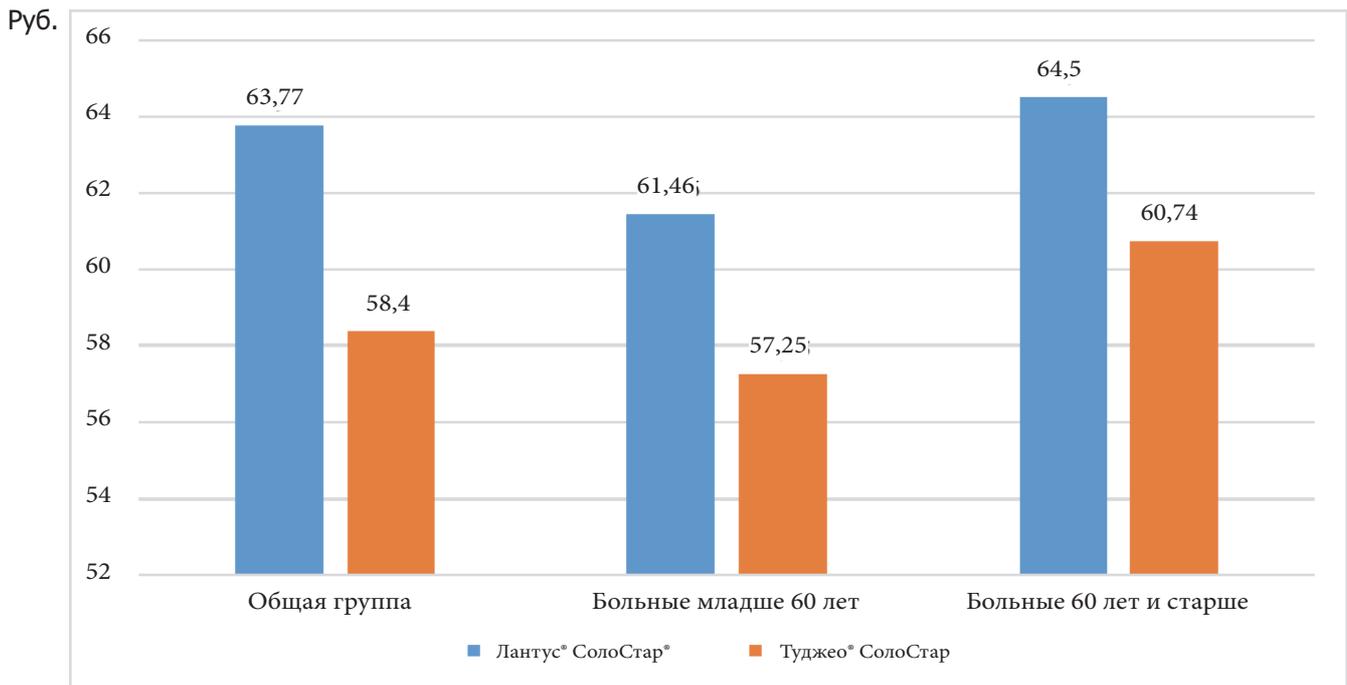


Рис. 2. Средние стоимости дня лечения (руб.) у больных СД 2 типа при монотерапии аналогами инсулина.

Таблица 4

Экономические результаты монотерапии до и после перевода на Туджео СолоСтар® у больных СД 2 типа

Параметр	Лантус® СолоСтар®	Туджео СолоСтар®	p
Общая группа			
n	331		
Средний возраст (±), лет	64,7±8,3		
HbA1c, %	7,60±0,82	7,52±0,93	>0,05
Средняя суточная доза, ЕД	29,80±3,7	30,90±3,3	>0,05
Стоимость средней суточной дозы, руб.	63,77	58,40 (-8,4%)	
С осложнениями			
n	277 (83,7%)		
Средний возраст (±), лет	65,9±6,4		
HbA1c, %	7,58±0,81	7,52±0,88	>0,05
Средняя суточная доза, ЕД	30,71±4,6	31,63±5,8	>0,05
Стоимость средней суточной дозы, руб.	65,71	59,78 (-9,0%)	
Без осложнений			
n	54 (16,3%)		
Средний возраст (±), лет	61,7±8,4		
HbA1c, %	7,58±0,66	7,52±0,37	>0,05
Средняя суточная доза, ЕД	25,61±4,6	26,91±4,0	>0,05
Стоимость средней суточной дозы, руб.	54,81	50,86 (-7,2%)	
Больные младше 60 лет			
Общая группа			
n	89		
Средний возраст (±), лет	54,7±3,9		
HbA1c, %	7,86±0,92	7,55±0,82	>0,05
Средняя суточная доза, ЕД	28,72±4,5	30,29±3,1	>0,05
Стоимость средней суточной дозы, руб.	61,46	57,25 (-6,8%)	
Без осложнений, HbA1c менее 7,0% после перевода			
n	20		
Средний возраст (±), лет	49,5±4,1		
HbA1c, %	7,50±0,42	6,28±0,67	>0,05
Средняя суточная доза, ЕД	23,72±3,3	27,54±4,1	>0,05
Стоимость средней суточной дозы, руб.	50,76	52,05 (+2,5%)	
С осложнениями, HbA1c менее 7,5% после перевода			
N	42		
Средний возраст (±), лет	52,9±5,2		
HbA1c, %	7,54±0,62	7,14±0,29	>0,05
Средняя суточная доза, ЕД	30,40±4,4	32,45±4,0	>0,05
Стоимость средней суточной дозы, руб.	65,06	61,33 (-5,7%)	
Больные возраста ≥60 лет			
Общая группа			
N	242		
Средний возраст (±), лет	68,9±4,9		
HbA1c, %	7,50±0,69	7,53±0,81	>0,05
Средняя суточная доза, ЕД	30,14±3,9	32,14±2,2	>0,05
Стоимость средней суточной дозы, руб.	64,50	60,74 (-5,2%)	
Без осложнений, HbA1c менее 7,5%			
N	21		
Средний возраст (±), лет	68,5±4,1		
HbA1c, %	7,38±0,30	6,93±0,47	>0,05
Средняя суточная доза, ЕД	24,46±3,4	25,76±3,1	>0,05
Стоимость средней суточной дозы, руб.	52,35	48,69 (-6,9%)	
С осложнениями, HbA1c менее 8,0%			
N	153		
Средний возраст (±), лет	69,4±6,2		
HbA1c, %	7,24±0,92	6,95±0,69	>0,05
Средняя суточная доза, ЕД	31,20±5,4	32,78±4,2	>0,05
Стоимость средней суточной дозы, руб.	66,77	61,96 (-7,2%)	

ровки инсулина гларгин после перевода в среднем на 2,05 ЕД/сут., при этом отмечалась тенденция к снижению HbA1c на 0,4%. Стоимость суточной дозы после перевода на Туджео СолоСтар® не возрастает. Группа больных возраста ≥ 60 лет была более многочисленна — 242 чел. (73,1%) от числа всех пациентов (табл. 4). Среднесуточная доза Туджео СолоСтар® была недостоверно выше в общей группе в среднем на 2 ЕД. При одинаковых данных HbA1c до и после переключения очевидны стоимостные преимущества Туджео СолоСтар®, стоимость применения которого была на 5,2% ниже, чем Лантус® СолоСтар®.

Сходные данные получены в подгруппе больных с осложнениями, достигшими целевого уровня HbA1c (153 чел.), где дозировка Туджео СолоСтар® была в среднем выше на 1,58 ЕД/сут в сравнении с Лантусом® СолоСтар® (табл. 4). Тем не менее, примерно одинаковые результаты по эффекту были достигнуты с меньшими затратами при применении Туджео СолоСтар® (на 7,2%). При этом следует отметить, что до перевода на Туджео СолоСтар® 41 больной (26,8% из подгруппы) имел HbA1c > 8,0%. У этих больных в среднем HbA1c до перевода был $8,5 \pm 0,1\%$, после перевода — $7,0 \pm 0,6\%$ ($p=0,02$), а дозировки — $29,99 \pm 4,9$ ЕД/сут и $28,68 \pm 5,0$ ЕД/сут. Туджео СолоСтар® имел меньшую стоимость применения в сутки в сравнении с Лантусом® СолоСтар® на 25% (54,21 руб. и 72,28 руб., соответственно). Подгруппа больных без осложнений, достигших целевого уровня HbA1c менее 7,5% была малочисленна для выводов об эффекте (можно считать, что имеется тенденция к улучшению параметров компенсации), тем не менее следует отметить меньшие дозировки как Лантус® СолоСтар®, так и Туджео СолоСтар® в сравнении с общей группой больных старшего возраста и с больными с осложнениями. Так Лантус® СолоСтар® у больных в общей группе применялся в среднем на 5,7 ЕД/сут, а Туджео СолоСтар® — на 6,4 ЕД/сут больших дозах, чем у пациентов без осложнений. Данный факт может указывать на своевременность назначения инсулина гларгин у больных, у которых ещё нет осложнений, что может вести к возможности контролировать СД 2 типа меньшими дозировками и, соответственно, с меньшими затратами.

Базал+ и Базал-болус инсулинотерапия. Всего представлено 494 записи. В качестве прандиальных инсулинов до перевода на Туджео СолоСтар® применялись человеческие инсулины (126 чел., 25,5%) и аналоговые инсулины (368 чел., 74,5%):

Из аналоговых наиболее часто применялись НовоРапид (доля среди аналоговых инсулинов — 48,4%) и Апидра® СолоСтар® (29,9%).

Инсулины применялись со следующей частотой:

- НовоРапид ФлексПен — 169 (34,1%);
- Апидра® СолоСтар® — 110 чел (22,3%);
- Хумалог КвикПен — 76 чел. (15,3%);
- Инсуман Рапид в шприц ручках СолоСтар — 75 чел. (15,2%);

- Биосулин Р Пенфилл — 21 чел. (4,6%);
- Ринсулин Р Пенфилл — 11 чел. (2,2%);
- Хумулин Р КвикПен — 10 чел (2,0%);
- НовоРапид Пенфилл — 9 чел. (1,7%);
- Актрапид НМ Пенфилл — 6 чел. (1,2%);
- Хумалог Пенфилл — 4 чел. (1,0%);
- Хумулин Р Пенфилл — 3 чел. (0,4%).

Аналогично подсчёту при СД1 по формуле определена средневзвешенная стоимость 1 ЕД прандиального инсулина. Она составила 0,953 руб. Стоимость применения прандиальных инсулинов в базал+ и базал-болус представлена в табл. 5. Как видно из представленных результатов, различий по стоимости прандиальных инсулинов до и после смены базального инсулина не выявлено.

В общей группе средние суммарные дозы инсулинов для ежедневного лечения не различались — до перевода она составляла 69,20 ЕД, после перевода — 69,10 ЕД (табл. 6). Однако стоимость после перевода на Туджео СолоСтар® была ниже на 7,11% вследствие меньшей стоимости последнего. Параметры HbA1c не изменялись после перевода, поэтому в результате анализа минимизации затрат была получена экономия в 2 792,25 руб./пациент/год в пользу схем с Туджео СолоСтар®.

Больных в возрасте менее 60 лет было 155 чел. Средний возраст $52,6 \pm 4,9$ лет (табл. 6). При одинаковых параметрах HbA1c до и после перевода на Туджео СолоСтар® дозировка прандиального инсулина оставалась такой же, в то время как доза базального компонента несущественно увеличивалась (на 1,94 ЕД/сут.). Тем не менее общая стоимость дня инсулинотерапии была меньше после перевода на Туджео СолоСтар® (на 4,6%).

Как уже отмечалось выше, чаще других из прандиальных инсулинов использовались Апидра® СолоСтар® и НовоРапид ФлексПен. В обеих выделенных подгруппах по применявшемуся прандиальному инсулину не отмечено возрастание стоимости дня лечения после перевода на Туджео СолоСтар®, более того, в случае использования Апидры® СолоСтар® снижение стоимости было на 6,3%, в случае НовоРапида ФлексПена — на 6,9% после смены базального инсулина.

В подгруппе больных возраста ≥ 60 лет было 339 чел. Средний возраст $69,0 \pm 7,1$ лет (табл. 6). При одинаковых параметрах HbA1c до и после перевода на Туджео СолоСтар® дозировка прандиального инсулина оставалась такой же, в то время как доза базального компонента несущественно увеличивалась (на 0,90 ЕД/сут.). Тем не менее общая стоимость дня инсулинотерапии была меньше после перевода на Туджео СолоСтар® (на 6,7%).

Распределение группы больных на подгруппы по наличию или отсутствию осложнений продемонстрировало следующие результаты. В группе больных без осложнений было 23 человека (6,7% от числа больных в группе). Общая доза инсулинов до перевода была 69,3 ЕД, а после — 68,3 ЕД в сутки, при этом

Средняя стоимость инсулинов (аналогов) короткого действия, использованных в схемах базал+ и базал-болус при СД 2 типа

Препарат	Стоимость (руб.)	Стоимость 1 ЕД (руб.)	Средняя доза до перевода на Туджео СолоСтар® (ЕД/сут.)	Стоимость до перевода на Туджео СолоСтар® (руб.)	Средняя доза после перевода на Туджео СолоСтар® (ЕД/сут.)	Стоимость после перевода на Туджео СолоСтар® (руб.)
Инсуман Рапид	893,26	0,60	35,12	21,07	35,26	21,16
Биосулин Р Пенфилл	1 083,57	0,72	31,28	22,52	31,28	22,52
Ринсулин Р Пенфилл	1 234,19	0,82	23,81	19,52	23,81	19,52
Хумулин Р КвикПен	1 150,00	0,77	36,8	28,34	37,7	29,03
Хумулин Р Пенфилл	884,00	0,59	41,33	24,38	41,33	24,38
Актрапид НМ Пенфилл	699,92	0,47	29,0	13,63	23,66	11,12
НовоРапид Пенфилл	1 539,65	1,03	32,89	33,88	32,89	33,38
НовоРапид ФлексПен	1 606,88	1,07	34,34	36,74	34,46	36,87
Апидра® СолоСтар®	1 763,24	1,15	34,68	39,88	34,48	39,65
Хумалог КвикПен	1 372,00	0,91	29,30	26,66	29,35	26,71
Хумалог Пенфилл	1 433,00	0,95	40,0	38,00	40,0	38,00

стоимости различались — после перевода на Туджео СолоСтар® суточная стоимость применения снизилась на 8,7%. При этом имелась тенденция к ухудшению параметров HbA1c. Ограничение — малочисленная группа больных, недостоверность различий. У больных с осложнениями параметры углеводного обмена после смены базального инсулина не изменялись, при этом дозировки инсулинов были больше до перевода — 69,3 ЕД/сут и 65,4 ЕД/сут. Снижение дозировок после перевода на Туджео СолоСтар® произошло как за счёт базального, так и прандиального компонентов (в среднем на 2 ЕД/сут каждого). Стоимость лечения после перевода снизилась на 13,3%.

Как уже отмечалось выше, чаще других из прандиальных инсулинов использовались Апидра® СолоСтар® и НовоРапид ФлексПен. В обеих выделенных подгруппах по применявшемуся прандиальному инсулину не отмечено возрастание стоимости дня лечения после перевода на Туджео СолоСтар® (табл. 6).

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

- Перевод больных с инсулина Лантус® СолоСтар® на Туджео СолоСтар® не удорожает лечение при обоих типах СД, а во многих случаях уменьшает затраты на его осуществление.
- При СД 1 типа суммарные суточные дозы инсулинов до и после перевода на Туджео СолоСтар® не различаются. При этом эффект, оценённый по HbA1c, одинаков до и после смены базального инсулина. Средневзвешенная стоимость инсулинотерапии после перевода на Туджео СолоСтар® меньше на 5,3%.
- При СД 2 типа в среднем дозы Лантуса® СолоСтар® и Туджео СолоСтар® при монотерапии не различаются при одинаковых параметрах HbA1c. Стоимость

применения Туджео СолоСтар® меньше в среднем на 8,4%, в группах больных до 60-летнего возраста разница составила минус 6,8%, в группе больных в возрасте ≥60 лет — минус 5,2% по сравнению с Лантусом® СолоСтар®, что ведёт к экономии затрат.

- Разница в затратах на монотерапию при рассмотренных дозировках у больных СД 2 типа в пересчёте на 100 больных позволяет дополнительно обеспечить лечение Туджео СолоСтар® у 9 больных в дозе 30 ЕД/сут в течение года.
- Стоимость схем базал+ и базал-болус после перевода с Лантуса® СолоСтар® на Туджео СолоСтар® у больных СД 2 типа уменьшалась на 7,1% главным образом за счёт меньшей стоимости при практически равных дозировках инсулинов до и после перевода и одинаковых данных HbA1c.

Ограничения анализа. Особенности формирования регистра не позволяют в полной мере оценить эффективность проводимого лечения.

Источники финансирования. Агрегированные обобщённые данные из Федерального Регистра сахарного диабета Российской Федерации предоставлены ЗАО «Астон Консалтинг» (Москва) по согласованию с ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, статистическая обработка произведена АНО «Центр развития инновационных технологий и научно-образовательных связей в области медицины и фармацевтики» (Москва) при поддержке АО «Санофи Россия» (Москва), результаты переданы авторам для анализа.

Сведения о потенциальном конфликте интересов. Д.Ю. Белоусов заявляет об отсутствии конфликта интересов в связи с данной публикацией; д.м.н., профессор О.И. Карпов — руководитель группы по экономике здравоохранения АО «Санофи Россия».

Таблица 6

Экономические параметры базал+ и базал-болюс инсулинотерапии до и после перевода на Туджео СолоСтар® у больных СД 2 типа

Параметр	Лантус® СолоСтар®	Прандиальный инсулин до перевода на Туджео СолоСтар®	Туджео СолоСтар®	Прандиальный инсулин после перевода на Туджео СолоСтар®
Общая группа				
n	494			
Средний возраст (±), лет	63,1±7,2			
HbA1c, %	7,79±0,52		7,89±0,83 (p>0,05)	
Средняя суточная доза, ЕД	34,5±2,7	34,7±4,3	35,7±4,3	33,4±5,2
Стоимость средней суточной дозы, руб.	73,83	33,07	67,47	31,83
<i>Итого, руб./сут</i>	<i>106,90</i>		<i>99,30 (-7,11%)</i>	
Больные младше 60 лет				
<i>Общая группа</i>				
n	155			
Средний возраст (±), лет	52,6±4,9			
HbA1c, %	7,88±0,62		7,96±0,53 (p>0,05)	
Средняя суточная доза, ЕД	34,1±4,7	34,7±5,3	36,0±4,9	34,8±5,8
Стоимость средней суточной дозы, руб.	72,98	33,07	68,04	33,17
<i>Итого, руб./сут.</i>	<i>106,05</i>		<i>101,21 (-4,6%)</i>	
<i>Апидра® СолоСтар®</i>				
n	54			
Средний возраст (±), лет	52,0±6,9			
HbA1c, %	8,06±0,72		7,96±0,44 (p>0,05)	
Средняя суточная доза, ЕД	38,2±3,7	34,6±4,1	39,3±4,2	34,5±3,9
Стоимость средней суточной дозы, руб.	81,75	39,88	74,28	39,65
<i>Итого, руб./сут</i>	<i>121,63</i>		<i>113,93 (-6,3%)</i>	
<i>НовоРapid ФлексПен</i>				
n	49			
Средний возраст (±), лет	53,0±5,2			
HbA1c, %	7,58±0,62		7,72±0,54 (p>0,05)	
Средняя суточная доза, ЕД	33,6±4,7	34,3±5,1	34,0±4,7	34,4±4,9
Стоимость средней суточной дозы, руб.	71,91	36,74	64,26	36,87
<i>Итого, руб./сут</i>	<i>108,65</i>		<i>101,11 (-6,9%)</i>	

Таблица 6
(продолжение)

Параметр	Лантус® СолоСтар®	Прандиальный инсу- лин до перевода на Туджео СолоСтар®	Туджео Соло- Стар®	Прандиальный инсу- лин после перевода на Туджео СолоСтар®
Больные возраста ≥60 лет				
<i>Общая группа</i>				
N	339			
Средний возраст (±), лет	69,0±7,1			
HbA1c, %	7,76±0,72		7,86±0,55 (p>0,05)	
Средняя суточная доза, ЕД	34,7±3,8	32,9±4,9	35,6±5,1	32,8±4,4
Стоимость средней суточной дозы, руб.	74,26	31,35	67,28	31,25
<i>Итого, руб./сут</i>	105,61		98,53 (-6,7%)	
<i>Без осложнений</i>				
n	23			
Средний возраст (±), лет	68,7±8,0			
HbA1c, %	7,44±0,82		8,21±0,95 (p>0,05)	
Средняя суточная доза, ЕД	35,3±4,9	34,0±3,9	35,7±6,1	32,6±5,4
Стоимость средней суточной дозы, руб.	75,55	32,40	67,47	31,06
<i>Итого, руб./сут</i>	107,95		98,53 (-8,7%)	
<i>С осложнениями</i>				
N	316			
Средний возраст (±), лет	70,8±8,2			
HbA1c, %	7,78±0,62		7,83±0,39 (p>0,05)	
Средняя суточная доза, ЕД	34,7±3,8	34,6±4,6	32,7±5,1	32,7±5,5
Стоимость средней суточной дозы, руб.	74,26	32,97	61,80	31,16
<i>Итого, руб./сут</i>	107,23		92,96 (-13,3%)	
<i>Апидра® СолоСтар®</i>				
N	56			
Средний возраст (±), лет	67,9±5,3			
HbA1c, %	8,21±0,52		8,27±0,64 (p>0,05)	
Средняя суточная доза, ЕД	36,2±4,7	32,8±5,1	37,2±4,0	32,4±4,9
Стоимость средней суточной дозы, руб.	77,47	37,73	70,31	37,26
<i>Итого, руб./сут</i>	115,20		107,57 (-6,6%)	
<i>НовоРapid ФлексПен</i>				
n	120			
Средний возраст (±), лет	67,7±4,6			
HbA1c, %	7,47±0,54		7,64±0,46 (p>0,05)	
Средняя суточная доза, ЕД	33,6±4,7	33,7±4,1	34,0±4,7	33,7±4,1
Стоимость средней суточной дозы, руб.	71,91	36,06	64,26	36,06
<i>Итого, руб./сут</i>	107,97		100,32 (-7,1%)	

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. 2016; 19 (2): 104—112.
2. Дедов И.И., Концевая А.В., Шестакова М.В. и соавт. Экономические затраты на сахарный диабет 2 типа и его основные сердечно-сосудистые осложнения в Российской Федерации // Сахарный диабет. 2016; 19 (6): 518—527.
3. Kontsevaya A., Karpov O., Shestakova M., Belousov Yu. Economic evaluation of Diabetes Mellitus type 2 and its main cardiovascular complications in the Russian Federation // Abstr. ISPOR 22-d International Meeting, May 20-24, 2017, Boston, MA, USA. — Value in Health. — 2017; 20 (5): A374.
4. Омеляновский В.В., Шестакова М.В., Авксентьева М.В. и соавт. Экономические аспекты сахарного диабета в отечественной практике // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2015; 4 (22): 43—60.
5. Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. Экономический прогноз применения нового аналога инсулина гларгин при сахарном диабете 2 типа // Качественная клиническая практика. 2016; 2: 5—13.
6. <http://grls.rosminzdrav.ru> обращение к ресурсу 11.10.2017.
7. Blair H.A., Keating G.M. Insulin glargine 300 U/mL: A Review in Diabetes Mellitus // Drugs. 2016; 76 (3): 363—374.
8. Riddle M.C., Bolli G.B., Ziemien M. et al. New insulin GLA-100rgine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1) // Diabetes Care. 2014; 37 (10): 2755—2762.
9. Yki-Jarvinen H., Bergenstal R., Ziemien M. et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2) // Diabetes Care. 2014; 37 (12): 3235—3243.
10. Bolli G.B., Riddle M.C., Bergenstal R.M. et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3) // Diabetes Obes. Metab. 2015; 17 (4): 386—394.
11. Becker R.H., Dahmen R., Bergmann K. et al. New insulin glargine 300 Units/mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units/mL-1 // Diabetes Care. 2015; 38 (4): 637—643.
12. Zhang V., Sauriol L., Glass J. et al. Longitudinal analysis of real-world basal insulin utilization for Type I and Type II diabetes patients transferring to insulin glargine U-300 // SGIM. 2017;32(Suppl. 2):S242.
13. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений / Ред. В.Б. Герасимов, А.Л. Хохлов, О.И. Карпов. М.: Медицина; 2005; 352.
14. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и соавт. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный Диабет. 2011; 4: 6—17.
15. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 декабря 2012 г. №1581н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при инсулиннезависимом сахарном диабете», Зарегистрировано в Минюсте РФ 15 марта 2013 г. Регистрационный № 27719.

Анализ критериев эффективности при проведении фармакоэкономических исследований гипогликемических лекарственных средств.

Данные ограничительных списков РФ в 2014—2016 годах

Мосикян А.А.¹, Курылев А.А.², Колбин А.С.^{2,3}

¹ — ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

² — ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

³ — ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург

Резюме. *Актуальность.* На данный момент в России не существует единого стандарта выбора конечных точек при проведении фармакоэкономических исследований гипогликемических лекарственных средств, что приводит к затруднениям при сравнении их клинико-экономических преимуществ. *Цель.* Оценить соотношение твёрдых и суррогатных конечных точек, выбранных в качестве критерия эффективности, при проведении фармакоэкономических исследований гипогликемических лекарств, поданных для внесения в ограничительные списки в Российской Федерации. *Материалы и методы.* Проведён анализ 22 фармакоэкономических исследований в составе досье 12 гипогликемических лекарств, поданных для включения в ограничительные списки в 2014—2016 гг. *Результаты.* Проанализировано 8 критериев эффективности, из которых 4 относились к твёрдым конечным точкам. В анализ были включены 20 фармакоэкономических исследований, содержащих данные о 41 исходе, 26 из которых (63%) были твёрдыми конечными точками. Наиболее часто оценивали показатели количества приобретённых лет жизни с поправкой на качество (QALYs) — 62% всех твёрдых конечных точек, количества предотвращённых осложнений — 31% всех твёрдых конечных точек и изменение уровня гликированного гемоглобина — 73% всех суррогатных точек.

Выводы.

1. Хотя бы одна твёрдая конечная точка оценивалась в 19 из 20 фармакоэкономических исследований.
2. Основными оцениваемыми исходами являются QALYs и количество предотвращённых осложнений — 93% твёрдых конечных точек, а также изменение уровня гликированного гемоглобина — 73% суррогатных точек.
3. Согласно мнению ряда международных экспертов, уровень гликированного гемоглобина не должен являться основным аргументом в пользу принятия решений о целесообразности затрат на гипогликемические лекарства.

Ключевые слова: фармакоэкономика, ЖНВЛП, твёрдые точки, суррогатные исходы, сахарный диабет

Analysis of effectiveness criteria in pharmacoeconomic studies of hypoglycemic drugs proposed for inclusion into the essential drug list in 2014-2016 in Russia

Mosikian A.A.¹, Kurilev A.A.², Kolbin A.S.^{2,3}

¹ — Federal Almazov North West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

² — I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

³ — Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

Abstract. *Rationale.* There is a certain variability of endpoints in diabetes pharmacoeconomic research in Russia. It makes difficult to compare the economical effectiveness of hypoglycemic drugs. *Aim.* To estimate a proportion of final and surrogate endpoints used as effectiveness criteria in pharmacoeconomic studies of hypoglycemic drugs proposed for inclusion into the Russian essential drug list in 2014—2016. *Methods.* 22 pharmacoeconomic studies on 12 hypoglycemic drugs were reviewed. *Results.* 8 effectiveness criteria were analyzed. Four of them (50%) were final endpoints. 26 of 41 outcomes (63%) related to

final endpoints. The most often used endpoint was quality adjusted life years (QALY) — 62% of all final outcomes. The number of avoided cardiovascular events was another commonly used final endpoint (31 % of all hard outcomes). Change in glycated hemoglobin level was the most often used surrogate endpoint (73% of all surrogate outcomes).

Conclusions.

1. At least one final endpoint was used in 19 of 20 studies (95%).
2. The most commonly used final endpoints are QALYs and the number of avoided cardiovascular events (93% of all hard outcomes).
3. Glycated hemoglobin level should not be used as the main effectiveness criteria determining the inclusion of drugs into the essential drug list.

Keywords: pharmacoeconomics, essential drug list, final endpoints, surrogate endpoints, type 2 diabetes mellitus

Автор, ответственный за переписку:

Колбин Алексей Сергеевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; e-mail: alex.kolbin@mail.ru

Актуальность

Требования к качеству и целям контроля сахарного диабета (СД) значительно изменялись с течением времени. В клинических исследованиях 1990 годов традиционную терапию понимали как лечение до достижения хорошего самочувствия вне зависимости от показателей гликемического контроля, а впервые полученные в исследовании по контролю диабета и его осложнений (Diabetes Control and Complications Trial, DCCT) знания о прямой корреляции уровня гликированного гемоглобина и риска развития сосудистых осложнений СД явились стимулом к формированию принципиально новых клинических рекомендаций и подходов к проведению исследований [1]. В последние годы отношение к выбору конечных точек вновь изменилось. Так, по результатам рандомизированного клинического испытания (РКИ) эффективности и безопасности розиглитазона RECORD было показано двукратное увеличение риска развития сердечной недостаточности [2]. Повышение кардиоваскулярного риска при назначении гипогликемического ЛС было показано впервые и являлось в некотором роде случайной находкой — исследование не имело цели оценить сердечно-сосудистую безопасность. Однако данный факт послужил поводом к формированию новых требований к гипогликемическим лекарственным средствам (ЛС): с 2008 года оценка сердечно-сосудистых рисков стала обязательной для всех новых ЛС, а показатели гликемического контроля отошли на второй план [3].

Помимо изучения эффективности и безопасности гипогликемических ЛС при проведении доклинических, клинических и пост-маркетинговых исследований необходимо также изучение экономического эффекта применения ЛС, прежде всего с целью принятия решения о включении ЛС в ограничительные списки (прежде всего в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), нормативные правовые акты и иные

документы, определяющие порядок оказания медицинской помощи), или исключения его из указанных перечня, актов и документов [4]. Отчёт о проведённом фармакоэкономическом (ФЭ) исследовании при этом предоставляется держателем регистрационного ЛС, согласно постановлению Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» [5].

Поскольку ФЭ анализ прежде всего служит для оценки показателя «затраты—эффективность» (cost-effectiveness analysis (CEA)), при его проведении необходимо однозначно определить конечные точки, для которых оценивается эффективность. Эта задача в ФЭ исследованиях гипогликемических ЛС является достаточно сложной в силу вышеописанных динамических изменений подхода к определению критерия эффективности. Американская диабетологическая ассоциация в качестве такового рекомендует использование показателей дополнительно приобретённых лет жизни (Life-Years Gained, LYG) и количества лет жизни с поправкой на качество (Quality-Adjusted Life Years, QALYs) или ожидаемую продолжительность жизни с поправкой на качество (Quality-Adjusted Life Expectancy, QALE) [6]. В то же время, эти показатели в ФЭ исследованиях нередко являются результатом математического моделирования и, за исключением QALYs, не могут быть оценены другим способом. В качестве конечных точек могут выступать прогнозируемое количество лет жизни без осложнений и количество предотвращённых сердечно-сосудистых осложнений на горизонте моделирования. Все показатели гликемического контроля (изменение гликированного гемоглобина, вероятность достижения целевого уровня гликированного гемоглобина и т.д.) являются суррогатными конечными точками, которые рекомендуется использовать только для моделирования значений конечных точек с помощью валидированных симуляционных моделей СД [6].

Цель

Оценить соотношение твёрдых и суррогатных конечных точек, выбранных в качестве критерия эффективности, при проведении фармакоэкономических исследований гипогликемических ЛС, поданных для внесения в ограничительные списки в Российской Федерации.

Материалы и методы

Исходными данными послужили ФЭ исследования, включённые в досье гипогликемических ЛС, поданных для включения в список ЖНВЛП в 2014—2017 гг. Критериями включения в исследование были: наличие полнотекстовых данных о проведённых ФЭ исследованиях или наличие в резюме исследований достаточного количества данных для определения оцениваемых показателей эффективности ЛС, поданных для включения в список ЖНВЛП; проведение сравнительного анализа эффективности оцениваемых стратегий в рамках ФЭ исследования.

В каждом ФЭ исследовании, соответствующем критериям отбора, оценивали следующие параметры: международное непатентованное наименование (МНН); источник представления данных (резюме, полнотекстовая публикация, отчёт); авторы; год публикации; показания к применению; количество критериев эффективности, оцениваемых в ФЭ исследовании; количество твёрдых точек и суррогатных показателей эффективности, оцениваемых в ФЭ исследовании. Все вошедшие в анализ ФЭ исследования были разделены на две группы — инсулины и их аналоги и гипогликемические ЛС кроме инсулинов. Также все ФЭ исследования были разделены на группы в соответствии с годом их публикации. Для каждой из групп по указанным выше классификационным признакам рассчитывали:

- абсолютное количество всех исходов;
- абсолютное количество твёрдых точек;
- долю твёрдых точек (% от числа всех исходов);
- абсолютное число суррогатных исходов;
- долю суррогатных исходов (% от числа всех исходов).

В качестве твёрдых точек были выбраны:

- дополнительно приобретенные годы жизни (LYG);
- количество лет жизни с поправкой на качество (QALYs);
- ожидаемая продолжительность жизни с поправкой на качество (QALE) [6];
- количество предотвращённых сердечно-сосудистых осложнений [3];
- прогнозируемое количество лет жизни без осложнений как производное LYG и количества предотвращённых осложнений.

В качестве суррогатных конечных точек были выбраны:

- лабораторные показатели гликемического контроля (изменение уровня гликированного гемоглобина, изменение концентрации глюкозы плазмы натощак);
- частотные показатели ответа на терапию (частота достижения целевых значений гликированного гемоглобина или глюкозы плазмы натощак) и
- количество пациенто-лет с целевым уровнем гликированного гемоглобина как производное LYG и показателей гликемического контроля [6].

Результаты

Всего были отобраны 29 публикаций, соответствующих критериям включения. Публикации, рассматривавшие комбинированную терапию двумя средствами и поданные в досье двух ЛС, учитывали один раз. Две публикации были исключены из анализа по причине отсутствия ФЭ анализа и две — в виду отсутствия сравнения эффективности (анализ минимизации затрат). Ещё три работы представляли собой частичное описание данных, представленных в более поздних публикациях тех же коллективов авторов. Две публикации были исключены из анализа, так как являлись полнотекстовыми публикациями по данным отобранных отчётов о проведении ФЭ исследований.

Таким образом, в анализ включены 20 ФЭ исследований, касающиеся 10 ЛС (инсулины: 1 публикация; гипогликемические ЛС кроме инсулинов 15 публикаций) и 4 комбинаций ЛС (инсулины: 1 публикация; сочетание гипогликемических ЛС с метформином — 3 публикации). Все исследования проводились для ФЭ оценки стратегий использования ЛС при СД 2 типа. Схема отбора ФЭ исследований представлена на рис. 1.

В табл. 1 представлено распределение по наименованию конечных точек, использованных при анализе эффективности сравниваемых стратегий в ФЭ анализе гипогликемических ЛС, применяемых для контроля СД 2 типа. Всего были извлечены данные о 41 исходе в 20 ФЭ исследованиях, из них 26 исходов (63%) были твёрдыми конечными точками. Среди твёрдых конечных точек наиболее часто оценивался показатель количества приобретённых лет жизни с поправкой на качество (QALYs) — 62% всех твёрдых точек, среди суррогатных точек — изменение уровня гликированного гемоглобина — 73% всех суррогатных точек.

В табл. 2 приведена динамика по годам доли твёрдых конечных точек в отобранных ФЭ исследованиях в 2008—2017 гг.

В 2012 г. из перечисленных ЛС в перечень ЖНВЛП входили инсулины глизин и аспарт, метформин и

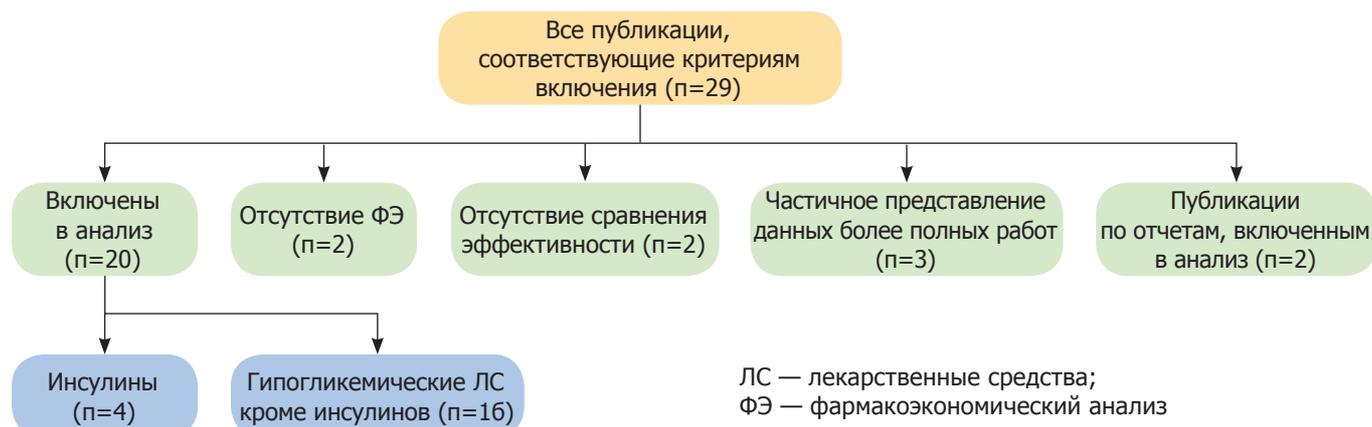


Рис. 1. Схема отбора фармакоэкономических исследований для анализа

Таблица 1

Твёрдые и суррогатные конечные точки по названиям точек

Название конечной точки	Инсулины (n=2)	Гипогликемические ЛС кроме инсулинов (n=18)	Всего
Твёрдые конечные точки			
Годы жизни с поправкой на качество (QALYs)	1	15	16
Дополнительно приобретённые годы жизни (LYG)	0	1	1
Количество предотвращённых осложнений	1	7	8
Количество пациенто-лет без осложнений	0	1	1
Суррогатные конечные точки			
Изменение уровня гликированного гемоглобина	2	9	11
Изменение концентрации глюкозы плазмы натощак	0	2	2
Достижение целевого уровня гликированного гемоглобина	0	2	2
Всего исходов	4	37	41
Доля твёрдых точек (%)	2/4 (50 %)	24/37 (65 %)	26/41 (63 %)

Таблица 2

Динамика использования твёрдых конечных точек по годам

Год	Количество ФЭ исследований, вошедших в анализ	Препараты	Доля жёстких точек
2008	1	Глулизин	1/2 (50%)
2012	2	Ситаглиптин + метформин; саксаглиптин	2/6 (33%)
2013	3	Лираглутид; эксенатид (2)	5/5 (100%)
2014	5	Вилдаглиптин + метформин; вилдаглиптин; линаглиптин; саксаглиптин + метформин; лираглутид	7/11 (64%)
2015	5	Инс. аспарт + деглудек; дапаглифлозин; эксенатид (2); лираглутид (2)	6/9 (67%)
2016	4	Алоглиптин; ликсисенатид; эмпаглифлозин; дапаглифлозин	5/8 (63%)

вилдаглиптин [7]. Следующее обновление перечня было произведено на 2015 г., и в новый перечень вошли дополнительно ситаглиптин, саксаглиптин и инсулин деглудек [8]. В 2016 г. в перечень были добавлены линаглиптин, алоглиптин и дапаглифлозин [9]. В 2017 г. список ЛС для лечения СД, входящих в перечень ЖНВЛП, не изменился по сравнению с перечнем 2016 г. [10].

Доля твёрдых точек в ФЭ исследованиях ЛС, вошедших в перечень ЖНВЛП, составила 50% (9 из 18) до 2014 г. и 60% (6 из 10) после 2014 г. — после пересмотра критериев включения ЛС в перечень ЖНВЛП. Доля твёрдых точек в ФЭ исследованиях ЛС, не вошедших в перечень ЖНВЛП, составила 100% (6 из 6) до 2014 г. и 67% (4 из 6) — после 2014 г. На момент написания статьи (сентябрь 2017 г.) в пе-

речень ЖНВЛП не вошли ЛС из группы агонистов глюкагоноподобного пептида 1 — ликсисенатид, эксенатид, лираглутид (данная группа не представлена в перечне ни одним ЛС), а также эмпаглифлозин.

Обсуждение

В настоящее время выбор твёрдых конечных точек для проведения ФЭ исследований в области диабетологии остаётся неоднозначным. Данная проблема представляется связанной, прежде всего, с отсутствием обновленных рекомендаций по симуляционному моделированию СД, в которых были бы отражены новые подходы к проведению клинических исследований гипогликемических ЛС. Рекомендации Американской Диабетологической Ассоциации 2004 года [6] в настоящее время уже не отвечают на вопросы, которые ставят перед исследователем современные представления о плейотропном эффекте новых классов гипогликемических ЛС.

В первую очередь, нерешённым остаётся вопрос о месте показателя количества предотвращённых сердечно-сосудистых осложнений при смене одной стратегии терапии на другую. В 2008 г. оценка частоты развития сердечно-сосудистых исходов при назначении гипогликемических ЛС впервые была установлена в качестве обязательного компонента исследования регистрируемых ЛС [3]. Эта рекомендация нашла отражение в некоторых ФЭ исследованиях как в виде оценки твёрдых конечных точек «количество предотвращённых осложнений» [11—14] или «количество пациенто-лет без осложнений» [15]. Несмотря на то что в 4 исследованиях из 8, упоминавших число осложнений, данный показатель прогнозировали только для расчёта затрат [16—19], они, тем не менее, учитывались в настоящем анализе как использованная конечная точка. Кроме того, сердечно-сосудистые осложнения, развитие которых спрогнозировано в горизонте моделирования, учитываются при расчёте медицинских затрат во всех ФЭ исследованиях гипогликемических ЛС.

В то же время, результаты последних РКИ и обзорных исследований сердечно-сосудистой безопасности некоторых гипогликемических ЛС [20—24] подводят к формированию нового понимания роли сердечно-сосудистых осложнений в ФЭ моделировании. Кардиопротективный эффект лираглутида, семаглутида, эмпаглифлозина и канаглифлозина, показанный в РКИ [20—23], является не только статистически, но и клинически значимым. Этот результат представляет особенный интерес в контексте конечной цели любой терапии СД — а именно, в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, и позволяет моделировать кардиопротективный эффект данных ЛС напрямую, а не через изменения клиническо-лабораторных параметров пациента, как это происходит по настоящее время

на основании многочисленных симуляционных моделей, валидированных для кардио-нейтральных ЛС [25—27]. Всё это в совокупности позволяет говорить о сердечно-сосудистых исходах, как об одной из твёрдых конечных точек при оценке эффективности ЛС, и поднимает вопрос о возможности поставить показатель количества предотвращённых сердечно-сосудистых осложнений в один ряд с показателем изменения качества жизни.

Роль другой твёрдой точки — приобретённых лет жизни с поправкой на качество (QALYs) не вызывает сомнений. Оценка QALYs рекомендуется Американской Диабетологической Ассоциацией [6], является ключевым критерием оценки эффективности ЛС в зарубежных ФЭ исследованиях и, согласно результатам настоящего анализа, была произведена в 15 из 22 работах (68%).

Возможно ли в ФЭ исследованиях гипогликемических ЛС использовать только твёрдые конечные точки? Чтобы ответить на этот вопрос, необходимо принять во внимание, что показатель QALYs, оцениваемый при СД 2 типа, является результатом моделирования, при этом в модели учитываются сердечно-сосудистые осложнения, значение индекса массы тела [14], а в некоторых ФЭ исследованиях — дополнительно частота гипогликемических эпизодов и тип терапии [28]. При этом широко используемая во всём мире модель IMS Core Diabetes Model (CDM) [29] учитывает значения возраста, ИМТ, гипогликемических эпизодов и значения гликированного гемоглобина [30]. Количество предотвращённых сердечно-сосудистых осложнений в некоторых ФЭ исследований в настоящий момент также является моделируемым значением — функцией от уровня гликированного гемоглобина [15]. Несмотря на наличие доказанного кардиопротективного эффекта эмпаглифлозина в крупном РКИ EMPA-REG OUTCOME [22], в отчёте по ФЭ анализу применения эмпаглифлозина (2016 г.) эти данные используются только для расчёта затрат на терапию осложнений СД, а количество предотвращённых сердечно-сосудистых осложнений не рассматривается как критерий эффективности [31]. Такой подход является абсолютно правомерным, поскольку данные о кардиопротективном эффекте эмпаглифлозина не внесены в инструкцию по применению лекарственного препарата. В то же время, 25 августа 2017 г. U.S. Food and Drug Administration (FDA) одобрила новое показание препарата Виктоза (лираглутид) — снижение риска основных нежелательных сердечно-сосудистых явлений у взрослых пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [32], что в некоторых случаях позволяет в дальнейшем рассматривать количество предотвращённых сердечно-сосудистых осложнений как критерий эффективности на основании результатов LEADER [20], не прибегая к математическому моделированию

нию. В остальных случаях изменение уровня гликированного гемоглобина, являясь суррогатной конечной точкой, тем не менее используется для оценки твёрдых конечных точек и вносится в отчёт по ФЭ исследованию и нередко является одним из показателей, для которых рассчитывается показатель «затраты—полезность» [11, 13, 33, 34]. В то же время, на данный момент список ЛС с доказанным кардиопротективным эффектом ограничен, и при сравнении этих ЛС с ЛС, данные по влиянию которых на риск сердечно-сосудистых осложнений отсутствуют, уровень гликированного гемоглобина может быть (помимо QALYs) единственно возможной конечной точкой для сравнения эффективности, и его полное исключение из перечня конечных точек для ФЭ исследований не представляется возможным. Тем не менее, уровень гликированного гемоглобина в качестве изолированного показателя не имеет клинического смысла с точки зрения современных представлений о конечной цели терапии СД.

Выводы

1. Хотя бы одна твёрдая конечная точка оценивалась в 19 из 20 ФЭ исследованиях (95%), и их общее количество составило 26 из 41 (63%) всех оцениваемых конечных точек.
2. 62% всех твёрдых конечных точек составил показатель QALYs, количество предотвращённых сердечно-сосудистых осложнений оценивалось в два раза реже (31% всех твёрдых конечных точек).
3. Уровень гликированного гемоглобина был наиболее часто оцениваемой суррогатной конечной точкой (73% всех суррогатных конечных точек) и оценивался в качестве критерия эффективности в 8 ФЭ исследованиях из 20 (40%).

4. Показатель количества предотвращённых сердечно-сосудистых осложнений в настоящее время занимает промежуточную позицию между критерием эффективности и критерием безопасности, и его роль в ФЭ исследованиях гипогликемических ЛС требует дальнейшего обсуждения.
5. Показатель гликированного гемоглобина не должен являться основным аргументом в пользу принятия решений о целесообразности затрат на гипогликемические ЛС, хотя и может быть представлен в отчёте.
6. По мере внесения данных о кардиопротективном эффекте ряда ЛС в инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов следует ожидать отражения этих результатов в отчётах о ФЭ исследованиях не только для расчёта затрат на лечение осложнений СД, но в качестве твёрдой конечной точки эффективности ЛС.

Рекомендации

1. Ограничить использование суррогатных конечных точек при проведении ФЭ исследований до 1 точки на 1 исследование (изменение уровня гликированного гемоглобина или достижение целевого значения уровня гликированного гемоглобина).
2. Отдавать предпочтение оценке твёрдых конечных точек (QALYs, количество предотвращённых сердечно-сосудистых осложнений).
3. Оценивать количество предотвращённых сердечно-сосудистых осложнений не только для расчёта затрат, но и в качестве одного из критериев эффективности гипогликемических ЛС, обладающих доказанным кардиопротективным эффектом.

Литература

1. Nathan D.M., DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. 2014; 37 (1): 9—16.
2. Home P.D., Pocock S.J., Beck-Nielsen H., et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009; 373 (9681): 2125—35.
3. Hirshberg B., Raz I. Impact of the US Food and Drug Administration cardiovascular assessment requirements on the development of novel antidiabetes drugs. *Diabetes Care*. 2011; 34 (Suppl 2): S101—6.
4. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 N 61-ФЗ. Available from: URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/.
5. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». Available from: URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_167999/.
6. Govan L., Wu O., Lindsay R., Briggs A. How Do Diabetes Models Measure Up? A Review Of Diabetes Economic Models and ADA Guidelines. *JHEOR* 2015; 3 (2): 132—52.
7. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 07.12.2011 ¹2199-р. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2012 год.
8. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 30.12.2014 ¹2782-р. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2015 год.
9. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 26.12.2015 ¹2724-р. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2016 год.
10. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 28.12.2016 ¹2885-р. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2017 год.

11. Колбин А.С. Фармакоэкономика инсулина глупизина: увеличиваются ли затраты на государственное возмещение при сахарном диабете? *Качественная клиническая практика*. 2008; (2): 4—10.
12. Сунцов Ю.И., Шестакова М.В. Сравнительная характеристика затрат на лечение СД-2 традиционными сахароснижающими средствами и комбинированной терапии вилдаглиптином. *Поликлиника*. 2011; (1): 2—6.
13. Куликов А.Ю., Новиков И.В. Фармакоэкономический анализ использования линаглиптина (Тражента®) в составе комбинированной терапии в лечении сахарного диабета 2 типа. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2014; 2 (3): 55—61.
14. Мешков Д.О., Рудакова А.В. Отчет о научно-исследовательской работе «Эффективность затрат на фиксированную комбинацию саксаглиптина и метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа». 2014. Москва.
15. Колбин А.С., Мосикян А.А., Курьлев А.А. и соавт. Клинико-экономический анализ ликсисенатида при сахарном диабете 2 типа. *Качественная клиническая практика*. 2015; (4): 53—64.
16. Котешкова О.М., Рудакова А.В. Клинико-экономический анализ применения эксенатида по сравнению с инсулином гларгином у больных сахарным диабетом 2-го типа при недостаточном гликемическом контроле на фоне терапии метформином и/или препаратами сульфонилмочевин. *РМЖ*. 2013; (28): 1405.
17. Рудакова А.В. Отчет о научно-исследовательской работе на тему: «Фармакоэкономические аспекты терапии сахарного диабета 2 типа агонистом глюкагоноподобного пептида эксенатидом». 2013. Москва.
18. Мешков Д.О., Безмельницкая Л.Ю. Отчет о научно-исследовательской работе «Сравнительное фармакоэкономическое исследование применения дапаглифлозина и ситаглиптина в терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа». 2015. Москва.
19. Петров В.И., Недогода С.В., Фролов М.Ю. и соавт. Сравнительный клинико-экономический анализ интенсификации терапии базальным инсулином или дапаглифлозином у пациентов с неконтролируемым сахарным диабетом 2 типа. *Фармакоэкономика: Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2016; (1): 58—68.
20. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375 (4): 311—22.
21. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375 (19): 1834—1844.
22. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117—2128.
23. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377 (7): 644—657.
24. Birkeland K.I., Jørgensen M.E., Carstensen B., et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5 (9): 709—717.
25. Palmer A.J., Roze S., Valentine W.J., et al. The CORE Diabetes Model: Projecting long-term clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making. *Curr Med Res Opin* 2004; 20 Suppl 1: S5—26.
26. Palmer A.J., Roze S., Valentine W.J., et al. Validation of the CORE Diabetes Model against epidemiological and clinical studies. *Curr Med Res Opin* 2004; 20 Suppl 1: S27—40.
27. Hayes A.J., Leal J., Gray A.M., et al. UKPDS Outcomes Model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia* 2013; 56: 1925—33.
28. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Отчет о научно-исследовательской работе «Фармакоэкономическая оценка использования ситаглиптина (Янувия) в сравнении с другими схемами лекарственной терапии пациентов с сахарным диабетом второго типа». 2012. Москва.
29. IMS Core Diabetes Model. [Электронный источник] URL: <http://www.core-diabetes.com/> (дата доступа 20.09.2017).
30. McEwan P, Foos V, Grant D, et al. Drivers Of Cost-Effectiveness In Type-2 Diabetes Mellitus. *Value Health*. 2013; 16 (3): A165.
31. Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Смирнова В.О. Отчет о научно-исследовательской работе «Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата Джардинс (эмпаглифлозин) при лечении сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации». 2016. Волгоград.
32. Victoza® (liraglutide) is approved in the US as the only type 2 diabetes treatment indicated to reduce the risk of three major adverse cardiovascular events [news release]. Plainsboro, NJ: Novo Nordisk. <http://press.novonordisk-us.com/2017-08-25-Victoza-R-liraglutide-is-approved-in-the-US-as-the-only-type-2-diabetes-treatment-indicated-to-reduce-the-risk-of-three-major-adverse-cardiovascular-events>. Published August 25, 2017. Дата доступа: 25.09.2017.
33. Куликов А.Ю., Новиков И.В. Фармакоэкономический анализ применения комбинации инсулин деглудек/инсулин аспарт (Райзодег) в терапии сахарного диабета 2 типа. 2015. Отчет.
34. Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Смирнова В.О. Фармакоэкономический анализ использования алоглиптина в лечении сахарного диабета 2 типа. *Качественная клиническая практика*. 2015; (4): 43—52.

Адаптивный дизайн в клинических исследованиях: преимущества и риски

Бондарева И.Б.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства»

Резюме. В последние десятилетия постепенно становится всё более популярным использование методов адаптивного дизайна как средства повышения эффективности ранних и поздних фаз клинических исследований, в частности, путём снижения стоимости, ресурсов и длительности, а также повышения вероятности успеха исследования и получения пациентами более эффективной и безопасной терапии. Проспективно запланированным модификациям могут подвергаться: критерии отбора, размер выборки и/или длительность исследования, параметры рандомизационной процедуры, режимы дозирования, включая число терапевтических групп, сопутствующая терапия, схема оценки состояния пациента, конечные точки, статистические методы. Возможность изменения дизайна в ходе исследования по результатам промежуточного анализа имеет ряд преимуществ перед традиционными исследованиями с фиксированным дизайном. Тем не менее, адаптивные исследования более сложные в исполнении, требуют более тщательного планирования, могут сопровождаться в различной степени статистическими, операционными, логистическими и регуляторными проблемами. Целью этой статьи является обзор основных определений, анализ “за” и “против” применения адаптивного дизайна на разных фазах клинических исследований со статистической и регуляторной точек зрения для лучшего понимания методологии.

Ключевые слова: адаптивные конструкции, гибкие конструкции, групповые последовательные методы, повторная оценка размера выборки, прекращение бесперспективности, промежуточный анализ, операционный уклон, статистический уклон

Adaptive design in clinical trials: benefits and risks

Bondareva I.B.

Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency

Abstract. Over the past several decades, adaptive design methods in clinical trials has become more popular as a way to increase the efficiency of the early and late phases of clinical development by means of reducing costs, resources and duration as well as increasing the likelihood of trial success and the chance for patients of being allocated to the treatment that's more effective and safe. The following prospectively planned modifications can be implemented in an adaptive study: eligibility criteria, sample size and/or study duration, randomization procedure, treatment regimens, including the number of treatment groups, concomitant medication, patient evaluation schedule, endpoints, statistical methods. Opportunity to change some elements of the design based on interim results during the course of the study provides advantages over the traditional fixed design. Nevertheless, the implementation of adaptive designs is more complex, such trials require more thorough planning, and are often accompanied with various degrees of statistical, procedural, logistic and regulatory issues. The aim of this article is to provide the main definitions, to highlight the pros, cons of adaptive design at different phases of drug development from statistical and regulatory point of view for better understanding of the methodology.

Keywords: adaptive designs, flexible designs, group sequential methods, sample size re-estimation, futility stopping, interim analyses, operational bias, statistical bias

Автор, ответственный за переписку:

Бондарева Ирина Борисовна — в.н.с, д.б.н.; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства»; 119435, г. Москва ул. Малая Пироговская дом 1а; тел.: +7 (985) 924-12-06; e-mail: i_bondareva@yahoo.com

Введение

В последние десятилетия использование методов адаптивного дизайна в клинических исследованиях постепенно становится всё более популярным. Концепция адаптивного дизайна прослеживается с 70 годов XX века, когда в клинических исследованиях

начали использовать адаптивную рандомизацию и групповые последовательные методы. Методы адаптивного дизайна в клинических исследованиях привлекательны по разным причинам. Они отражают реальную клиническую практику, уменьшают вероятность получения пациентами неэффективной и/или высокотоксичной терапии, являются не

только гибкими, но и эффективными на всех фазах клинических исследований. Тем не менее, применять их нужно с осторожностью, поскольку методологические ошибки могут привести к некорректным *p*-значениям (доверительным интервалам) в отношении эффекта терапии, а значит, к некорректным выводам об эффективности изучаемой терапии и к невозможности интерпретации полученных результатов [1—3]. Адаптивный дизайн развивался как средство повышения эффективности клинических исследований, потенциально увеличивающее пользу для участников исследования и будущих пациентов путём снижения стоимостей, и повышения вероятности нахождения эффекта и действительного преимущества изучаемого лечения, если оно существует. В литературе появлялось всё больше работ, посвящённых теоретическим и регуляторным аспектам адаптивного дизайна в клинических исследованиях, а также рекомендациям по практическому использованию этих методов [4—10]. Тем не менее, достаточно долго среди специалистов не было консенсуса ни относительно единообразного использования терминов, ни относительно методологии, ни относительно отношения регуляторов к практическому использованию различных адаптивных методов и процедур. До появления регуляторных документов наиболее часто используемыми методами адаптивного дизайна были: адаптивная рандомизация, групповые последовательные методы с гибкими критериями для ранней остановки исследования по причинам безопасности, бесполезности (futility), эффективности, а также пересчёта размера выборки на промежуточном анализе для достижения желаемой статистической мощности [11—23].

Первый регуляторный документ, касающийся методологии применения адаптивного дизайна в клинических исследованиях, был выпущен в 2007 г. Комитетом по лекарственным средствам для медицинского применения Европейского медицинского агентства (*Committee for Human Medicinal Products (CHMP) European Medicines Agency, EMA*) [24]. В 2010 вышел документ Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (*Food and Drug Administration, FDA*) [25]. Статьи, впервые представившие концепцию адаптивного дизайна, были опубликованы раньше этих регуляторных документов, но после появления рекомендаций тема адаптивного дизайна и его практического применения стала ещё более популярной в фармацевтической индустрии, академических исследованиях и среди регуляторов. Эти документы дали определения адаптивного дизайна, а главное, отразили позицию регуляторных органов — использование возможно, но с осторожностью. Между этими документами нет принципиальных разногласий. Документ FDA, более детальный, охватывает разные аспекты, связанные с практическим примени-

ем адаптивного дизайна на разных фазах клинических исследованиях. Документ EMA касается применения адаптивного дизайна в подтверждающих (confirmatory) исследованиях. В сравнении с документом FDA документ EMA менее обнадеживающий в плане применимости адаптивного дизайна в подтверждающих клинических исследованиях, но допускает его использование при корректном планировании, проведении и анализе. Авторы документа EMA предупреждают о недопустимости большого числа адаптаций или большого числа промежуточных анализов, которые могут превратить подтверждающее исследование в поисковое.

Поскольку интерес к адаптивному дизайну возрастает и в нашей стране, целью этой статьи является обзор основных определений, анализ дополнительных возможностей и рисков при его применении на разных фазах клинических исследований для лучшего понимания методологии такого подхода. В статье будут также рассмотрены несколько примеров практического применения адаптивного дизайна в исследованиях III фазы. Рамки статьи не позволят представить многочисленные варианты дизайнов и разные методы адаптации в деталях, подробности можно найти в литературе, в частности, из предложенного списка. Мы также не будем отдельно рассматривать в статье особенности так называемого «бесшовного» дизайна (seamless design).

Что такое адаптивный дизайн?

Прежде всего, нужно определить, что такое адаптивный дизайн и какова мотивация для его использования в клинических исследованиях. Для обычного традиционного (неадаптивного) клинического исследования с фиксированным размером выборки много разных предположений об основных элементах дизайна должно быть сделано на стадии планирования: целевая популяция пациентов, ожидаемый размер эффекта (клинически значимые различия, вариабельность, доля ответчиков), зависимость «доза—эффект», доля досрочно выбывших пациентов и т.п. Это — именно предположения, поскольку заранее эти параметры исследования не известны. В ходе исследования собираются данные, на основе которых после завершения исследования проводится статистический анализ. Успех такого исследования во многом зависит от точности сделанных предположений. Известно, например, что многие плацебо-контролируемые исследования не смогли продемонстрировать преимущество изучаемой терапии и оказались негативными из-за недооценки плацебо—эффекта. Адаптивный дизайн позволяет уточнять наши предположения и, при необходимости, модифицировать характеристики исследования по мере накопления информации в ходе проведения исследования. То есть интуитивно

понятно, что адаптивный дизайн, являясь более гибким и эффективным, чем обычный фиксированный дизайн, может помочь при наличии неопределённости на стадии планирования исследования, повышая шансы исследования на успех.

Большая доля негативных клинических исследований вносит вклад в возрастающую стоимость процесса разработки лекарственных препаратов [26]. По данным обзоров, порядка 36% экспериментальных веществ (agents), вошедших в фазу I клинических исследований, не доходит до фазы II, 68—70% вошедших в фазу II не попадает на фазу III [27], неуспех исследований фазы III, по разным оценкам, составляет 40—50%. Как показали результаты обзора [28], причинами неуспеха и отказа в регистрации, помимо проблем с безопасностью, могут быть: 1) неопределённость в отношении оптимальной дозы, максимизирующей эффективность и минимизирующей риск токсичности; 2) популяция не отражала целевую популяцию пациентов, 3) неправильный выбор конечных точек, то есть выбор самого показателя и/или временных моментов его оценки (например, раньше достижения полного эффекта не позволяли отразить клинически значимое преимущество); 4) несоответствие результатов по нескольким выбранным конечным точкам; 5) несоответствие результатов эффективности для разных «частей» изучаемой популяции (эффективность была показана только в нескольких исследовательских центрах или только в подгруппах, которые заранее не планировалось изучать отдельно); 6) преимущество над плацебо было продемонстрировано, но размер эффекта был признан неадекватным по сравнению со стандартной терапией. Последняя причина относилась к серьёзным показаниям (например, аритмия, шизофрения), для которых уже были зарегистрированы более эффективные препараты, а исследования новых препаратов не показали какие-то другие преимущества, например, в отношении безопасности.

Так, в онкологии только порядка 34% исследований фазы III достигают статистической значимости в отношении первичной конечной точки [29]. Неуспех больших подтверждающих исследований фазы III имеет значительное влияние на научные инвестиции. В этих условиях спонсоры и регуляторы ищут новые стратегии и методологии, которые помогли бы сделать клинические исследования более продуктивными и информативными. Применение адаптивного дизайна является в этом смысле привлекательной перспективой. Кроме того, в эпоху растущего интереса к персонализированной медицине больше внимания уделяют адаптивным дизайнам с выбором подгрупп [30].

В последние десятилетия в клинических исследованиях применялись различные модификации дизайна и/или статистических процедур в ходе исследования на основе данных, наблюдаемых обычно на промежуточном(ых) анализе(ах). Целью такой модификации является не только эффективная иденти-

фикация клинической пользы изучаемого лечения, но и увеличение вероятности успеха самого исследования, то есть вероятности получения статистически значимого заключения о наличии эффекта, если он существует, или остановка исследования как можно быстрее, если эффекта нет. Среди элементов дизайна, которые модифицировались, можно назвать: критерии включения / не включения, изучаемая(ые) доза(ы), длительность терапии, конечные точки, схема наблюдения, число и моменты проведения промежуточных анализов, диагностические процедуры, определения ответа. Среди изменений, относящихся к статистике — рандомизация, цели и гипотезы, размер выборки, первичные и вторичные переменные, методы статистического анализа данных.

В вышедшем в 2010 г. руководстве по использованию адаптивного дизайна в клинических исследованиях FDA (“Guidance for Industry: Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics”) [25] адаптивный дизайн был определён как исследование, которое включает проспективно запланированную возможность модификации одного или более элементов дизайна и гипотез на основе анализа полученных данных (обычно данных промежуточного анализа). «Прспективно» означает, что все изменения планируются заранее, детали определяются как можно раньше и до того, как разослепленные данные могут стать доступны специалистам, участвующим в планировании адаптации [25].

В документе подчеркивалось, что целостность и валидность исследования не должны были скомпрометированы в ходе применяемых адаптаций. В документе ЕМА тоже говорится о проспективном планировании адаптаций.

Таким образом, важное отличие регуляторного определения адаптивного дизайна от того, что было до этого принято называть «гибким» дизайном (flexible design), состоит в том, что все правила для изменения элементов дизайна на основе анализа данных промежуточных анализов полностью определяются заранее [31]. В отличие от запланированных изменений дизайна, все незапланированные изменения на основе наблюдаемых разослепленных данных являются потенциальной причиной систематической ошибки и могут явиться источником критики, в том числе, критики со стороны медицинского сообщества и регуляторов. Кроме того, и все параметры возможных изменений (например, порог остановки по бесполезности (futility)) и временные моменты любых адаптаций должны быть также оговорены заранее. Возможность остановки по бесполезности важна с этической и финансовой точек зрения, но выбор этого порога — достаточно сложное решение. Слишком низкий порог может «пропускать» в дальнейшее изучение неэффективные терапии, слишком высокий — несправедливо «браковать» эффективные.

Хотя определение адаптивного дизайна и накладывает определённые ограничения, но даже оно позволяет проводить достаточно широкий спектр адаптаций [25]: пересматривать критерии отбора (выбор популяции, для которой терапия имеет наибольшее преимущество), размер выборки и/или длительность исследования, параметры рандомизационной процедуры, режимы дозирования (дозовые уровни, схема, длительность и т.п.), число терапевтических групп, сопутствующую терапию, схему оценки состояния пациента, первичную конечную точку (например, единичная (unitary) против композитной (composite)), компоненты композитной, временные моменты оценки), вторичные конечные точки (выбор, порядок тестирования), методы анализа данных (ковариаты для финального анализа, статистическая методология, контроль ошибки первого рода).

Один из наиболее популярных элементов адаптации — изменение размера выборки и/или длительности исследования. При пересчёте размера выборки на основе данных промежуточного анализа решение об изменении может быть принято только в сторону увеличения [25]. Максимальный размер для потенциального увеличения определяется заранее. Снижение размера выборки не рекомендуется, поскольку высокая вариабельность оценки размера эффекта, частоты событий и дисперсии характерна для ранних этапов исследования. Возможность снижения запланированного размера выборки заложена в групповых последовательных методах, контролируя вероятность ошибки первого рода, позволяют осуществлять остановку по ранней демонстрации эффективности [25].

Некоторые из потенциальных адаптаций, например, касающиеся первичного анализа, включены в список, скорее, для его полноты, поскольку эти адаптации вряд ли будут приемлемы с регуляторной точки зрения, если даже будут запланированы. По поводу изменения или модификации первичной переменной в подтверждающих исследованиях в документе ЕМА [24] сказано, что очень трудно обосновать такие изменения, поскольку попытка комбинировать результаты разных стадий исследования с разными первичными переменными неизбежно вызовет статистические трудности (например, при попытке отвергнуть глобальную нулевую гипотезу).

Определение адаптивного дизайна в регуляторном документе [25] согласуется с определением, предложенным рабочей группой Американской ассоциации фармацевтических исследователей и производителей (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, PhRMA) в 2006 г. Адаптивный дизайн был определён как исследование с несколькими этапами (a multi-stage study), которое использует накапливающиеся в ходе исследования данные для решения, как модифицировать некоторые аспекты исследования без нарушения его валидности (validity) и

целостности (integrity) [4]. Термины «валидность», «целостность» и «систематическая ошибка» часто можно встретить в литературе, касающейся темы адаптивного дизайна в клинических исследованиях. Под валидностью понимают получение корректных статистических выводов, а целостность означает согласованность различных этапов клинического исследования. То есть адаптивный дизайн не должен вносить статистическую и операционную систематическую ошибку. Систематическую ошибку (bias) в этом контексте можно определить как систематическое влияние любых факторов, связанных с дизайном, проведением исследования, анализом данных, приводящее к отклонению оценки эффекта терапии от своего истинного значения.

Хотя формулировки регуляторных определений адаптивного дизайна несколько различаются, есть два основных аспекта, в которых они единодушны: изменения в адаптивном клиническом исследовании 1) планируются проспективно, 2) основаны на промежуточном анализе данных, собранных в самом исследовании (не из внешних источников, как например, результаты других исследований). Протоколы неадаптивных клинических исследований тоже могут подвергаться изменениям в ходе исследования, такие изменения могут вноситься в виде поправок к протоколу. Разница состоит в том, что в адаптивных исследованиях эти изменения запланированы заранее и проспективно включены в протокол и/или план статистического анализа.

Нужно предупредить, что нарушение валидности и целостности не является обязательным свойством адаптивного дизайна. Поддержание валидности означает, что, несмотря на применяемые в ходе исследования адаптации, корректность статистических выводов не нарушается. Для того чтобы это было возможно, операционная систематическая ошибка должна быть минимизирована и должна быть применена необходимая статистическая процедура для контроля вероятности ошибки первого рода, например, корректировка уровня значимости или доверительных интервалов. Целостность исследования поддерживается в основном за счёт сохранения «слепоты» (насколько возможно), а также проспективной природой самих адаптаций.

Типы исследований

Регуляторный документ FDA [25] выделяет два типа исследований, для которых применение адаптивного дизайна может рассматриваться: 1) так называемые адекватные и хорошо контролируемые исследования (adequate and well-controlled, A&WC) эффективности, подтверждающие (confirmatory), проводимые для регистрации препарата, и 2) поисковые (exploratory) исследования, которые могут рассматриваться как некоторое дополнение к A&WC

исследованиям. С точки зрения адаптивного дизайна, различия между этими типами исследований состоят в том, что для исследований 1) необходим строгий контроль уровня ошибки первого рода, в то время как для исследований типа 2) эта проблема гораздо менее критична. Основное внимание в документе уделяется исследованиям типа 1), но исследования типа 2) также обсуждаются.

В плане методологии использования адаптивного дизайна для исследований типа 1) основное беспокойство, выраженное в регуляторном документе, относится к возможной инфляции уровня ошибки первого рода и систематической ошибке в оценке эффектов изучаемой терапии. Это особенно важно для модификаций на основе разослепленных данных, в то время, как «слепой» анализ в этом плане не вызывает подобных опасений. Для планируемого разослепленного анализа в документе предлагается предоставить доказательства, желательно аналитические, что используемые статистические методы действительно контролируют вероятность ошибки первого рода.

Большое внимание в документе уделяется также необходимости избежать потенциальной операционной систематической ошибки (*operational bias*), причиной которой может стать «утечка» разослепленных результатов до завершения исследования. Если такое произойдет, научная валидность исследования может быть поставлена под сомнение, и результаты могут оказаться плохо интерпретируемыми. Изменение популяции пациентов после разослепленной адаптации можно привести в качестве примера операционной систематической ошибки. Конечно, изменение популяции пациентов в ходе клинического исследования может происходить и без адаптации. Это, например, возможно, если какие-то центры или регионы начинают набор в исследование позднее остальных. Однако основная регуляторная рекомендация в отношении адаптивного дизайна — необходимо обеспечить и документировать действия, предпринятые для предотвращения операционной систематической ошибки, связанной с разослепленными в ходе исследования данными.

Опасения относительно возможной связанной с адаптациями неоднородностью в результатах между различными этапами, например, из-за «сдвига» в популяции пациентов в ходе исследования, звучат в обоих регуляторных документах. Но гораздо большее внимание этому аспекту уделяют авторы документа ЕМА [24], они рекомендуют изучить согласованность демографии и оценок эффектов терапии между стадиями исследования (например, до и после адаптации) и представить эти результаты в финальном Отчёте. Неоднозначное отношение к проблеме тестирования однородности результатов в адаптивном исследовании обсуждается в статье [9].

Если адаптации требуют разослепления данных в процессе проведения исследования, нужно быть уверенными, чтобы промежуточные результаты не могли стать известны и как-то повлиять на поведение и объективизм исследователей в проведении лечения пациентов и оценок их состояния. Поскольку причина операционной систематической ошибки не является статистической, статистические методы не могут скорректировать эту часть систематической ошибки. Чтобы предотвратить операционную систематическую ошибку необходимо обеспечить «слепоту» исследователей в отношении выбранных адаптивных изменений, поскольку знания о разослепленных данных, на основании которых принимались адаптационные решения, или даже знания только о специфическом адаптивном выборе потенциально могут повлечь операционную систематическую ошибку в оценке эффекта терапии. Например, если знания исследователей о принятых адаптационных решениях влияют на то, как они лечат или оценивают состояние пациентов, или если исследователи под воздействием этих знаний начинают идентифицировать больше (или, наоборот, меньше) изучаемых событий во всех терапевтических группах. Последнее может привести к ложноположительным заключениям в исследованиях «не хуже» (*non-inferiority*) или ложноотрицательным в исследованиях преимущества. Кроме того, если есть какое-то разослепление на уровне пациентов, например, из-за наблюдаемых нежелательных явлений, систематическая ошибка также может повлиять на оценку межгрупповых различий. То есть, если терапии не могут быть полностью заслеплены, или оценка результата лечения предполагает некоторый субъективизм, все это может стать причиной систематической ошибки.

Нужно обратить внимание на определения «слепого» и разослепленного анализа в документе [25]. «Слепой» анализ означает, что принадлежность участников терапевтическим группам неизвестна и никаким образом не используется в анализе данных. Разослепленный анализ — принадлежность участников терапевтическим группам известна и используется в анализе данных, обычно (но не всегда) в формальном межгрупповом сравнении. Представление результатов по терапевтическим группам лицам, принимающим решения, открыто идентифицируя группы или как-то маскируя идентификаторы групп, рассматривается в обоих случаях как разослепленный анализ.

Что касается поисковых исследований типа 2), можно сказать, что регуляторный документ призывает использовать адаптивный дизайн в таких исследованиях. В документе говорится, что адаптивный дизайн позволяет лучше изучить соотношение доза — ответ, эффект в подгруппах и т.п., может существенно улучшить знания об эффективности изучаемой терапии, что, в свою очередь, повышает шансы

на успех исследований более поздней фазы. Кроме того, такое использование ведёт к накоплению знаний о практическом применении методов разослепленной адаптации. Одной потенциальной проблемой реализации этой рекомендации можно считать желание спонсоров проводить исследования фазы II как «мини — фаза III» в надежде, что полученные хорошие результаты можно будет использовать в процессе регистрации.

Типы адаптивных дизайнов:

«Хорошо изученные» (Well-Understood) против «Менее изученных» (Less Well-Understood)

Ещё одним важным аспектом документа FDA [25] является классификация типов адаптивного дизайна: «хорошо изученные» (*well-understood*) и «менее изученные» (*less well-understood*) внутри класса A&WC исследований.

К так называемым «хорошо изученным» типам адаптивного дизайна был отнесён широкий спектр групповых последовательных методов (*group sequential methods*, например, методы O'Brien-Fleming, Pocock, Peto, Lan-DeMets) с возможностью ранней остановки как по демонстрации эффективности, так и по бесполезности (*futility*), а также адаптации, которые не включают анализ разослепленных данных, собранных после начала терапии (*post-baseline unblinded data*). В качестве примеров можно назвать адаптацию критериев отбора на основе исходных данных, «слепой» пересчёт размера выборки или длительности исследования. В общем можно сказать, что адаптация на основе заслепленных и/или исходных данных, проводимая персоналом, не имеющим доступа к разослепленным данным, не влечёт регуляторные проблемы. Хотя групповые последовательные методы на основе разослепленных данных тоже были включены в категорию «хорошо изученных».

Остальные методы адаптации на основе разослепленных данных, собранных после начала терапии, были отнесены к категории «недостаточно изученных». Примерами могут служить пересчёт размера выборки / длительности исследования на основе разослепленных данных, адаптивная рандомизация на основе ответа (*response adaptive randomization*), адаптивный поиск подгрупп и/или конечных точек на основе наблюдаемого эффекта терапии, адаптивный выбор дозы. Внутри категории таких «менее изученных» адаптивных дизайнов в документе выделяются дизайны с множественными адаптациями и с адаптациями в исследованиях «не хуже» (*non-inferiority*). По поводу первой группы дизайнов документ предупреждает о возможной сложности с интерпретацией получаемых результатов. Модификации в исследованиях «не хуже» возможна, но не должна затрагивать такие элементы дизайна, как

установленная граница (*non-inferiority margin*).

Первоначально появление в регуляторном документе подобной классификации было неправильно интерпретировано, как то, что применение только так называемых «хорошо изученных» типов адаптивного дизайна допускается FDA. Однако в действительности категоризация относится, скорее, к состоянию регуляторных знаний, касающихся различных типов дизайна, на момент выхода документа. Из-за ограниченного опыта применения «недостаточно изученных» адаптивных дизайнов уровень риска систематической ошибки и возможный размер потенциальной систематической ошибки, а также пути её предотвращения нуждаются в дальнейшем изучении.

Регуляторный документ не запрещает применение «недостаточно изученных» дизайнов, а рекомендует приложить все усилия для адекватного контроля вероятности ошибки первого рода и минимизации влияния связанной с адаптацией статистической и операционной систематической ошибки на оценку эффектов терапии и интерпретируемость получаемых в исследовании результатов. Помимо перечисленных выше проблем, для этого типа адаптивного дизайна авторы обращают внимание на потенциально возможное увеличение уровня ошибки второго рода [25]. Причиной, например, могут быть слишком либеральные правила остановки из-за бесполезности (*futility*) или неоптимальный выбор дозы. Все эти вопросы должны быть рассмотрены при планировании таких адаптаций.

Возможно, по мере накопления знаний о практическом применении разослепленных методов адаптации, классификация методов адаптации будет меняться, и методы из категории «недостаточно изученных» будут постепенно переходить в категорию «хорошо изученных».

Роль моделирования и симуляционных исследований

В области разработки и практического внедрения адаптивных дизайнов моделирование всегда играло центральную роль в оценке и понимании их свойств и операционных характеристик. Даже планирование использования достаточно простых адаптаций, например, «слепого» пересчёта размера выборки требует симуляций различных сценариев (величины возможных различий, вариабельности) для принятия решения о целесообразности такой адаптации и об оптимальном времени проведения промежуточного анализа. Моделирование может помочь оценить влияние характеристик набора и выбывания, профилей «доза—эффект», корреляции между конечными точками. Моделирование и симуляции могут помочь в оценке влияния адаптаций на уровень ошибки первого рода и мощность исследования.

Регуляторный документ FDA [25] признаёт и подчеркивает важность моделирования и симуляционных расчётов для оценки операционных характеристик адаптивного дизайна, а также для сравнения альтернативных дизайнов и обоснования выбора элементов адаптации. Среди характеристик дизайна, которые могут быть изучены с помощью моделирования и симуляций, авторы документа называют влияние на вероятность ошибки первого и второго рода, систематическую ошибку в оценке эффектов терапии.

В соответствии с документом FDA детали проведения моделирования, включающие предположения для создания модели, сами модели, программы и временные схемы возможных адаптаций, которые использовались в процессе моделирования, должны быть тщательно документированы для представления в регуляторные органы [25].

Важную роль в исследованиях с адаптивным дизайном отводят плану статистического анализа. Для поддержания целостности исследования план статистического анализа должен быть финализирован до разослепления данных, а в некоторых случаях до начала сбора данных. Все результаты, включаемые в финальный отчёт, должны быть выполнены в строгом соответствии с планом. Большое значение для обеспечения целостности исследования имеют независимые группы, ответственные за проведение разослепленных промежуточных анализов и принятие адаптационных решений.

Основные преимущества, барьеры и риски использования адаптивного дизайна

Фармацевтическая индустрия, столкнувшись со значительными организационными и финансовыми проблемами, ищет пути повышения эффективности клинических исследований, таких как снижение стоимости и сокращение временных рамок. Мотивацией для применения адаптивного дизайна является более эффективное получение информации по сравнению с неадаптивным дизайном. Было бы неправильно говорить, что адаптивные исследования всегда дешевле и короче, чем неадаптивные. Речь идёт о получении большего объёма поддающейся оценке информации за те же инвестиции и время из-за возможности корректировать критические элементы дизайна в ходе исследования. В качестве дополнительных преимуществ также упоминается 1) возрастание вероятности успеха, например, за счет промежуточного анализа в середине исследования, правильного выбора целевой популяции, корректной дозы, адекватного размера выборки, 2) возможность ранней остановки из-за бесполезности (futility), 3) возможность лучшего понимания эффекта терапии (например, лучшая оценки профиля доза — ответ или эффекта в подгруппах пациентов). Если,

условно говоря, терапия «не работает», адаптивный дизайн поможет остановить её использование как можно быстрее, что позволит сэкономить ресурсы и избавить пациентов от получения ненужного лечения, в то время, как эффективная и безопасная терапия может стать доступной для пациентов гораздо быстрее.

Учитывая, что организация клинического исследования часто наталкивается на бюджетные ограничения, финансовым аспектом преимуществ адаптивного дизайна может быть возможность начать исследование с относительно небольшим бюджетом, а запросить его увеличение после того, как подающие надежды результаты будут получены на промежуточном анализе.

Несмотря на имеющийся потенциал для улучшения эффективности процесса оценки новых препаратов и методов лечения по сравнению с традиционным дизайном и возможность смягчить некоторые ограничения последнего, а также несмотря на популярность адаптивных методов в научной литературе [32—40] и появление регуляторных документов, способствующих практическому внедрению [41—45], адаптивный дизайн не очень широко используется в рутинной практике. Работы, изучавшие барьеры на пути использования адаптивного дизайна, отмечали в качестве причин: отсутствие практических знаний и опыта, примеры прерывания или задержки при выполнении адаптивных исследований, потенциальные проблемы с распределением и поставками препарата в исследовательские центры, потенциальные проблемы с мониторингом данных без возникновения операционной систематической ошибки, ограниченная доступность независимых комитетов по мониторингу данных, недостаточно глубокое понимание типов адаптивного дизайна, опасение поставить под угрозу регуляторное одобрение, консерватизм [3, 34, 46—48].

По данным на 2013 г. [48], приблизительно 20% клинических исследований использовали простые методы адаптивного дизайна. Однако такие оценки варьируют в разных источниках, в том числе в зависимости от временного периода оценки и от выборки исследований для оценки этой доли.

Пытаясь оценить динамику в использовании адаптивного дизайна, авторы работы [49] проанализировали данные о клинических исследованиях с 2001 по 2014 гг., представленные на ClinicalTrials.gov (159 645 исследований) и в регистре Национального института исследований в области здравоохранения (National Institute of Health Research, NIHR register) (порядка 2 300 исследований). Авторы отмечали, хотя и не бурный, но рост практического использования адаптивных исследований. Так, общее число адаптивных исследований на 10 000 зарегистрированных исследований было оценено как 11 с 95% доверительным интервалом (4—17) для перио-

да 2001—2005 гг., 22 (11—29) — для 2006—2008 гг., 29 (21—37) — для 2009 — 2011 гг. и 38 (27 — 50) — для 2012 — 2014 гг. Большинство адаптивных исследований относились к фазе II, что соответствует литературным и регуляторным данным о более широком внедрении различных методов адаптивного дизайна именно в поисковых исследованиях ранних фаз [50—52]. Результаты отличались в зависимости от региона и медицинской области.

Среди наиболее популярных методов адаптации были названы групповые последовательные методы, в том числе с пересчётом размера выборки как на фазе II, так и на фазе III, а также адаптации, связанные с выбором дозы на фазе II клинических исследований. Популярность групповых последовательных методов, возможно, связана с их глубокой теоретической проработкой, а также упоминанием в регуляторном документе FDA как «хорошо изученных».

Адаптивные методы неравномерно применяются в разных областях медицины [49]. Областью, в которой адаптивные методы находят наиболее широкое применение, в работе была названа онкология. И для этого есть много причин. В частности, можно сказать, что исследователи и регуляторы в этой области более восприимчивы к адаптации, и им проще принять адаптивный дизайн. Если для определённого типа рака существуют ограниченные возможности текущего стандарта лечения, медицинское сообщество хотело бы как можно быстрее понять, будет ли новая терапия разрешена для использования, чтобы пациенты в исследовании могли получить к ней доступ, и их можно было бы перевести со стандартного лечения. Учитывая необходимость ждать много лет, чтобы получить ответ на исследуемый вопрос на основании основного клинического показателя общей выживаемости (обычно используемая первичная переменная для онкологических исследований фазы III), было бы полезно иметь возможность принимать решение о терапии на основе промежуточных результатов по такому показателю, как, например, безрецидивная выживаемость, пока не будут получены финальные результаты по основному показателю.

Несмотря на все перечисленные дополнительные возможности, адаптивный дизайн не всегда лучше фиксированного. Моделирование может помочь с разных сторон оценить преимущества применения определённых адаптаций для данного исследования по сравнению с неадаптивным дизайном. Если вопрос о применении адаптивного дизайна решается в отношении конкретного исследования, следующие риски нужно учитывать при принятии такого решения. Одним из рисков является операционный риск, связанный с проспективным планированием логистики и поставок препарата, особенно если адаптация позволяет менять число дозовых уровней, число терапевтических групп, переводить пациентов в группу оптимальной терапии, менять размер выбор-

ки. Ещё один важный риск связан с регуляторным одобрением адаптивного исследования. До настоящего времени в мире однозначно «принимаемые» регуляторами статистические методы существуют не для всех типов адаптаций. Кроме того, статистические методы должны использоваться адекватно, чтобы не вносить статистическую систематическую ошибку. В частности, такая ошибка может быть связана с недостаточным контролем заданного уровня альфа может служить тестирование нескольких статистических гипотез, несколько тестирований одной гипотезы из-за промежуточных анализов, наличие нескольких конечных точек (первичных, вторичных, композитных), сравнение нескольких терапевтических групп или анализ в подгруппах. Кроме того, в исследованиях с адаптивным дизайном общий эффект терапии получается, в некотором смысле, как комбинация эффектов, наблюдаемых на каждом из этапов (до и после модификации), и оценки этого общего эффекта используется при тестировании гипотезы. То, каким образом будет проводиться объединение данных каждого этапа, может влиять на валидность оценки общего эффекта терапии. Хотя адаптивный дизайн часто используется для уменьшения неопределённости на этапе планирования, это не означает, что процесс планирования при этом становится проще, чем для фиксированного дизайна. Наоборот, адаптивное исследование нуждается в более глубоком продумывании, что требует участия специалистов высокой квалификации в различных областях клинических исследований.

Разработки в области проведения исследований, включая статистические и информационные технологии, а также представление методологии адаптивного дизайна в научной литературе играют важную роль в поддержке адаптивных исследований [53—58]. Адаптивный дизайн может быть и контрпродуктивным. В частности, маловероятно, что неожиданные результаты будут обнаружены во время ограниченного и быстро проводимого промежуточного анализа данных, кроме того, в результате «закрытия» некоторых терапевтических групп соотношение «доза—эффект» не будет изучено полностью. Это может также привести к неадекватному выявлению проблем с безопасностью, что является одной из основных целей исследования. Адаптивный дизайн может также несколько «сдвинуть» целевую популяцию пациентов, что приведёт к ограниченной генерализации полученных результатов. Потенциальным недостатком адаптивного дизайна является возможность переоценивать эффект терапии. Например, если адаптивный дизайн выбирает наилучший из наблюдаемых на промежуточном анализе эффектов терапии, который может быть проявлением случайности, то такая оценка эффекта будет превышать его реальный размер.

К каким последствиям ошибочный прогноз на основе оценки размера эффекта на промежуточном анализе приводит в реальных клинических исследованиях, иллюстрируют приведённые ниже примеры.

Практические примеры применения адаптивных дизайнов в клинических исследованиях фазы III

Можно привести достаточно большой список успешных подтверждающих клинических исследований с применением адаптивного дизайна. Однако хотелось бы остановиться на двух негативных примерах, которые иллюстрируют сформулированное в [25] положение о том, что характеристики и свойства многих элементов адаптивного дизайна ещё недостаточно изучены. В этих примерах применялись разные методы адаптации, но их объединяет один «подводный камень» адаптивного дизайна — наблюдаемые промежуточные результаты не всегда позволяют правильно предсказать результаты в конце исследования, даже при корректном применении статистических методов.

Пример 1. Рандомизированное двойное слепое исследование фазы III LUME-Lung 2 (nintedanib в комбинации с remetrexed против плацебо+remetrexed у пациентов с распространённой формой или рецидивирующим немелкоклеточным раком лёгких с рецидивом или неэффективностью после первой линии химиотерапии) с элементом адаптивного дизайна — возможность ранней остановки по бесполезности (futility). Результаты исследования представлены в [59] и подробно проанализированы авторами статьи [60]. В исследование планировалось рандомизировать 1 300 пациентов на основе предположения, что 713 PFS-событий необходимо для поддержания 90% мощности продемонстрировать ожидаемое увеличение на 27,5% в медианах PFS (HR=0,78).

В клинических исследованиях, в том числе в области онкологии, часто используется в качестве элемента адаптивного дизайна запланированная заранее остановка по бесполезности (futility) по результатам промежуточного анализа. Так исследование LUME-Lung 2 было остановлено в ходе такого анализа, выполненного независимым Комитетом по мониторингу данных на основе оценок исследователями выживаемости без прогрессирования (PFS, оценка с помощью modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors [RECIST] v1.0), после того как произошли 48% событий (из 713 запланированных) для анализа PFS. Порог для остановки по бесполезности был установлен как <20% условной мощности (вероятность, что новая терапия окажется лучше контрольной в конце исследования, оцененная на основе результатов промежуточного анализа и предположений об эффективности в исследовании). Во время проведения этого запланированного промежуточного анализа условная вероятность успеха

исследования на основе наблюдаемых данных (условная мощность) была оценена как 10,3%. Независимый комитет, проводивший промежуточный анализ, принял решение остановить набор в исследование. На момент остановки набора было рандомизировано 713 пациентов. Проблем с безопасностью не было, пациенты продолжили лечение и наблюдение в соответствии с протоколом. Проведённый позднее финальный анализ PFS (498 событий) по оценкам независимых оценщиков показал статистически значимое преимущество изучаемой терапии: HR=0,83; 95% доверительный интервал 0,70—0,99; $p=0,0435$; медиана PFS — 4,4 против 3,6 мес. Анализ PFS на основе оценок независимых оценщиков был запланирован как первичный в исследовании, а на основе оценок исследователей — вторичный анализ, но основной на промежуточном анализе данных.

Ретроспективный анализ выявил значительную вариабельность во времени условной мощности для PFS как по оценкам исследователей, так и оценкам независимых оценщиков. При этом мощность падала ниже порога остановки только на момент проведения промежуточного анализа и только для анализа PFS на основе оценок исследователей. Поэтому ретроспективно был сделан вывод, что, если бы промежуточный анализ был проведён в другой момент времени или основывался бы на оценках независимых оценщиков, условная мощность не оказалась бы ниже порогового значения, исследование было бы продолжено и успешно завершено.

Нужно заметить, что размер эффекта в этом исследовании был средним, финальная оценка отношения рисков HR была 0,83. Для исследований с маленьким или средним размером эффекта такие «подводные камни» — не редкость. Большие размеры эффекта обычно «проявляются» в исследовании раньше, и низкая условная мощность на промежуточном анализе маловероятна.

Причины таких колебаний условной мощности не были установлены, но, независимо от конкретных причин и в отсутствие ошибок в проведении промежуточного анализа, величина этих колебаний привела к ошибочному заключению, что вероятность улучшения, наблюдаемого на промежуточном анализе размера эффекта, слишком мала, и исследование нужно досрочно остановить.

Основные уроки, которые авторы [60] рекомендуют извлечь из этого примера, следующие. Необходимо тщательно выбирать порог остановки по бесполезности, нет одного значения такого порога, подходящего для всех исследований. В частности, для дополнительной, или добавочной (add-on) терапии в исследовании LUME-Lung 2 пороговое значение 20% для анализа 50% событий PFS можно считать «агрессивным» (завышенным), 15 или 10% могут рассматриваться в качестве порогов остановки для таких терапий [60]. Если оценка услов-

ной мощности оказалась все-таки ниже порога для остановки, возможно, имеет смысл глубже проанализировать ситуацию, например, оценить степень и направление «дрейфа» (drift, отклонение от ожидаемых результатов), связанного с тестируемой гипотезой, и даже более информативно, с альтернативной гипотезой. Это может дать полезную информацию для принятия важного решения об остановке исследования.

В свете наблюдаемых различий результатов по PFS на основе оценок исследователей и независимых оценщиков авторы статьи поддерживают рекомендации принимать решение об остановке исследования по результатам анализа более чем одной конечной точки [61, 62]. Кроме того, если суррогатная конечная точка используется на промежуточном анализе, это должно приниматься во внимание при принятии решения об остановке исследования.

Пример 2. Исследование VALOR [63] — фаза III, плацебо-контролируемое рандомизированное двойное слепое исследование (Vosaroxin плюс cytarabine против плацебо плюс cytarabine у пациентов после первого рецидива или с рефрактерной формой острого миелоидного лейкоза). 101 клинический центр в разных странах участвовал в исследовании, было рандомизировано 711 пациентов, стратифицированных по возрасту, географическому региону, и статусу заболевания. Первичная переменная в исследовании — общая выживаемость (Overall Survival, OS).

В исследовании использовался один из самых распространённых элементов адаптации — перерасчёт размера выборки (Sample Size Re-estimation, SSR).

На основе данных промежуточного анализа приблизительно в середине исследования планировалось:

- 1) остановиться ранее по демонстрации эффективности;
- 2) остановиться ранее по бесполезности (futility) при низкой условной мощности
- 3) продолжить исследование без изменения размера выборки;
- 4) увеличить планируемый размер выборки при необходимости (увеличение на 50% числа событий общей выживаемости).

Первоначально планировалось наблюдать в исследовании 375 OS-событий у 450 пациентов, что поддерживало бы 90% мощность (для двустороннего уровня значимости $\alpha=5\%$) в предположении медиан выживаемости 5 и 7 мес в группе плацебо/cytarabine и группе vosaroxin/cytarabine, соответственно (40% увеличение, HR=0,71). На основе данных промежуточного анализа (173 OS-события, приблизительно 50% от запланированных) независимый комитет рекомендовал вариант 4 — увеличение до 562 наблюдаемых событий с соответствующим увеличением размера выборки до 675 пациентов. Эта рекомендация была основана на более консервативных предположениях и альтернативном сценарии. Увеличение

размера выборки до 675 пациентов позволяло поддерживать 90% статистическую мощность для выявления 30% различий в общей выживаемости (медиана = 5 мес против 6,5 мес, HR=0,77).

Однако реальные наблюдаемые различия оказались ещё меньше, чем консервативные ожидания, хотя и клинически значимыми. Несмотря на все дополнительные усилия (планирование адаптивного дизайна, привлечение независимого комитета по рассмотрению данных, проведение промежуточного анализа, пересчёт размера выборки) в исследовании не удалось продемонстрировать статистически значимое улучшение по первичной переменной эффективности на финальном анализе: медиана общей выживаемости = 7,5 мес для группы vosaroxin и cytarabine против 6,1 мес для группы плацебо и cytarabine (HR=0,87; 95% доверительный интервал 0,73—1,02; логранговый тест без учёта стратификационных факторов, $p=0,0610$).

Исследование VALOR планировалось с высокой статистической мощностью, адаптация была проведена корректно с точки зрения статистической методологии. Основным вывод, который можно сделать из этого примера, — адаптивный дизайн позволяет в какой-то степени снизить неопределённость и повысить мощность в ходе проведения исследования. Но он не может полностью устранить неопределённость и гарантировать успех исследования.

Заключение

Адаптивный дизайн позволяет проводить запланированные модификации на основе наблюдаемых и накапливаемых в исследовании данных. При планировании исследования свойства различных адаптивных методов должны быть аккуратно рассмотрены в контексте конкретного исследования как с научной стороны, так и с точки зрения лежащих в основе статистических предположений. Если методы адаптивного дизайна используются корректно, их эффективность может выражаться в снижении размера выборки, более эффективном процессе прохождения фаз клинических исследований, увеличении вероятности ответа на клинический вопрос(ы), стоящий(е) перед клиническим исследованием. Тем не менее, методологические ошибки адаптации могут привести к систематической ошибке и невозможности интерпретировать результаты.

Можно сказать, что общий «сигнал» регуляторных документов — применение адаптивного дизайна в клинических исследованиях допустимо, но с осторожностью и особым вниманием к грамотному планированию, внедрению и документированию. Адаптивные исследования должны быть достаточно простыми, необходимо избегать слишком большого числа и/или слишком сложных адаптаций в одном исследовании.

Однако, несмотря на позитивный тон регуляторных документов, всё возрастающий интерес и постепенно накапливаемый опыт, в области применения адаптивного дизайна остаётся ещё много «белых пятен» и потребность в разработке новых и совершенствование используемых статистических методов.

Несмотря на все преимущества, адаптивный дизайн в клинических исследованиях используется по-прежнему не очень широко. Возможной причиной является так называемая «плата» за адаптивность. Больших усилий требует этап планирования исследования, а также документирования процесса адаптации и действий, направленных на обеспечение целостности и валидности. Большие операционные

усилия затрачиваются на получение качественных данных на промежуточных анализах, поддержание валидности исследования, сохранение «слепоты» полученных в ходе исследования результатов. Для решения последних задач привлекаются независимые эксперты и комитеты по рассмотрению, анализа данных, а также принятию запланированных адаптационных решений. Кроме того, как было показано на примерах, даже грамотное применение методологии адаптивного дизайна не может однозначно гарантировать успех исследования даже в случае, если преимущество терапии, особенно с относительно небольшим, хотя и клинически значимым, размером эффекта действительно существует.

Литература

1. Chow S.C., Chang M. Adaptive Design Methods in Clinical Trials. Chapman and Hall/CRC Press, Taylor and Francis, New York, NY; 2006.
2. Chow S.C., Chang M. Adaptive design methods in clinical trials — a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2008; 3: 11—24.
3. Kairalla J.A., Coffey C.S., Thomann M.A. and Muller K.E. Adaptive trial designs: a review of barriers and opportunities. *Trials* 2012; 13: 145—153
4. Gallo P., Chuang-Stein C., Dragalin V., Gaydos B., Krams M., Pinheiro J. Adaptive design in clinical drug development — an executive summary of the PhRMA Working Group (with discussions). *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 2006; 16 (3): 275—283.
5. Chang M. Adaptive Design Theory and Implementation Using SAS and R. Chapman and Hall/CRC Press, Taylor and Francis, New York, NY; 2007.
6. Chow S.C., Chang M., Pong A. Statistical consideration of adaptive methods in clinical development. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 2005; 15: 575—591.
7. Ellenberg S.S., Fleming T.R., DeMets D.L. Data Monitoring Committees in Clinical Trials: A Practical Perspective. John Wiley and Sons, New York; 2002.
8. Dragalin V. Adaptive designs: terminology and classification. *Drug Inf J* 2006; 40: 425—435.
9. Gaydos B., Anderson K.M., Berry D., Burnham N., Chuang-Stein C., Dudinak J., et al. Good practices for adaptive clinical trials in pharmaceutical product development. *Drug Information Journal* 2009; 43: 539—556.
10. Quinlan J., Krams M. Implementing adaptive designs: logistical and operational considerations. *Drug Inf J* 2006; 40 (4): 437—44.
11. Lachin J.M. Statistical properties of randomization in clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 1988; 9: 289—311.
12. Rosenberger W.F., Stallard N., Ivanova A., Harper C.N., Ricks M.L. Optimal adaptive designs for binary response trials. *Biometrics* 2001; 57: 909—913.
13. Hardwick J.P., Stout Q.F. Optimal few-stage designs. *Journal of Statistical Planning and Inference* 2002; 104: 121—145.
14. Lan K.K.G., DeMets D.L. Group sequential procedures: calendar versus information time. *Statistics in Medicine* 1987; 8: 1191—1198.
15. Posch M., Bauer P. Adaptive two-stage designs and the conditional error function. *Biometrical Journal* 1999; 41: 689—696.
16. Lehman W., Wassmer G. Adaptive sample size calculations in group sequential trials. *Biometrics* 1999; 55: 1286—1290.
17. Liu Q., Proschan M.A., Pledger G.W. A unified theory of two-stage adaptive designs. *Journal of American Statistical Association* 2002; 97: 1034—1041.
18. Jennison C., Turnbull B.W. Group Sequential Methods with Applications to Clinical Trials. Chapman and Hall, New York, NY; 2000.
19. Jennison C., Turnbull B.W. Meta-analysis and adaptive group sequential design in the clinical development process. *J Biopharm Stat* 2005; 15 (4): 537—558.
20. Cui L., Hung H.M.J., Wang S.J. Modification of sample size in group sequential trials. *Biometrics* 1999; 55: 853—857.
21. Shih W.J. Group sequential, sample size re-estimation and two-stage adaptive designs in clinical trials: a comparison. *Statistics in Medicine* 2006; 25: 933—941.
22. Chung-Stein C., Anderson K., Gallo P., Collins S. Sample size reestimation: a review and recommendations. *Drug Information Journal* 2006; 40: 475—484.
23. Vandemeulebroeke M. Group sequential and adaptive designs—a review of basic concepts and points of discussion. *Biometrical J* 2008; 50: 541—557.
24. Reflection paper on methodological issues in confirmatory clinical trials planned with an adaptive design (2007). European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003616.pdf
25. Guidance for Industry (2010) Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologicals. Food and Drug Administration. www.fda.gov
26. Morgan S., Grootendorst P., Lexchin J., Cunningham L., Greyson D. The cost of drug development: a systematic review. *Health Policy* 2011; 100 (1): 4—17.
27. Hay M., Thomas D.W., Craighead J.L., Economides C., Rosenthal J. Clinical development success rates for investigational drugs. *Nat. Biotechnol.* 2014; 32 (1): 40—51.
28. Sacks L.V., Shamsuddin H.H., Yasinskaya Y.I., Bouri K., Lanthier M.L., Sherman R.E. Scientific and Regulatory Reasons for Delay and Denial of FDA Approval of Initial Applications for New Drugs, 2000—2012. *JAMA* 2014; 311 (4): 378—384.
29. Hay M., Rosenthal J., Thomas D., Craighead J. Bio/BioMedTracker clinical trial success rates study. Presented at: BIO CEO & Investor Conference, 15 February 2011.
30. Bauer P., Bretz F., Dragalin V., Konig F., Wassmer G. Twenty-five years of confirmatory adaptive designs: opportunities and pitfalls. *Stat Med* 2016; 35: 325-47.
31. Brannath W., Koenig F., Bauer P. Multiplicity and flexibility in clinical trials. *Pharm Stat* 2007; 6: 205—216.
32. Bauer P., Einfalt J. Application of adaptive designs — a review. *Biom J* 2006; 48 (4): 493—506.
33. Coffey C.S., Kairalla J.A. Adaptive clinical trials. *Drugs R&D*. 2008; 9 (4): 229—42.
34. Coffey C.S., Levin B., Clark C., Timmerman C., Wittes J., Gilbert P., et al. Overview, hurdles, and future work in adaptive designs: perspectives from a National Institutes of Health-funded workshop. *Clin Trials*. 2012; 9 (6): 671—80.
35. Retzios A.D. Innovation in Drug Development: Adaptive Designs for Clinical Trial. 2010. Bay Clinical R&D Services.
36. van der Graaf R., Roes K.C., van Delden J.J. Adaptive trials in clinical research: scientific and ethical issues to consider. *JAMA* 2012; 307: 2379—2380.
37. Bornkamp B., Bretz F., Dmitrienko A., Enas G., Gaydos B., Hsu C., et al. Innovative approaches for designing and analyzing adaptive dose-ranging trials. *JBiopharm Stat* 2007; 17: 965—995.
38. Freidlin B., Simon R. Evaluation of randomized discontinuation design. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5094—5098.

39. Wang S.J., Hung H.M.J., O'Neill R.T. Adaptive patient enrichment designs in therapeutic trials. *Biometrical J* 2009; 51: 358—374.
40. Bretz F, Koenig F, Brannath W., Glimm E., Posch M. Adaptive designs for confirmatory clinical trials. *Stat Med* 2009; 28: 1181—1217.
41. Chuang-Stein C., Beltangady M. FDA draft guidance on adaptive design clinical trials: Pfizer's perspective. *J Biopharm Stat* 2010; 20 (6): 1143—9.
42. Cook T., DeMets D.L. Review of draft FDA adaptive design guidance. *J Biopharm Stat* 2010; 20 (6): 1132—42.
43. Gallo P, Anderson K., Chuang-Stein C., Dragalin V., Gaydos B., Krams M., et al. Viewpoints on the FDA draft adaptive designs guidance from the PhRMA working group. *J Biopharm Stat* 2010; 20 (6): 1115—24.
44. Brannath W., Burger H.U., Glimm E., Stallard N., Vandemeulebroecke M., et al. Comments on the draft guidance on “adaptive design clinical trials for drugs and biologics” of the U.S. Food and Drug Administration. *J Biopharm Stat* 2010; 20: 1125—1131.
45. Rong Y. Regulations on Adaptive Design Clinical Trials. *Pharmaceut Reg Affairs* 2014; 3: 116—123.
46. Jaki T. Uptake of novel statistical methods for early-phase clinical studies in the UK public sector. *Clin Trials* 2013; 10 (2): 344—6.
47. Dimairo M., Boote J., Julious S.A., Nicholl J.P., Todd S. Missing steps in a staircase: a qualitative study of the perspectives of key stakeholders on the use of adaptive designs in confirmatory trials. *Trials*. 2015; 16 (1): 430—446.
48. Development TCtSoD. The Adoption and Impact of Adaptive Trial Designs. Boston, MA, USA: TUFTS University. 2013.
49. Hatfield I., Allison A., Flight L., Julious S.A., Dimairo M. Adaptive designs undertaken in clinical research: a review of registered clinical trials. *Trials* 2016; 17: 150—163.
50. Quinlan J., Gaydos B., Maca J., Krams M. Barriers and opportunities for implementation of adaptive designs in pharmaceutical product development. *Clin Trials* 2010; 7 (2): 167—73.
51. Elsässer A., Regnstrom J., Vetter T., Koenig F., Hemmings R.J., Greco M., et al. Adaptive clinical trial designs for European marketing authorization: a survey of scientific advice letters from the European Medicines Agency. *Trials* 2014; 15 (1): 383—393.
52. Morgan C.C., Huyck S., Jenkins M., Chen L., Bedding A., Coffey C.S., et al. Adaptive design: results of 2012 survey on perception and use. *Ther Innov Regul Sci* 2014; 48 (4): 473—81.
53. Chow S.C., Corey R. Benefits, challenges and obstacles of adaptive clinical trial designs. *Orph J Rare Dis* 2011; 6: 79—89.
54. Cheung K., Kaufmann P. Efficiency perspectives on adaptive designs in stroke clinical trials. *Stroke* 2011; 42: 2990—2994.
55. Coffey C.S. You may worked on more adaptive designs than you think. *Stroke* 2015; 46 (2): 26—28.
56. Berry D.A. Adaptive clinical trials: the promise and the caution. *J Clin Oncol* 2011; 29 (6): 606—9.
57. Kaplan R., Maughan T., Crook A., Fisher D., Wilson R., Brown L., et al. Evaluating many treatments and biomarkers in oncology: a new design. *J Clin Oncol*. 2013; 31 (36): 4562—8.
58. Elman S.A., Ware J.H., Gottlieb A.B., Merola J.F. Adaptive Clinical Trial Design: An Overview and Potential Applications in Dermatology. *Journal of Investigative Dermatology* 2016; 136: 1325—1329.
59. Hanna N.H., Kaiser R., Sullivan R.N., Aren O.R., Ahn M.J., Tiangco B., et al. Nintedanib plus pemetrexed versus placebo plus pemetrexed in patients with relapsed or refractory, advanced non-small cell lung cancer (LUME-Lung 2): a randomized, double-blind, phase III trial. *Lung Cancer* 2016; 102: 65—73.
60. Lesaffre E., Edelman M.J., Hanna N.H., Park K., Thatcher N., Willemsen S., et al. Statistical controversies in clinical research: Futility analyses in oncology — lessons on potential pitfalls from a randomized controlled trial. *Annals of Oncology* 2017; 28 (7): 1419—1426.
61. Jitlal M., Khan I., Lee S.M., Hackshaw A. Stopping clinical trials early for futility: retrospective analysis of several randomised clinical studies. *Br J Cancer* 2012; 107: 910—917.
62. Hughes S., Cuffe R.L., Liefucht A., Garrett Nichols W. Informing the selection of futility stopping thresholds: case study from a late-phase clinical trial. *Pharm Stat* 2009; 8: 25—37.
63. Ravandi F., Ritchie E.K., Sayar H., Lancet J.E., Craig M.D., Vey N., et al. Vosaroxin plus cytarabine versus placebo plus cytarabine in patients with first relapsed or refractory acute myeloid leukaemia (VALOR): a randomised, controlled, double-blind, multinational, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16 (9): 1025—1036.

Внутрикоронарное введение метаболитических препаратов в лечении острого коронарного синдрома

Спасский А.А., Михайлов А.А., Харитонов А.Ю.

Общероссийская общественная организация
«Российское научное медицинское общество терапевтов» (РНМОТ), г. Москва

Резюме. Представлены данные о новых возможностях профилактики наступления необратимого повреждения миокарда при ишемии и эффективных подходах, осуществляемых в раннем реперфузионном периоде (пер- и посткондиционирование миокарда) путём внутрикоронарного введения кардиопротективных препаратов. Авторами обследовано 300 пациентов (три группы) с острым коронарным синдромом (ОКС), госпитализированных не позднее 4 часов от начала ангинозного приступа. Пациентам I группы (n=109) на догоспитальном этапе осуществляли системную тромболитическую терапию (ТЛТ) в сочетании с внутривенным введением этилметилгидроксипиридина сукцината (200 мг), которым в стационаре выполнена механическая реканализация и ангиопластика инфаркт-ответственной коронарной артерии (ИОА) с внутрикоронарным введением этилметилгидроксипиридина сукцината (200 мг). Пациентам II группы (n=101) этилметилгидроксипиридина сукцинат (200 мг) первично внутрикоронарно вводили во время проведения эндоваскулярной процедуры. Пациентам III (контрольной) группы (n=90) осуществляли только ангиопластику ИОА. *Вывод:* эффект восстановления коронарного кровообращения установлен после проведённой тромболитической терапии при внутрикоронарном введении этилметилгидроксипиридина сукцината непосредственно после успешной ангиопластики ИОА, что позволило восстановить адекватный кровоток, предотвратить развитие рецидивов и расширение зоны некроза, переход стенокардии в более высокие функциональные классы.

Ключевые слова: кардиопротекция, метаболитические препараты, внутрикоронарное введение, этилметилгидроксипиридина сукцинат

Intracoronary administration of metabolic agents in the treatment of acute coronary syndrome

Spasski A.A., Mikhaylov A.A., Kharitonov A.Yu.

Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, Moscow, Russia

Abstract. The article presents the new possibilities of preventing the onset of irreversible myocardial damage during ischemia and effective approaches undertaken in the early reperfusion period (per — and postconditioning of the myocardium) through coronary the introduction of cardioprotective drugs. Practitioners need medicines, which have fewer complications and are universal this is by far the metabolic drugs. The author surveyed 300 patients (three groups) with acute coronary syndrome (ACS) hospitalized no later than 4 hours from the beginning of anginal attack. Patients in group I (n=109) in the prehospital phase was carried out by the system tromboliticescoy therapy (TLT) in combination with intravenous etilmetilgidroksipiridina succinate (200 mg), which the hospital performed mechanical recanalization and angioplasty of the infarct-related coronary artery (IRA) with intracoronary introduction of etilmetilgidroksipiridina succinate (200 mg). Patients in group II (n=101) etilmetilgidroksipiridina succinate (200 mg) primary intracoronary injected during the endovascular procedure. Patients III (control) group (n=90) was carried out only angioplasty of the IRA. *Conclusions:* the effect of restoration of coronary circulation set after conducted thrombolytic therapy with intracoronary administration of etilmetilgidroksipiridina succinate immediately after successful angioplasty of the IRA, which helped to restore adequate blood flow to prevent relapses and extension of the necrosis zone, transition to a higher angina functional classes.

Keywords: cardioprotection, metabolic drugs, intracoronary administration, etilmetilgidroksipiridina succinate

Автор, ответственный за переписку:

Михайлов Алексей Александрович — д.м.н.; Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов» (РНМОТ); 115088, Москва, ул. Угрешская, д. 2, стр. 22а, офис 2; e-mail: amihaylov1960@yandex.ru

Введение

В последние годы внимание клиницистов привлекают вопросы кардиопротекции, то есть повышению устойчивости миокарда к ишемии. Данное направление активно изучается в кардиологии из-за очевидной потребности в новых лечебных подходах, позволяющих предотвратить наступление необратимого повреждения миокарда при ишемии. Внедрение в клиническую практику современных методов экстренной реваскуляризации миокарда при остром коронарном синдроме привело к значительному улучшению прогноза у данной категории пациентов. Однако выполнение реваскуляризации миокарда в течение 1—2 ч после возникновения симптомов инфаркта миокарда во многих случаях остаётся недостижимой задачей. Этой категории пациентов требуется проведение дополнительных вмешательств, замедляющих или предотвращающих ишемическое повреждение миокарда, либо уменьшающих неблагоприятные последствия ишемии-реперфузии [1].

Результаты многочисленных экспериментальных исследований указывают на перспективность новых подходов к защите миокарда от ишемии-реперфузии. Прежде всего, имеются в виду профилактическое кардиопротективные воздействия (различные варианты preconditionирования миокарда) и терапевтические подходы, осуществляемые после наступления ишемии миокарда и особенно эффективные в раннем реперфузионном периоде (пер- и посткондиционирование миокарда). Следует отметить, что современная медицина практически исчерпала свой лечебный потенциал, поэтому клиницисты всё чаще используют средства, обладающие меньшим количеством осложнений и являющиеся универсальными, на сегодняшний день это — метаболические препараты, одним из которых является этилметилгидроксипиридина сукцинат.

Приоритет применения метаболических препаратов в отечественной интервенционной кардиологии относится только к нескольким учёным [2, 3].

В исследовании, проведённом Спасским А.А. [2], было включено 300 пациентов с острым коронарным синдромом, госпитализированных не позднее 4 часов от начала ангинозного приступа, разделённых на 3 группы. **Цель исследования:** определить роль метаболической терапии в комплексном лечении больных с острым коронарным синдромом. **Материалы и методы.** В первую группу вошли 109 пациентов (средний возраст $53 \pm 8,1$ лет), которым на догоспитальном этапе осуществляли системную тромболитическую терапию (ТЛТ) в сочетании с внутривенным введением этилметилгидроксипиридина сукцината в дозе 200 мг. В стационаре им выполнена механическая реканализация и ангиопластика ИОА с внутрикоронарным введением этилметилгидроксипиридина сукцината (200 мг). Вторая группа — 101 пациент (средний возраст $54 \pm 9,1$ лет), которым этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозе 200 мг первично внутрикоронарно вводили во

время проведения эндоваскулярной процедуры. Пациентам третьей (контрольной) группы (90 человек, средний возраст $58 \pm 11,1$ лет) осуществляли ангиопластику ИОА. На основании полученных **результатов** учёным сделано заключение, что наилучший эффект восстановления коронарного кровообращения выражен после проведённой тромболитической терапии при внутрикоронарном введении этилметилгидроксипиридина сукцината непосредственно после успешной ангиопластики инфаркт-ответственной коронарной артерии, что позволяет своевременно восстановить адекватный кровоток, предотвратить развитие рецидивов, расширение зоны некроза и переход стенокардии в более высокие функциональные классы. **Выводы.** Метаболическая терапия является одной из составляющей комплексного лечения больных с острым коронарным синдромом, она эффективна на раннем этапе лечения (догоспитальный период) и после проведения ангиопластики инфаркт-ответственной коронарной артерии, что способствует профилактике реперфузионного повреждения миокарда и положительно влияет на ишемизированный миокард. При использовании препаратов метаболической терапии отмечается благоприятное течение заболевания: уменьшение риска развития острых коронарных атак (на 8,5%), повторного инфаркта миокарда (на 2,8%) и смерти (на 2,2%).

Обсуждение

Иоселиани Д.Г. и соавтор., [3] посвятил своё исследование изучению кардиопротективного действия метаболических цитопротекторов неотона (фосфокреатин) и мексикора (метилэтилпиридинола сукцинат), введённых внутрикоронарно в инфаркт-ответственную коронарную артерию (ИОКА) после её механической реканализации в первые часы развития острого крупноочагового инфаркта миокарда (ОИМ). Это стало новым этапом в исследовании по способам введения мексикора. В исследование вошли 147 пациентов (средний возраст — 56 ± 7 лет) с острой окклюзией проксимального или среднего сегментов ПМЖВ и отсутствием антеградного кровотока (TIMI 0), которым в первые шесть часов от момента развития ОИМ была выполнена успешная реканализация ИОКА. До проведения ангиографии все пациенты были рандомизированы на 3 группы. Пациентам первой группы ($n=43$) Неотон вводили в дозе 2 г непосредственно во время процедуры реканализации ИОКА. Больным второй группы ($n=47$) внутрикоронарно вводили 0,2 г препарата мексикор. Третью группу (контрольная) составили 57 больных ОИМ с успешной реканализацией ИОКА, которым не проводилось внутрикоронарного лечения цитопротекторами. По исходным клинико-анамнестическим и ангиографическим данным пациенты в исследуемых группах достоверно не различались. Внутрикоронарное введение препаратов осуществляли в течение 10 мин вместе с реперфузией миокарда. Забор крови на маркеры повреждения кардиомиоци-

тов (Тропонин I, миоглобин) производили в момент реканализации ИОКА, на 12 и 24 ч после выполнения процедуры. Всем пациентам на 10-е сутки заболевания выполняли контрольную вентрикулографию, также через 6 мес рекомендовали контрольное обследование в клинике. На госпитальном этапе течение заболевания было относительно гладким, отмечали 1 (1,7%) летальный исход в 3-й группе. Средние значения концентраций тропонина I на 12 ч после проведения процедуры в 1-й и 2-й группе составили 296 ± 41 и 536 ± 34 нг/мл, соответственно, и были достоверно ниже чем в 3-й группе (872 ± 51 нг/мл). В отдаленные сроки после проведенного лечения, в среднем спустя $6,8 \pm 0,7$ мес выживаемость пациентов составила в первой группе 97,9%, во второй — 95,7%, в третьей — 92,9% (различия между группами недостоверны $p > 0,05$). Значения ФВ ЛЖ в 1-й и 2-й группах составили $51,4 \pm 11,7\%$ и $47,1 \pm 9,2\%$, соответственно, и были достоверно выше чем в группе контроля — $41,8 \pm 8,3\%$ ($p < 0,05$). Отмечена также достоверно лучшая динамика сократимости инфаркт-связанных сегментов левого желудочка по сравнению с контрольной. Авторы делают следующее заключение, что внутрикоронарное введение метаболических цитопротекторов неогтона и мексикора ограничивает реперфузионное повреждение миокарда и способствует сохранению структурно-функциональной целостности кардиомиоцитов после восстановления антеградного кровотока в инфаркт-ответственной артерии в первые часы развития ОИМ [3].

Хотелось привести только несколько наиболее интересных фактов использования метаболических препаратов в различных областях медицины. В своём обзоре *Воронина Т.А.* [4], касающемся спектра фармакологических эффектов мексидола, указывает на высокую клиническую эффективность препарата при лечении сосудистых и нейродегенеративных заболеваний за счёт антиоксидантного и мембранопротекторного действия, его способности восстанавливать энергетический баланс клетки, что объясняет малые побочные эффекты препарата и способность потенцировать действие других веществ.

Еременко А.А. и др. [5] показано, что мексидол снижает выраженность синдрома системного воспалительного ответа после операций ревааскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения у

20 больных и оказывает органопротекторное действие.

Группа исследователей под руководством *Скворцовой В.И.* [6] получили достоверное клиническое подтверждение эффективности мексидола в остром периоде ишемического инсульта в каротидной системе атеротромботического или кардиоэмболического патогенетического типа, особенно при раннем (до 6 ч) его назначении; уточнены механизмы действия препарата (антигипоксические, антиоксидантные) в клинических условиях.

Танашиян М.М. [7] приводит данные об использовании мексидола у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями, которые свидетельствуют об уменьшении у 89% пациентов выраженности наиболее встречающихся клинических проявлений вестибуло-мозжечкового, астено-невротического и цефалгического синдромов. Максимальный терапевтический эффект мексидола наблюдался у больных с изначально повышенным содержанием продуктов перекисного окисления липидов и истощённой антиоксидантной защитой, что свидетельствует в пользу большой роли окислительного стресса в патогенезе хронических цереброваскулярных заболеваний [8].

Наряду с совершенствованием и развитием высокотехнологичных медицинских методов исследования, одним из ключевых направлений научного поиска остаётся разработка подходов к проведению рациональной фармакологической терапии, направленной на снижение риска развития осложнений и сокращения периода реабилитации после выполнения экстренных и плановых рентгенэндоваскулярных пособий на этапах пред-, пери- и послеоперационного лечения. Этот аспект актуализирует задачу изучения влияния лекарственных препаратов, обладающих универсальными и множественными цитопротективными свойствами, на процессы клеточной репарации и снижение уровня развития оксидативного стресса, лежащего в основе некроза при развитии ишемических и гипоксических состояний. Применение метаболических препаратов с описанными точками приложения направлено на оптимизацию биохимических процессов работы клеток и повышение их резистентности к гипоксии, таким образом, сведению к минимуму повреждающего эффекта ишемии и гипоксии.

Литература

1. Кардиопротекция: фундаментальные и клинические аспекты / Под ред. Е. В. Шляхто. СПб.: НП-Принт, 2015; 399.
2. *Пасский А.А.* Возможности восстановления коронарного кровообращения и профилактика реперфузионного повреждения миокарда у больных острым инфарктом миокарда. Фарматека. 2010; 3: 95—100.
3. *Иоселиани Д.Г., Колединский А.Г., Кучкина Н.В., Дягилева М.В., Семитко С.П., Алигишидзе З.А.* Ограничивает ли внутрикоронарная терапия метаболическими цитопротекторами реперфузионное повреждение миокарда после эндоваскулярных процедур у пациентов с острым инфарктом миокарда? Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2008; 15: 32—41.
4. *Воронина Т.А.* Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии. 2012; 12: 86—90.
5. *Еременко А.А., Золяева Т.П., Егоров В.М., Сидоренко Я.В., Фоминых М.В.* Влияние Мексидола на выраженность системного воспалительного ответа у больных при операциях ревааскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2008; 1: 31—38.
6. *Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р. и др.* Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. Инсульт. 2006; 18: 48—54.
7. Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром: Руководство для врачей / Под ред. М.М. Танашиян. М.: АСТ 345, 2017; 225—227.
8. *Пирадов М.А., Танашиян М.М., Домашенко М.А., Максимова М.Ю.* Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 2. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения. Ан. клин.эксперимент. неврол. 2015; 9: 10—20.

Методы работы с сигналами в фармаконадзоре

Логиновская О.А.^{1,2}, Романов Б.К.³, Колбин А.С.², Ястребова Н.⁴, Доморошченков К.В.¹,
Колбатов В.П.¹, Сухов Р.В.¹, Кошечкин К.А.³

¹ — Flex Databases, г. Санкт-Петербург, Россия

² — Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
г. Санкт-Петербург, Россия

³ — ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России,
г. Москва, Россия

⁴ — Упсальский центр мониторинга ВОЗ, г. Упсала, Швеция

Резюме. Данная статья посвящена вопросам эффективности использования онлайн систем автоматизации процессов фармаконадзора при работе с сигналами на примере опыта внедрения системы Flex Databases. Описаны основные принципы работы с сигналами, проанализированы современные методы работы с сигналами (качественные и количественные), а также описаны перспективные методы работы с сигналами. Раскрывается важность управления сигналами в фармаконадзоре как обязательного процесса всех компаний — держателей регистрационного удостоверения и компаний-разработчиков во всех государства-членах ЕАЭС, включая Россию.

Ключевые слова: фармаконадзор, сигналы в фармаконадзоре, клинические исследования, программное обеспечение для проведения клинических исследований, Flex Databases

Methods of working with pharmacovigilance signals

Loginovskaya O.A.^{1,2}, Romanov B.K.³, Kolbin A.S.², Yastrebova N.⁴,
Domoroshchenkov K.V.¹, Kolbatov V.P.¹, Sukhov R.V.¹, Koshechkin K.A.³

¹ — Flex Databases, Russian Federation, Saint-Petersburg

² — Medicine Department, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russian Federation, Saint-Petersburg

³ — Scientific Center for Expertise of Medical Application Products, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow,
Russian Federation

⁴ — Uppsala Monitoring Centre, WHO, Uppsala, Sweden

Abstract. This article is about the efficiency of web based systems for pharmacovigilance (PV) processes management in connection with pharmacovigilance signals based on case study of the implementation of Flex Databases PV system. It describes principles of signals management, provides analyses of modern methods of signal management (quality and quantity), and also describes perspective methods of signals management. The article highlights the importance of signal management in pharmacovigilance as an obligatory process for all companies-holders of registration certificate and investigation companies in all EAEU member states, including Russia.

Keywords: pharmacovigilance, PV, pharmacovigilance signals, clinical trials, software for clinical trials, Flex Databases

Авторы, ответственные за переписку:

Логиновская Ольга Александровна — директор по качеству и корпоративному развитию Flex Databases; адрес: 197022,
г. Санкт-Петербург, Россия, ул. Всеволода Вишневого, д. 12А; тел. +7 (812) 389-22-88; e-mail: bd@flexdatabases.com

Введение

Основным принципом контроля безопасности лекарственных средств (ЛС) является непрерывная оценка отношения их пользы и риска (ОПР) на протяжении всего жизненного цикла, начиная с разработки, доклинических и клинических испытаний (мониторинг эффективности и безопасности) и

заканчивая периодом их обращения на рынке (фармаконадзор) [1—5]. Оценка ОПР в клинических исследованиях (КИ) ограничена относительно небольшим количеством включённых в КИ испытуемых, достаточно коротким периодом проведения исследований, а также исключением из исследований отдельных категорий пациентов. Как показывает международная практика, к моменту регистрации и

выхода ЛС на рынок, у него выявляется лишь только примерно 50% от всех присущих ему нежелательных реакций (НР). Как правило, это частые НР (частота развития от 1 до 10%), связанные с фармакологическими свойствами ЛС, либо аллергические реакции. Для получения более полной и точной информации о всех рисках, связанных с применением ЛС, необходимо постоянно контролировать их безопасность в пострегистрационном периоде. Именно на этом этапе можно выявить редкие и очень редкие НР (частота возникновения 0,1% и ниже), оценить безопасность ЛС в специальных группах пациентов, установить факторы риска развития НР, наличие нежелательных взаимодействий ЛС, а также влияние ЛС на исходы заболевания и уровень смертности. Важно, чтобы все заинтересованные лица, прежде всего фармацевтические организации, являющиеся держателями регистрационных удостоверений ЛС (ДРУ), а также производители и дистрибьюторы ЛС, медицинские работники, провизоры, пациенты и их родственники принимали участие в сборе и коммуникации информации о безопасности и эффективности ЛС, и чтобы результаты их деятельности были отработаны надлежащим образом компаниями-ДРУ и специалистами уполномоченных регуляторных органов.

Одним из ключевых этапов процесса фармаконадзора является работа с сигналами о безопасности ЛС [1,2]. Термин «сигнал» в фармаконадзоре определяется как информация, поступающая от одного или нескольких источников, о наличии высокой степени достоверности (СД) причинно-следственной связи (П-СС) между НР и применением ЛС, о которой ранее не было ничего известно или сведения были недостаточно информативными. Выявление сигналов и управление сигналами — важная часть процесса фармаконадзора и является необходимой частью периодических отчётов по безопасности.

В настоящее время в связи с развитием электронных систем по безопасности ЛС процесс выявления сигналов получил значительное развитие. В данной статье рассмотрен жизненный цикл возможного сигнала по безопасности ЛС на примере системы по фармаконадзору компании Flex Databases, Россия. Данная система позволяет автоматизировать процессы фармаконадзора от планирования проекта до получения сообщений о нежелательных явлениях (НЯ), их обработки, включая медицинское кодирование, представления в глобальные офисы, уполномоченным регуляторным органам и в международные системы контроля безопасности ЛС в соответствии с международными и локальными требованиями. Внедрение валидированной системы в настоящее время необходимо для обеспечения качества и надлежащей эффективности фармаконадзора в компаниях-ДРУ, а также позволяет увеличивать скорость обработки данных и количество правильно обрабатываемых сообщений. Flex Databases стали первой российской компанией,

которая предложила готовое локализованное решение для автоматизации процессов фармаконадзора для работы с любыми (включая малые) объёмами информации и хорошо зарекомендовала себя на международном рынке — международная организация MSSO (Maintenance and Support Services Organization) внесла Flex Databases в официальный список вендоров, поддерживающих MedDRA кодирование и SMQ запросы [6]. Система Flex Databases успешно прошла независимый аудит международной компании и является стандартной рабочей средой для уполномоченных лиц по фармаконадзору, менеджмента и персонала медицинских департаментов компаний-ДРУ и компаний-разработчиков ЛС. Она используется многими ведущими фармацевтическими компаниями в России — отечественными и международными, и рядом зарубежных и международных фармацевтических компаний в Канаде и Швеции.

Современные методы работы с сигналами в фармаконадзоре

Работа системы с сигналами по безопасности ЛС начинается с **Уведомления** о возможном появлении потенциального сигнала уже на этапе ввода индивидуального сообщения о случае по безопасности (Individual Case Safety Reports (ICSR)) в базу данных. На этом этапе система предупреждает о возможном появлении сигнала на основании информации, которую он вводит в карточку сообщения о НР. Система Flex Databases автоматически сообщает пользователю, обычно специалисту по фармаконадзору (Пользователь), о наличии возможного сигнала в одном из следующих случаев [1, 2]:

- попадание закодированного по словарю MedDRA симптома НЯ/НР в списки IME (Important Medical Events — список ЕМА, не изменяется Пользователями (рис. 1)); TME (Targeted Medical Events — список симптомов по конкретному ЛС, настраивается Пользователем); DME (Designated Medical Events — список симптомов НЯ по компании в целом, настраивается Пользователем);
- появление серьёзной непредвиденной НР (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSAR) — НР, информация о которой отсутствует в документации ЛС или КИ, и которая приводит к смерти, угрозе жизни, стойкой или выраженной утрате трудоспособности, инвалидизации, госпитализации или её продлению, к врождённым аномалиям или порокам развития, к серьёзным клинически значимым событиям при проведении КИ, либо требует медицинского вмешательства для предотвращения развития перечисленных состояний);
- повторное появление серьёзной НР по одному и тому же препарату.

В карточке случая появляется признак *Подозрение на возможный сигнал*.

Далее это сообщение может стать ключевым в серии случаев (*striking case / index case*). На основе серии случаев при помощи количественных и качественных методов Пользователь может сделать вывод о появлении возможного сигнала.

Качественные методы выявления возможных сигналов и формирование серий случаев основаны на клинической оценке со стороны специалиста по фармаконадзору, который рассматривает имеющиеся данные, поступившие в составе ICSR для одного или нескольких случаев, включая повторные сообщения и дубликаты, которые также выявляются системой.

Пользователь может сформировать серию случаев, чтобы использовать их как доказательную базу для усиления и подтверждения сигнала. Пользователю системы доступен набор фильтров по закодированным симптомам, попаданию в списки IME, TME, DME, времени появления реакции после приёма препарата, вопросам *Dechallenge* (прекращение использования препарата при наступлении НР) и *Rechallenge* (продолжение приёма препарата после его прекращения), критерии серьёзности сообщения и др.

Это трудоёмкая ответственная деятельность, требующая очень высокой квалификации вовлечённых в непрерывный мониторинг специалистов по фармаконадзору. Специалисты Уппсальского центра мониторинга ВОЗ в октябре 2017 г. за 7 рабочих дней провели оценку 400 комбинаций «ЛС—НР», выявив среди них 15 потенциальных сигналов.

Количественные методы выявления возможных сигналов позволяют Пользователю дополнительно провести по серии случаев статистическую проверку диспропорциональностей в частоте сообщений о НР. Применение количественных методов позволяет автоматизировать рутинные процессы, уменьшить

субъективную оценку специалиста, повысить качество и объём обработки информации, особенно при больших её количествах. Так, например, Уппсальским центром мониторинга ВОЗ было выявлено и подтверждено 100 сигналов по результатам анализа ICSR, поступивших в базу данных *VigiBase* за период с апреля 2013 по сентябрь 2017 г. Эта информация представлена в аналитическом инструменте Уппсальского центра мониторинга — *VigiLyse*.

К количественным методам выявления сигналов относят статистический анализ, который позволяет выявить комбинации «ЛС—НР», встречающиеся чаще, чем можно было бы ожидать исходя из ранее известных характеристик.

Количественные методы делятся на традиционные статистические и *DataMining*. Это методы обнаружения в имеющихся данных ранее неизвестных, нетривиальных, практически полезных и доступных интерпретации знаний, необходимых для принятия решений. В основе используемых статистических методов лежит таблица сопряжённости, которая связывает наблюдаемое количество случаев определённой НР и определённого ЛС, со всеми другими НР и ЛС.

Для выявления возможного сигнала между определённым ЛС и конкретной НР рассматривается количество сообщений, содержащих комбинацию «ЛС—НР» в базе данных системы.

Все ниже представленные коэффициенты (PRR, ROR, RRR) позволяют выявить вероятную связь между ЛС и НР:

- **Proportional Reporting Ratio** (PRR, коэффициент PRR) — это коэффициент пропорционального репортирования (диспропорциональный анализ), который позволяет сравнить сколько было зафиксировано случаев НР для конкретного ЛС в сравнении с другими НР, вызванными приёмом данного ЛС;

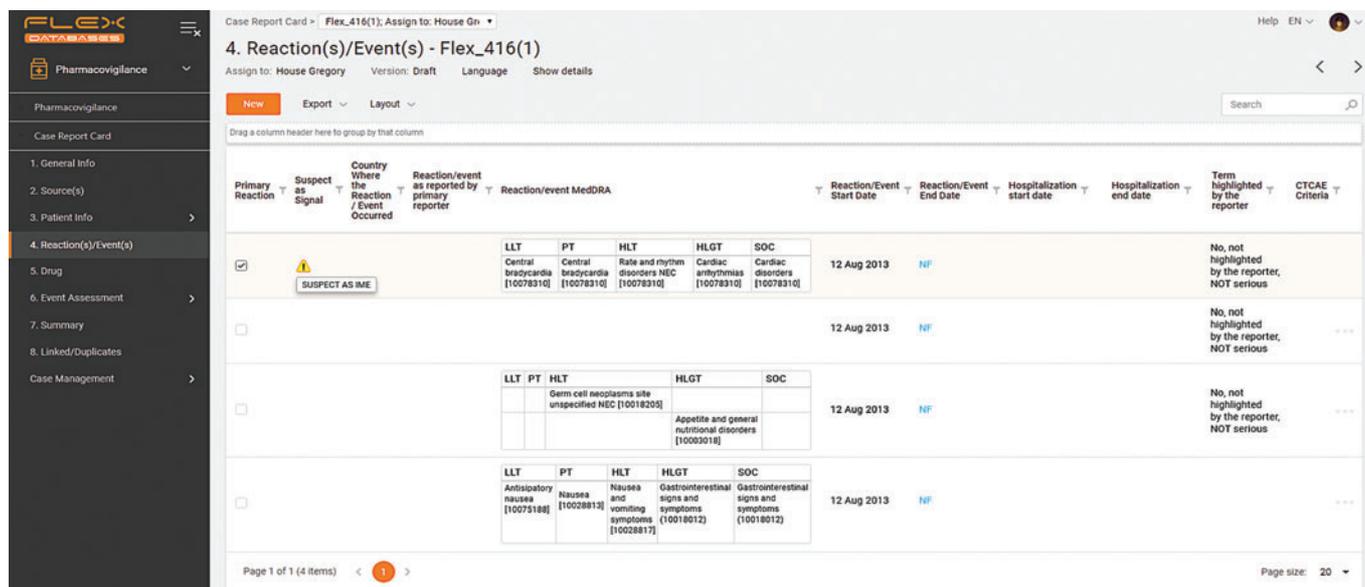


Рис. 1. Попадание закодированного по словарю MedDRA симптома НЯ/НР в списки IME

- **Reporting Odds Ratio (ROR, коэффициент ROR).** Это ещё один метод диспропорционального анализа, который позволяет выявлять сигналы в базе случаев. ROR коэффициент позволяет проиллюстрировать, насколько представленная измеряемая характеристика связана с определённым событием. Данный метод позволит увидеть, насколько статистически значима связь произошедшего НЯ с ЛС;
- **Relative Reporting Ratio (RRR, коэффициент RRR)** — показатель вероятности того, что явление связано с ЛС.

DataMining (Байесовские подходы):

- **Multi-item Gamma Poisson Shrinker (MGPS).** Если коэффициенты PRR, ROR, RRR не применимы в случае малого количества наблюдений или малого количества сообщений на определённую пару событий, а каждое поступившее сообщение может представлять собой потенциальный сигнал, то может использоваться метод MGPS. Статистические модификации, используемые в данной методологии, уменьшают влияние ложноположительных сигналов безопасности. Отличие MGPS метода от коэффициентов, представленных выше, в том, что MGPS в качестве показателя диспропорциональности рассчитывает эмпирическое геометрическое среднее Байеса (EGBM). При этом расчёт EGBM аналогичен PRR, но позволяет получить показатель диспропорциональности по отношению к нулевому значению при ограниченном количестве данных и малом числе интересующих случаев;

- **Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN)** — расчёт коэффициентов связи с использованием нейросети. Принцип работы данной нейросети заключается в следующем:

1. Нейросеть получает на вход значения E (отношение RRR/N, где N — все случаи).
2. После обработки входных данных нейросеть готовит массив данных для вычисления весов нейрона.
3. Нейросеть начинает применять к полученным весам решающую функцию и принимает решение о том, является ли данное сочетание сигналом.

Если решение нейросети принимает значение больше 0, то сочетание «ЛС—НР» считается подозреваемым, как сигнал по безопасности (рис. 2).

Управление сигналами: валидация, приоритизация, оценка

На основании методов, указанных выше, происходит валидация информации и принятие решения о сигнале — нужно ли дальнейшее исследование этого сигнала или нет. Если сигнал опровергнут — происходит дальнейший мониторинг стандартными методами фармаконадзора, либо же сообщение о сигнале закрывается.

Если же сигнал определён, то на основе серии случаев Пользователь системы Flex Databases создаёт карточку возможного сигнала. В карточке сигнала Пользователь может провести валидацию, приоритизацию и оценку сигнала, согласно рекомендациям Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) VIII (Практические

PT	OVER ALL RRR	90% RRR (UPPER BOUND)	EGBM	90% EGBM (LOWER BOUND)	EGBM	90% EGBM (UPPER BOUND)	RCPIN
Burns second degree	1.6683400292641	4.46235002971166	0.396835369	1.14629208164224	3.0831297249998	0	
Ahveolitis allergic	0.9503565406479421	1.00910931703918	124.786071539027	183.230938531156	124.786071539027	0.7264435025119836	
Ahveolitis allergic	0.9503565406479421	1.00910931703918	124.786071539027	183.230938531156	124.786071539027	0.7264435025119836	
Verbal abuse	1.67171377452223934	11.9154275736811	0.139683778	1.67171377452223934	0.139683778	0	
Dermatomyositis	1.67171377452223934	11.9154275736811	0.139683778	1.67171377452223934	0.139683778	0	
11- beta- hydroxylase deficiency	1.2699417452223335	1.37114174522036	99.6603341570141	1.2699417452223335	99.6603341570141	3.6294148026827E-05	
11- beta- hydroxylase deficiency	1.2699417452223335	1.37114174522036	99.6603341570141	1.2699417452223335	99.6603341570141	3.6294148026827E-05	
Glucose tolerance test abnormal	0.7854717149334827	0.894717149325504	19.8298241570003	0.7854717149334827	19.8298241570003	2.1045308799464	
Nausea	1.2699417452223335	1.25748011760847	1.26994174523335	1.2699417452223335	1.26994174523335	0.407278780309798	
???	1.2699417452223335	1.76610492152634	1.26994174523335	1.2699417452223335	1.26994174523335	0.1765230022166362	
Nausea	1.194417452223417	1.25748011260847	218.034638094947	1.194417452223417	218.034638094947	0.407278780309798	
Nausea	1.194417452223417	1.25748011260847	218.034638094947	1.194417452223417	218.034638094947	0.407278780309798	

Рис. 2. Решение нейросети принимает значение больше 0, и сочетание «ЛС—НР» считается подозреваемым, как сигнал по безопасности

аспекты обнаружения сигналов в фармаконадзоре — отчёт рабочей группы).

Оценка сигнала представляет собой продолжение применения качественных методов работы с сигналами — анализ серии случаев, существующих клинических данных, поиск и обзор литературы, фармакоэпидемиологические исследования, рутинные исследования, дополнительные клинические исследования, включая пострегистрационные исследования безопасности (ПРИБ) и другие виды исследований.

Перспективные методы работы с сигналами

Процессы фармаконадзора, и в частности методы работы с сигналами, постоянно развиваются. Появляется всё больше новых, более точных методов выявления сигналов. К таким методам можно отнести [1, 2]:

- **Адаптация Multi-item Gamma Poisson Shrinker (MGPS)** для продольных данных (Longitudinal Data: LGPS). Для анализа данных продольных наблюдений одним из новых методов работы с сигналами является преобразование структуры данных в соответствии со структурой данных спонтанной отчётности (spontaneous reporting (SR)). Дополнительным вариантом этого метода является изменение алгоритмов, для лучшего соответствия структуре продольных данных и для использования имеющейся информации в полной мере. Ключевая информация в продольных исследованиях включает количество дней, в течение которых пациент находился под угрозой, то есть количество дней, в течение которых пациент подвергался воздействию ЛС.
- **Самоконтролируемые серии случаев (Self-Controlled Case Series (SCCS))**. Метод SCCS может быть использован для изучения временной ассоциации между изменяющимся во времени лекарственным воздействием и НР, использующей данные только из случаев. Основная идея SCCS заключается в том, чтобы сравнить частоту возникновения интересующей реакции в периоды, когда человек подвергался воздействию интересующего препарата, к периодам без такого воздействия. Каждый случай действует как собственный контроль, тем самым контролируя как измеренные, так

и неизмеримые переменные, которые не меняются со временем, что является ключевым преимуществом метода. Первоначально разработанный для изучения риска вакцин, он получил широкое признание при изучении влияния вакцинации на эпидемический паротит, корь, краснуху (MMR) и на аутизм.

- **Обнаружение временных шаблонов информационно-формационных компонентов (Information Component Temporal Pattern Discovery — ICTPD)**. Норэн (Norén) ввёл метод идентификации закономерностей во временной ассоциации между выпиской ЛС и появлением медицинского события — ICTPD. Этот метод очень похож на SCCS, основанный на сравнении периода риска и предшествующего контрольного периода. Однако основное отличие технологии SCCS заключается в дополнительном использовании информации из других источников, поскольку ICTPD в основном сосредоточена на воздействии определённого ЛС.

Заключение

Управление сигналами в фармаконадзоре — необходимый и важный процесс в деятельности любой фармацевтической и исследовательской организации, требующий обеспечения надлежащего выявления, приоритизации и оценки сигналов должным образом. Начиная с 6 мая 2017 г. эта деятельность является обязательной для всех компаний-ДРУ и компаний-разработчиков во всех государствах-членах ЕАЭС, включая Россию [5]. Выявление сигналов должно осуществляться качественными и количественными методами. Оценка сигналов должна быть использована для документирования и формальной оценки только критических сигналов и для обеспечения управления непрерывной оценкой ОПР ЛС. Эта собранная и оцененная информация должна быть легко доступна и управляема в электронных системах. Использование электронных систем по безопасности ЛС, таких как Flex Databases, обеспечивает надлежащее исполнение требований законодательства в части фармаконадзора, значительно облегчает процесс работы с сигналами, а также позволяет решать другие важные задачи в рутинной работе специалистов по фармаконадзору.

Литература

1. Antoni F.Z., et al. Good Signal Detection Practices: Evidence from IMI PROTECT. *Drug Saf.* 2016; 39: 469—490.
2. Романов Б.К., Лепехин В.К., Журавлева Е.О. и др. Совершенствование принципов управления сигналами по безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2016; 1: 10—20.
3. Романов Б.К., Глаголев С.В., Поливанов В.А. и др. Мониторинг безопасности лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2014; 3 (4): 11—14.
4. Казаков А.С., Затолочина К.Э., Романов Б.К. и др. Система управления рисками — важная часть правил надлежащей практики фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2016; 1: 21—27.
5. Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (утв. Решением ЕАЭК №87 от 03.11.2016, вступили в силу с 06.05.2017, дата обращения — 27.10.2017). [URL]: http://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411948/cncd_21112016_87.
6. <http://www.meddra.org/how-to-use/tools/commercial-tools>.
7. <http://www.flexdatabases.com/en/other-solutions/pharmacovigilance>.

Фармакоэпидемиологическое исследование безопасности применения лекарственных препаратов у детей на основе анализа российской базы спонтанных сообщений

Титова А.Р.^{1,2}, Асецкая И.Л.^{1,2}, Поливанов В.А.², Зырянов С.К.¹

¹ — кафедра общей клинической фармакологии Российского университета дружбы народов, г. Москва

² — ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» (ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП») Росздравнадзора, г. Москва

Резюме: *Цель.* Изучить структуру серьезных нежелательных реакций (СНР) и «off-label» назначений лекарственных препаратов у детей на основе анализа национальной базы спонтанных сообщений (СС). *Материалы и методы.* В данное исследование было включено 341 СС о развитии СНР у детей, поступивших в российскую базу данных «Фармаконадзор» в 2012 г., и 467 таких СС, зарегистрированных в 2015 г. *Результаты.* Более высокому риску развития осложнений медикаментозной терапии подвержены дети дошкольного возраста. Наиболее часто в патологический процесс вовлекались кожные покровы (33,4% в — 2012 г. и 38,7% — в 2015 г.) и организм в целом (21,4 и 21,1%, соответственно). В качестве подозреваемых лекарственных препаратов чаще указывались противомикробные средства системного действия (43,5% — в 2012 г. и 43,8% — в 2015 г.) и медикаменты для лечения заболеваний нервной системы (25,1 и 26,1%, соответственно). Непредвиденные СНР составили 16,9% всех осложнений у детей в 2012 г., 10,8% — в 2015 г. Установлено, что 58,7% подозреваемых лекарственных препаратов в 2012 г. и 47,5% — в 2015 г. было назначено с нарушением рекомендаций официальных инструкций. Основными видами «off-label» нарушений являлись применение лекарственных препаратов по незарегистрированным показаниям, с нарушением дозовых режимов, в возрасте, не разрешенном в инструкции, и при наличии противопоказаний к применению лекарственного средства. *Выводы.* Проведенное исследование подтверждает, что «off-label» назначения являются самостоятельным фактором риска развития нежелательных реакций. Показано, что анализ информации, собранной с помощью метода СС, позволяет выявлять проблемы безопасности применения лекарственных средств и разрабатывать рекомендации, которые могут заметно снизить риск осложнений фармакотерапии в педиатрической практике.

Ключевые слова: дети, лекарственные препараты, «off-label» назначения, спонтанные сообщения, фармаконадзор, фармакоэпидемиология

Pharmacoepidemiological study of the safety of drug use in children by analyzing the Russian database of spontaneous reports

Titova A.R.^{1,2}, Asetskaya I.L.^{1,2}, Polivanov V.A.², Zyryanov S.K.¹

¹ — Peoples' Friendship University of Russia, Department of general and clinical pharmacology, Moscow

² — Federal State Budgetary Institution «Information and Methodological Center for the Expertise, Stocktaking and Analysis of Circulation of Medical Products» of Roszdravnadzor, Moscow

Abstract. *Purpose.* To study the structure of serious adverse drug reactions and «off label» drug use in children by means of analysis of the national pharmacovigilance database. *Materials and methods.* We analyzed 341 spontaneous reports about serious adverse reactions in children, submitted to the Russian pharmacovigilance database in 2012, and 467 suchlike spontaneous reports registered in 2015. *Results.* Children of preschool age have higher risk of medical therapy complications. Most frequently, skin (33,4% in 2012 and 38,7% in 2015) and organism as a whole (21,4 and 21,1%, respectively) were involved in the pathological process. Antimicrobial drugs for systemic use (43,5% in 2012 and 43,8% in 2015) and drugs for nervous system (25,1 and 26,1% respectively) often caused them. Unexpected serious adverse reactions accounted for 16,9% of all complications in children in 2012, 10,8% in 2015. It was established that 58,7% of suspected medicines in 2012 and 47,5% in 2015, the use of which was

associated with the development of serious complications in pharmacotherapy in children, were prescribed with deviations from the recommendations of approved prescribing drug information. The main types of «off-label» drug use were inappropriate indications, deviations from the recommended dosage regimen, the use of a drug in the age group of patients, wherein the drug has not been approved, and the use of a drug in the presence of contraindications to its use. *Conclusion.* Our research confirms that the practice of «off-label» drug use in children is an independent risk factor for developing adverse drug reactions. It is shown that the method of spontaneous reporting can help to identify the problems of drug safety and to develop recommendations for minimizing the risk of complications of pharmacotherapy in pediatric practice.

Keywords: children, drugs, off-label, drug use, spontaneous reports, pharmacovigilance, pharmacoepidemiology

Автор, ответственный за переписку:

Титова Александра Романовна — ассистент кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), специалист I категории Центра по мониторингу эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учёту и анализу обращения средств медицинского применения» (ИМЦЭУАОСМП) Росздравнадзора, г. Москва; тел: +7 (917) 546-42-31; e-mail: alex-fedotova@yandex.ru

Актуальность исследования

Безопасность лекарственных препаратов (ЛП) является одним из главных требований, предъявляемых к фармакотерапии. Изучение безопасности ЛП в дорегистрационных клинических исследованиях (КИ) ограничено, как правило, небольшим количеством пациентов и непродолжительным периодом лечения, поэтому после выхода препарата на рынок продолжается мониторинг его переносимости и безопасности, что обеспечивается функционированием системы фармаконадзора (ФН).

Дети относятся к особо уязвимой категории пациентов. Установлено, что в растущем организме ребёнка могут изменяться процессы фармакокинетики и фармакодинамики ЛП [1]. Вследствие этого осложнения лекарственной терапии у детей часто носят специфический характер и отличаются от профиля нежелательных реакций (НР) у взрослых [2, 3]. Для многих медикаментов отсутствуют лекарственные формы, разработанные специально для детей [4]. В настоящее время по этическим и экономическим причинам КИ ЛП с участием детей проводятся редко [5], в результате чего новые перспективные препараты часто имеют противопоказание для применения у детей и получение надёжных данных о безопасности фармакотерапии в детском возрасте затруднено.

Дефицит лекарственных препаратов, разрешённых к использованию у детей, вынуждает практикующих врачей педиатров прибегать к практике использования лекарственных средств (ЛС) с нарушением предписаний официально разрешённых инструкций. Исследования, проведённые в европейских странах, показали, что $\frac{1}{3}$ госпитализированных детей и до 90% новорождённых пациентов получают медикаменты не в соответствии с инструкцией [6]. При этом многие авторы отмечают, что с подобным применением ЛС чаще связано развитие НР [7, 8]. В России, по данным Ассоциации организаций по клиническим исследованиям 2011 г., более 50% ЛС в педиатрии назначается нерационально. При этом

каждая десятая детская госпитализация обусловлена нежелательной реакцией на ЛП [9].

С учётом приведённых данных становится очевидной необходимость более тщательной оценки безопасности применения лекарств в детской популяции, в том числе, назначенных «вне инструкции». В связи с тем, что общее число отечественных исследований, посвящённых изучению НР, возникающих у детей, в том числе при использовании ЛП «off-label», ограничено, анализ информации, внесённой в электронную национальную базу спонтанных сообщений (СС), приобретает особую актуальность и позволяет получить не только ценные сведения о безопасности ЛП при их применении в широкой клинической практике в целом, но и исследовать проблему применения ЛП «off-label».

Цель исследования

Изучить структуру серьёзных нежелательных реакций и «off-label» назначений лекарственных препаратов у детей на основе анализа национальной базы спонтанных сообщений.

Материалы и методы исследования

Данное исследование было спланировано как ретроспективное фармакоэпидемиологическое наблюдательное. Объектом исследования выступали СС о серьёзных нежелательных реакциях (СНР) при применении ЛП у детей в возрасте до 18 лет, зарегистрированные в компьютерной базе данных подсистемы «Фармаконадзор» автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора за периоды с 01.01.2012 по 31.12.2012 года и с 01.01.2015 по 31.12.2015 года. В исследование вошли первичные СС с учётом важной дополнительной информации, содержащейся в некоторых повторных извещениях; исключались дубликаты и невалидные СС. Валидность СС определялась согласно пункту VI.B.2. Правил надлежащей практики фармаконадзора Европейского союза [10].

Критериями СНР являлись: смерть ребенка, врождённые аномалии или пороки развития, угроза жизни, госпитализация или её продление, стойкая утрата трудоспособности и (или) инвалидность [11].

В работе использовалась классификация детского возраста Гундобина Н.П., согласно которой выделяют период новорожденности (до 4 нед), период грудного возраста (4 нед — 12 мес), преддошкольный период (1—3 года), дошкольный период (3—7 лет), младший школьный период (7—12 лет) и старший школьный период (12—17 лет) [12].

При установлении предвиденности/непредвиденности НР использовалось следующее определение: **непредвиденная НР (ННР)** — *нежелательная реакция организма... сущность, тяжесть или исход которой не соответствуют информации о лекарственном препарате, содержащейся ... в инструкции по применению лекарственного препарата* [11].

ННР, информация о которых отсутствует во всех инструкциях к препаратам с одним международным непатентованным названием (МНН) отнесены к группе «истинных».

Во вторую группу «условных» ННР выделены осложнения терапии, не упомянутые в инструкции к подозреваемому препарату с определённым торговым наименованием (ТН), но указанные в инструкциях референтного или других воспроизведённых ЛП.

В отдельную группу были выделены случаи, в которых при описании НР указывалась неэффективность медикамента, так как в настоящее время в утверждённых инструкциях по медицинскому применению ЛС неэффективность не описывается в разделе «Побочные эффекты», но данное понятие введено в терминологию нежелательных реакций ВОЗ [13].

Оценка степени достоверности причинно-следственной связи между применением ЛП и развитием НР (СД ПСС «ЛП—НР») проводилась по шкале Наранжо (1981 г.) [14]. Все лекарственные препараты классифицировались согласно анатомо-терапевико-химической (АТХ) классификации ЛС (первый уровень) [15]. НР распределялись по системно-органным классам в соответствии с терминологией нежелательных реакций Всемирной организации здравоохранения (WHO—ART) [16].

К «off-label» назначениям были отнесены следующие нарушения:

- использование ЛП в возрасте, официально не разрешённом в инструкции по медицинскому применению;
- назначение ЛС по незарегистрированным показаниям;
- использование ЛП при наличии противопоказаний к его применению;
- использование в дозах, отличных от указанных в инструкции ЛП, нарушение кратности и длительности применения;

- назначение неблагоприятных лекарственных комбинаций;
- применение по неоговорённому в инструкции пути введения ЛП;
- нарушение целостности неделимой лекарственной формы;
- использование ЛП без предварительного введения пробной дозы.

Для верификации ННР, а также для выявления «off-label» назначений в качестве информационной базы официально утверждённых инструкций по медицинскому применению ЛП, зарегистрированных на территории РФ, использовался сайт государственного реестра лекарственных препаратов [17].

Результаты и их обсуждение

В 2012 г. в базу данных подсистемы «Фармаконадзор» поступило 13745 СС, из них 1415 сообщений (10,3%) содержали информацию о развитии НР у детей в возрасте до 18 лет. За 2015 г. в национальную базу поступило 23506 СС, из них 2563 извещения (10,9%) — о развитии НР у детей. В исследование вошло 392 (27,7% от СС о НР у детей) первичных СС о развитии СНР у детей за 2012 г. и 563 первичных СС (22,0%) за 2015 г. Дополнительно учитывались сведения, содержащиеся в 33 и 108 повторных извещениях, соответственно. После оценки СД ПСС «ЛП—НР» анализу подлежало 341 (87,0% от СС о СНР у детей) СС за 2012 г. и 467 (83,0%) СС за 2015 г. с высокой СД ПСС «ЛП—НР» (определённая, вероятная, возможная). В одном извещении могла содержаться информация о применении нескольких подозреваемых медикаментов и о развитии нескольких НР, поэтому количество проанализированных сообщений, ЛП и НР различалось.

Общая характеристика анализируемых спонтанных сообщений. Наиболее часто в качестве критерия серьёзности НР в СС выступала «госпитализация или её продление», в целом этот критерий указан в 254 СС (74,5%) в 2012 г., в 372 СС (79,6%) — в 2015 г. НР представляли угрозу жизни в 115 (33,7%) и в 124 (26,5%) случаях, соответственно. В 2012 г. зарегистрировано 11 СС (3,2%) с летальным исходом, в 2015 г. — 15 СС (3,2%). Только в 1-ом случае (0,3%) в 2012 г. НР привела к инвалидности ребёнка. Следует отметить, что в 40 СС в 2012 г. и в 41 СС в 2015 г. указывалось сразу более одного критерия серьёзности.

В 2012 г. поступило 164 (48,1%) СС о развитии СНР у пациентов женского пола, 172 (50,4%) СС — у пациентов мужского пола, в 5 случаях (1,5%) пол ребёнка не был указан. За 2015 г. поступило 229 (49,0%) СС о развитии НР у девочек, 222 (47,6%) — у мальчиков, пол ребёнка не указан в 16 СС (3,4%). Таким образом, по нашим данным, пол ребёнка не влияет на частоту развития СНР.

Согласно классификации, предложенной Гундобиным Н.П., СС по возрастным группам распределились следующим образом (табл. 1).

Меньшая доля СС о СНР у детей в возрасте до 4 нед, с нашей точки зрения, обусловлена тем, что врачи, занимающиеся лечением новорождённых, реже других педиатров информируют регуляторные органы ФН об осложнениях медикаментозной терапии. В других возрастных группах не выявлено существенных различий в количестве поступивших СС. При этом большинство НР за оба года зарегистрировано у детей, не достигших школьного возраста (58,7% — в 2012 г. и 56,9% — в 2015 г.).

В 2012 г. о развитии СНР у детей при оказании медицинской помощи в стационаре сообщалось в 162 СС (47,5%), на амбулаторном этапе — в 148 СС (43,4%); в 2015 г. — в 214 СС (45,8%) и в 185 СС (39,6%), соответственно. В 7% случаев (24 СС) в 2012 г. и в 7,7% (36 СС) СНР у детей развивались при применении ЛП без назначения врача. Самостоятельно родители применяли у детей жаропонижающие, обезболивающие препараты и медикаменты для симптоматического лечения респираторных заболеваний и кишечных инфекций. Нами зарегистрированы случаи, когда без врачебного назначения родители проводили лечение детей препаратами рецептурного отпуска, среди которых преобладали антибиотики (АБП). Также в базу данных поступили СС (n = 3 в 2012 г., n = 1 в 2015 г.) о развитии СНР при случайном употреблении детьми ЛП, в 5 СС

(2015 г.) указано об использовании детьми в возрасте от 12 до 16 лет ЛП с суицидальной целью. Описанные ситуации свидетельствуют об опасности применения ЛП у детей без врачебного назначения и контроля, а также о рисках для жизни при самостоятельном приёме ребенком медикаментов, находящихся дома в его доступности. Актуальность проблемы самолечения в нашей стране отмечают многие авторы [18, 19].

Структура серьёзных нежелательных реакций у детей. В 2012 г. в 341 СС содержалась информация о развитии 449 СНР, в 2015 г. — в 467 СС зарегистрировано 630 НР. Нами установлено, что большинство развившихся у детей СНР относятся к предвиденным: 72,6% — в 2012 г. и 77,9% — в 2015 г. Процент неэффективности от общего количества НР в 2012 г. составил 10,5%, в 2015 г. — 11,3% (табл. 2).

Проведённый нами анализ позволил выявить непредвиденные СНР у детей, удельный вес которых составил 16,9% в 2012 г., 10,8% — в 2015 г., при этом преобладали «истинные» ННР. Их число составило 64 (84,2% от числа всех ННР) и 58 (85,3%), соответственно. Схожие данные приводят итальянские исследователи — непредвиденные побочные эффекты фармакотерапии у детей составили 10% [20].

При анализе СС в 2012 г. было установлено, что в качестве подозреваемых в развитии НР ЛП у детей указано 382 медикамента из 13 классов АТХ, в 2015 г. — 516 ЛП из 12 классов. Распределение данных ЛП по АТХ-классификации отражено в табл. 3.

Распределение спонтанных сообщений по возрастным группам

Таблица 1

Возрастная группа	Возраст ребёнка	Количество СС, абс. (2012 г.)	Количество СС, % (2012 г.)	Количество СС, абс. (2015 г.)	Количество СС, % (2015 г.)
Период новорождённости	До 4 нед	6	1,8	10	2,1
Грудной возраст	С 4 нед до 12 мес	56	16,4	68	14,6
Преддошкольный возраст	От 1 до 3 лет	52	15,2	95	20,3
Дошкольный возраст	3—6 лет	86	25,2	93	19,9
Младший школьный возраст	7—11 лет	64	18,8	90	19,3
Старший школьный возраст	12—17 лет	77	22,6	111	23,8
Всего:	—	341	100,0	467	100,0

Распределение серьёзных нежелательных реакций по критерию предвиденность/непредвиденность

Таблица 2

Предвиденность / непредвиденность НР	Количество НР, абс. (2012 г.)	Количество НР, % (2012 г.)	Количество НР, абс. (2015 г.)	Количество НР, % (2015 г.)
Предвиденная	326	72,6	491	77,9
Непредвиденная	76	16,9	68	10,8
Неэффективность	47	10,5	71	11,3
Всего:	449	100,0	630	100,0

Таблица 3

Распределение лекарственных препаратов, подозреваемых в развитии серьёзных нежелательных реакций у детей, согласно АТХ-классификации

Класс АТХ	Обозначение класса	Количество ЛП, абс. (2012 г.)	Количество ЛП, % (2012 г.)	Количество ЛП, абс. (2015 г.)	Количество ЛП, % (2015 г.)
Пищеварительный тракт и обмен веществ	A	13	3,4	32	6,2
Кровь и система кроветворения	B	10	2,6	14	2,7
Сердечно-сосудистая система	C	3	0,8	1	0,2
Дерматологические препараты	D	4	1,0	3	0,6
Мочеполовая система и половые гормоны	G	2	0,5	2	0,4
Гормональные препараты для системного назначения (исключая половые гормоны)	H	3	0,8	3	0,6
Противомикробные препараты системного действия	J	166	43,5	226	43,8
Противоопухолевые и иммуномодулирующие препараты	L	27	7,1	31	6,0
Костно-мышечная система	M	22	5,8	24	4,6
Нервная система	N	96	25,1	135	26,1
Противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты	P	2	0,5	—	—
Дыхательная система	R	26	6,8	38	7,4
Прочие препараты	V	6	1,6	6	1,2
Нет	—	2	0,5	1	0,2
Всего:	—	382	100,0	516	100,0

Наиболее частой причиной развития СНР у детей являлись противомикробные ЛП для системного применения. Среди них лидируют АБП цефалоспоринового ряда — 57 назначений (14,9% от общего числа подозреваемых ЛП) в 2012 г. и 70 назначений (13,6%) в 2015 г., и АБП пенициллинового ряда — 25 (6,5%) и 40 (7,6%) назначений, соответственно. В 2015 г. зарегистрировано большое количество НР при использовании ЛП для иммунной профилактики инфекционных болезней — 69 назначений (13,4%).

На втором месте находятся препараты для лечения заболеваний нервной системы, в данной группе лидируют противоэпилептические ЛС (48 и 80 назначений, соответственно), а именно медикаменты с МНН вальпровая кислота (n = 29 в 2012 г. и n = 21 в 2015 г.). В 2015 г. также часто сообщалось о ЛП с МНН леветирацетам (33 назначения).

Схожую структуру подозреваемых в развитии НР лекарственных препаратов согласно АТХ-классифи-

кации демонстрируют результаты многих зарубежных исследований [21, 22].

Согласно нашему исследованию, у детей в патологический процесс преимущественно вовлекались кожные покровы (табл. 4). При этом чаще НР проявлялись в виде крапивницы (n = 56 — в 2012 г. и n = 71 — в 2015 г.), кожной сыпи (n = 36 и n = 99, соответственно) и ангионевротического отёка (n = 25 и n = 41, соответственно), и требовали госпитализации или её продления. Серьёзные кожные реакции, которые представляли угрозу для жизни, в СС регистрировались реже, к ним отнесены токсикодермия (n = 18 — в 2012 г. и n = 8 — в 2015 г.), синдром Стивенса-Джонсона (n = 6 в 2012 г.) и синдром Лайелла (n = 3 и n = 2, соответственно).

Общие расстройства организма в целом занимают второе место — среди них наиболее распространены неэффективность (n = 47 в 2012 г. и n = 71 в 2015 г.), лихорадочные синдромы (n = 22 и n = 21) и

Таблица 4

Распределение серьёзных нежелательных реакций у детей по системно-органым классам

Системно-органные классы НР	Количество НР, абс. (2012 г.)	Количество НР, % (2012 г.)	Количество НР, абс. (2015 г.)	Количество НР, % (2015 г.)
Поражения кожи и её придатков	150	33,4	244	38,7
Поражения скелетной мускулатуры	8	1,8	6	1,0
Диффузные поражения соединительной ткани	2	0,4	—	—
Нарушения функции центральной и периферической нервной системы	30	6,7	48	7,6
Нарушения функции вегетативной нервной системы	—	—	1	0,2
Расстройства зрения	3	0,7	3	0,5
Нарушения других видов чувствительности — осязания, обоняния, вкуса	1	0,2	1	0,2
Психические расстройства	10	2,2	9	1,4
Поражения желудочно-кишечного тракта	38	8,5	33	5,2
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	23	5,1	14	2,2
Метаболические расстройства и нарушения питания	4	0,9	1	0,2
Эндокринные расстройства	—	—	2	0,3
Основные сердечно-сосудистые расстройства	8	1,8	8	1,3
Нарушения частоты и ритма сердечных сокращений	10	2,2	7	1,1
Сосудистые (экстракардиальные) расстройства	1	0,2	2	0,3
Расстройства дыхательной системы	28	6,2	28	4,5
Поражения красной крови	4	0,9	4	0,6
Нарушения картины белой крови и ретикуло-эндотелиальной системы	7	1,6	4	0,6
Нарушения функции тромбоцитов и системы гомеостаза	9	2,0	10	1,6
Поражения мочевыводящей системы	4	0,9	7	1,1
Общие расстройства организма в целом	96	21,4	133	21,1
Нарушения, возникающие в месте введения лекарства	7	1,6	51	8,1
Поражения иммунной системы	5	1,1	14	2,2
Вторичные события	1	0,2	—	—
Всего:	449	100,0	630	100,0

различные шоковые состояния (n = 15 и n = 27). Наиболее часто отсутствие эффекта зафиксировано при использовании противоэпилептических лекарственных средств (n = 34 — в 2012 г., n = 52 — в 2015 г.) и противомикробных средств системного действия (n = 7 — в 2012 г., n = 3 — в 2015 г.).

Далее по частоте поражения органов и систем СНР у детей распределялись следующим образом в убывающем порядке: со стороны органов ЖКТ, нервной системы, дыхательной системы, со стороны печени и желчных путей.

В 2015 г. зарегистрировано 8,1% нарушений, воз-

никших в месте введения ЛП. НР данной группы заняли по частоте развития второе место (после поражений кожи) у детей в возрасте от 1 мес до 3 лет и проявлялись в большинстве случаев (44 из 51) местными поствакцинальными реакциями после введения профилактических вакцин в соответствии с «Национальным календарем профилактических прививок РФ».

Реакции со стороны кожных покровов и общие расстройства организма в целом указываются как наиболее частые НР ЛП многими зарубежными исследователями [2, 23].

Анализ спонтанных сообщений с выявленными «off-label» назначениями подозреваемых лекарственных препаратов. Проведённый анализ СС за 2012 г. выявил, что 208 (61%) детей из 341 получили хотя бы одно «off-label» назначение, в 2015 г. этот показатель составил 49% (229 детей из 467).

Также установлено, что в 2012 г. 224 (58,7%) из 382 подозреваемых ЛП, указанных в СС, применялись у детей с нарушениями инструкций по медицинскому применению. В 2015 г. «off-label» было назначено 245 (47,5%) из 516 подозреваемых медикаментов. Без нарушений официальных рекомендаций было назначено около трети ЛП (табл. 5).

Оценить правильность назначения некоторых медикаментов не представлялось возможным ввиду отсутствия в сообщениях такой необходимой информации, как масса тела ребёнка, доза назначаемого медикамента или показание к назначению ЛП.

Далее нами был проведён расчёт количества осложнений, развившихся у детей при применении ЛП в соответствии с рекомендациями инструкций и «вне инструкции». На этом этапе из анализа были исключены НР, развившиеся при использовании ЛП, правильность назначения которых сложно оценить (n = 48 — в 2012 г. и n = 128 — в 2015 г.). Было установлено, что при назначении ЛП «off-label» СНР развивались чаще, чем при правильном их использовании (68,6 против 31,4% в 2012 году и 57,6 против 42,4% в 2015) — см. табл. 6.

Большинство ЛП, назначенных с нарушениями за оба года, относятся к противомикробным препаратам системного действия (n = 102, 45,5% от общего числа ЛП, назначенных «off-label» в 2012 г.; n = 99, 40,4% — в 2015 г.) и медикаментам для лечения заболеваний нервной системы (46; 20,6 и 70; 28,6%). Более подробно структура ЛП, применяемых у детей «вне инструкции», представлена нами в опубликованной статье 2016 г. [24]. Схожие результаты приводят другие авторы [25, 26].

В 11 из 13 АТХ-классов ЛП в 2012 г. и в 6 из 12 — в 2015 г. процент «off-label» назначений составлял 50% и выше. Самые высокие показатели в 2012 г. отмечены в группах препаратов для лечения заболеваний крови и системы кроветворения и ЛС, влияющих на пищеварительный тракт и обмен веществ — 80% и 77%, соответственно, самый низкий — в группе гормональных ЛП для системного назначения (33,3%). В 2015 г. наибольшая доля «off-label» назначений зарегистрирована в группах ЛС, влияющих на мочеполовую систему и половые гормоны, и ЛП для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы — 100% для обоих классов, без ошибок были назначены медикаменты группы гормональных ЛС для системного назначения и препараты класса V (прочие препараты).

По данным анализа СС в 2012 году при применении 224 ЛП было допущено 296 «off-label» нарушений, в 2015 году при применении 245 ЛП — 303 «off-label» назначения. Классификация выявленных «off-label» назначений представлена в табл. 7.

Таблица 5

Варианты назначений лекарственных препаратов, подозреваемых в развитии серьёзных нежелательных реакций у детей

Группа ЛП	Количество ЛП, абс. (2012 г.)	Количество ЛП, % (2012 г.)	Количество ЛП, абс. (2015 г.)	Количество ЛП, % (2015 г.)
ЛП, назначенные без нарушений	117	30,6	174	33,7
ЛП, назначенные с 1 нарушением	165	43,2	194	37,6
ЛП, назначенные с 2 и более нарушениями	59	15,5	51	9,9
ЛП, правильность назначения которых сложно оценить	41	10,7	97	18,8
Всего:	382	100,0	516	100,0

Таблица 6

Количество серьёзных нежелательных реакций при анализируемых вариантах назначений лекарственных препаратов детям

Группа ЛП	Количество НР, развившихся при применении ЛП, абс. (2012 г.)	Количество НР, развившихся при применении ЛП, % (2012 г.)	Количество НР, развившихся при применении ЛП, абс. (2015 г.)	Количество НР, развившихся при применении ЛП, % (2015 г.)
ЛП, назначенные без нарушений	126	31,4	213	42,4
ЛП, назначенные с нарушениями	275	68,6	289	57,6
Всего:	401	100,0	502	100,0

Виды нарушений предписаний инструкций

«Off-label» назначение	Количество, абс. (2012 г.)	Количество, % (2012 г.)	Количество, абс. (2015 гг.)	Количество, % (2015 г.)
Назначение ЛС по незарегистрированным показаниям	66	22,3	67	22,1
Назначение в дозах, превышающих рекомендованные	61	20,6	32	10,6
Использование ЛП в возрасте, официально не разрешённом в инструкции	48	16,2	61	20,1
Назначение в меньших дозах, чем официально рекомендованные	40	13,5	49	16,2
Нарушение кратности применения	35	11,8	42	13,9
Использование ЛП при наличии противопоказаний к его применению	27	9,1	22	7,3
Применение по неоговоренному в инструкции пути введения ЛП	9	3,1	17	5,6
Использования ЛП без рекомендованного предварительного введения пробной дозы	6	2	3	1,0
Назначение неблагоприятных лекарственных комбинаций	2	0,7	1	0,3
Нарушение целостности неделимой лекарственной формы	2	0,7	9	2,9
Всего:	296	100,0	303	100,0

Применение ЛС по незарегистрированным показаниям отмечалось чаще других видов «off-label» назначений как в 2012, так и в 2015 годах. В большинстве случаев такое нарушение встречалось при применении противомикробных ЛС. Преимущественно речь идёт об использовании АБП в терапии неосложнённой острой респираторной вирусной инфекции у детей. Таких назначений было 26 (39,4% от числа нарушений данного вида) в 2012 г. и 16 (23,9%) в 2015 г. Подобное использование АБП является не только неэффективным [27], но и, как подтверждает наше исследование, опасным, приводя в ряде случаев к развитию СНР, в том числе представляющих угрозу для жизни ребенка (анафилактический шок, синдром Лайелла, Стивенса—Джонсона).

В СС за 2012 г. нами выявлено 27 случаев (9,1% от общего числа «off-label» нарушений) назначений ЛП детям при наличии противопоказаний к приёму медикамента, в 2015 г. зарегистрировано 22 подобных нарушения (7,3%). Чаще всего (n = 24; 88,9% от числа нарушений данного вида в 2012 г.; n = 20; 90,9% в 2015 г.) противопоказанием к использованию ЛС являлась информация о наличии в анамнезе аллергической реакции на подозреваемый препарат или препараты со сходной химической структурой, что свидетельствует о некачественном сборе анамнестических сведений. Другие противопоказания встречались гораздо реже.

Доля такого вида нарушения, как использование ЛП в возрасте, официально не разрешенном в инструкции, среди всех «off-label» назначений составила 16,2% (n = 48) в 2012 г. и 20,1% (n = 61) — в 2015 г. Чаще всего (n = 16, 33,3% в 2012 году; n = 31, 50,8%

в 2015 г.) с таким нарушением инструкции назначались противосудорожные препараты.

Следует обратить внимание на наличие существенных противоречий по разрешенному возрасту детей в инструкциях по медицинскому применению препаратов с разными ТН. Так, для препаратов с действующим веществом ламотриджин разрешённый возраст для приёма детьми колеблется от «старше 3-х лет» (ТН — «Ламиктал») до «старше 12 лет» (ТН — «Ламолеп», инструкции 2011 и 2015 г.). Подобные различия в информации приобретают особую актуальность в условиях, когда врач вынужден выписывать ЛП по МНН.

В меньших дозах, чем официально рекомендованные, чаще использовались АБП (n = 20, 50% от числа нарушений данного вида в 2012 г.; n = 20, 40,8% в 2015 г.). При этом только в одном случае подобного применения ЛП зарегистрирована неэффективность антибактериальной терапии. За 2012 г. зарегистрировано 2 случая неэффективности бронхолитиков и 1 случай неэффективности противосудорожной терапии при приёме ЛП в более низких дозах, чем того требуют предписания официальных инструкций. Отсутствие эффекта от проводимой терапии зарегистрировано в 12 СС за 2015 г., в которых нами было установлено применение бронхолитиков (n = 1), иммуносупрессантов (n = 1) и противосудорожных средств (n = 10) в более низких дозах.

В дозах, превышающих официально рекомендованные, чаще назначались противомикробные средства (n = 30, 49,2% от числа нарушений данного вида в 2012 году; n = 16, 50% в 2015 году), а именно бета-лактамы антибиотики (n = 19 в 2012 году;

n = 12 в 2015 году). В 16 (26,2%) случаях в 2012 году с данным видом «off-label» нарушений назначались препараты для лечения заболеваний нервной системы, чаще антиконвульсанты (n = 12), в 5 случаях — противоопухолевые и иммуномодулирующие препараты, в 4 случаях — противотуберкулёзные ЛС. В 2015 г. подобное нарушение регистрировалось также при использовании ЛП для лечения заболеваний респираторной системы (n = 5; 15,6%). В некоторых ситуациях нами отмечено, что именно использование высоких доз являлось основной причиной развития характерных СНР у детей.

Как правило, при нарушении кратности приёма медикамент назначался реже, чем того требует инструкция по медицинскому применению. Указанный вид «off-label» нарушений чаще касался применения противомикробных ЛС (n = 26, 74,3% от числа нарушений данного вида в 2012 г.; n=27, 64,3% в 2015 г.), преимущественно АБП цефалоспоринового ряда (n = 12 в 2012 году; n = 19 в 2015 году). Для некоторых АБП данного класса, в частности для ЛП с МНН цефтриаксон, нами выявлена различная информация о кратности введения медикамента, содержащаяся в инструкциях разных производителей.

Проведённый анализ выявил 13 (n = 5 в 2012 г.; n = 8 в 2015 г.) случаев неэффективности противосудорожной терапии при применении антиконвульсантов реже, чем рекомендовано в официально утверждённых инструкциях.

Нарушение пути введения зарегистрировано в 9 (3,1% от общего числа «off-label» нарушений) случаях применения подозреваемых ЛП в 2012 году — в 17 случаях (5,6%) — в 2015 году. Как правило, речь идёт о внутримышечном способе введения медикамента с МНН цефотаксим детям до 2,5 лет (n = 5 в 2012 году; n = 6 в 2015 году), при этом в абсолютном большинстве инструкций к данному препарату подобный путь введения противопоказан в указанном возрасте. 7 сообщений (n = 2 в 2012 году, n = 5 в 2015 году) содержат информацию о применении вакцин по неоговоренному в инструкции пути введения. Нарушение целостности неделимой твёрдой лекарственной формы выявлено нами в 2 сообщениях (0,7% от общего числа «off-label» нарушений) за 2012 год, в 9 (2,9%) — за 2015 год. Примером данного нарушения служат случаи, когда делились таблетки ЛП с ТН «Энкорат» (n = 5), «Энкорат Хроно» (n = 1) и «Вальпроевая кислота Сандоз» (n = 2) (МНН вальпроевая кислота), что запрещено официальной инструкцией.

Другие виды нарушений предписаний инструкций в нашем исследовании регистрировались значительно реже и рассматривались в ранее опубликованных статьях [28, 29].

Выводы

1. Анализ российской базы данных спонтанных сообщений о НР выявил, что о серьёзных осложнениях фармакотерапии сообщалось в 27,7% всех СС о НР у детей в 2012 году и в 22,0% — в 2015 году. Установлена высокая доля непредвиденных серьёзных нежелательных реакций у детей (16,9% НР в 2012 году и 10,8% НР в 2015 году), данные НР требуют дальнейшего тщательного изучения и контроля.
2. Чаще всего причиной развития СНР у детей являлись противомикробные препараты (43,5% в 2012 году и 43,8% в 2015 году) и медикаменты для лечения заболеваний нервной системы (25,1 и 26,1% соответственно). Преимущественно побочные эффекты лекарственной терапии у детей проявлялись нарушениями со стороны кожи (33,4% в 2012 году и 38,7% в 2015 году) и общими реакциями организма (21,4 и 21,1% соответственно). Большинство НР за оба периода зарегистрировано у детей, не достигших школьного возраста (58,7% в 2012 году и 56,9% в 2015 году).
3. 58,7% ЛП, вошедших в анализ в 2012 году, и 47,5% ЛП в 2015 году было назначено детям «вне инструкции». Хотя бы одно «off-label» назначение получили 61 и 49% детей соответственно в 2012 и 2015 годах. При назначении ЛП «off-label» СНР развивались чаще, чем при правильном их использовании (68,6% по сравнению 31,4% в 2012 году и 57,6% против 42,4% в 2015). Применение ЛП «вне инструкции» следует рассматривать как самостоятельный фактор риска развития НР.
4. Основными видами «off-label» нарушений у детей являлись применение лекарственных препаратов по незарегистрированным показаниям (22,3% в 2012 году и 22,1% в 2015; из них назначений АБП в терапии неосложнённой ОРВИ — 39,4 и 23,9% соответственно), с нарушением дозовых режимов (45,9 и 40,7%), в возрасте, не разрешённом в инструкции (16,2 и 20,1%) и при наличии противопоказаний к применению ЛС (9,1% в 2012 году и 7,3% в 2015 году; из них назначений ЛП при наличии у ребёнка в анамнезе аллергии на подозреваемый ЛП или медикаменты сходной химической структуры — 88,9 и 90,9% соответственно).
5. Для минимизации рисков развития осложнений фармакотерапии у детей следует акцентировать внимание практикующих врачей — педиатров на следующих моментах:
 - нерациональность использования антибактериальных препаратов в терапии неосложнённой острой респираторной вирусной инфекции;
 - важность учёта возрастных ограничений при назначении ЛП;

- необходимость соблюдать рекомендованные режим дозирования и кратность применения ЛС;
 - важность учёта лекарственного анамнеза ребёнка с целью снижения риска развития аллергических реакций;
 - особенно тщательно следует оценивать безопасность фармакотерапии у детей дошкольного возраста.
6. Необходимо усилить работу по информированию родителей о возможных рисках развития серьёзных осложнений, связанных с применением ЛП у детей без врачебного назначения и контроля, а также при случайном приёме ребёнком медикаментов, находящихся дома в его доступности.
7. Система спонтанных сообщений является простым и доступным методом выявления и изучения проблем безопасности применения ЛП у детей, в том числе возникающих при использовании ЛС «off-label». Для повышения эффективности метода СС важно точное и профессиональное заполнение субъектами обращения ЛС утверждённой формы-извещения о НР.

Литература

1. Василевский И.В. Клиническая фармакология и педиатрическая практика. Медицинские новости, 2014; 11 (242): 6—12.
2. Blake K.V., Zaccaria C., Domergue F., La Mache E., Saint-Raymond A., Hidalgo-Simon A. Comparison between paediatric and adult suspected adverse drug reactions reported to the European medicines agency: implications for pharmacovigilance. *Paediatr Drugs*. 2014;16(4):309—19.
3. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Использование лекарств в педиатрии: есть ли проблемы? Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011; 2:37—41.
4. Гаврилов А.С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов. М.: ГЭОТАР—Медиа. 2010; 624.
5. Завидова С.С., Намазова-Баранова Л.С., Тополянская С.В. Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения. *Педиатрическая фармакология*. 2010; 7(1): 6—14.
6. Choonara I, Conroy S. Unlicensed and off-label drug use in children: implications for safety. *Drug Saf*. 2002;25(1):1—5.
7. Saiyed M.M., Lalwani T., Rana D. Is off-label use a risk factor for adverse drug reactions in pediatric patients? A prospective study in an Indian tertiary care hospital. *Int J Risk Saf Med*. 2015; 27 (1): 45—53.
8. Bellis J.R., Kirkham J.J., Thiesen S., Conroy E.J., Bracken L.E., Mannix H.L., Bird K.A., Duncan J.C., Peak M., Turner M.A., Smyth R.L., Nunn A.J., Pirmohamed M. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of inpatients in a pediatric hospital. *BMC Med*. 2013; 11: 238.
9. Давыдова В.М., Мансурова Г.Ш. Эффективность и безопасность лекарственных препаратов в педиатрической практике. *Практическая медицина*. 2012; 7 (62): 9—15.
10. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VI — Management and reporting of adverse reactions to medicinal products (Rev 1). European Medicines Agency, Heads of Medicines Agencies, 2014. URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/09/WC500172402.pdf. (дата обращения: 20.10.2017).
11. Российская Федерация. Законы. Федеральный закон ¹ 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (принят Гос. Думой 24 марта 2010 года) URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350. (дата обращения: 27.10.2017).
12. Воронцов И.М., Мазурина А.В. Пропедевтика детских болезней. СПб: Фолиант. 2009; 1008.
13. Meyboom R.H., Lindquist M., Flygare A.K., Biriell C., Edwards I.R. The value of reporting therapeutic ineffectiveness as an adverse drug reaction. *Drug Safety*. 2000; 23 (2): 95—99.
14. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M., Sandor P., Ruiz I., Roberts E.A., Janecek E., Domecq C., Greenblatt D.J. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981; 30 (2): 239—45.
15. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2016. Oslo, 2016 URL:https://www.whocc.no/filearchive/publications/2017_guidelines_web.pdf (дата обращения 20.10.2017).
16. The Uppsala Monitoring Centre, The WHO Adverse Reaction Terminology — WHO-ART. Terminology for coding clinical information in relation to drug therapy. WHO-ART guide, 2014.
17. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. (дата обращения: 01.11.2017).
18. Вялых Н.А. Социологическая диагностика доступности медицинской помощи в современной России. Вестник Томского государственного университета. Философия. Социология. Политология. 2015; 1 (29): 41—50.
19. Кулик В.В., Т.Г. Ковалева Т.Г., Кондрашова Н.Г. Исследование проблемы самолечения острых респираторных заболеваний у детей. Социальные аспекты здоровья населения. Электронный научный журнал. 2011; 6 (22).
20. Carnovale C., Brusadelli T., Zuccotti G., Beretta S., Sullo M.G., Capuano A., Rossi F., Moschini M., Mugelli A., Vannacci A., Laterza M., Clementi E., Radice S.; MEAP Group. The importance of monitoring adverse drug reactions in pediatric patients: the results of a national surveillance program in Italy. *Expert Opin Drug Saf*. 2014; 13 Suppl 1: S1—8.
21. Rosli R., Ming L.C., Abd Aziz N., Manan M.M. A Retrospective Analysis of Spontaneous Adverse Drug Reactions Reports Relating to Paediatric Patients. *PLoS One*. 2016;11(6):e0155385. doi: 10.1371/journal.pone.0155385.
22. Baniyadi S., Fahimi F., Shalviri G. Developing an adverse drug reaction reporting system at a teaching hospital. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008; 102 (4): 408—11.
23. Aldea A., García Sánchez-Colomer M., Fernández Quintana E., García Sáiz M. Paediatric adverse drug reactions reported to the Spanish Pharmacovigilance System from 2004 to 2009. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012; 68 (9): 1329—38.
24. Титова А.Р., Асецкая И.Л., Поливанов В.А., Зырянов С.К. Российское исследование «off-label» назначений лекарственных препаратов в педиатрической практике: 2015 год vs 2012 год. *Качественная клиническая практика*. 2016; 4: 54—62.
25. Sonntag D., Trebst D., Kiess W., Kapellen T., Bertsche T., Kostev K. Off-label drug prescriptions among outpatient children and adolescents in Germany—a database analysis. *Dtsch Med Wochenschr*. 2013; 138 (44): 2239—45.
26. Костылева М.Н. Оценка безопасности лекарственных средств, применяемых в многопрофильном педиатрическом стационаре. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М.: 2013.
27. Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Лихорадочные синдромы у детей. Рекомендации по лечению. М.: Союз педиатров России. 2011; 211.
28. Титова А.Р., Асецкая И.Л., Поливанов В.А., Зырянов С.К., Глазголев С.В. Структура «off-label» назначений лекарственных препаратов у детей: анализ российской базы данных спонтанных сообщений. *Педиатрия*. 2016; 6 (95): 75—84.
29. Титова А.Р., Асецкая И.Л., Поливанов В.А., Зырянов С.К., Глазголев С.В. Применение лекарственных препаратов «off-label» у детей в Российской Федерации: анализ национальной базы данных спонтанных сообщений. *Вестник Росздравнадзора*. 2017; 5: 32—40.

Основные показания к применению пероральных антикоагулянтов: как выбрать оптимальный препарат

Явелов И.С.^{1,2}

¹ — ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины» МЗ РФ, г. Москва

² — ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва

Резюме. В статье рассматриваются практически важные особенности использования пероральных антикоагулянтов в профилактике и лечении тромботических и тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий, при венозных тромбоэмболических осложнениях и ишемической болезни сердца. Сопоставляются основные фармакологические особенности варфарина и пероральных антикоагулянтов прямого действия, а также результаты сравнения их эффективности и безопасности в рамках проспективных рандомизированных контролируемых исследований. Указываются категории больных, у которых данные о результатах применения пероральных антикоагулянтов прямого действия ограничены или отсутствуют.

Ключевые слова: пероральные антикоагулянты, апиксабан, дабигатрана этексилат, ривароксабан, варфарин

Main indications for peroral anticoagulants: how to choose an optimal drug

Yavelov I.S.

¹ — FSI “National Medical Research Center for Preventive Medicine”, Moscow

² — FGBOU VP RNRMU named after Pirogova N.I., Moscow

Abstract. Practical approaches to use of oral anticoagulants for prevention and treatment of thrombotic and thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation, venous thromboembolism and coronary heart disease are considered. Comparison of main pharmacologic properties of DOACs and warfarin as well as their efficacy and safety in prospective randomized controlled trials are present. Clinical situations with minimal or no evidence for use of DOACs are specified.

Keywords: peroral anticoagulants, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, warfarin

Автор, ответственный за переписку:

Явелов Игорь Семёнович — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины» МЗ РФ, профессор кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва; e-mail: yavelov@yahoo.com

Введение

До недавнего времени при необходимости длительного использования антикоагулянтов врачам был доступен только один класс пероральных препаратов — антагонисты витамина К. Соответственно, накопился обширный систематизированный опыт их применения в самых разнообразных клинических ситуациях. Появление пероральных антикоагулянтов прямого действия наряду с возможностью индивидуализации лечения поставило практикующих врачей перед достаточно сложной проблемой выбора. В таких условиях важно хорошо представлять особенности доказательной базы (границу известного и неизученного) для каждого из пероральных антикоагулянтов, чтобы этот выбор был в максимальной степени обоснован.

В данном сообщении будут рассмотрены представления об особенностях практического использования пероральных антикоагулянтов, сложившиеся при анализе результатов проспективных рандомизированных контролируемых исследований. Из-за сложностей интерпретации данных о применении пероральных антикоагулянтов в повседневной врачебной практике, результаты такого рода изучения обсуждаться не будут.

Сопоставление основных фармакологических свойств антагонистов витамина К (на примере варфарина) и пероральных антикоагулянтов прямого действия представлено в табл. 1. Несомненным преимуществом последних является простота применения на практике (приём заранее выбранных фиксированных доз без коагулологического контроля). Кроме того, по сравнению с антагонистами

витамина К у пероральных антикоагулянтов нет взаимодействия с составом пищи и намного меньше лекарственных взаимодействий. Все это зачастую становится причиной излишне широкого применения препаратов этой группы, которые начинают назначаться большинству больных, нуждающихся в длительном использовании антикоагулянтов, без учёта существующих ограничений и изученности в тех или клинических ситуациях.

Полный эффект пероральных антикоагулянтов прямого действия проявляется примерно через 2 ч после их приёма внутрь, что открывает возможность их использования в раннем лечении тромбоэмболических осложнений и упрощает переход на препараты этой группы после окончания парентерального введения антикоагулянтов. Период полувыведения у пероральных антикоагулянтов прямого действия составляет около 12 ч (что сопоставимо с низкомолекулярными гепаринами). Это, с одной стороны, упрощает подходы к их периоперационному применению и обеспечивает более быстрое прекращение эффекта при возникновении кровотечений, с другой — предъявляет повышенные требования к приверженности к лечению. Для устранения эффекта пероральных антикоагулянтов используется заместительная терапия; антидоты к препаратам этой группы (витамин К₁ для антагонистов витамина К, идаруцизумаб для дабигатрана этексилата) в РФ на сегодняшний день отсутствуют.

Основные свойства пероральных антикоагулянтов прямого действия, зарегистрированных в РФ, представлены в табл. 2. Почечный путь выведения определяет одно из противопоказаний к приёму препаратов этой группы. Следует учитывать, что всех клинических исследованиях пероральных

антикоагулянтов прямого действия оценка функции почек для определения противопоказаний и выбора доз препаратов этой группы оценивалась с помощью расчёта клиренса креатинина. Соответственно, именно расчётный клиренс креатинина необходимо учитывать, когда принимается решение о возможности использования и дозах пероральных антикоагулянтов прямого действия. Кроме того, для апиксабана и ривароксабана существует несоответствие между инструкцией и изученностью в рамках клинических исследований по величине клиренса креатинина, ниже которого эти лекарственные средства использовать не следует — на практике их эффективность и безопасность не оценивалась у больных с клиренсом креатинина ниже 25 (апиксабан) или 30 (ривароксабан) мл/мин, в то время как инструкция допускает их назначение вплоть до клиренса креатинина 15 мл/мин. Последняя цифра была получена при фармакологическом моделировании. В такой ситуации представляется разумным не назначать апиксабан и ривароксабан за пределами накопленной клинической доказательной базы. С другой стороны, инструкция позволяет не отменять эти лекарственные средства в случаях, когда у больных с исходно низким клиренсом креатинина он временно станет чуть ниже 25—30 мл/мин.

Основные показания к пероральным антикоагулянтам и уместность их применения с учётом накопленной доказательной базы представлены в табл. 3. Очевидно, что область применения антагонистов витамина К намного шире, чем у пероральных антикоагулянтов прямого действия, для которых во многих ситуациях доказательная база либо крайне скудна, либо отсутствует.

Таблица 1

Сопоставление свойств антагонистов витамина К (на примере варфарина) и пероральных антикоагулянтов прямого действия

Свойство	Варфарин	Прямые пероральные антикоагулянты
Доза	Индивидуальная	Фиксированная
Взаимодействие с пищей	Существенное	Отсутствует (кроме влияния на биодоступность высоких доз ривароксабана)
Взаимодействие с лекарствами	Много	Мало
Мониторирование выраженности антикоагулянтного эффекта	Необходимо	Не используется
Методы коагулологического контроля	Известен (МНО)	Уточняется
Выведение почками	Нет	От 27 до 80%
Полный эффект после начала приёма внутрь	≥5 суток	Около 2 ч
Прекращение эффекта	Около 5 суток	T _{1/2} около 12 ч
Устранение эффекта	Витамин К ₁ , свежемороженая плазма, концентрат протромбинового комплекса	Идаруцизумаб (дабигатран), концентрат протромбинового комплекса, ФСК VIIa

Таблица 2

Основные свойства пероральных антикоагулянтов прямого действия [1, 2]

Свойство	Дабигатрана этексилат	Апиксабан	Ривароксабан
Мишень	Тромбин	Ха	Ха
Пролекарство	Да	Нет	Нет
Влияние пищи на биодоступность	Не влияет	Не влияет	Увеличивает биодоступность доз 15 и 20 мг
Пик концентрации в крови после приёма внутрь	Через 1—2 ч	Через 3—4 ч	Через 2—4 ч
Выведение почками	80%	27%	35%
Период полувыведения	12—17 ч; при клиренсе креатинина 30—50 мл/мин 19 ч, при клиренсе креатинина 15—30 мл/мин 28 ч	12 ч; при клиренсе креатинина 15—50 мл/мин 17 ч	5—9 ч (молодые), 11—13 ч (пожилые); при клиренсе креатинина 15—50 мл/мин 9 ч
Почечная недостаточность	Противопоказан при клиренсе креатинина <30 мл/мин. Не изучен при клиренсе креатинина <30 мл/мин	Не рекомендуется при клиренсе креатинина <15 мл/мин Не изучен при клиренсе креатинина <25 мл/мин	Не рекомендуется при клиренсе креатинина <15 Не изучен при клиренсе креатинина <30 мл/мин
Печеночная недостаточность	Не рекомендуется	С осторожностью/ при тяжёлой не рекомендуется	С осторожностью/ при тяжёлой не рекомендуется
Особые побочные	Диспепсия 5—10%		
Взаимодействия	Сильные индукторы и ингибиторы гп Р	Сильные индукторы и ингибиторы гп Р и СYP3A4	Сильные индукторы и ингибиторы гп Р и СYP3A4

Таблица 3

Основные показания к пероральным антикоагулянтам [1, 3—6]

Показание	Антагонисты витамина К	Прямые пероральные антикоагулянты
Профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоемболии лёгочных артерий	Не исключены	Плановое протезирование тазобедренного или коленного суставов
Лечение венозного тромбоза и/или ТЭЛА	Все варианты	Проксимальный ТГВ нижних конечностей и/или ТЭЛА; данные не для всех категорий больных
Профилактика кардиоэмболических осложнений	Все варианты	При неклапанной ФП
Механические протезы клапанов сердца	Препараты выбора	Противопоказаны
Биологические протезы клапанов сердца	Все варианты	Не исключены, в первые 3 мес имплантации не рекомендуются, малоизучены
Клапан-сохраняющие операции	Все варианты	Не исключены, в первые 3—6 месяцев после операции не рекомендуются, малоизучены
Пороки клапанов сердца	Все варианты	Противопоказаны при умеренном/тяжёлом митральном стенозе; при остальных не исключены, но малоизучены
Острый коронарный синдром	Все варианты	Не исключены, но малоизучены (кроме низких доз ривароксабана в дополнение к антиагрегантам)
Недавнее коронарное стентирование	Все варианты	Не исключены, но малоизучены
Стабильная ИБС	Все варианты	Не исключены, но данные косвенные
Тромбофилии	Все варианты	Малоизучены, особенно при тяжёлых тромбофилиях
Беременность и кормление грудью	Не исключены	Не рекомендуется

Официально показания к пероральным антикоагулянтам прямого действия: раннее лечение стабильных больных и длительная вторичная профилактика тромбоза глубоких вен нижних конечностей и/или тромбоэмболии лёгочных артерий, профилактика инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий, а также вторичная профилактика сосудистых осложнений после перенесённого инфаркта миокарда (только низкие дозы ривароксабана). Дозы пероральных антикоагулянтов прямого действия, изученных и одобренных для широкого использования по каждому из этих показаний, представлены в табл. 4.

Раннее лечение стабильных больных и длительная вторичная профилактика тромбоза глубоких вен нижних конечностей и/или тромбоэмболии лёгочных артерий.

Подходы к использованию пероральных антикоагулянтов при раннем лечении стабильных больных и длительной вторичной профилактики тромбоза глубоких вен нижних конечностей и/или тромбоэмболии лёгочных артерий представлены на рис. 1. В рамках специально спланированных рандомизированных контролируемых исследований пероральные антикоагулянты прямого действия сопоставлялись со стандартным на то время подходом к лечению венозных тромбоэмболических осложнений — первоначальным парентеральным введением лечебных доз антикоагулянтов с переходом на антагонист витамина К. По совокупным данным пероральные антикоагулянты прямого действия сопоставимы с указанным подходом по эффективности и имеют преимущество по безопасности (табл. 5) [7—11].

При использовании пероральных антикоагулянтов прямого действия важно строго следовать режи-

мам дозирования, изученным в рамках рандомизированных контролируемых клинических исследований (табл. 4). Так, при лечении венозных тромбоэмболических осложнений не предполагается снижения дозы препаратов этой группы у больных со сниженным клиренсом креатинина. Применение дабигатрана этексилата возможно, как минимум через 5 сут парентерального введения лечебных доз антикоагулянтов. У стабильных больных апиксабан и ривароксабан могут использоваться с первого дня лечения и в первые 7 (для апиксабана) или 21 (для ривароксабана) суток должны применяться более высокие дозы препаратов. Если больному уже было начало парентеральное введение антикоагулянтов, в ближайшие 48 ч можно перейти на апиксабан или ривароксабан.

Данные об изученности пероральных антикоагулянтов прямого действия при тромбозе глубоких вен и/или тромбоэмболии лёгочных артерий представлены в табл. 6. Так, в «регистрационных» клинических испытаниях пероральные антикоагулянты прямого действия не изучались у больных, которым проводилась тромболитическая терапия, эмболэктомия, имплантировался кава-фильтр, а также при известном наличии тяжёлых тромбофилий. Применение пероральных антикоагулянтов прямого действия во многих малоизученных клинических ситуациях активно изучается, но для расширения показаний и определённых клинических рекомендаций фактов пока недостаточно.

У больных со злокачественными новообразованиями и беременных методом выбора в лечении венозных тромбоэмболических осложнений остаётся длительное подкожное введение достаточно высоких доз низкомолекулярного гепарина. Этот подход также применим при невозможности использовать любые пероральные антикоагулянты.

Таблица 4

Дозы пероральных антикоагулянтов прямого действия

Показание	Апиксабан	Дабигатрана этексилат	Ривароксабан
Раннее лечение и длительная вторичная профилактика при проксимальном тромбозе глубоких вен нижних конечностей и/или тромбоэмболии лёгочных артерий	Первые 7 суток 10 мг 2 раза/сут затем 5 мг 2 раза/сут через 6 мес 2,5 мг 2 раза/сут	150 мг 2 раза/сут	Первые 21 сутки 15 мг×2 раза/сут, затем 20 мг×1 раз/сут
Профилактика инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий	5 мг 2 раза/сут, при 2 из 3 — возраст ≥80 лет, масса тела ≤60 кг, креатинин ≥1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) — 2,5 мг 2 раза/сут	110 мг 2 раза/сут или 150 мг 2 раза/сут	20 мг 1 раз/сут, при клиренсе креатинина 30—49 мл/мин 15 мг 1 раз/сут
Острый коронарный синдром (в дополнение к антиагрегантам)	-	-	2,5 мг 2 раза/сут

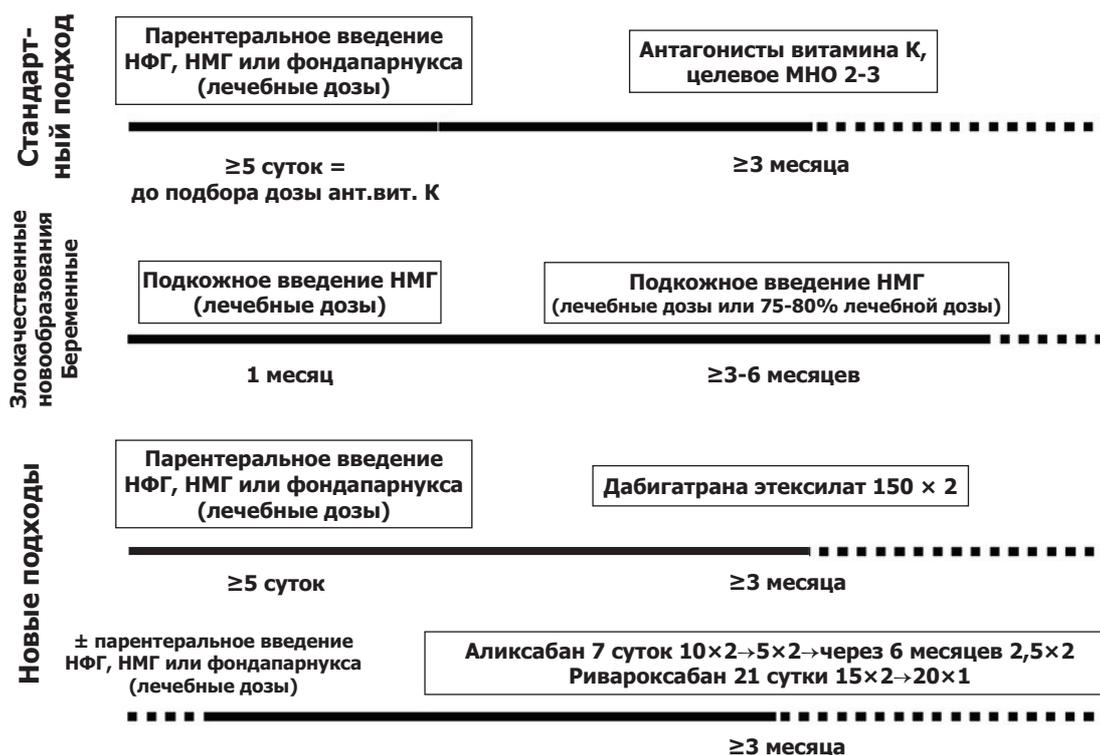


Рис. 1. Подходы к использованию антикоагулянтов в лечении тромбоза глубоких вен нижних конечностей и/или тромбоэмболии лёгочных артерий

Примечания: НМГ — низкомолекулярные гепарины, НФГ — нефракционированный гепарин.

Таблица 5

Пероральные антикоагулянты прямого действия при тромбозе глубоких вен и/или тромбоэмболии лёгочных артерий: результаты рандомизированных контролируемых исследований [7—11]

Параметры	Апиксабан	Ривароксабан	Дабигатрана этексилат
Исследования	AMPLIFY	EINSTEIN -DVT и -PE	RE-COVER I и II
Число больных	5 395	8 282	5 128
Замысел	Двойное слепое	Открытое	Двойное слепое
Критерии включения	Подтверждённый проксимальный ТГВ и/или ТЭЛА с симптомами		
Лечение в группе сравнения	Эноксапарин ≥ 5 суток, затем варфарин (целевое мно 2—3)	Эноксапарин ≥ 5 суток, затем варфарин (целевое мно 2—3)	Парентеральный антикоагулянт ≥ 5 суток, затем варфарин (целевое мно 2—3)
Начало приёма новых антикоагулянтов	Сразу \pm парентеральные антикоагулянты не более 48 часов	Сразу \pm парентеральные антикоагулянты не более 48 часов	После ≥ 5 суток парентеральных антикоагулянтов
Дозы новых антикоагулянтов	10 мгx2 до 7-х суток, затем 5 мгx2	15 мгx2 до 21-х суток, затем 20 мгx1	150 мгx2
Длительность исследования	6 месяцев	3—12 мес	6 мес
Смертельный или симптомный повторный эпизод ТГВ/ТЭЛА	Не хуже	Не хуже	Не хуже
Крупные кровотечения	ОР — 69% ($p < 0,001$)	ОР — 46% ($p = 0,002$)	ОР — 27% ($p > 0,05$) — 40% vs варфарин ($p < 0,05$)
Крупные и клинически значимые некрупные кровотечения	ОР — 56% ($p < 0,001$)	ОР — 7% ($p = 0,27$)	ОР — 38% ($p < 0,05$)

Примечание: ОР — относительный риск.

Таблица 6

Пероральные антикоагулянты прямого действия при тромбозе глубоких вен и/или тромбоэмболии лёгочных артерий: различные клинические ситуации [7—12]

Показание	Накопленные факты
Проксимальный ТГВ нижних конечностей	Рекомендуются
Дистальный ТГВ нижних конечностей	Не изучены
ТГВ верхних конечностей	Не изучены
Тромбоз подкожных вен нижних конечностей	Не исключены (ривароксабан 10 мг×1 раз/сут) [12]
ТЭЛА (как с наличием ТГВ, так и без него)	Рекомендуются
Больные со злокачественными новообразованиями	Мало данных. Нет результатов сравнения с наиболее эффективным подходом к лечению — продлёнными подкожными инъекциями низкомолекулярного гепарина
Больные с известной тромбофилией	Мало данных
Больные с клиренсом креатинина ниже 25 мл/мин (апиксабан) или 30 мл/мин (дабигатран, ривароксабан)	Не изучены
Имплантация кава-фильтра	Мало данных
Тромбэктомия	Не изучены
Тромболитическая терапия	Мало данных

Таблица 7

Пероральные антикоагулянты прямого действия при неклапанной фибрилляции предсердий: результаты сопоставления с варфарином [13—15]

Исход	Апиксабан	Дабигатрана этексилат		Ривароксабан
		110 мг 2 раза/сут	150 мг 2 раза/сут	
Инсульт/артериальная ТЭ	Лучше	Не хуже	Лучше	Не хуже (при анализе on-treatment — лучше)
— геморрагический инсульт	Лучше	Лучше	Лучше	Лучше
— ишемический инсульт	Не хуже	Не хуже	Лучше	Не хуже
Крупные кровотечения	Лучше	Лучше	Не хуже	Не хуже
— внутричерепные кровотечения	Лучше	Лучше	Лучше	Лучше
— желудочно-кишечные	Не хуже	Не хуже	Хуже	Хуже
Сосудистая смертность	Не хуже	Не хуже	Лучше	Не хуже
Общая смертность	Лучше	Не хуже	Не хуже	Не хуже
Другие особенности	Преимущество по кровотечениям при любом HAS-BLED, любом клиренсе креатинина	Есть данные о сочетании с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом		Приём 1 раз в сутки, изучен у больных с наиболее высоким риском инсульта, хорошая доказательная база при ИБС

*Профилактика инсульта
при неклапанной фибрилляции предсердий*

Применение пероральных антикоагулянтов прямого действия можно рассматривать только у больных без механических протезов клапанов сердца и умеренного/тяжёлого митрального стеноза [1, 5]. Суждения о возможности использования пероральных антикоагулянтов прямого действия при другой патологии клапанов сердца, биологических протезах клапанов сердца, после клапан-сохраняющих операций на митральном клапане противоречивы. В частности, эксперты Европейского кардиологического общества не исключают такой возможности (за исключением первых 3—6 мес после имплантации биологических протезах клапанов сердца или клапан-сохраняющей операции на митральном клапане, когда следует использовать антагонисты витамина К) [1]. Тем не менее, накопленный опыт применения пероральных антикоагулянтов прямого действия здесь очень невелик, что, как представляется, не даёт оснований для широкого применения препаратов этой группы у данной категории больных.

При неклапанной фибрилляции предсердий каждый из пероральных антикоагулянтов прямого действия сопоставлялся с варфарином в рамках специально спланированного рандомизированного контролируемого исследования [13—15]. В целом пероральные антикоагулянты прямого действия не уступали по эффективности варфарину и имели отдельные клинические преимуществ (как минимум более низкий риск возникновения внутричерепных кровотечений, включая геморрагический инсульт).

Вместе с тем, прямого сравнения препаратов из группы пероральных антикоагулянтов прямого действия не проводилось. Соответственно, с определённой степенью судить об их сравнительной эффективности и безопасности нельзя, и всё, что на сегодня известно — какие эффектов можно ожидать, если у той или иной категории больных вместо варфарина будет использован один из пероральных антикоагулянтов прямого действия (табл. 7). За неимением более определённых данных, для выбора перорального антикоагулянта в тех или иных клинических ситуациях обычно используют эти косвенные сведения.

Ишемическая болезнь сердца

Низкая доза ривароксабана (2,5 мг 2 раза/сут) рекомендована для вторичной профилактики сосудистых осложнений как минимум в течение 1 года после перенесённого инфаркта миокарда у больных без инсульта в анамнезе, не имеющих высокого риска кровотечений и показаний к продлённому использованию более высоких доз антикоагулянтов [6, 16]. При этом ривароксабан добавляется к сочетанию ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела

в первую неделю лечения инфаркта миокарда у стабильных больных после отмены парентерального введения антикоагулянтов. В дальнейшем его применение может быть продолжено после отмены одного из антиагрегантов (вплоть до 2 лет после инфаркта миокарда).

В настоящее время господствует точка зрения, что у больных со стабильными проявлениями ИБС достаточно монотерапии любым пероральным антикоагулянтом [1, 5, 17]. При этом специально спланированных исследований по сравнению эффективности антагонистов витамина К и пероральных антикоагулянтов прямого действия по предотвращению тромботических осложнений коронарного атеросклероза нет, а представления об их сопоставимой эффективности основываются в основном на анализе частоты коронарных осложнений (о основном инфаркта миокарда) у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий.

У больных с неклапанной фибрилляцией предсердий современные версии клинических рекомендаций не делают различий между антагонистами витамина К и пероральными антикоагулянтами прямого действия при остром коронарном синдроме и/или недавно перенёвших коронарное стентирование [1, 5, 6, 17]. Вместе с тем, данные сравнения антагонистов витамина К и пероральных антикоагулянтов прямого действия в дозах, рекомендованных для профилактики инсульта при неклапанной ФП, в составе многокомпонентной антитромботической терапии ограничены. Так, известны результаты применения варфарина и двух доз дабигатрана этексилата в сочетании с ацетилсалициловой кислотой и производным тиенопиридина в подгруппе из 812 больных в исследовании RE-LY [18]. Доза дабигатрана этексилата 110 мг 2 раза/сут выглядела здесь наиболее привлекательно — при сопоставимой с варфарином эффективности она обеспечивала меньшую частоту кровотечений. О возможностях использования более низких доз пероральных антикоагулянтов в составе комбинированной антитромботической терапии пока известно мало. Закончено только одно проспективное рандомизированное контролируемое исследование, включавшее больных, недавно перенёвших коронарное стентирование (в том числе при остром коронарном синдроме), с использованием ривароксабана в дозе 15 мг 1 раз/сут (и 10 мг 1 раз/сут у больных с клиренсом креатинина 30—50 мг/мин) в сочетании с блокатором P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов (преимущественно клопидогрелом) или дозы 2,5 мг 2 раза/сут в сочетании с ацетилсалициловой кислотой и блокатором P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов (преимущественно клопидогрелом) [19]. Эти сочетания оказались безопаснее тройной антитромботической терапии — сочетание варфарина с ацетилсалициловой кислотой и блокатором P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов (преимущественно

клопидогрелом) — при сопоставимой частоте тромбоемболических осложнений. Однако из-за небольшого числа изученных больных (исследование было спланировано для сопоставления частоты серьезных кровотечений) с уверенностью судить о равной эффективности изученных подходов в профилактике тромботических осложнений коронарного атеросклероза и кардиоэмболических осложнений нельзя. Ожидаются исследования с использованием апиксабана и дабигатрана этексилата, однако и они спланированы для сравнения безопасности, а не эффективности различных подходов к комбинированной анти тромботической терапии.

Заключение

В настоящее время врачам доступно четыре пероральных антикоагулянта с разными механизмами действия. Каждый из них имеет особенности, связанные с несовпадающими фармакологическими свойствами, подходами к дозированию и изучен-

ностью в разных клинических ситуациях. Все это наряду с расширением возможностей индивидуализации лечения предъявляет повышенные требования к знаниям врача, поскольку для обоснованного выбора лекарственного средства необходимо учитывать известные результаты применения каждого из пероральных антикоагулянтов в похожих клинических ситуациях, официальные показания и противопоказания, возможные лекарственные взаимодействия, а также существующие клинические рекомендации по применению препаратов этой группы. В целом изученная область применения пероральных антикоагулянтов прямого действия не столь широка, как у антагонистов витамина К. Из-за большей простоты применения на практике существует тенденция к применению пероральных антикоагулянтов прямого действия за пределами накопленного систематизированного опыта, однако из-за сохраняющихся неясностей до появления новых фактов к подобной практике стоит относиться с крайней осторожностью.

Литература

1. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015; 17: 1467—1507.
2. Salmonson T., Dogné J.-M., Janssen H., et al. Non-vitamin-K oral anticoagulants and laboratory testing: now and in the future. Views from a workshop at the European Medicines Agency (EMA). *EurHYPERLINK* «<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5216197/>» *Pharmacother*. 2017; 3: 42—47.
3. Konstantinides S., Torbicki A., Agnelli G., et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2014; 35: 3033—3069.
4. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. Chest Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016; 149: 315—352.
5. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J*. 2016; 50: e1—e88.
6. Roffi M., Patrono C., Collet J.P., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016; 37: 267—315.
7. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., et al., for the RE-COVER Study Group. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2342—2352.
8. Schulman S., Kakkar A.K., Goldhaber S.Z., et al., for the RE-COVER II trial investigators. Treatment of Acute Venous Thromboembolism with Dabigatran or Warfarin and Pooled Analysis. *Circulation*. 2014; 129: 764—772.
9. The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010; 363: 2499—2510.
10. The EINSTEIN—PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1287—1297.
11. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al., for the AMPLIFY Investigators. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013; 369: 799—808.
12. Werth S., Bauersachs R., Gerlach H., Rabe E., et al. Superficial vein thrombosis treated for 45 days with rivaroxaban versus fondaparinux: rationale and design of the SURPRISE trial. *J Thromb Thrombol*. 2016; 42: 197—204.
13. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al., the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1139—1151.
14. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al., for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365: 981—992.
15. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al., for the ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365: 883—891.
16. Mega J.L., Braunwald *HYPHERLINK* «http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Braunwald%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22077192» E., Wiviott *HYPHERLINK* «http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wiviott%20SD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22077192» S.D., et al.; ATLAS ACS 2—TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N HYPHERLINK* «<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22077192>» *EngHYPHERLINK* «<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22077192>» *J Med*. 2012; 366: 9—19.
17. Lip G.Y., Windecker S., Huber K., et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHS). *Eur Heart J*. 2014; 35: 3155—3179.
18. Dans A.L., Connolly S.J., Wallentin L., et al. Concomitant Use of Antiplatelet Therapy with Dabigatran or Warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation*. 2013; 127: 634—640.
19. Gibson C.M., Mehran R., Bode C., et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016; 375: 2423—2434.

О ролях витамина D в профилактике и терапии мужского бесплодия

Громова О.А.^{1,2}, Торшин И.Ю.^{1,3}, Гришина Т.Р.¹, Малявская С.И.³

¹ — ФИЦ Информатики и Управления РАН (Институт современных информационных технологий в медицине), г. Москва

² — ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия»

Минздрава России, г. Иваново

³ — ФГБОУ ВО «Северозападный Государственный Медицинский Университет» МЗ РФ, г. Архангельск

Резюме. Результаты фундаментальных и клинических исследований показывают важность обеспеченности организма мужчины витамином D для (1) формирования яичек, (2) поддержания стероид-синтезирующей и других функций яичек, (3) поддержание функционирования сперматозоидов и, в целом, поддержании фертильности мужского организма.

Ключевые слова: витамин D, репродуктивное здоровье мужчин, сперматогенез, формирование яичек

The roles of vitamin D in the prevention and the therapy of male infertility

Gromova O.A.^{1,2}, Torshin I.Yu.^{1,3}, Grishina T.R.², Malyavskaya S.I.³

¹ — FITS of Informatics and Control Sciences (Institute of contemporary information technology in medicine), Moscow

² — FSBEI IvSMA Russian, Ivanovo

³ — FSBEI NSMU, Russian, Arkhangelsk

Abstract. The results of fundamental and clinical studies show the importance of providing males with vitamin D in order to (1) assist the formation of the testicles, (2) maintain the steroid-synthesizing and other functions of the testicles, (3) maintain the functioning of the spermatozoa and, in general, maintain the male fertility.

Keywords: vitamin D, male reproductive health, spermatogenesis, formation of testicles

Автор, ответственный за переписку:

Громова Ольга Алексеевна — д.м.н., профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ИвГМА МЗ России; адрес: 153000, Иваново, Шереметевский пр., 8; тел. +7 (4932) 41-65-25; e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Введение

Витамин D поддерживает репродукцию у обоих полов. Рецептор витамина D (VDR) и ферменты метаболизма витамина D представлены в репродуктивных тканях женщин и мужчин в значительных количествах. У женщин, адекватный уровень витамина D необходим для поддержания функционирования клеток гранулёзы и ооцитов, зачатия, развития беременности, а также для профилактики синдрома поликистоза яичников и эндометриоза [1]. У мужчин обеспеченность витамином D ассоциирована с количеством сперматозоидов, их подвижностью и морфологией [2]. Мужчины с тестикулопатией отличаются низкими уровнями 25(OH)D и низкой экспрессией фермента CYP21R. Делеции гена VDR в эксперименте приводят к значительной гонадной

недостаточности, снижению количества сперматозоидов и их подвижности, а также к гистологическим аномалиям в семенниках [3].

Дефицит витамина D часто сочетается с мужским бесплодием. Например, кросс-секционное исследование мужчин в возрасте 20—40 лет (n=559, 195 — фертильны, 364 с бесплодием) указало на более низкие уровни тестостерона и 25(OH)D у мужчин с бесплодием. Более низкие значения 25(OH)D были ассоциированы с более низким качеством спермы, так что уровни 25(OH)D представляют собой независимый фактор, определяющий подвижность и морфологию сперматозоидов ($p < 0,05$) [4].

Важно отметить, что дефицит витамина D легко поддаётся коррекции посредством перорального приёма препаратов витамина D, что является эффективной и безопасной процедурой [5]. Далее,

последовательно рассмотрен комплекс результатов, полученных при проведении клинико-эпидемиологических, фундаментальных и клинических исследований и указывающих на важность витамина D для репродуктивной функции и профилактики мужского бесплодия.

Клинико-эпидемиологические исследования взаимосвязи дефицита витамина D и нарушений репродуктивной функции у мужчин

В крупномасштабном популяционном исследовании мужчин (n=3369) недостаточность витамина D (25(OH)D<20 нг/мл) была ассоциирована со вторичным гипогонадизмом (О.Р. 1,2; p=0,05) и с компенсированным гипогонадизмом (О.Р. 1,5; p=0,03). Уровни 25(OH)D были прямо пропорциональны уровням общего и свободного тестостерона и обратно пропорциональны уровням эстрадиола [6].

На рис. 1 представлены данные для пациентов четырёх групп гонадального статуса, определяемые пороговыми значениями общего тестостерона (10,5 нмоль/л) и лютеинизирующего гормона (9,4 Ед/л). Большинство мужчин были нормогонадальны (77%), у 9% установлен компенсированный гипогонадизм, у 2% — первичный гипогонадизм и у 12% — вторичный гипогонадизм. У 50% мужчин с гипогонадизмом отмечены уровни 25(OH)D менее 20 нг/мл

(по сравнению с 39% мужчин из нормогонадальной группы (p=0,05).

Уровни 25(OH)D ассоциированы с качеством спермы. Кросс-секционное исследование популяционной выборки здоровых мужчин (n=170, 29±9 лет, ИМТ 24±3 кг/м²) показало, что средние уровни 25(OH)D составили 34±15 нг/мл. Концентрация сперматозоидов, линейная скорость, морфология сперматозоидов были достоверно ниже у мужчин с 25(OH)D<20 нг/мл и с 25(OH)D>50 нг/мл по сравнению с мужчинами с 25(OH)D в диапазоне 20—50 нг/мл (норма 30—80 нг/мл). Таким образом, как низкие, так и очень высокие уровни 25(OH)D могут негативно сказаться на параметрах семенной жидкости [7].

Недостаточность витамина D является фактором риска сниженного качества спермы у мужчин с бесплодием. Интересно отметить, что в клиническом исследовании [8] уровни 25(OH)D в сыворотке крови не показали достоверных ассоциаций с бесплодием или фертильностью. В то же время, уровни 1,25(OH)2D3 сыворотки были значительно ниже при олигоспермии (p<0,05), астеноспермии (p<0,01), олигоастеноспермии (p<0,05) и азооспермия (p<0,01), чем у фертильных мужчин. Уровни 1,25(OH)2D3 также положительно коррелировали с подвижностью и общим количеством сперматозоидов [8]. Это подчеркивает важность определения различных метаболитов витамина D в сыворотке крови, а не только 25(OH)D [9].

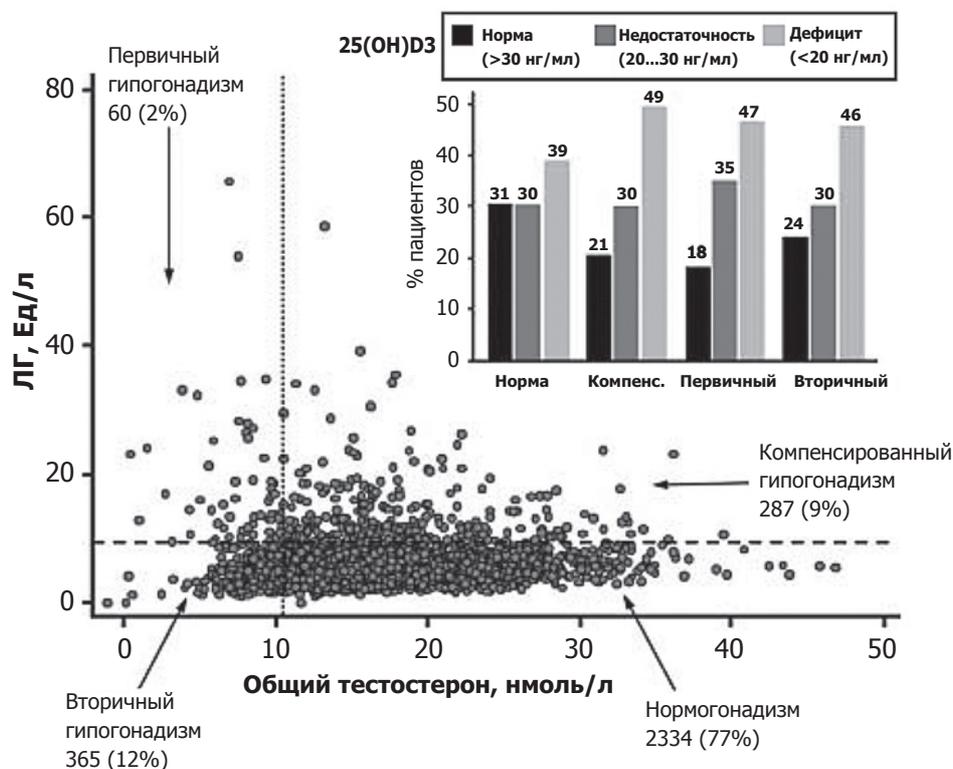


Рис. 1. Взаимосвязь между группами гонадального статуса и статуса витамина D в крупномасштабном популяционном исследовании. Доля мужчин, которые имели достаточный статус витамина D была самой высокой среди нормогонадальной группы (31%) и самой низкой среди лиц с первичным гипогонадизмом (18%)

Результаты молекулярно-биологических исследований указывают на важность метаболизма витамина D для поддержания репродуктивной функции

Сайты специфического связывания активной формы витамина D, кальцитриола (1,25(OH)₂D₃) повсеместно представлены в мужской репродуктивной системе. Например, экспериментальный анализ распределения сайтов связывания витамина D₃ в репродуктивных органах посредством автордиографии показал, что аналог кальцитриола с изотопной меткой ([³H]-солтриол) присутствует в избытке в клетках Сертоли семенников (особенно на стадии спермиоза), эпителии выводных протоков, окончаний придатка, соединительной ткани придатка, пластинке (*lamina propria*) слизистой оболочки, мышечной оболочки семявыносящего канальца, эпителии и мышечной оболочки предстательной железы (рис. 2). Эта схема маркировки характерна для витамина D и отлична от распределения рецепторов других стероидов (дигидротестостерона, эстрадиола и др.) [10].

Данные ауторадиографических исследований, проводимых ещё в 1980 годах, были подтверждены и детализированы более поздними гистологически-

ми и иммуногистохимическими исследованиями распространённости белков, отвечающих за гомеостаз витамина D. Так, рецептор VDR и ферменты метаболизма витамина D найдены в сперматоцитах, сперматидеях, клетках Лейдига, в то время, как только VDR, ферменты CYP27B1 и CYP24A1 экспрессировались в сперматогонии (рис. 3) [11–13].

Анализ экспрессии генов позволил установить по меньшей мере 63 гена, экспрессия которых достоверно изменяется под воздействием 1,25(OH)₂D₃ на первичные тестикулярные клетки взрослого мужчины. Данные гены включают гены метаболизма андрогенов и другие гены, участвующих в репродуктивной функции [14]. Кальцитриол способствует сперматогенезу, в частности, за счёт повышения экспрессии регулятора ABCA1 клеточного гомеостаза холестерина, на основе которого синтезируются стероидные гормоны. Показано, что экспрессия гена ABCA1 действительно влияет на мужскую фертильность [15].

В частности, уровни экспрессии ферментов-цитохромов, поддерживающих метаболизм витамина D, настолько важны для функции сперматозоидов, что могут использоваться в качестве биомаркеров мужской фертильности. Например, снижение активности/экспрессии гена CYP27B1 ассоциированы

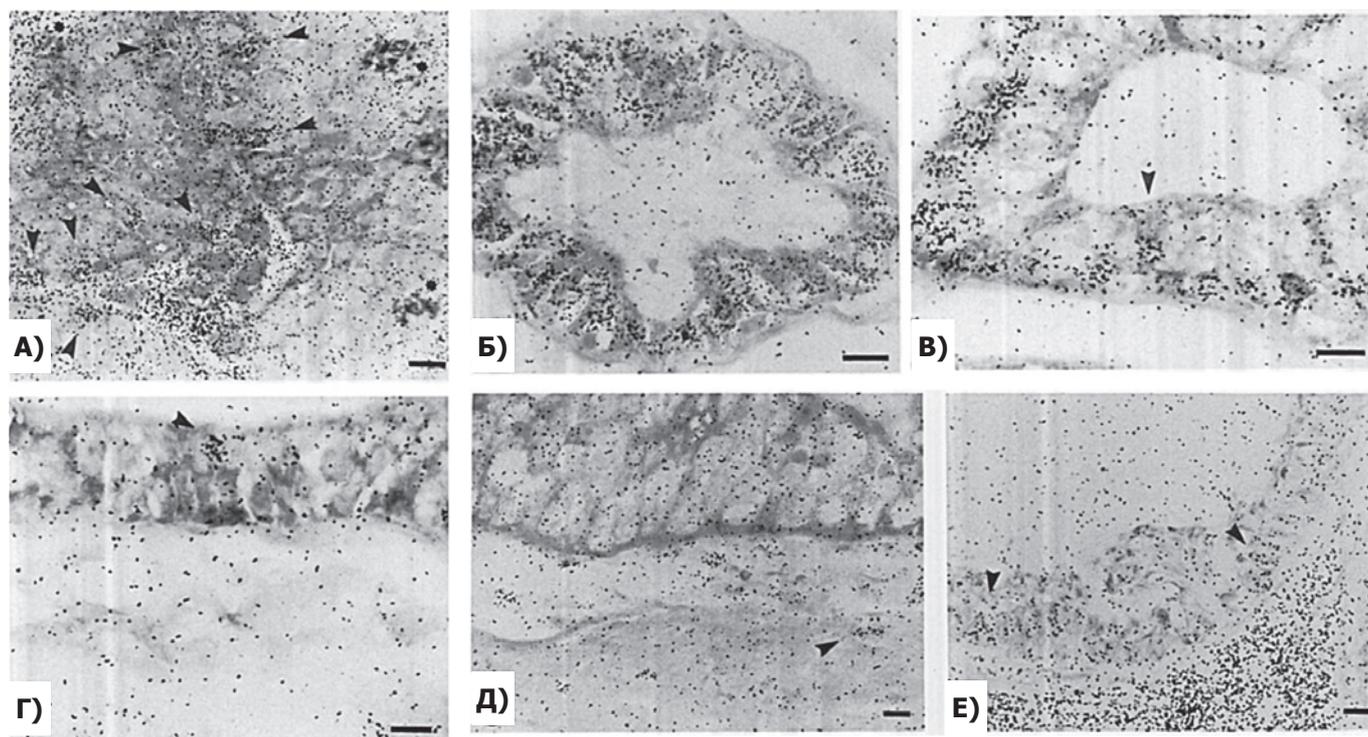


Рис. 2. Ауторадиографическое исследование связывания витамина D в тканях мужской репродуктивной системы

Примечания: Масштабная планка 20 мкм для первого слайда и 10 мкм для всех остальных. (А) в семенниках, витамин D маркировка была обнаружена в клетках Сертоли (стрелки) и наиболее заметна в семенном эпителии и остаточных телах (звездочки); (Б) *Ductuli efferentes*; (В) начальный сегмент придатка яичка, ядерная маркировка присутствует в главных и апикальных клетках (стрелки); (Г) дистальная часть придатка, только некоторые апикальные клетки (стрелки) связывают витамин D; (Д) семявыносящий канал, витамин D связывается на пластинке (*lamina propria*) слизистой оболочки и на гладких мышцах (стрелки), но не в эпителии; (Е) эпителий вентрального сегмента предстательной железы, клетки характеризуются различной степенью связывания витамина D (стрелки).

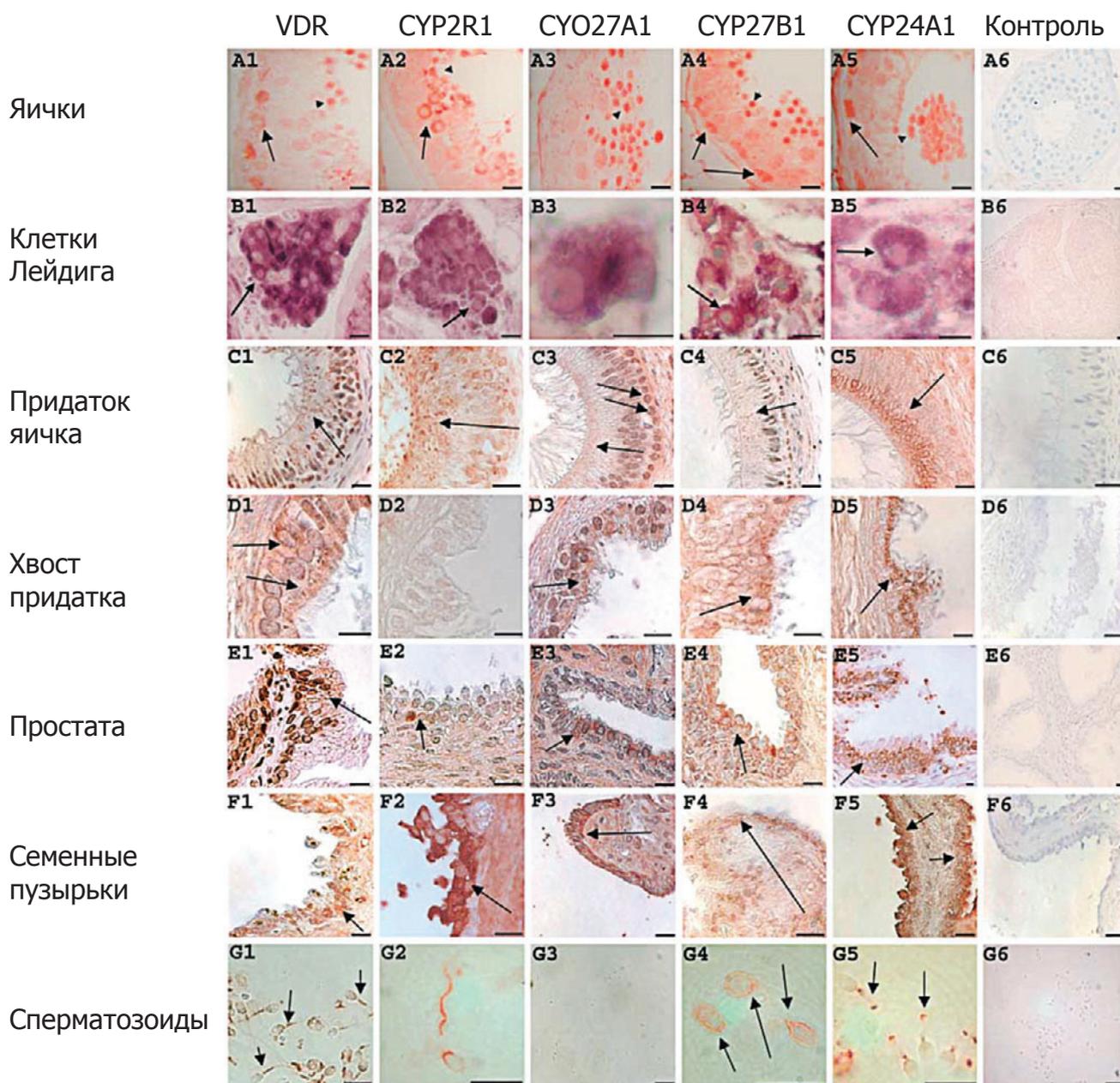


Рис. 3. Экспрессия VDR и ферментов метаболизма витамина D в мужском репродуктивном тракте
Примечания: (A1) VDR найден в ядре и цитоплазме (черная стрелка) сперматогоний и в круглых сперматид (треугольник). (A2) CYP2R10 в зрелых сперматоцитах (стрелки) и круглых сперматид (треугольник). (A3) CYP27A1 круглых сперматид (треугольник). (A4 и A5) CYP27B1 и CYP24A1 в сперматогонии (стрелки) и круглых сперматид (треугольник). (B1-5) клетки Лейдига. (C1-5) Чёрные стрелки указывают на экспрессию VDR и всех ферментов в просвете везикул, в то время как двойная стрелка — на экспрессию CYP27A1 в базальных клетках придатка. (D1-5) Цитоплазматическая экспрессия всех белков кроме CYP2R1. (E1) Ядерная и цитоплазматическая экспрессия (стрелка) в эпителии простаты. (G1) VDR в средней части сперматоцита (стрелки). (G2) CYP2R1 в сперматозоидах эякулята. (A6-G6) Отрицательные контроли с окрашиванием по Майеру. Масштабная планка — 10 мкм.

с развитием системного дефицита витамина D, нарушениями кальциевого гомеостаза, костного метаболизма, тестикулопатии, гипосперматогенеза ($p < 0,05$) [16]. Уровни экспрессии *VDR* и *CYP24A1* в сперматозоидах могут быть использованы в качестве положительных прогностических маркёров качества спермы. Уровни экспрессии *VDR*, в частности, способствуют негеномному увеличению концентрации внутриклеточного кальция, который увеличивает подвижность сперматозоидов [17].

Экспрессия фермента *CYP24A1* (инактивирует витамин D) в кольцевом пространстве сперматозоида (*annulus*) является перспективным маркером качества спермы. Сравнения здоровых ($n=53$) и субфертильных мужчин ($n=77$) в возрасте 20—40 лет показали, что *CYP24A1* и *VDR* были либо одновременно представлены или отсутствовали у 80% сперматозоидов. Среднее число *CYP24A1*-экспрессирующих спермиев составляла 1% у субфертильных мужчин и 25% у здоровых лиц ($p < 0,0005$). Экспрессия *CYP24A1* положительно коррелировала с общим количеством сперматозоидов, их подвижностью и морфологией ($p < 0,004$). Наличие более 3% *CYP24A1*-положительных сперматозоидов позволило отличить 67% здоровых мужчин от субфертильных, в то время, как только 22% субфертильных мужчин имели уровни *CYP24A1*-положительных сперматозоидов более 3% [18].

Экспериментальные исследования эффектов дефицита витамина D на репродуктивную функцию

Хронический дефицит витамина D замедляет сперматогенез путём нарушения функций клеток Сертоли и клеток Лейдига. В эксперименте 30-дневные крысы-самцы в течение 90 сут были помещены на витамин-D-дефицитную диету. Функция яичек этих животных сравнивали с крысами той же возрастной группы, находившимися на диете с достаточным содержанием витамина D. У витамин-D-дефицитных животных наблюдалось значительное снижение общего веса тела, числа сперматозоидов в яичках и придатках, снижение активности глутамилтранспептидазы (которая является показателем функционирования клеток Сертоли). Гистологическое исследование семенников показало значительное снижение числа функциональных клеток Лейдига при наличии дефицита витамина D [19].

В трансгенной модели дефицита активной формы витамина D, 1,25(OH)₂D₃ (гомозиготная делеция гена 1-гидроксилазы) развивается мужское бесплодие, характеризующееся снижением количества сперматозоидов и их подвижности, снижением уровней тестикулярных кальциевых каналов и более низкими уровнями внутриклеточного кальция, а также гистологическими аномалиями яичек. На фоне дефицита витамина усиливается апоптоз сперматогенных клеток (увеличение уровней проапопто-

тических белков Вах и каспазы-3, снижение проапоптоического Bcl-XL) [20].

В трансгенной модели хронического дефицита 1,25(OH)₂D₃ отмечено снижение массы семенников, отношения массы семенников/тела, а количества сперматозоидов в придатке по сравнению с интактной группой на обычной диете. Гистологический анализ указал на нарушения в эпителии семенников, нарушение упорядочения сперматогенных клеток, нарушение формы сперматидов в семенном эпителии. Очень немногие из зрелых сперматозоидов наблюдались на гистологических срезах хвостовой части придатка (рис. 4).

Дефицит активной формы витамина, 1,25(OH)₂D₃, отрицательно сказывался на морфологии и подвижности сперматозоидов. Электронная микроскопия обнаружила ультраструктурные нарушения в головках спермиев, в т.ч. деформированные верхушечные части головок спермиев и набухшие клеточные мембраны. В то же время, на сагиттальных срезах или на сечениях волокнистых структур оболочки сперматозоидов ультраструктурных аномалий не отмечено (рис. 5). Процент подвижных сперматозоидов, средняя скорость движения и средняя прямолинейная скорость сперматозоидов были резко снижены у трансгенных мышей по сравнению с интактным контролем [20].

В семенниках трансгенных мышей, по сравнению с интактными животными, отмечено достоверное повышение количества апоптотических сперматогенных клеток (рис. 6) и уровней проапоптотических белков Вах и каспазы-3 [20].

Экспериментальные исследования эффектов препаратов витамина D на репродуктивную функцию

Кальцитриол модулирует функционирование клеток Сертоли и сперматоцитов как за счёт геномных и негеномных механизмов действия. С помощью геномных механизмов 1,25(OH)₂D₃ регулирует экспрессию ферментов биосинтеза андрогенов в клетках Сертоли, посредством негеномного механизма (в частности, активация сигнальных каскадов протеинкиназ A и C, MEK-киназы) 1,25(OH)₂D₃ стимулирует поглощение кальция и увеличивает активность гамма-глутамил транспептидазы. Увеличение потока Ca²⁺ в плазматической мембране регулирует секреторные процессы в клетках Сертоли [21].

В эксперименте дотации витамина D способствовали восстановлению тестикулярной функции у крыс, находившихся на витамин-D-дефицитной диете в течение 3 мес. При дефиците витамина D масса тела и функция яичек значительно снизились, а сперматогенез был существенно замедлен. Применение витамина D в течение 1 мес. достоверно улучшило функцию яичек за счёт устранения нарушений в функционировании клеток Сертоли и Лейдига [22].

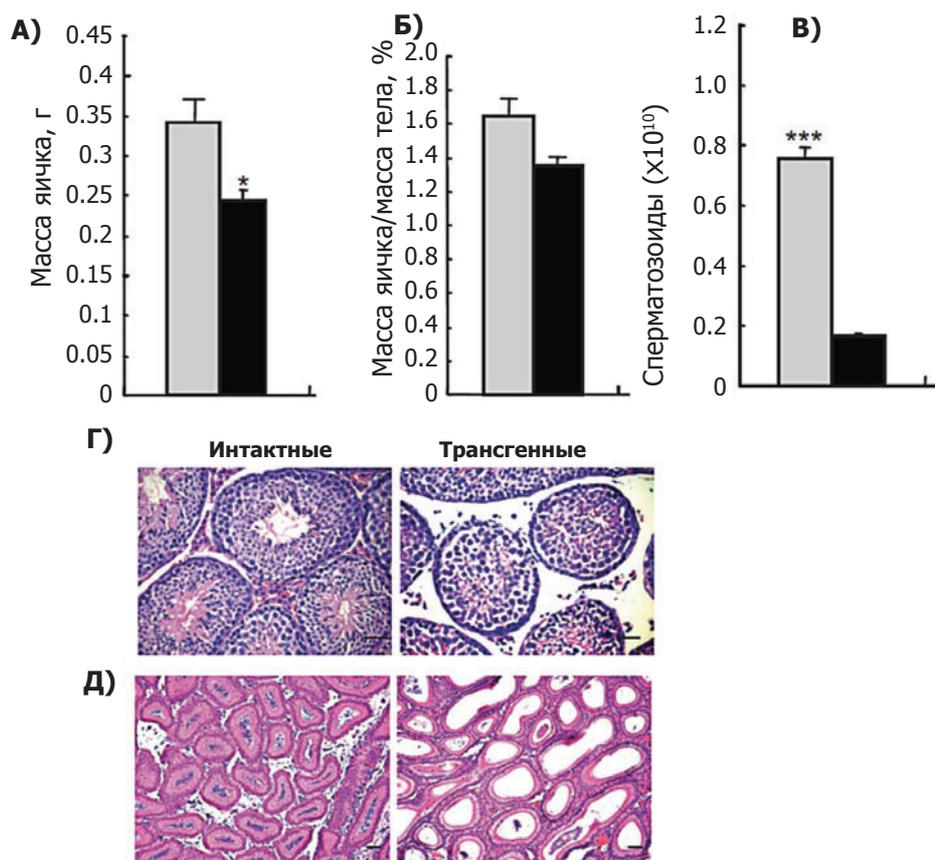


Рис. 4. Воздействие дефицита 1,25(OH)2D3 (трансгенные модели с делецией 1-гидроксилазы) на сперматогенез
Примечания: (А) масса семенников, (Б) отношение массы семенников/тела, (В) количество сперматозоидов (Г, Д) окрашенные гематоксилином/эозином срезы семенников (Г) и хвостовой части придатка (Д). Масштабная планка 50 мкм. * $p < 0,05$ и *** $p < 0,001$ по сравнению с интактными.

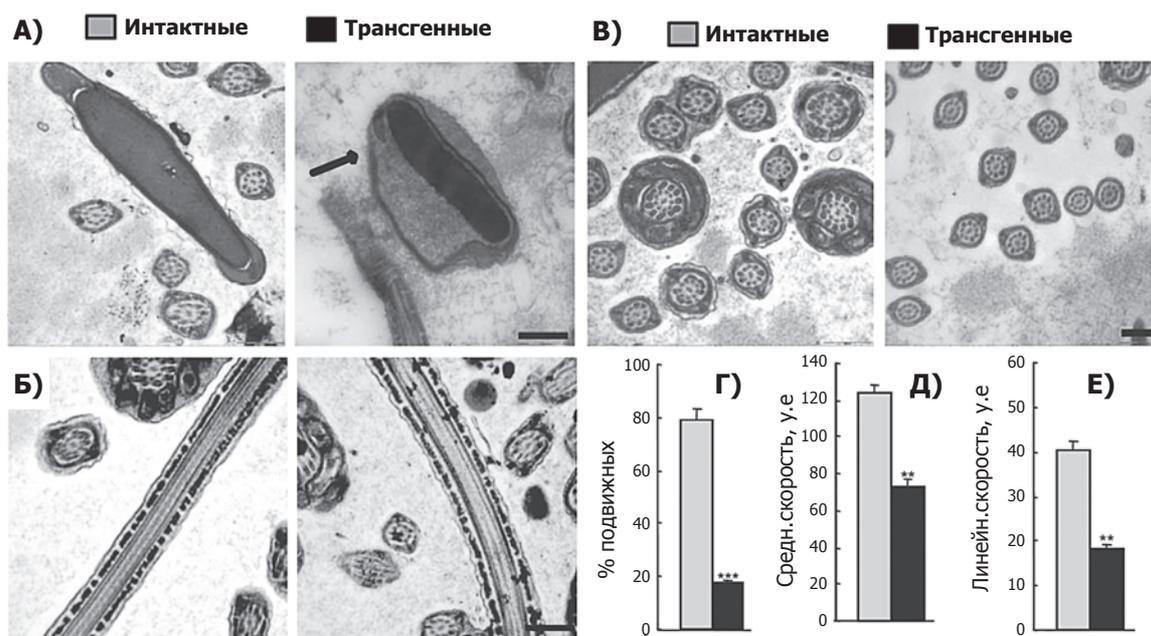


Рис. 5. Последствия воздействия дефицита 1,25(OH)2D3 на морфологию и подвижность сперматозоидов
Примечания: (А—В): Электронные микрофотографии головок сперматозоидов (А) и основной части сперматозоидов на сагиттальных срезах (Б) и сечениях (В). (Г—Е): параметры подвижности сперматозоидов. ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ — разница по сравнению с интактными.

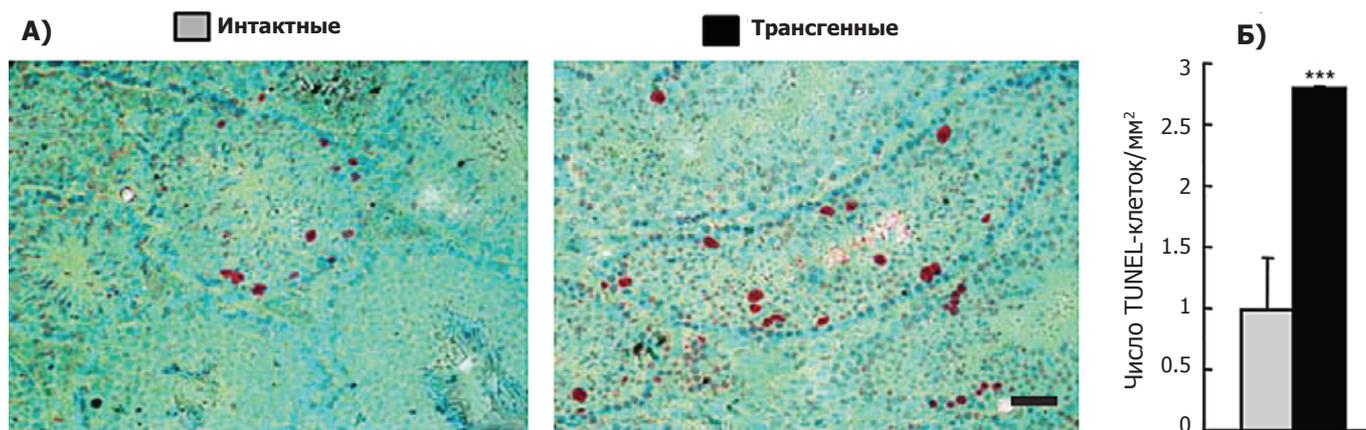


Рис. 6. Последствия дефицита 1,25(OH)2D3 и апоптоз сперматогенных клеток

Примечания: А) микрофотографии парафиновых срезов семенников, окрашенные красителем «TUNEL», регистрирующим апоптотические клетки. Масштабная линейка 50 мкм. Б) Количество окрашенных TUNEL сперматогенных клеток на 1 мм².

Физиологические эффекты 1,25-дигидроксивитамина D3 в линии TM4 клеток Сертоли включают дозозависимое быстрое поглощение Ca²⁺ ($p < 0,05$), опосредованное взаимодействием с рецептором VDR. Поэтому, данный отклик клеток Сертоли был специфичным строго для 1,25(OH)2D3 и не мог быть вызван 25-гидроксивитамином D3, эстрадиолом, кортизолом, прогестинами или тестостероном. Сочетание тестостерона и 1,25(OH)2D3 ингибировало поглощение кальция ($p < 0,01$) [23].

В эксперименте, биологически активная форма витамина D, 1,25 (OH)2D3, в дозах 10 нмоль/л и 100 нмоль/л дозозависимо увеличивала выработку тестостерона и уровни митохондриальной дегидрогеназы при воздействии лютеинизирующего гормона (ЛГ) на клетки Лейдига в культуре [24].

Дотации витамин D улучшали тестикулярную функцию в стрептозотоциновой модели диабета. Длительная гипергликемия при диабете стимулирует повышение уровней провоспалительных цитокинов, снижение уровня тестостерона и нарушения продукции, функционирования и антиоксидантного баланса сперматоцитов. Пероральные дотации 1,25(OH)2D3 в течение 12 мес нормализовал эти показатели состояния репродуктивной системы. Кальцитриол тормозил чрезмерное повышение провоспалительных биомаркеров, нормализовал синтез андрогенов яичками, способствовал снижению апоптоза тестикулярных клеток в модели диабета (повышалась экспрессия анти-апоптотического Bcl-2, снижалась экспрессия и активность про-апоптотических Вах, каспаза-3 и каспаза-8 [25].

Создание модели диабета снижало количество и качество сперматозоидов (подвижность, морфология). Отрицательное воздействие стрептозотоцина значительно уменьшалось в при пероральном приёме 1,25(OH)2D3 (0,1 мкг/кг или 0,03 мкг/кг) по сравне-

нию с контрольной группой (диабет+плацебо). Нормализация показателей спермы при приёме витамина D сопровождалась устранением гистологических нарушений. При создании модели диабета отмечено обеднение тестикулярной ткани клетками Лейдига, дегенерация семенных канальцев, исчезновение центрально расположенных спермиев и сперматид в просветах семенных канальцев. Витамин D частично нивелировал эти изменения [25].

Электронная микроскопия показала значительные ухудшения в семенниках крыс в группе диабета по сравнению с интактной группой: крупные вакуоли, набухание митохондрий и эндоплазматического ретикулума, утолщенная сосудистая базальная мембрана. В интактных группах, клетки Лейдига были многоугольными или веретеновидными, ядерный хроматин окрашивался светлее, а эндоплазматическая сеть и митохондрии имели четкую структуру. При приёме 1,25(OH)2D наблюдался промежуточный уровень повреждений, что соответствует частичной компенсации негативного воздействия стрептозотоцина (рис. 7) [25].

В эксперименте, витамин D приводит к значительному улучшению репродуктивной функции во фторидной модели бесплодия. В группе животных, получавших фторид натрия, отмечено значительное снижение количества сперматозоидов ($p < 0,001$), их подвижности ($p < 0,001$), линейной скорости ($p < 0,01$), масса придатка ($p < 0,05$) по сравнению с интактным контролем. При приёме витамина D наблюдалось значительное улучшение количества сперматозоидов ($p < 0,001$), подвижности ($p < 0,01$), линейной скорости ($p < 0,05$) [26] по сравнению с плацебо. Заметим, что в России проблема флюороза весьма актуальна, особенно в центральной России и восточной Сибири [27].

Гистологический анализ семенников интактной группы показал нормальный сперматогенез с раз-

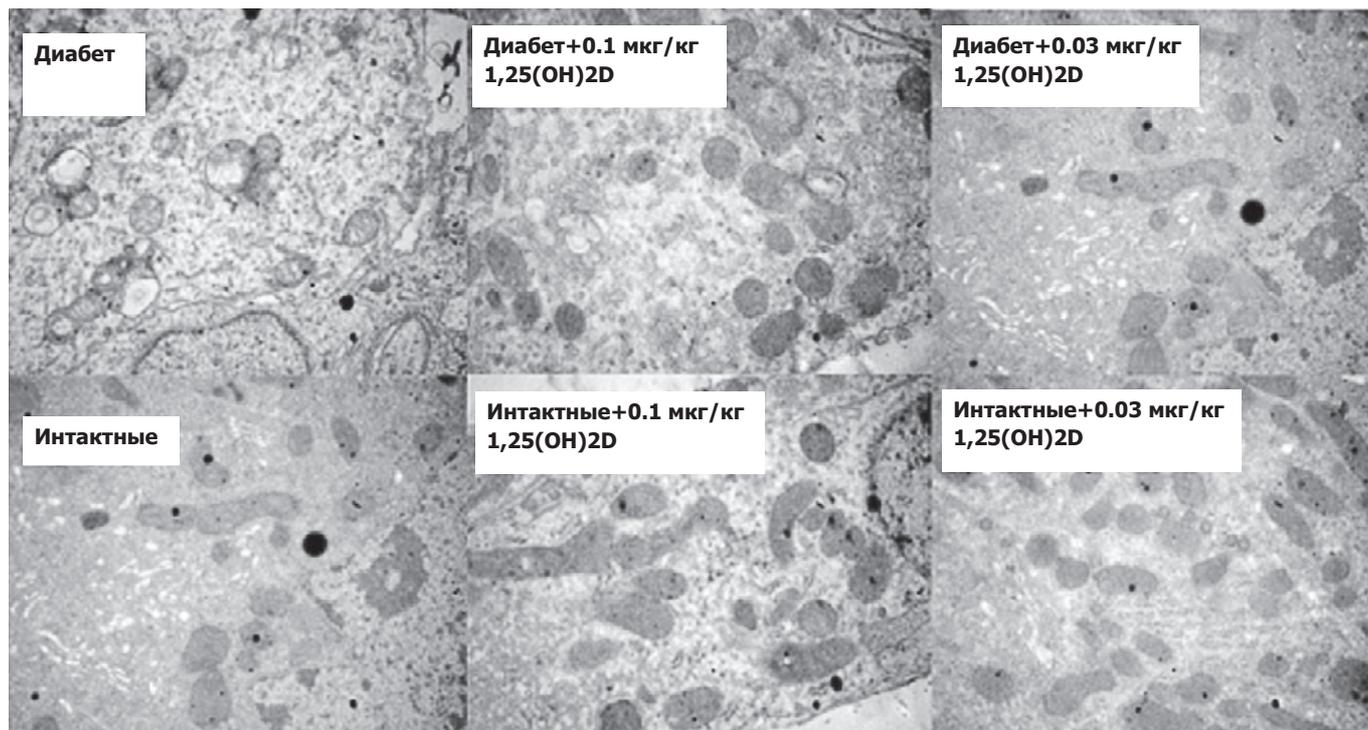


Рис. 7. Гистологические изменения в тестикулярной ткани в стрептозотоциновой модели диабета и при использовании витамина D *per os*. Электронная микроскопия, увеличение $\times 20000$

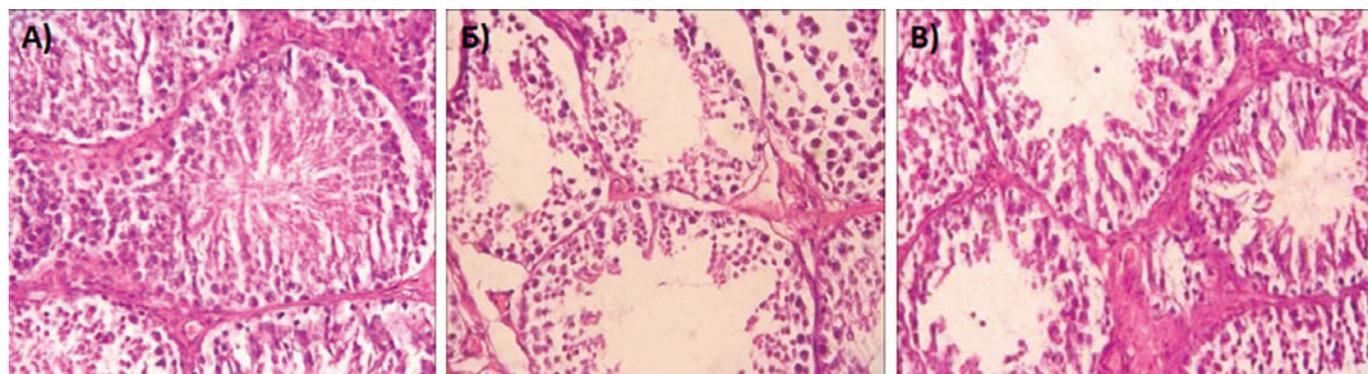


Рис. 8. Эффективность витамина D в модели флюороза
 Примечания: а) Тестикулярная гистология интактной группы, б) модель флюороза, в) флюороз + витамин D

личными стадиями дифференцировки и созревания, сперматозоидами в просвете семенных канальцев. В модели флюороза отмечено отсутствие дифференциации и созревания сперматоцитов и инфильтрация в интерстициальной области семенных канальцев. Не найдено зрелых сперматозоидов в просветах семенных канальцев. При использовании дотаций витамина D обнаружено улучшение сперматогенной активности: ряд зрелых спермиев обнаружен в просвете канальцев, по сравнению с группой плацебо (рис. 8).

1,25(ОН) $2D_3$ индуцирует быстрое увеличение уровней Ca^{2+} в 5—10 раз в 80% подвижных сперматозоидов. Увеличение уровней Ca^{2+} начиналось в области шейки сперматозоида и распространялось к головке. Увеличение амплитуды Ca^{2+} при воздействии

1 нМ 1,25(ОН) $2D_3$ составило 40—80% от амплитуды, вызываемой 10 нМ прогестероном [11] (рис. 9). Увеличение Ca^{2+} , индуцированный 1,25(ОН) $2D_3$ был преимущественно наблюдается в области шейки, с последующим замедленным ростом уровней Ca^{2+} в головке. Повышение уровней кальция соответствует увеличению подвижности сперматозоидов.

О клинических исследованиях эффектов компенсации дефицита витамина D

Сравнительное исследование пациентов с астенозооспермией (n=107) и контрольной группы (n=235) показало, что диета, включающая достаточное потребление антиоксидантных нутриентов, существен-

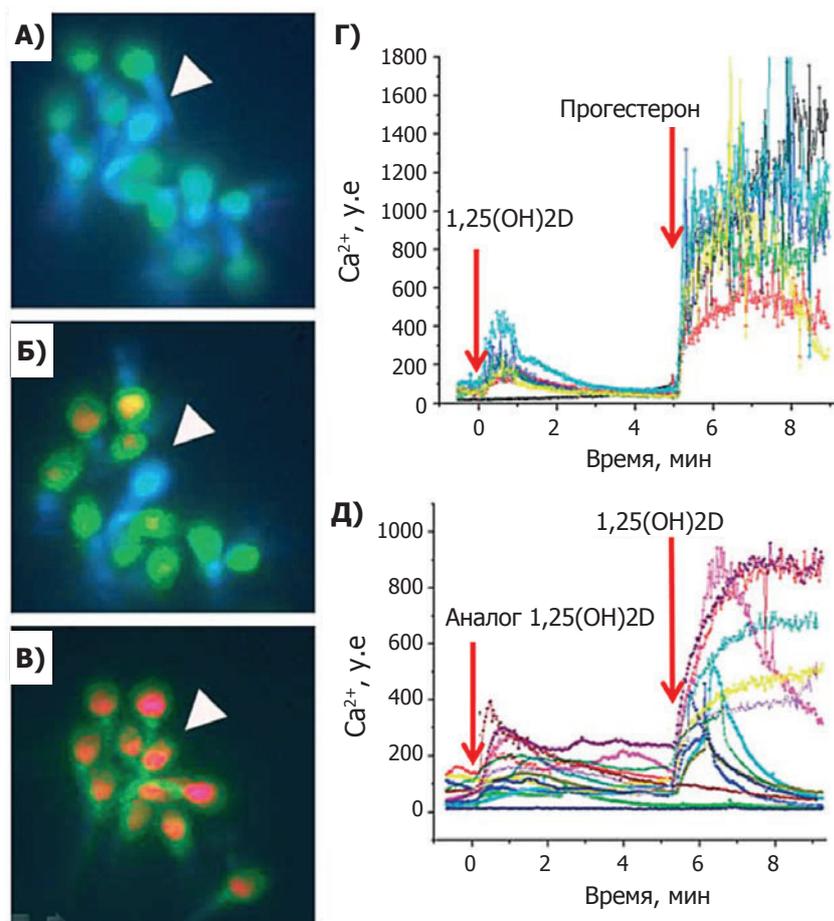


Рис. 9. Витамин D и внутриклеточная концентрация ионов Ca²⁺ в сперматозоидах человека

Примечания: (А) Цвет указывает на концентрацию внутриклеточного кальция в сперматозоидах (от низкого к высокому уровню (синий, зелёный, жёлтый и красный)). Треугольник указывает на сперматозоид, не отвечающий на воздействие (нон-респондер). (Б) Быстрое изменение уровня внутриклеточного кальция после добавления 1 нМ 1,25(OH)2D3. (В) Изменения в Ca²⁺ после добавления прогестерона. (Г) Увеличение Ca²⁺ после обработки в присутствии 1 нМ 1,25(OH)2D3. (Д) Увеличение Ca²⁺ после внесения 1 нМ аналога кальцитриола (1,25(OH)2-люмистерола) и 1 нМ 1,25(OH)2D3. Каждая кривая отражает концентрации Ca²⁺ в одном сперматозоиде.

но снижает риск астенозооспермии. Стиль питания, включающий высокое потребление витаминов D, E, C, цинка, фолатов, селена и полиненасыщенных жирных кислот снижал риск астенозооспермии на 51% ($p=0,004$) [28].

Даже в низких дозах (200 МЕ/сут, 3 мес) витамин D в сочетании с кальцием (600 мг/сут) достоверно улучшал состояние пациентов с идиопатической олигоастенозооспермией, улучшая, в частности, подвижность сперматозоидов. Сочетанный приём витамина D и кальция приводил к увеличению количества подвижных сперматозоидов от $9,8 \pm 3,7$ млн до 21 ± 7 млн ($p < 0,05$), а долю прогрессивно подвижных сперматозоидов — от $18 \pm 10\%$ до $28 \pm 5\%$ ($p < 0,05$) [29].

Как было показано выше, инсулинрезистентность и сахарный диабет 2-го типа (СД2) способствуют развитию мужского бесплодия. Витамин D является важным фактором в устранении инсулин-

резистентности. Например, мета-анализ 21 проспективного исследования включил 76 220 участников (4 996 случаев СД2). В квартиле пациентов с самыми высокими уровнями 25(OH)D, относительный риск СД2 составил 0,62 (95% ДИ 0,54—0,70). Более высокие уровни 25(OH)D были ассоциированы с более низким риском развития диабета вне зависимости от пола, продолжительности наблюдений, размера выборки, или метода измерения концентраций 25(OH)D. Увеличение уровней 25(OH)D на каждые 10 нмоль/л соответствовало снижению риска развития СД2 на 4% (95% ДИ 3—6; $p < 0,0001$) [30] (рис. 10).

В группе 92 обследованных с высоким риском развития СД2 (средний возраст 57 лет, ИМТ 32 кг/м², HbA1c — 5,9%), краткосрочное (в течение 16 нед) применение холекальциферола приводило к достоверному увеличению секреции инсулина (62 ± 39 по сравнению с — 36 ± 37 мЕд/л/мин в контрольной

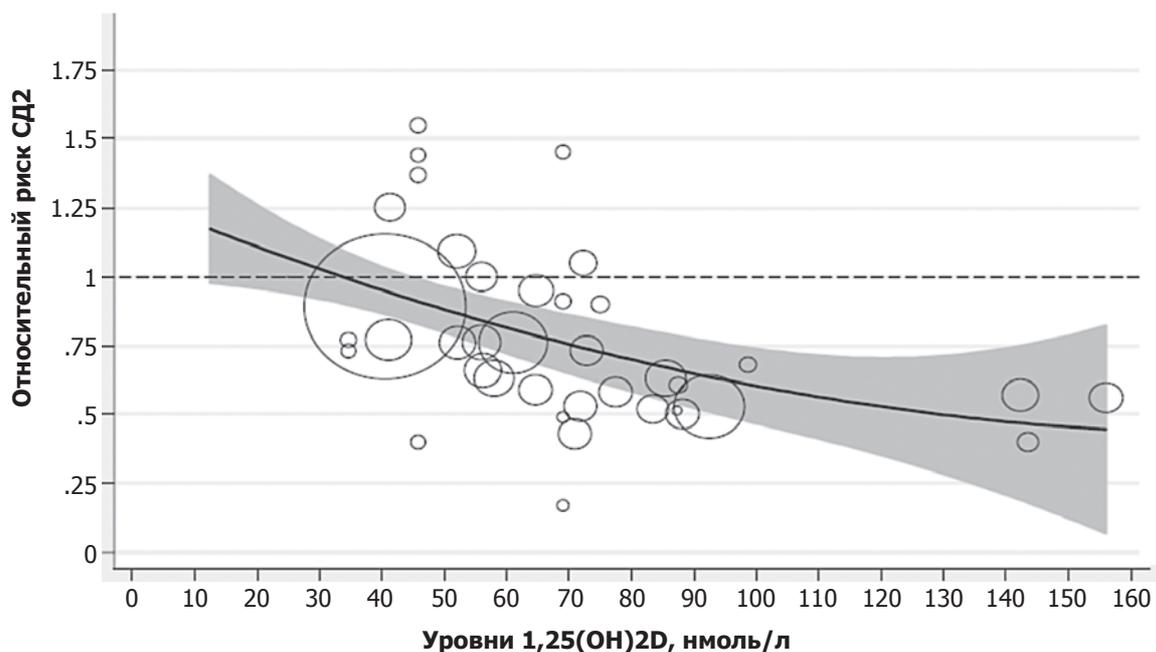


Рис. 10. Регрессионный анализ взаимосвязи уровней 25(OH)D и риска СД2 по результатам мета-анализа 18 исследований

Примечания: Каждая окружность соответствует одному исследованию, диаметр окружности отражает разброс значений в соответствующем исследовании. Увеличение уровней 25(OH)D на каждые 10 нмоль/л соответствовало снижению риска развития диабета на 4%.

группе, $p=0,05$) [31]. В другом исследовании, 80 пациентов с СД1, имевшие уровни 25-гидроксивитамина D уровне менее 50 нмоль/л, получали 4000 МЕ/сут витамина D3 и 1200 мг/сут кальция в течение 12 недель. Наблюдалась положительная динамика по снижению уровней гликированного гемоглобина ($p=0,001$) [32]. Таким образом, витамин D может успешно использоваться для профилактики и лечения СД2. В практике используются водные и масляные растворы витамина D ориентированные для применения в педиатрии (1 кап. 200 МЕ Бебисан, 1 кап. 500 МЕ Аквадетрим, 1 кап 500 МЕ Вигантол) и таблетированные формы (Ультра-Д в форме жевательных таблеток, содержащих 1000 МЕ/таб., для использования у пациентов старше 18 лет). Суточная доза для коррекции у мужчин с репродуктивными проблемами подбирается индивидуально, начиная с 1000 МЕ и выше до 8000...10000 МЕ/сут. Например, при назначении витамина в виде таб. Ультра-Д 1000 МЕ оптимальная доза 3000...5000 МЕ/сут может приниматься за 3 приёма — по 1 таб. 3—5 раз в день. Однако при низкой приверженности пациентов к терапии рекомендуется суточную дозу давать за 1 приём — 3000—5000 МЕ/сут утром за завтраком или в обед.

Заключение

Результаты фундаментальных и клинических исследований показывают важность обеспеченности организма витамином D для (1) формирования яичек, (2) поддержания стероид-синтезирующей и других функций яичек, (3) поддержание функционирования сперматозоидов и, в целом, поддержании фертильности мужского организма. Совершенно очевидно, что комплексный подход к лечению мужского бесплодия должен включать коррекцию дефицита витамина D (до достижения уровней 25(OH)D в сыворотке крови, по крайней мере, 30 нг/мл). Коррекция должна быть длительной (6—12 мес), не прерываться в летний период и ежедневной, включающей приём холекальциферола в дозах 6000—8000 МЕ/сут (при сочетании с ожирением — до 12000 МЕ/сут в течение 3—6 мес [33]), после чего используется «поддерживающая» доза (3000—6000 МЕ/сут). Эффектов повышения качества спермы следует ожидать уже через 2—3 мес. Терапия витамином D должна проводиться под наблюдением врача-андролога, уролога или эндокринолога. Конечно, помимо дотаций витамина D, также необходимо нормализовать рацион питания (особенно по жирам), устранить приём алкоголя, курение и гиподинамию.

Литература

1. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D — смена парадигмы. М., ГЭОТАР-Медиа, 2017, ISBN: 978-5-9704-4058-2, 568.
2. Anagnostis P, Karras S, Goulis D.G. Vitamin D in human reproduction: a narrative review. *Int J Clin Pract.* 2013; 67 (3): 225—35 doi.
3. Lerchbaum E., Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a systematic review. *Eur J Endocrinol.* 2012; 166 (5): 765—78 doi.
4. Yang B., Sun H., Wan Y., Wang H., Qin W., Yang L., Zhao H., Yuan J., Yao B. Associations between testosterone, bone mineral density, vitamin D and semen quality in fertile and infertile Chinese men. *Int J Androl.* 2012;35 (6): 783—92 doi.
5. Vanni V.S., Viganò P., Somigliana E., Papaleo E., Paffoni A., Pagliardini L., Candiani M. Vitamin D and assisted reproduction technologies: current concepts. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014; 12:47 doi.
6. Lee D.M., Tajar A., Pye S.R., Boonen S., Vanderschueren D., Bouillon R., O'Neill T.W., Bartfai G., Casanueva F.F., Finn J.D., Forti G., Giwercman A., Han T.S., Huhtaniemi I.T., Kula K., Lean M.E., Pendleton N., Punab M., Wu F.C. Association of hypogonadism with vitamin D status: the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol.* 2012;166 (1): 77—85 doi.
7. Hammoud A.O., Meikle A.W., Peterson C.M., Stanford J., Gibson M., Carrell D.T. Association of 25-hydroxy-vitamin D levels with semen and hormonal parameters. *Asian J Androl.* 2012; 14 (6): 855—9 doi.
8. Zhu C.L., Xu Q.F., Li S.X., Wei Y.C., Zhu G.C., Yang C., Shi Y.C. Investigation of serum vitamin D levels in Chinese infertile men. *Andrologia.* 2016; *Andrologia*: 101111/and12570.
9. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гилельс А.В., Гришина Т.Р., Томилова И.К. Метаболиты витамина D: роль в диагностике и терапии витамин-D-зависимых патологий, Фармакокинетика и Фармакодинамика, 2016; 4: 9—18.
10. Schleicher G., Privette T.H., Stumpf W.E. Distribution of soltriol [1,25(OH)₂-vitamin D₃] binding sites in male sex organs of the mouse: an autoradiographic study. *J Histochem Cytochem.* 1989; 37 (7): 1083—1086.
11. Blomberg Jensen M. Vitamin D metabolism, sex hormones, and male reproductive function. *Reproduction.* 2012; 144 (2): 135—52 doi.
12. Blomberg Jensen M., Nielsen J.E., Jorgensen A., Rajpert-De Meyts E., Kristensen D.M., Jorgensen N., Skakkebaek N.E., Juul A., Leffers H. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract. *Hum Reprod.* 2010; 25 (5): 1303—11 doi.
13. Johnson J.A., Grande J.P., Roche P.C., Kumar R. Immunohistochemical detection and distribution of the 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in rat reproductive tissues. *Histochem Cell Biol.* 1996; 105 (1): 7—15.
14. Hofer D., Munzker J., Schwetz V., Ulbing M., Hutz K., Stiegler P., Zigeuner R., Pieber T.R., Muller H., Obermayer-Pietsch B. Testicular synthesis and vitamin D action. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99 (10): 3766—73 doi.
15. Hirai T., Tsujimura A., Ueda T., Fujita K., Matsuoka Y., Takao T., Miyagawa Y., Koike N., Okuyama A. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin d on testicular morphology and gene expression in experimental cryptorchid mouse: testis specific cDNA microarray analysis and potential implication in male infertility. *J Urol.* 2009; 181 (3): 1487—92 doi.
16. Foresta C., Strapazzon G., De Toni L., Perilli L., Di Mambro A., Muciaccia B., Sartori L., Selice R. Bone mineral density and testicular failure: evidence for a role of vitamin D 25-hydroxylase in human testis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (4): E646—52 doi.
17. Vitamin D and male reproduction. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10 (3): 175-86 doi.
18. Blomberg Jensen M., Jorgensen A., Nielsen J.E., Bjerrum P.J., Skalkam M., Petersen J.H., Egeberg D.L., Bangsbo S., Andersen A.N., Skakkebaek N.E., Juul A., Rajpert-De Meyts E., Dissing S., Leffers H., Jorgensen N. Expression of the vitamin D metabolizing enzyme CYP24A1 at the annulus of human spermatozoa may serve as a novel marker of semen quality. *Int J Androl.* 2012; 35 (4): 499—510 doi.
19. Sood S., Marya R.K., Reghunandan R., Singh G.P., Jaswal T.S., Gopinathan K. Effect of vitamin D deficiency on testicular function in the rat. *Ann Nutr Metab.* 1992;36 (4): 203—208.
20. Sun W., Chen L., Zhang W., Wang R., Goltzman D., Miao D. Active vitamin D deficiency mediated by extracellular calcium and phosphorus results in male infertility in young mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015;308 (1): E51—62 doi.
21. Zanatta L., Bouraima-Lelong H., Delalande C., Silva F.R., Carreau S. Regulation of aromatase expression by 1alpha,25(OH)₂ vitamin D₃ in rat testicular cells. *Reprod Fertil Dev.* 2011; 23 (5): 725—35 doi.
22. Sood S., Reghunandan R., Reghunandan V., Marya R.K., Singh P.I. Effect of vitamin D repletion on testicular function in vitamin D-deficient rats. *Ann Nutr Metab.* 1995;39 (2): 95—98.
23. Akerstrom V.L., Walters M.R. Physiological effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in TM4 Sertoli cell line. *Am J Physiol.* 1992; 262 (6 Pt 1): E884—E890.
24. Huang Y., Jin H., Chen J., Jiang X., Li P., Ren Y., Liu W., Yao J., Folger J.K., Smith G.W., Lv L. Effect of Vitamin D on basal and Luteinizing Hormone (LH) induced testosterone production and mitochondrial dehydrogenase activity in cultured Leydig cells from immature and mature rams. *Anim Reprod Sci.* 2015; 158: 109—14 doi.
25. Ding C., Wang Q., Hao Y., Ma X., Wu L., du M., Li W., Wu Y., Guo F., Ma S., Huang F., Qin G. Vitamin D supplement improved testicular function in diabetic rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;473 (1): 161—7 doi.
26. Kumar N., Sood S., Arora B., Singh M., Beena, Roy P.S. To Study the Effect of Vitamin D and E on Sodium-Fluoride-induced Toxicity in Reproductive Functions of Male Rabbits. *Toxicol Int.* 2012; 19 (2): 182—7 doi.
27. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. М., ГэотарМед, 2008, 968.
28. Eslamian G., Amirjannati N., Rashidkhani B., Sadeghi M.R., Hekmatdoost A. Nutrient patterns and asthenozoospermia: a case-control study. *Andrologia.* 2016; *Andrologia*: 101111/and12624.
29. Deng X.L., Li Y.M., Yang X.Y., Huang J.R., Guo S.L., Song L.M. [Efficacy and safety of vitamin D in the treatment of idiopathic oligoasthenozoospermia]. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2014; 20 (12): 1082—1085.
30. Song Y., Wang L., Pittas A.G. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care.* 2013;36 (5): 1422—8 doi.
31. Mitri J. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic beta cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94 (2): 486—94.
32. Aljabri K.S., Bokhari S.A., Khan M.J. Glycemic changes after vitamin D supplementation in patients with type 1 diabetes mellitus and vitamin D deficiency. *Ann Saudi Med.* 2010; 30 (6): 454—458.
33. Holick M.F. Evaluation, treatment and Prevention of Vitamin D deficiency: an Endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Metab.* 2011; 9: 1911—1930.

Посвящается выдающемуся учёному и великому учителю Юрию Борисовичу Белоусову

Родные, близкие, друзья, коллеги, ученики

В начале сентября 1942 года Мария Ивановна Белоусова в шинели, которая не застёгивалась на животе, с ремнём в руке, как было положено по уставу, вернулась в Москву с фронта к далёким родственникам на Колхозную площадь. Через две недели 23 сентября появился на свет Юра или «Юрашечка», как любовно его называли родные.

Мария Ивановна родилась в деревне Радушино, Зарайского района, Рязанской губернии в 1912 году. Отец её погиб в гражданскую войну. Мама в те далёкие 20-е годы с двумя детьми ютилась в каморке под лестницей Дмитровской больницы, где работала акушеркой. Когда Мария Ивановна выросла, то после окончания техникума устроилась в аптеку города Дмитров, которой заведовал Борис Соломонович Бабский. В 1939 году они поженились, а в 1941 году вместе ушли на фронт.

Отец Борис Соломонович Бабский (1898 г.р., рождённый в г. Херсоне) окончил Варшавский университет и всю свою жизнь проработал провизором. 22 июня 1941 года он был призван на фронт начальником полевого армейского санитарного склада. 7 ноября 1944 года капитан медицинской службы, начальник полевого армейского санитарного склада 65 армии товарищ Бабский был награждён орденом «Красной Звезды». Демобилизовался он в 1947 году, семья переехала в г. Дмитров, затем в г. Наро-Фоминск, и, наконец, в г. Херсон, где Юра учился 3 года (с 1949 по 1952 гг.). В 1952 году отца перевели в г. Серпухов, где он заведовал аптеками города и района. Во всех городках семья жила над аптекой в коммунальных квартирах для аптечных работников.

Детство Юры проходило как и у всех мальчишек того послевоенного времени: в играх в войну, купаниях в речке. Он умел дружить, был уважаем среди детей. В школе увлёкся историей и литературой, был комсоргом класса. В старших классах он сделал свой выбор — решил стать врачом. Окончил школу с серебряной медалью. В школе №24 города Серпухов (под этим номером эта школа была в 50-60 годах) до

сегодняшнего времени есть его фамилия и имя на доске почёта, среди лучших учеников.

В 1959 году поступил во 2-й Московский государственный медицинский институт им. Н.И. Пирогова (2-й МГМИ) на лечебное отделение. С этого года и до последнего дня вся его жизнь была связана с этим институтом. Учился серьёзно, много часов проводил в Ленинской библиотеке, занимался в кружке на кафедре госпитальной терапии, который вёл Виктор Алексеевич Люсов. Старался как можно больше общаться с пациентами, часто оставался на дежурства.

На 5-м курсе в 1964 году умирает его отец, а через полгода заболевает мама. Тяжело больная, прикованная к постели, она была его первой серьёзной пациенткой. Юра был для неё и врачом и няней. Вот тогда у него и созрело желание практиковать самостоятельно, уехать в деревню. Когда он уезжал на занятия



из Серпухова в Москву, весь уход за Марией Ивановной брала на себя его будущая жена — Людмила Шубцова, с которой он дружил со школьных лет. Забота и уход сделали своё дело, и мама встала с постели, но осталась инвалидом.

В 1965 году, после государственных выпускных экзаменов, Юрий Белоусов получив диплом врача-лечебника, сдаёт кандидатский минимум в целевую ординатуру, но вместо неё, берёт распределение на работу в качестве главного врача Ильинской участковой больницы Кольчугинского района Владимирской области. «*Поеду работать в деревню, там больше всего нужны руки и знания врача*» — говорил он. В августе с женой и больной мамой переезжает в село Ильинское. В день приезда 3 августа, в Ильин день, престольный праздник в этом селе, привезли доярку с тяжёлыми ранениями и переломами — «закатал бык», так там говорят местные жители. Самостоятельно обработав раны, наложив швы и шины, он отправил раненную в районную больницу. Это было первое «боевое» крещение.

Когда Юрий Борисович принял больничное хозяйство, как главный врач, в нём царила полная раз-

руха: протекала крыша, прогнили полы, не было водопровода, не работала котельная, прачка стирала бельё руками. Для того, чтобы помыть больного, санитарки должны были наполнить «титан» водой из колодца, который находился в 100 м от больницы, нагреть воду дровами, так как использовалось только печное отопление. Но, Юрий Борисович («Борисыч», как добросердечно его называли сотрудники и жители села) не опустил руки, он умел убедить всех, что больницу можно возродить. Администрация района, колхозы выделили средства на ремонт, многие жители села бесплатно участвовали в ремонте. Во всех его начинаниях его с энтузиазмом поддерживали и коллеги. Сложился хороший дружный коллектив, настоящая семья. Все торжественные события, дни рождения и праздники они были вместе, в горе — тоже. Однажды у санитарки с четырьмя детьми сгорел дом со всем хозяйством, а отец семейства, спасая имущество, получил сильные ожоги. Юрий Борисович быстро организовал эвакуацию его до г. Владимира, а потом оказал материальную помощь семье, отдав все свои накопленные сбереженья.

Через полтора года больницу было не узнать. Восстановили водопровод, сделали новую котельную, купили стиральную машину, отремонтировали амбулаторию, открыли новое родильное отделение, которое раньше находилось вместе с терапевтическим



через стеклянную перегородку. Однако, большую часть времени он занимался лечебной работой. Просиживал сутками у кровати тяжёлых больных, ездил на вызовы (радиус вызова доходил до 25 км). Из транспорта была только лошадка Брудка, которой управляла кучер Сонька. Летом на двуколке, зимой на снях. В половодье весной и осенью слякоть завод «Ветприборов» давал грузовик, прицепленный к трактору.

За доброе и отзывчивое сердце, трудолюбие его полюбили все. Через год Юрия Борисовича избрали в депутаты местного совета. Его портрет находится на доске почёта лучших людей Кольчугинского района Владимирской области.

Его энтузиазм не знал границ. Он брался за всё: читал лекции по медицине в местном клубе, занимался с сотрудниками больницы, повышая их знания, поддерживал связь с кафедрой госпитальной терапии 2-го МОЛГМИ, много читал новой медицинской литературы.

Через год больница из 25 коечной стала 35 коечной, в ней находились взрослые и дети с различными заболеваниями. Юрий Борисович практически безошибочно ставил все диагнозы, не имея никакого оборудования, и излечивал их.

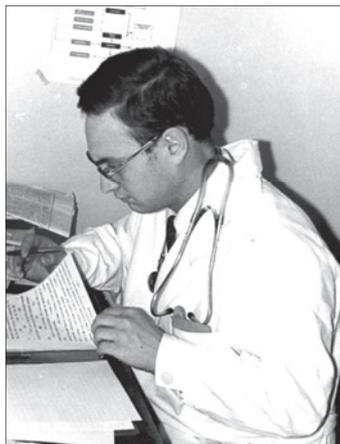
В 1966 году сам принял роды у жены, и на свет появляется сын-первенец, которого назвали в честь отца Юрия Борисовича — Борей.



В августе 1967 года Юрий Борисович передал больницу, как будто заново рождённую, новому доктору. На проводы пришло всё село. Все и радовались за него, что он уезжает в Москву продолжать учиться, и сожалели, так как полюбили его уже как родного...

....

В 1967 году семья вернулась в Серпухов, а Юрий Борисович в Москву в аспирантуру, на кафедру госпитальной терапии 2-й МОЛГМИ, которой руководил в то время известный кардиолог, видный клиницист широкого профиля, академик АМН СССР, профессор Павел Евгеньевич Лукомский. Ещё участь на лечебном деле, заведующий кафедрой отмечал то, что у Юрия Борисовича получалось ставить точные диагнозы. Основным направлением научной работы аспиранта, ассистента и доцента Юрия Борисовича Белоусова было изучение гемостаза, свёртывания крови и тромбообразования при сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе, возможности их коррекции с помощью антитромботических средств, поэтому его имя тесно связано со становлением и развитием современной кардиологии в нашей стране.



В 1969 году после смерти мамы, которая помогала им материально, так как семья жила на аспирантскую стипендию, Юрий Борисович вместе с супругой Людмилой Павловной решили переехать ближе к Москве. Необходимо было искать дополнительный заработок и, кроме того, Юрий Борисович тратил до 6 часов в сутки на дорогу. В марте 1970 года семья переехала в Первомайский, посёлок г. Королёва. Людмила Павловна устроилась на работу в детский туберкулёзный санаторий, который оплачивал съёмную комнату в частном секторе. Юрий Борисович теперь мог находиться с семьёй и чаще брать платные дежурства в больнице.

В 1971 году Юрий Борисович успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Функциональные свойства тромбоцитов при инфаркте миокарда». После защиты кандидатской диссертации его зачислили на должность ассистента кафедры, а затем доцента.

В начале 1972 года хозяйка съёмной комнаты, узнав, что появится малыш, отказала им в жилье и все снова переезжают в Серпухов. Опять начинались мытарства по 5-6 часов в дороге в сутки в Москву и обратно. Тогда на помощь пришёл Павел Евгеньевич Лукомский, который обратился с письмом в Моссовет с просьбой, чтобы его талантливому ученику разрешили вступить в кооператив для приобретения квартиры в Москве. Из-за процесса массовой застройки окраин Москвы кооперативными домами, уже в августе 1972 года семья получила ключи от трёхкомнатной квартиры в Тёплом стане, а в сентябре, к своему 30-летию, он получил подарок от жены — второго сына — Диму. В октябре вместе с женой, сыновьями и мамой они переехали в новую квартиру и у Юрия Борисовича наконец появилось своё рабочее место.



В доме у Юрия Борисовича постоянно собирались его ученики, каждому из которых были рады, гостеприимно встречали. Он обсуждает и помогает им в написании диссертаций. Это была очень гостеприимная и хлебосольная семья, сказались кубанские корни его супруги — Людмилы Павловны.

В 1976 г. вместе с проф. Люсовым В.А., Бокаревым И. им был обобщён опыт лечения больных с тромбозами и геморрагиями в книге «Лечение тромбозов и геморрагий в клинике внутренних болезней», и даны представления о механизме нарушения гемостаза при наиболее часто встречающихся заболеваниях в клинике внутренних болезней (инфаркта миокарда, тромбоэмболии лёгочной артерии и её ветвей, болезни почек и других). В книге подробно описаны механизм действия и тактика применения основных фармакологических средств, растворяющих тромбы и снижающих или повышающих свёртываемость крови; приведены конкретные показания и противопоказания к применению средств, активно влияющих на свёртываемость крови. Описаны методы контроля за лечением и тактика борьбы с осложнениями.

В 1983 году Юрий Борисович Белоусов обобщил большой цикл своих научных исследований в докторской диссертации «Клинико-патогенетические аспекты диссеминированной внутрисосудистой коагуляции при ишемической болезни сердца и недостаточности кровообращения».



Юрий Борисович одним из первых в стране использовал сегодня уже известные антитромботические (стрептокиназа и урокиназа, антиагреганты — аспирин, пентоксифиллин) и гемостатические средства. За цикл работ в этой области он неоднократно награждался дипломами и медалями 2-го МОЛГМИ и ВДНХ.

Эти работы сразу выдвинули молодого учёного в ряд видных клиницистов, занимающихся исследованиями лекарственных средств. Однако Юрий Борисович вышел далеко за рамки признанного специалиста кардиолога-коагулолога. В последние три десятилетия его научная деятельность была ориентирована на изучение клинической фармакологии лекарственных средств, применяемых для лечения различных заболеваний.

В 1984 году он организовал первую в СССР кафедру клинической фармакологии лечебного и педиатрического факультетов 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова, которой и руководил до 2016 года, а затем был избран её почетным профессором. А в 1987 году Юрий Борисович открыл при кафедре первые в стране курсы усовершенствования врачей по клинической фармакологии и фармакокинетики на факультете усовершенствования врачей. За время его руководства последипломную подготовку на кафедре прошли более 4000 врачей, 200 ординаторов и аспирантов.

В это же время Юрий Борисович и его кафедральный коллектив стали принимать активное участие в клинических испытаниях лекарственных средств, включая международные исследования. Во многом благодаря именно его активности был внесён существенный вклад в столь широкое привлечение российских лечебных учреждений к крупнейшим интернациональным проектам в этой области, ставшими вехами в прогрессе медикаментозного лечения важнейших заболеваний.

Как клинический фармаколог он руководил работами по изучению антибиотиков, широкого спектра препаратов для лечения лёгочных, гастроэнтерологических, неврологических заболеваний, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности.

Преподавание новой для России специальности — «клиническая фармакология», научная и прак-

тическая деятельность в этой области требовали большой организационной работы: создания программ, различных методических материалов, освоения и внедрения специфических методов исследования.

Он автор более 500 научных работ, в том числе первого в стране учебника и руководства для врачей по клинической фармакологии. Такие издания как «Клиническая фармакология», «Клиническая фармакология и фармакотерапия», «Национальное руководство по клинической фармакологии», «Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. Руководство для практикующих врачей» выдержали несколько переизданий, на них учились и продолжают учиться десятки тысяч врачей.

Помимо того, им были выпущены следующие монографии: «Клиническая фармакология болезней органов дыхания», «Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств», серия «Атлас лекарственных средств» для педиатра, гастроэнтеролога, терапевта, уролога.

Следует отдельно отметить, что, являясь одним из лидеров клинической фармакологии в стране, Юрий Борисович многое сделал для формирования системы организации проведения клинических исследований лекарственных средств. Для привлечения внимания и разрешения этических проблем проведения клинических испытаний под его руководством были разработаны и изданы учебные пособия и руководства: «Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств» (2000 год), «Клинический проектный менеджмент» (2003 год), «Этическая экспертиза биомедицинских исследований. Практические рекомендации» (2005 год).

Юрием Борисовичем были организованы циклы тематического усовершенствования: «Клиническая фармакология в клинике внутренних болезней», «Клиническая фармакология в кардиологии», «Клиническая фармакокинетика», «Организация и проведение клинических исследований лекарственных средств», «Фармакоэкономика», «Фармаконадзор» и, наконец, «Клиническая фармакология в педиатрии». Последний цикл хотелось бы выделить отдельно, так как именно организация преподавания клинической фармакологии на педиатрическом факультете является особым вкладом Юрия Борисовича в становление и развитие дисциплины в России.

Кроме того, он разработал фармакокинетические и фармакодинамические подходы к применению пролонгированных теофиллинов при муковисцидозе и бронхиальной астме. Впервые выявлена дисфункция пуриновых и стероидных рецепторов при бронхиальной астме и возможность их коррекции препаратами теофиллина. Учёный впервые показал благоприятное воздействие антагонистов кальция на функцию серотониновых рецепторов у больных с артериальной гипертензией.

Под руководством Юрия Борисовича успешно проводились изучение сравнительной эффективности и безопасности современных средств: антагонистов кальция, β -блокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, которые впоследствии успешно внедрялись в клиническую практику.

Областью научных поисков Белоусова также являлось проведение клинико-фармакологических исследований сравнительной оценки эффективности новых лекарственных средств (сердечно-сосудистых, бронхолитических, противоязвенных, антибактериальных) у детей и взрослых.

В 90-е годы им на кафедре была создана лаборатория фармакокинетических исследований, где в течение многих лет проводилось изучение биоэквивалентности лекарственных средств, а также терапевтический лекарственный мониторинг у детей и взрослых, который имеет важное практическое значение для индивидуализации и повышения качества фармакотерапии. Кроме того, в сферу его научных интересов входили оценка безопасности использования лекарственных препаратов в популяции, фармакоэкономические и фармакоэпидемиологические исследования.

Юрий Борисович внёс существенный вклад в подготовку терапевтических и педиатрических кадров. Под его руководством были защищены 38 кандидатские и 6 докторские диссертации. Обладая огромным практическим опытом и зная новейшие достижения медицинской науки, он щедро передавал их студентам, клиническим ординаторам, аспирантам, сотрудникам кафедры и Университета.

Юрий Борисович активно сочетал научную работу с общественной: он был главным клиническим фармакологом Росздравнадзора РФ, заместителем председателя Фармакологического комитета МЗ РФ, председателем Межведомственного совета по антибиотической политике при МЗ РФ, председателем Комиссии по клинической фармакологии и клинической эпидемиологии Форумного комитета РАМН, член рабочей группы по законодательству в области лекарственного обеспечения Государственной думы РФ..

По его инициативе были созданы многие российские общественные организации:

- Межрегиональное общественное объединение «Общество клинических фармакологов и фармакотерапевтов» (вице-президент);
- Межрегиональная общественная организация «Общество фармакоэкономических исследований» (вице-президент);
- Национальная ассоциация по борьбе с инсультом (вице-президент);
- Национальное общество по атеротромбозу (генеральный директор);
- Российское общество клинических исследователей (президент).

Юрий Борисович был одним из основателей Российского национального конгресса «Человек и Лекарство», организатор, руководитель научной программы и бессменный вице-президент конгрессов I-XXI созывов.

Большой вклад внёс Юрий Борисович в укрепление и развитие отечественной внутренней медицины и как президент Российского научного медицинского общества терапевтов, и как инициатор возобновления, а также один из активнейших основателей Национального конгресса терапевтов.

Обширной была и сфера его редакторской деятельности. С 1998 года Юрий Борисович являлся членом Научно-редакционного совета системы справочников «Регистр лекарственных средств России[®]», а в 2000 году он возглавил совет экспертов редакционно-издательского комитета по разработке и созданию «Федерального руководства по использованию лекарственных средств (формулярная система)», которые в настоящее время ежегодно обновляются. Ю.Б. Белоусов являлся заместителем главного редактора переводного российского издания «Фармакопея США — Национальный формуляр» (USP); под его руководством вышли в свет 6 выпусков. Юрий Борисович был председателем редакционного совета серии руководств для врачей «Рациональная фармакотерапия», являлся главным редактором ряда рецензируемых медицинских журналов:

- «Качественная клиническая практика»;
- «Фарматека»;
- «Архив внутренней медицины»,

а также был членом редколлегий многих журналов:

- «Ремедиум»;
- «Атеротромбоз»;
- «Фармакокинетика и фармакодинамика»;
- «Фармакогенетика и фармакогеномика»;
- «Клиническая эпидемиология»;
- «Клиническая фармакология и терапия»;
- «Антибиотики и химиотерапия»;
- «Проблемы женского здоровья»;
- «Терапия»;
- «Системные гипертензии»;
- «Педиатрическая фармакология»

и ещё нескольких авторитетных журналов.



Юрий Борисович по праву считается основоположником клинической фармакологии в РФ, заслужено пользовался авторитетом среди клиницистов и специалистов фарматрасли в нашей стране и за рубежом. Он неоднократно принимал участие в работе всесоюзных, российских и международных конгрес-

сов по фармакологии и клинической фармакологии, кардиологии, пульмонологии и гастроэнтерологии.

Юрий Борисович предъявлял высокие требования к себе и сотрудникам, был принципиальным и самокритичным, пользовался заслуженным авторитетом и уважением коллег по работе. Благодаря высочайшему профессионализму, пунктуальности и постоянному стремлению помочь больному он снижал исключительное уважение и большую любовь сотрудников РНИМУ и больных.

Юрий Борисович Белоусов войдёт в историю российской медицины как кардиолог и коагулолог, один из пионеров отечественной клинической фармакологии, крупный и успешный организатор, талантливый редактор и общественный деятель. Занимая многочисленные посты, он не снижал требовательности к себе и тем, кто работал с ним в этих учреждениях, казалось, что именно эта сфера его деятельности является главной.

Высокие профессиональные качества учёного, врача, педагога, неизменная доброжелательность и открытость всегда привлекали к нему самых разных людей. Юрий Борисович помог очень многим в трудных жизненных ситуациях, нет человека, который обратился бы к нему и кому он бы отказал в помощи. Эти свойства, а также поразительная работоспособность были и останутся примером для его учеников, сотрудников и соратников.

11 апреля 2017 года Юрий Борисович Белоусов ушёл из жизни.

...

Прощание состоялось 14 апреля 2017 г. в Москве, в церемониальном зале Центральной клинической больницы Управления делами Президента РФ, к которому стекались как ручейки люди, с цветами в руках, ещё одетые в пуховики и тёплые пальто. Апрель на дворе, а весна никак не наступала. Пришедшие к нему попрощаться заходили за шлагбаум и останавливались: встречаясь глазами, обнимаясь, целуясь, всматриваясь напряжённо в такие знакомые и близкие лица, страшись не узнать... и расслабляясь, узнавая... И — тихие, замкнутые в себе... двигались внутрь. Все пришли... почти все. Да если кто и не пришёл, то только потому, что совсем не смог. Пришли они, потому что он был частью их жизни. Неотъемлемой, неделимой, которую нельзя было разграничить на «до него» или «после». Потому что не отказываются от себя самих, тех, которых он сначала брал в аспиранты, потом продвигал в лаборанты, ассистенты и далее, далее, далее... пристраивал на фирмы, в больницы, в Министерства... Кинули клич быстро, созвонились хаотично, непонятным образом, но оперативно, не потерялись ещё телефоны, встали в строй, и закрыли его своими телами от холода этих серых стен. Как когда-то закрывал и он их...

Кем он был? Что было в нём такое, что спустя годы собрало их всех на его кончину?



Этих людей привела сюда любовь и уважение к человеку, личность и дела которого во многом определили содержание их жизни, направление научных интересов, врачебное мировоззрение, всё то, что называют принадлежностью к единой научной школе — школе Белоусова.

Не виделись они долго — больше десяти лет, а промчались эти десять лет, как один год, и, если бы не предательские морщины на знакомых лицах, казалось, и не поняли бы, что расстались не вчера... Прошли в первый зал, выстроились полукругом, в молчании, ожидая, когда откроются двери и впустят их внутрь. Перемещаясь друг между другом, аккуратно трогая за локти, приобнимая вновь встреченных, подошедших... общались кивками и полущёпотом. Коль уж такой повод. Грустный повод, собравший их всех вместе.

...

Они пришли на кафедру во времена её расцвета. Ведущая кафедра страны, как любили называть её тогда, была самой большой по охвату факультетов и представленности. Работали и на лечебный факультет, и на педиатрический, и на постдипломное образование. Разные базы, разные больницы — и взрослая, и детская. Студенты, аспиранты, курсанты. Организовывались и тематические циклы, и платные курсы. Жизнь кипела.



На кафедре учили студентов, вели семинары, читали лекции, занимались кружком с подрастающим поколением интересующихся студентов, а потом спускались в отделение, где вели палаты, смотрели больных, консультировали тяжёлых, ходили с профессорами на обходы, и дежурили. И наукой зани-

мались. Причём активно. Была у них своя фармакокинетическая лаборатория, активно работающая с центром эпилепсии и помогающая аспирантам с исследованиями лекарственных препаратов. Там же крутили кровь в центрифугах, там же морозили или для будущих исследований, или временно, перед отправкой в другие лаборатории. В мире активно развивалась фармакогенетика, и они не отставали...

Был у них и кафедральный кабинет функциональной диагностики, где они смотрели своих, кафедральных пациентов, наблюдавших у них в клинических исследованиях. В целом, были они едины — больница и кафедра, хотя юридически и отделены, но переплетены тесными связями, крепко-накрепко. Понятно им это стало только сейчас, когда вся их прошлая жизнь осталась позади, а «лицом к лицу», как помнится, ничего не разглядеть...

Шестая градская, открывшаяся ещё в XIX веке как больница для чернорабочих, располагалась в старинном здании в центре Москвы, в пешей доступности от трёх московских вокзалов, учила она их всех жизни настоящей, не рафинированной. Было всё — и одноместные элитные палаты и «уходные». Спектр тех, кого клали в их отделения, тоже был широк. По скорой помощи поступали и бомжи с близлежащих вокзалов, и сибариты, и проживающая в районе Чистых прудов и Красных ворот московская интеллигенция, и артисты прилегающих театров, и криминальные авторитеты, и вообще все-все-все... разнообразные люди, болеющие и нуждавшиеся в помощи.

Хоть и были недостатки в больнице — не было неотложной кардиологии, например, но все предложения шефа перебраться в другое место, встречались коллективом сначала с радостью, а потом — в штыки. И связано это было всё-таки с удобным расположением здания клиники. И центр, и от метро близко, и пешком — как вышел и пошёл, душа радуется, самый центр, Бауманка, и до Петровки, и до Кузнецкого моста, и до Красной площади пешком, поэтому поговорят-поговорят, поругают-поругают условия, и успокаиваются...

Про вызовы в другие отделения, про вновь поступивших и умерших, утром докладывали шефу на пятиминутке. Просматривал истории болезни он обычно спокойно, взглядом поверх очков, практически не комментируя, или отпуская одно-два слова. Вопросы задавал коротко, чётко, и, получив ответ, говорил: «Дальше». Боялись этих пятиминуток страшно, просто потому, что шеф принимает...

Если вызывал в кабинет, то никогда не держал долго... коротко, по делу, когда ловишь каждое его слово, потому что каждое слово на вес золота... Задания его всегда были выше любых других, и принимались как приказ к исполнению без дополнительных рассуждений, как вещи, априори имеющие обоснование. Если кто-то говорил, «у меня дело срочное для ЮрБора», как коротко, по-доброму, за глаза, они на-

зывали его между собой, то все знали, что это приоритет, и этого человека не трогали.

....

Двери открылись, и служащие морга, суровые от профессии, накаченные ребята в чёрных костюмах, пригласили всех в зал. Зал прощания был просторным. С высокими потолками и матовыми витражными окнами, преграждающими путь солнечным лучам. Чтобы не отвлекали, не веселили, не проникали необдуманно, не били в заплаканные глаза, не бегали солнечными зайчиками по стенам. Гроб стоял посередине. Они медленно, не торопясь, заходили в зал и встречались с Ним. Кто-то пять лет не виделся, кто-то десять, кто-то пятнадцать... У каждого был свой срок и свой таймер. Подходили, смотрели на его непривычно худое заостренное лицо, клали цветы по окружности гроба, и — отходили. Выстраивались в полукруг. Кто-то плакал, кто-то стоял молчаливо, оглушённый происходящим, хоть и готовый за эти месяцы, ... и всё равно не готовый, потому что подготовиться к этому невозможно.

Они стояли, обступив его со всех сторон, лежащего посередине. Всматривались в лица друг друга, и понимали, что пришли почти все, занятые, работающие, выросшие до высоких и не очень должностей, в университетах, больницах, госучреждениях и бизнесе, давно и уверенно сами стоящие на ногах...

Они, разные поколения его учеников и друзей, соратников и товарищей, вскормленные и взращенные, впервые оказались все вместе в одном пространстве. В первый и точно в последний раз. Сошлись, сконцентрировались и объединились, забыв обо всём — и об обидах их давних, и о противоречиях, и о негодованиях, да и вообще обо всём... Обступили его, окружили. Связанные с ним, одним общим, и своими собственными личными историями. Историями их жизни, образования, развития, карьерного роста, и у каждого из них было что-то своё, что и называется человеческими отношениями. С одним на всех, неизменным: они — его ученики, и он, их, один на всех — Учитель.

....

Началась церемония прощания. Звучали слова, сначала официальные, торжественные, серьёзные, потом — искренние, от себя, от души, от своих ощущений... Когда нельзя не сказать или сказать нельзя... потому что иногда молчание говорит само за себя. И это тоже верно... Лились слёзы, потому что говорил кто-то один, а казалось всем, что говорят от него и за него. Потому что Учитель он был для всех одинаковый — выдающийся для страны и близкий для каждого. Профессор, доктор медицинских наук, действующий член-корреспондент РАН, почётный заведующий их кафедрой — Юрий Борисович Белоусов или, их, только их — ЮрБор.

...

После отпевания всех попросили подходить прощаться. И потянулись они тонкой лентой, ненадол-

го останавливаясь, держась рукой за гроб, смотря в лицо и стараясь запомнить, хотя и это было не нужно. У всех в памяти он и так был запечатлён: давал указания, ругал на кафедральных, подтрунивал своим тонким юмором, смеялся, спрашивал... Да, он почти никогда не хвалил. Вербально. Почти никогда. Может потому, по взгляду понимали, что доволен, и большей похвалы им было и не нужно.

Прощавшись, они сгрудились как птенцы, все вместе. Близко, рядом.

Странное чувство, когда понимаешь, что был у тебя в жизни Учитель, и его больше нет. И, в профессиональной жизни, уже понятно, другого и не будет.

Началось прощание родственников. Гроб закрыли.

....

Когда они выходили, то останавливались. И опять, трогали друг друга за локти, обнимались, целовались. Уже прощаясь. Как прощаются близкие, потому что были знакомы друг с другом давно, и знали друг друга, как знают люди, которые вместе прожили рядом годы. В одних ординаторских, в одних лабораториях, в одних учебных комнатах. Которые писали диссертации, ходили на конкурсы, выступали на конгрессах, ездили за границу докладывать свои постеры... и опять вели студентов, читали лекции, консультировали отделения, дежурили... обычная кафедральная жизнь.

Просто потеряли они сегодня того, кто взлетел, однажды, высоко, очень высоко. Став человеком, который развивал целое направление, новаторское, неизвестное, изучал, исследовал, руководил... Был для них и их мотором, и их тылом. За которым было, как у Бога за пазухой. И всех их, и совсем юных, и уже пришедших к нему взрослыми, профессионально окрепшими, поднимал он на свою высоту. То, что им довелось быть его учениками, и, тем самым, вписать себя в его историю, они, может быть, поняли только сейчас. И что прожить часть своей профессиональной

жизни сразу, сходу, на этой высоте, под его звездой, тоже значило многое, потому что путь, по которому они могли идти смолоду, был исходно широким, всеохватным: выбирай, иди, делай! А высота... её каждый выбирает для себя сам... И, если бы кто-то спросил их, хотели бы они поменять себе Учителя в жизни, то каждый, сказал бы, нет. Почему? Да потому, что Учителей, как и родителей, наверное, не выбирают, они даются нам с небес, на время, пока мы нуждаемся в них, и спасибо, если эти встречи происходят.

....

Они разъезжали и расходились навсегда, потому что никогда они больше не соберутся все вместе: все поколения его учеников, соратников, друзей, всех, для кого он был единственным непреложным авторитетом и кого они так по-доброму и уважительно звали ЮрБором — Юрием Борисовичем, их профессиональным Гуру, который навсегда останется в их сердцах и их памяти.

Сложно, очень сложно прощаться с Учителями...

....

23 сентября 2017 г. исполнилось бы 75 лет член-корреспонденту РАН, профессору, доктору медицинских наук Юрию Борисовичу Белоусову.



Учебное пособие «Управление клиническими исследованиями»

Белоусов Д.Ю.¹, Зырянов С.К.², Колбин А.С.³

¹ — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва

² — кафедра общей и клинической фармакологии РУДН, Москва

³ — кафедра клинической фармакологии и доказательной медицины ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург

Резюме. Учебное пособие «Управление клиническими исследованиями» описывает методологию эффективного управления проектом по изысканию, разработке и выводу на фармацевтический рынок лекарственных средств, начиная с этапа поиска перспективных химических соединений, проведения доклинических испытаний веществ—кандидатов, клинических исследований лекарств—кандидатов, фармаконадзора, управления данными, анализа полученных данных, составления окончательного отчёта об исследовании, получения регистрационного удостоверения, публикации результатов, заканчивая организацией пострегистрационных исследований безопасности, проведением неинтервенционных и фармакоэпидемиологических исследований, а также процесс обеспечения качества, проведения аудита и инспекций уполномоченных органов здравоохранения, создания стандартных операционных процедур, архивирования документов исследования.

Изложенный материал основывается на современных регулирующих требованиях законодательства Российской Федерации и стран — участниц Евразийского экономического союза.

Книга адресована тем, кто непосредственно участвует в процессе разработки новых лекарственных средств: клиническим проектным менеджерам, специалистам по клиническим исследованиям, фармаконадзору, управлению данными, статистическому анализу, медицинским писателям, обеспечению и контролю качества, регистрации, представителям регуляторных и медицинских отделов, работающих в инновационных фармацевтических компаниях и контрактных исследовательских организациях.

Также представленные материалы будут полезны опытным врачам-исследователям, сотрудникам научно-исследовательских институтов и организаций, участвующих в поиске новых лекарственных веществ, организующих доклинические и клинические испытания, а также служащим уполномоченных органов здравоохранения, регулирующих их проведение.

Ключевые слова: клинические исследования, управление клиническими исследованиями, клинический проектный менеджмент, специалист по клиническим исследованиям, клинический проектный менеджер, учебное пособие

A training manual «Clinical project management»

Belousov D.U.¹, Zyryanov S.K.², Kolbin A.S.³

¹ — LLC «Center for pharmacoeconomics research», Russian Federation, Moscow

² — Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

³ — Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine PSPbGMU them. acad. IP Pavlova, St. Petersburg

Abstract. The training manual «Clinical project management» describes a methodology for the effective management of a clinical project for finding, developing and marketing pharmaceuticals products, starting with the search for new chemical compounds, preclinical testing of candidate substances, clinical trials of candidate in drugs, pharmacovigilance, data management, analysis of the data, drafting the final study report, obtaining registration certificate, quality assurance of trials, publication the results, ending with the organization of post—authorization safety studies, conducting non—interventional and pharmacoepidemiological studies, audit and inspection of regulatory authorities, creating standard operating procedures and archiving research documents.

The material is based on modern Russian Federation and Eurasian Economic Union regulations.

The manual is addressed to those who are directly involved in the development of new drugs: clinical project managers, clinical research associates, specialist in pharmacovigilance, data management, statistical analysis, quality assurance and control,

registration, representatives of regulatory and medical departments, medical writers, working in innovative pharmaceutical companies and contract research organizations.

Presented materials will also be useful to investigators, employees in research institutes and organizations involved in the search of new molecular entities, preclinical and clinical trials, and to the health authorities, that regulate their conduct.

Keywords: clinical trials, clinical project management, conducting clinical trials, clinical project manager, clinical research associate, training manual

Автор, ответственный за переписку:

Белосов Дмитрий Юрьевич — генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований»; e-mail: clinvest@mail.ru, сайт: www.healthconomics.ru, тел.: +7 (495) 975-94-04



Работа над книгой началась ещё в конце девяностых годов XX века, и в 2000 году она вышла в свет под названием «Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств» под общей редакцией Юрия Борисовича Белосова, члена-корреспондента РАН, патриарха клинических исследований в России. Руководство

было предназначено для членов Российского общества клинических исследователей. Впервые в одном месте были собраны и отражены основные подходы к планированию и проведению клинических исследований в соответствии с правилами Надлежащей клинической практики (ICH GCP), а также представлены базовые принципы биомедицинской этики при проведении научных исследований, в том числе на особо уязвимых группах пациентов.

Время шло, работа продолжалась, и в 2003 году вышла первая редакция настоящей книги под названием «Клинический проектный менеджмент» (Clinical project management).

За прошедшие 15 лет книга стала библиографической редкостью, а мировая отрасль клинических исследований и регуляторная сфера сильно изменились, поэтому возникла необходимость в новом издании и новой редакции. Разделы были тщательно переработаны с учётом современных тенденций отрасли клинических исследований и регуляторных требований законодательства Российской Федерации и стран — участниц Евразийского экономического союза (ЕАЭС). Появились новые Разделы, описывающие систему фармаконадзора, пострегистрационные исследования безопасности, неинтервенционные и фармакоэпидемиологические исследования, действия по обеспечению качества клинического исследования, аудит и инспекцию уполномоченными органами здравоохранения, создание Стандартных операционных процедур и архивацию документов исследования.

Кропотливая работа авторского коллектива практикующих специалистов по клиническим исследованиям позволила сделать сложные понятия ясными в изложении и простыми для понимания читателем любого уровня опыта и подготовки.

Во второй редакции изменилось также название книги — иностранное слово «менеджмент» было заменено на исконно русское «управление».

Студентам, мониторам клинических исследований, стремящимся стать проектными менеджерами, и предназначено данное учебное пособие, которое посвящено практической стороне реализации общей стратегии разработки лекарственного средства.

Также книга будет интересна тем, кто непосредственно участвует в процессе разработки новых лекарственных средств: клиническим проектным менеджерам, специалистам по клиническим исследованиям, фармаконадзору, управлению данными, статистическому анализу, обеспечению качества, медицинским писателям, регистрации, представителям регуляторных и медицинских отделов, работающих в инновационных фармацевтических компаниях и контрактных исследовательских организациях.

Представленные материалы будут полезны опытным врачам-исследователям, сотрудникам научно-исследовательских институтов и организаций, участвующих в поиске новых лекарственных веществ, организующих доклинические и клинические испытания, а также служащим уполномоченных органов здравоохранения, регулирующих их проведение.

Учебное пособие «Управление клиническими исследованиями» состоит из восьми больших Разделов.

В первом Разделе «Изыскание и разработка нового лекарственного средства» описан каждый из ключевых этапов разработки лекарственного препарата. Дополнительно, представлены фазы клинических исследований для получения представления о полном объёме работ. Для выполнения целей каждого из этих ключевых этапов во многих крупных фармацевтических компаниях организуются проектные административно-структурированные группы. Во всём мире созданием этих групп и управлением ими занимаются

клинические проектные менеджеры (Clinical Project Manager (CPM / PM)) фармацевтических компаний, контрактных исследовательских организаций или научно-исследовательских институтов. Проектный менеджер руководит клиническими исследованиями лекарственного средства и в разных организациях может называться менеджером по клиническому проекту / директором проекта / руководителем проекта.

После прочтения данного Раздела вы узнаете о том:

- как определяются приоритетные и перспективные научно-исследовательские направления;
- как разрабатывается Оперативный план проекта;
- какие существуют методы изыскания лекарственных средств;
- как проводятся доклинические испытания;
- что существует необходимость поиска новых лекарственных веществ путём лицензионных соглашений с другими научно-исследовательскими организациями;
- как получить разрешение на испытания на людях;
- каков порядок регистрации нового лекарственного средства в России и мире;
- как разграничиваются клинические исследования на фазы.

Во втором Разделе «Планирование клинических исследований» описывается как сам процесс, так и основные функции управления планированием исследования. Внимательно изучив данный Раздел, вы научитесь выполнять многочисленные действия в составе Проектной группы; будете знать, как правильно и эффективно спланировать исследование в сотрудничестве с другими специалистами.

В частности, вы будете иметь чёткое представление о том, как:

- находить и использовать источники информации, чтобы быстро приобрести необходимые сведения об исследуемом продукте;
- формулировать цель, то есть что именно вы хотите получить в результате исследования, используя язык, помогающий чётко поставить задачу планируемого исследования;
- при формулировке статистических аспектов исследований опираться на профессиональные знания специалиста по статистике (биостатистика);
- осуществлять контроль над разработкой Протокола исследования, который призван отражать задачи исследования и его дизайн;
- осуществлять контроль над разработкой Индивидуальной регистрационной карты (ИРК), в которой происходит регистрация данных исследования согласно Протоколу;
- планировать бюджет и график исследования.

В третьем Разделе «Запуск исследования» освещается такой исключительно важный этап научной деятельности, как подготовка к проведению иссле-

дования — запуск его. Описываемый процесс способствует достижению конечной цели исследования — сбору достоверных данных по эффективности и безопасности исследуемого лекарственного средства.

После прочтения данного Раздела, вы будете более чётко представлять себе, как:

- развивалось международное сотрудничество по разработке правил GCP;
- обеспечить соответствие исследования этическим требованиям согласно правилам GCP;
- правильно выбрать исследователей и оценить их потенциал в отношении проведения исследования в соответствии с Протоколом и правилами GCP;
- принимать решения в отношении привлечения Контрактных исследовательских организаций (КИО) для выполнения некоторых или всех работ в рамках исследования;
- планировать и проводить эффективные стартовые совещания исследователей;
- планировать и проводить эффективные иницирующие визиты в исследовательских центрах.

В четвёртом Разделе «Мониторинг клинического исследования» описывается деятельность, по контролю за ходом клинического исследования, обеспечению его проведения, сбора данных и представления результатов в соответствии с Протоколом, Стандартными операционными процедурами (СОП), GCP и нормативными требованиями. Лицо, назначенное компанией — организатором клинического исследования и отвечающее за его мониторинг, называется монитором клинических исследований или специалистом по клиническим исследованиям (Clinical Research Associate (CRA)).

Изучение информации, изложенной в данном Разделе, поможет понять цели мониторинга, а также способы его выполнения.

После изучения данного Раздела вы будете уметь:

- определять задачи мониторинга, а также объяснять, каким образом CRA должны их выполнять;
- понимать важную роль, которую играет CRA в осуществлении данного этапа исследования;
- понимать, что такое проектная команда и роль проектного менеджера в организации клинического исследования;
- работать с CRA или КИО в форме взаимного сотрудничества;
- понимать важность взаимодействия с исследовательским центром на всём протяжении исследования.

Пятый Раздел «Мониторинг безопасности лекарственных препаратов» посвящён изучению профиля безопасности лекарственного препарата. Основными методами получения информации о без-

опасности лекарственных препаратов в клинических испытаниях является активный надзор — мониторинг нежелательных явлений (НЯ).

После прочтения данного Раздела вы будете знать:

- этапы развития системы фармаконадзора и функции уполномоченных органов здравоохранения;
- процесс сообщения о нежелательных реакциях (НР) в уполномоченные органы здравоохранения;
- правила Надлежащей практики фармаконадзора (Good Pharmacovigilance Practice (GVP)), принятые в странах — участницах ЕАЭС;
- функциональные обязанности уполномоченного лица по фармаконадзору;
- организацию системы фармаконадзора в фармацевтической компании;
- стратегии преодоления кризиса при возникновении серьёзных нежелательных реакций в клинических исследованиях.

Шестой Раздел «Анализ и отчётность по результатам исследования» описывает анализ результатов и принципы написания Отчёта по полученным данным, что потребует приложение совместных усилий со стороны всех сотрудников Проектной группы, в особенности проектного менеджера, специалистов по управлению данными, биостатистика, медицинского писателя.

После прочтения Раздела вы будете знать, каким образом:

- принимать участие в анализе данных исследования, чтобы получить значимые результаты;
- обеспечить соответствие процесса анализа данных задачам клинического исследования, включая задачи проведения промежуточного анализа;
- осуществлять контроль над процессом создания Отчёта по исследованию, который отвечает требованиям уполномоченных органов здравоохранения;
- осуществлять контроль над процессом написания журнальных статей по препаратам для последующих публикаций в специализированных медицинских изданиях.

Раздел семь «Пострегистрационные исследования» описывает пострегистрационный этап жизненного цикла лекарственного препарата, в котором он встречается большие группы пациентов с различными особенностями и сопутствующими заболеваниями. Как правило, на каком-то этапе фиксируют рост выявляемости НР и снижение общепопуляционно-го клинического эффекта. Всё это требует проведения дополнительных клинических исследований на пострегистрационном этапе. Поэтому клинические исследования лекарственного средства, проводимые фармацевтическими и биотехнологическими компа-

ниями, не могут считаться законченными даже после того, как препарат был одобрен уполномоченными органами здравоохранения.

В данном Разделе вы узнаете:

- разницу между действенностью и эффективностью лекарственного препарата;
- основы фармакоэпидемиологических исследований;
- о пострегистрационных клинических исследованиях IV фазы;
- о видах неинтервенционных клинических исследований и их регулировании уполномоченными органами здравоохранения;
- об исследованиях потребления лекарственных средств.

Восьмой Раздел «Обеспечение качества клинических исследований» разъясняет, что обеспечение и контроль качества всех этапов клинического исследования является фундаментальным и основным стандартом его проведения. Выполнение положений GCP, СОП, а также требований уполномоченных органов здравоохранения имеет первостепенное значение для проведения высококачественных, этических исследований, целью которых является получение регистрационного удостоверения и вывод лекарственного препарата на фармацевтический рынок.

Обеспечение и контроль качества осуществляет Отделом по обеспечению качества, который входит в состав большинства фармацевтических компаний, и КИО.

Система управления качеством подразумевает наличие хорошо проработанных и действенных СОП, неустанный контроль над их созданием, поддержанием и выполнением.

Во время подготовки и проведения исследования создаётся множество документов, которые должны сохраняться в полном объёме и быть доступными после проведения клинического исследования, то есть быть архивированы. Эти же требования относятся и к СОП.

Изучение информации, изложенной в данном Разделе, поможет вам понять цели обеспечения качества клинического исследования, а также способы его достижения.

После усвоения данного Раздела вы сможете:

- понимать роль Отдела по обеспечению качества и важность совместной работы с ним в форме взаимного сотрудничества;
- знать основные виды аудиторских проверок;
- осознавать значимость взаимодействия с уполномоченными органами здравоохранения при проведении инспекции клинического исследования;
- разбираться в принципах разработки СОП;
- быть осведомлённым о требованиях по архивации документов клинического исследования.

**Соавторами учебного пособия
«Управление клиническими исследованиями» являются:**

Белоусов Дмитрий Юрьевич — генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

Зырянов Сергей Кенсаринович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии РУДН, г. Москва

Колбин Алексей Сергеевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой фармакологии и доказательной медицины ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, г. Санкт-Петербург

Карпенко Людмила Игоревна — к. м. н., MBA, эксперт по клиническим исследованиям и фармаконадзору ООО «Центр клинических исследований», г. Москва

Торубарова Анна Геннадиевна — к. м. н., руководитель медицинского отдела ЗАО «АЛМЕДИС», г. Санкт-Петербург

Севалкина Надежда Руслановна — менеджер по обеспечению и контролю качества ЗАО «АЛМЕДИС», г. Санкт-Петербург

Галкина Дарья Вячеславовна — редактор ООО «Синерджи Ресерч Групп», г. Москва

Логоновская Ольга Александровна — директор по качеству и корпоративному развитию Flex Databases, г. Санкт-Петербург

Вербицкая Елена Владимировна — доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, зав. отделом фармакоэпидемиологии и биомедицинской статистики Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова

Чеберда Алексей Евгеньевич — к. м. н., MBA, исполнительный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

Галанкин Тимофей Леонидович — ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, г. Санкт-Петербург

Афанасьева Елена Владимировна — генеральный директор ООО «Издательство ОКИ», г. Москва

Учебное пособие подготовлено ООО «Издательством ОКИ». Финансовую поддержку по разработке и изданию оказало ООО «Центр фармакоэкономических исследований».

Полноцветное издание в твёрдом переплёте, объёмом **676** страниц, содержит 41 рисунок, 37 слайдов, 18 таблиц, 16 примеров и 2 формы.

Издание отпечатано ограниченным тиражом в 1000 экземпляров в типографии ООО «Буки Веди».

Приобрести учебное пособие «Управление клиническими исследованиями»

можно в офисе ООО «Издательство ОКИ»:

тел.: +7 (910) 449-22-73

e-mail: eva88@list.ru

<http://izdat-oki.ru>



Издательство ОКИ

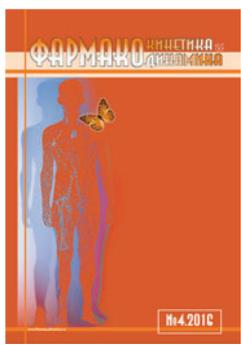
ООО «Издательство ОКИ» выпускает 4 периодических научных специализированных медико-фармацевтических журналов, предназначенных для врачей, провизоров, фармацевтов, специалистов НИИ, преподавателей и студентов медицинских и фармацевтических ВУЗов, организаторов здравоохранения, клинических исследователей, фармакологов, сотрудников фармацевтических компаний, служащих регулирующих органов, членов Комитетов по Этике.

Сайт издательства: www.izdat-ok.ru



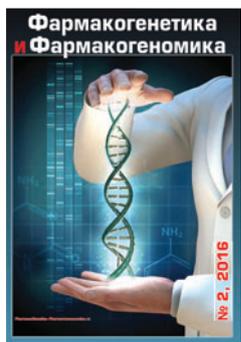
Журнал «Качественная клиническая практика» публикует материалы по планированию и проведению клинических исследований лекарственных средств, фармакоэкономике, фармакоэпидемиологии, биомедицинской этике, фармаконадзору, которые используются в преподавательской работе во многих медицинских ВУЗах.

Сайт журнала: www.clinvest.ru



Журнал «Фармакокинетика и Фармакодинамика» освещает фундаментальные и прикладные аспекты доклинических и клинических исследований фармакокинетики, в частности терапевтического лекарственного мониторинга, фармакодинамического и биофармацевтического изучения препаратов, их взаимодействия, оценки их биодоступности и биоэквивалентности.

Сайт журнала: www.pharmacokinetica.ru



Журнал «Фармакогенетика и фармакогеномика» публикует оригинальные статьи о проведённых клинических, клинико-экспериментальных и фундаментальных научных работах, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам персонализированной медицины

Сайт журнала: www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru



Журнал «Антибиотики и химиотерапия» освещает проблемы поиска и получения новых антибиотиков, ферментов, биологически активных веществ, а также вопросы экспериментальной химиотерапии бактериальных и вирусных инфекций.

Сайт журнала: www.antibiotics-chemotherapy.ru

**Тел.: +7 (910) 449-22-73;
e-mail: clinvest@mail.ru**

