



**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР  
Белоусов Ю.Б.**

**Зам. главного редактора  
Леонова М.В.**

**Редакционная коллегия**

|                  |                    |
|------------------|--------------------|
| Аверков О.В.     | Лазебник Л.Б.      |
| Акопян А.С.      | Лобов М.А.         |
| Арутюнов Г.П.    | Майорова О.А.      |
| Барт Б.Я.        | Малаев М.Г.        |
| Батищева Г.А.    | Маликов А.Я.       |
| Батурин В.А.     | Морозова Т.Е.      |
| Бондарева И.Б.   | Мохов О.И.         |
| Быков А.В.       | Мухин К.Ю.         |
| Вёрткин А.Л.     | Незнанов Н.Г.      |
| Власов П.Н.      | Никанорова М.Ю.    |
| Вольская Е.А.    | Никитин И.Г.       |
| Гельфанд Б.Р.    | Огородова Л.М.     |
| Грацианский Н.А. | Омельяновский В.В. |
| Гуревич К.Г.     | Прохорович Е.А.    |
| Гучев И.А.       | Самсыгина Г.А.     |
| Егоров Е.А.      | Семернин Е.Н.      |
| Звартау Э.Э.     | Сидоренко С.В.     |
| Зырянов С.К.     | Соколов А.В.       |
| Карпов О.И.      | Сычёв Д.А.         |
| Колбин А.С.      | Трофимов В.И.      |
| Кобалава Ж.Д.    | Хохлов А.Л.        |
| Котовская Ю.В.   | Шляхто Е.В.        |
| Кошкин В.М.      | Щербаков П.Л.      |
|                  | Явелов И.С.        |

**Издательская группа:**

Научный редактор: Белоусов Д.Ю.  
Дизайн, верстка: Design2pro.ru  
Подписано в печать: 12.12.2014 г.  
Типография: ООО «Тверской Печатный Двор»  
г. Тверь, с. Никольское, д. 26  
Тираж: 3700 экз.  
Свободная цена.

**Учредитель:** Общество клинических исследователей

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ  
по печати 28.05.2001 г.  
Свидетельство о регистрации средства  
массовой информации ПИ №779142.

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

e-mail: [clininvest@mail.ru](mailto:clininvest@mail.ru)  
[www.izdat-oki.ru](http://www.izdat-oki.ru); [www.clininvest.ru](http://www.clininvest.ru)  
Тел.: +7 (910) 449-22-73

**Сайты**

[Pharmacokinetics.ru](http://Pharmacokinetics.ru)  
[ClinVest.ru](http://ClinVest.ru)  
[Clinical-Pharmacy.ru](http://Clinical-Pharmacy.ru)  
[Pharmacogenetics-Pharmacogenomics.ru](http://Pharmacogenetics-Pharmacogenomics.ru)

**Журналы**

Фармакокинетика и Фармакодинамика  
Качественная клиническая практика  
Клиническая фармация  
Фармакогенетика и Фармакогеномика

**WEB-порталы**

[HealthEconomics.ru](http://HealthEconomics.ru)  
[Market-Access-Solutions.ru](http://Market-Access-Solutions.ru)  
[Izdat-Oki.ru](http://Izdat-Oki.ru)  
Центр фармакоэкономических исследований  
Market Access Solutions  
Издательство OKI

## СОДЕРЖАНИЕ

### ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Фармакоэкономическое обоснование применения дапаглифлозина у больных с сахарным диабетом 2 типа при недостаточном гликемическом контроле  
*Зырянов С.К., Калашикова М.Ф., Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В.* .....3

### ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Фармакоэпидемиология препаратов ботулинического токсина в комплексной терапии постинсультной спастичности в Российской Федерации. Данные опроса врачей неврологов  
*Колбин А.С., Виллум И.А.* .....18

### КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методология расчёта объёма выборки в сравнительных контролируемых клинических исследованиях с «неменьшей эффективностью»: сравнение двух пропорций в параллельных группах  
*Ляшенко А.А., Свищева М.С.* .....24

### АУДИТ

Обеспечение лекарственными средствами медицинской помощи, оказываемой в муниципальных учреждениях здравоохранения на территории Московской области в стационарных условиях (2012–2014 гг.)  
*Малаев М.Г.* .....29

### МНЕНИЯ ЭКСПЕРТОВ

Состояние российской фармацевтической отрасли на современном этапе  
*Хосева Е.Н.* .....35

### ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК

Антибиотики и химиотерапия: как всё начиналось  
*Сычёв Д.А., Герасимова К.В.* .....41



**EDITOR-IN-CHIEF**  
**Belousov U.B.**

**Deputy Editor-In-Chief**  
**Leonova M.V.**

**Editorial Board**

|                   |                    |
|-------------------|--------------------|
| Averkov O.V.      | Lazebnik L.B.      |
| Akopyan A.S.      | Lobov M.A.         |
| Arutyunov G.P.    | Mayorov O.A.       |
| Bart B.J.         | Malaev M.G.        |
| Batishcheva G.A.  | Malikov A.J.       |
| Baturin V.A.      | Morozova T.E.      |
| Bondareva I.B.    | Mokhov O.I.        |
| Bykov A.V.        | Mukhin K.Y.        |
| Vertkin A.L.      | Neznarov N.G.      |
| Vlasov P.N.       | Nikanorova M.Y.    |
| Volskay E.A.      | Nikitin I.G.       |
| Gelfand B.R.      | Ogorodova L.M.     |
| Gratsianskii N.A. | Omelyanovskii V.V. |
| Gurevich K.G.     | Prokhorovich E.A.  |
| Guchev I.A.       | Samsygina G.A.     |
| Egorov E.A.       | Semernin E.N.      |
| Zvartau E.E.      | Sidorenko S.V.     |
| Ziryanov S.K.     | Sokolov A.V.       |
| Karpov O.I.       | Sychev D.A.        |
| Kolbin A.S.       | Trofimov V.I.      |
| Kobalava J.D.     | Khokhlov A.L.      |
| Kotovskaya Y.V.   | Shlyakhto E.V.     |
| Koshkin V.M.      | Shcherbakov P.L.   |
|                   | Yavelov I.S.       |

**Publishing Group:**

Scientific editor: Belousov D.U.  
Design by Design2pro.ru  
Signed in print: 12.12.2014  
Printing house: Ltd «Tver Pechatniy Dom»,  
Tver, s. Nikolskoe, 26  
Circulation: 3700 copies. Free price.

**Founder:** Russian society of clinical investigators

The journal is registered by the Committee of the  
Russian Federation of Press 28.05.2001  
Certificate of media registration ПИ №779142.

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: [clinvest@mail.ru](mailto:clinvest@mail.ru)  
[www.izdat-oki.ru](http://www.izdat-oki.ru); [www.clinvest.ru](http://www.clinvest.ru)  
Tel.: +7 (910) 449-22-73

**Sites**

[PharmacoKinetica.ru](http://PharmacoKinetica.ru)  
[ClinVest.ru](http://ClinVest.ru)  
[Clinical-Pharmacy.ru](http://Clinical-Pharmacy.ru)  
[PharmacoGenetics-PharmacoGenomics.ru](http://PharmacoGenetics-PharmacoGenomics.ru)

**Journals**

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics  
Good Clinical Practice  
Clinical Pharmacy  
Pharmacogenetics and Pharmacogenomics

**WEB-portals**

[HealthEconomics.ru](http://HealthEconomics.ru)  
[Market-Access-Solutions.ru](http://Market-Access-Solutions.ru)  
[Izdat-Ok.ru](http://Izdat-Ok.ru)  
Center of Pharmacoeconomics Research  
Market Access Solutions  
Publisher OCI

# CONTENTS

## PHARMACOECONOMICS

Pharmacoeconomics of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus  
with inadequate glycemic control  
*Ziryanov S.K., Kalashnikova M.F., Belousov D.U., Afanasieva E.V.* .....3

## PHARMACOEPIDEMIOLOGY

Pharmacoepidemiology of botulinum toxin in the complex therapy  
of post-stroke spasticity in the Russian Federation.  
The survey data of neurologists  
*Kolbin A.S., Vilum I.A.* .....18

## CLINICAL TRIALS

The methodology of calculation of sample size in “non-inferiority”  
comparative controlled clinical trials: a comparison of two proportions in  
parallel group  
*Lyashenko A.A., Svishcheva M.S.* .....24

## AUDIT

Provision of medicines care provided in municipal health care institutions  
in the Moscow region in stationary conditions (2012 — 2014 years)  
*Malaev M.G.* .....29

## EXPERT OPINIONS

State of the Russian pharmaceutical industry at the present stage  
*Hoseva E.N.* .....35

## HISTORY

Antibiotics and chemotherapy: how it all began  
*Sychev D.A., Gerasimova K.V.* .....41

# Фармакоэкономическое обоснование применения дапаглифлозина у больных с сахарным диабетом 2 типа при недостаточном гликемическом контроле

Зырянов С.К.<sup>1</sup>, Калашникова М.Ф.<sup>2</sup>, Белоусов Д.Ю.<sup>3</sup>, Афанасьева Е.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — кафедра клинической фармакологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, г. Москва

<sup>2</sup> — кафедра эндокринологии Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

<sup>3</sup> — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

**Резюме.** Сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) является наиболее распространённой формой диабета и составляет около 90% от всех диагностированных случаев. На начало 2013 г., по данным Государственного регистра в России было зарегистрировано 3 453 680 больных СД 2 типа. Учитывая высокие темпы роста заболеваемости СД с рассчитанным ежегодным приростом — 6,23%, снижение смертности больных СД 2 типа на 21,2% и рост средней продолжительности жизни до 73,1 лет, можно прогнозировать увеличение числа больных в России в ближайшие годы до 8,5 млн. человек. Выработка оптимального режима сахароснижающей терапии — одна из актуальных и сложных задач современной диабетологии. У значительной части больных назначение монотерапии метформином как препарата первой линии терапии СД 2 типа является недостаточным для достижения и длительного удержания стойкого гликемического контроля в связи с чем необходимо проведение комбинированной терапии метформином в сочетании с другими сахароснижающими лекарственными препаратами. Наиболее часто используемой группой второй линии терапии СД 2 типа в нашей стране являются производные сульфонилмочевины. Однако, несмотря на быстрое достижение целевого уровня гликемии, лечение данными лекарственными препаратами характеризуется негативным влиянием на функциональный резерв бета-клеток, приводящим к более быстрому истощению поджелудочной железы, а также может приводить к увеличению массы тела и возникновению гипогликемии. Альтернативным вариантом в выборе тактики лечения СД 2 типа является ранняя инициация проведения инсулинотерапии, а также применение новых пероральных сахароснижающих препаратов, таких как дапаглифлозин.

**Цель.** Сравнительная оценка клинико-экономической эффективности и полезности применения препарата дапаглифлозин у больных с СД 2 типа при недостаточном гликемическом контроле.

**Методология.** Данный фармакоэкономический анализ проводится с позиции Министерства здравоохранения РФ и рассматривает лишь прямые медицинские затраты. Горизонт фармакоэкономического анализа принят за 20 лет. В качестве источника данных о клинической эффективности использованы данные рандомизированных контролируемых клинических исследований. Критериями клинической эффективности были: число предотвращённых случаев острых и хронических осложнений СД 2 типа (диабетической микро- и макроангиопатии), а также модификация факторов риска. В качестве критерия полезности было рассчитано количество добавленных лет жизни с учётом её качества. В разработанной математической модели 20-летний горизонт расчёта был разбит на 6-месячные циклы. По стандартам первичной медико-санитарной помощи у взрослых больных были рассчитаны прямые медицинские затраты на амбулаторно-поликлиническую и стационарную помощь. В данном фармакоэкономическом анализе полезности затрат были рассмотрены две стратегии лечения больных с СД 2 типа: метформин + ситаглиптин vs метформин + дапаглифлозин и метформин + глимепирид vs метформин + дапаглифлозин. Были проведены анализы полезности затрат, дисконтирование и оценка экономической целесообразности. Результаты выражены в показателях QALY и ICUR.

**Результаты.** Фармакоэкономический анализ показал, что при применении стратегии лечения: метформин + дапаглифлозин vs метформин + ситаглиптин показатель QALY составил 9,83 и 9,82, соответственно, а ICUR — 341 413 руб.; а метформин + дапаглифлозин vs метформин + глимепирид показатель QALY составил 9,88 и 9,47, соответственно, а ICUR — 145 213 руб.

Применение комбинированной терапии метформин + дапаглифлозин является экономически приемлемой стратегией лечения по сравнению с комбинированной терапией метформином + ситаглиптином и метформином + глимепиридом, т.к. показатели ICUR для терапии метформин + дапаглифлозин не превышают порогового значения «готовности общества платить» ни в одной из сравниваемых стратегий лечения.

**Вывод.** Использование дапаглифлозина в комбинации с метформином у больных СД 2 типом является экономически эффективной стратегией лечения и подлежит государственному возмещению затрат.

**Ключевые слова:** дапаглифлозин, метформин сахарный диабет 2 типа, фармакоэкономический анализ, математическое моделирование, анализ исходов, анализ полезности затрат

# Pharmacoeconomics of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control

Ziryanov S.K.<sup>1</sup>, Kalashnikova M.F.<sup>2</sup>, Belousov D.U.<sup>3</sup>, Afanasieva E.V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — Department of clinical pharmacology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

<sup>2</sup> — Department of endocrinology, Government budget educational institution of higher professional education The First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

<sup>3</sup> — Center of Pharmacoeconomics Research, Moscow

**Abstract.** Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is the most common form of diabetes and comprises about 90% of diagnosed cases. The number of patients with T2DM in Russia at the beginning of 2013 amounted to 3,453,680 persons. Given the growth rate of prevalence of diabetes with 6.23% average annual increase rate, reduction in mortality and increased life expectancy of the population in the next two decades, the number of reported cases in Russia may reach 8.5 million. In a significant proportion of patients with T2DM, glycemic control may not be sufficient when using only metformin and a combination therapy of metformin and sulfonylureas is used. However, despite the initial efficiency, treatment with sulfonylureas is characterized by short duration of glycemic control, causes weight gain and the occurrence of hypoglycemia. Other treatment strategies for T2DM include insulin as add on to metformin or sulfonylurea, as well as new oral antidiabetic drugs such as dapagliflozin.

**Objectives.** To evaluate the cost-effectiveness of dapagliflozin in combination with metformin in the treatment T2DM in comparison with glimepiride and sitagliptin also combined with metformin.

**Methods.** The pharmacoeconomic analysis is conducted from the perspective of the Ministry of Health of the RF and takes into account only direct medical costs. The time horizon of the analysis was 20 years. The analysis was based on the results of the available randomized controlled trials. The criteria for clinical effectiveness were the number of averted cases of acute and chronic complications of T2DM (diabetic micro- and macroangiopathy) and modification of risk factors. As a criterion of utility were calculated QALY. Direct medical costs for outpatient and inpatient care were estimated based on the official standards of care for adult patients. The pharmacoeconomic cost-utility analysis considered two strategies for the treatment of patients with T2DM: metformin + sitagliptin vs metformin + dapagliflozin and metformin + glimepiride vs metformin + dapagliflozin. Cost-utility analysis, discounting and economic feasibility assessment were performed. The results are expressed in QALY and ICUR.

**Results.** Pharmacoeconomic analysis showed that the application of the strategy of treatment: metformin + dapagliflozin vs metformin + sitagliptin provided 9.83 and 9.82 QALYs respectively, and the ICUR — 341.413 rubles; metformin + dapagliflozin vs metformin + glimepiride provided 9.82 and 9.47 QALY respectively, and the ICUR — 145.213 rubles.

The use of combination therapy metformin + dapagliflozin is economically acceptable treatment strategy compared with combination therapy with metformin + sitagliptin and metformin + glimepiride, as ICUR indicators for dapagliflozin + metformin therapy did not exceed the cost-effectiveness threshold — «willingness to pay ratio» for Russia in any of the compared treatment strategies.

**Conclusion.** Combination therapy metformin + dapagliflozin for treating T2DM provide good value for money for Russian state reimbursement system.

**Key words:** dapagliflozin, diabetes mellitus, pharmacoeconomics, mathematical modeling, outcomes research, cost-utility analysis

Автор, ответственный за переписку:

Белоусов Дмитрий Юрьевич — генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва; e-mail: clinvest@mail.ru, тел. +7 (910) 449-22-73, www.HealthEconomics.ru

## Введение

Сахарный диабет (СД) — это неинфекционное хроническое заболевание, включающее группу метаболических нарушений, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов [11].

Сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) на сегодняшний день составляет около 90% от всех диагностированных случаев и его распространённость продолжает катастрофически увеличиваться [15]. В 2000 г. число больных СД в мире составляло 171 млн. человек (2,8%), в 2013 г. — 382 млн., к 2035 г. эксперты Всемирной Диабетической Федерации (IDF) прогнозируют увеличение количества больных на планете на 55% до 592 млн. человек [23].

По данным Государственного регистра сахарного диабета (ГРСД) на 31.12.2012 г. в Российской Федерации (РФ) общее число больных, включая детей и подростков с СД 1 и 2 типа, составило 3 779 423 человек, среди которых 3 453 680 (91,38%) больных страдали СД 2 типа [53].

За последние 12 лет общее число больных СД 2 типа среди взрослого населения России выросло на 40,7% (с 1,595 млн. до 2,692 млн. человек) [53, 55]. Учитывая темпы роста заболеваемости СД с рассчитанным ежегодным приростом в среднем 6,23%, снижение смертности и рост средней продолжительности жизни населения, в ближайшие два десятилетия число зарегистрированных больных в нашей стране может достигнуть 8,5 млн. человек [53].

Наиболее высокая распространённость заболевания наблюдается среди взрослого населения крупных городов. Распространённость СД 2 типа среди женщин в 2,5 раза выше, чем среди мужчин. Так, у женщин в возрасте 60 лет и старше распространённость СД 2 типа достигает 10-12% [56].

По данным IDF в мире подавляющее большинство пациентов с СД 2 типа находятся в возрастной категории от 40 до 59 лет [23], в Российской Федерации — от 30 до 50 лет [53], т.е. в наиболее трудоспособном возрасте.

Сахарный диабет приводит к преждевременной смерти и тяжёлым осложнениям, таким как слепота, ампутации, хроническая болезнь почек и заболевания системы кровообращения [47]. Раннее достижение и поддержание эффективного контроля гликемии у пациентов с СД 2 типа имеет большое значение для долгосрочной профилактики или замедления развития осложнений диабета [36, 40, 41].

В настоящее время в соответствии с международными и Российским национальным рекомендациями, первым этапом лечения СД 2 типа является модификация образа жизни с одновременным назначением метформина при отсутствии противопоказаний [1, 10, 13, 34, 39, 40, 47].

Тем не менее, Британское проспективное исследование по СД лечение указывает на то, что метформином может быть недостаточным уже на ранних этапах заболевания, поскольку уже на момент установления диагноза секреция инсулина может быть снижена на 50% [41]. В ходе исследования UKPDS было показано, что к 6-му году от момента постановки диагноза более чем половине пациентов с СД 2 типа необходимо назначение более одного фармакологического средства для лечения [21, 38, 40]. В таких случаях возможны несколько стратегий лечения. Например, переход на лечение с применением только производных сульфонилмочевины или добавление производных сульфонилмочевины к ранее проводимой терапии метформином [7, 12, 18, 30, 37]. Из-за взаимодополняющих механизмов действия, комбинированная терапия производными сульфонилмочевины и метформином может быть рациональной и выгодной в отношении улучшения контроля гликемии и улучшения переносимости более низких доз отдельных препаратов [21]. Однако, несмотря на начальную эффективность, лечение препаратами из группы производных сульфонилмочевины характеризуется негативным влиянием на функциональный резерв  $\beta$ -клеток [25], а также может способствовать увеличению массы тела и возникновению гипогликемии [41, 45]. Ранее, по результатам исследования UGDP (University Group Diabetes Program study, 1970), было показано, что производные сульфонилмочевины первого поколения (хлорпропамид, толбутамид) вызывают кардиоваскулярную дисфункцию и повышают сердечно-сосудистую смертность. Однако данный эффект не был подтверждён в исследованиях UKPDS и ADVANCE в отношении представителей класса производных сульфонилмочевины 2 поколения [69, 70].

Другим вариантом стратегии лечения СД 2 типа является добавление к метформину или производным сульфонилмочевины инсулина, или подбор оптимального перорального сахароснижающего препарата (ПСП).

Дапаглифлозин (Форсига, АстраЗенека) является первым лекарственным препаратом, относящимся к новому классу ПСП — селективным ингибитором натрий-глюкозных ко-транспортёров 2 типа, зарегистрированным в России (SGLT2) [29]. Данные вещества снижают реабсорбцию глюкозы в проксимальных канальцах почек, что ведёт к повышенному выведению глюкозы с мочой, а также потере калорий [6]. Данный эффект зависит от исходного уровня гликемии и скорости фильтрации в почках, но не зависит от инсулина. Следовательно, снижение уровня глюкозы в плазме крови под действием дапаглифлозина снижает количество глюкозы, фильтруемой в почках, и ограничивает последующее выведение глюкозы, что позволяет предполагать невысокую вероятность развития гипогликемии при применении дапаглифлозина [26]. Таким образом, дапаглифлозин может представлять собой

альтернативу существующим препаратам для дополнительной терапии в отношении усиления контроля гликемии без риска гипогликемии и на фоне дополнительного преимущества в виде устойчивого снижения массы тела.

В рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях продолжительностью 24 недели, было показано, что дапаглифлозин может являться перспективным лекарственным препаратом как для применения в качестве монотерапии у пациентов с СД 2 типа [16], так и в качестве дополнительной терапии для больных, не достигших эффективного контроля гликемии на фоне применения метформина [4].

В исследовании *Nauck M. A. et al.* были проанализированы эффективность, безопасность и переносимость дапаглифлозина по сравнению с глипизидом в течение 52-недельного периода лечения у пациентов с СД 2 типа, не достигших эффективного контроля гликемии на фоне монотерапии метформином [32]. Данное 52-недельное, двойное слепое, многоцентровое рандомизированное клиническое исследование не меньшей эффективности с активным контролем с участием пациентов с СД 2 типа (исходное среднее содержание  $HbA_{1c}$  = 7,72%), получавших монотерапию метформином, рандомизированных для дополнительного лечения дапаглифлозином ( $n = 406$ ) или глипизидом ( $n = 408$ ), с постепенным повышением дозы в течение 18 недель на основании гликемического ответа и переносимости до доз  $\leq 10$  или  $\leq 20$  мг/сутки, соответственно. Было показано, что эффективность дапаглифлозина в достижении целевого уровня гликированного гемоглобина (первичная конечная точка) составила -0,52% от исходного уровня, при этом было достигнуто аналогичное снижение среднего показателя уровня гликированного гемоглобина при лечении глипизидом (-0,52%) (препаратом сравнения). Ключевые вторичные конечные точки: дапаглифлозин обеспечивал значимое скорректированное среднее снижение массы тела (-3,2 кг) по сравнению с увеличением массы тела (1,2 кг;  $P < 0,0001$ ) при применении глипизида в комбинации с метформином, значимое увеличение доли пациентов, достигших  $\geq 5\%$  снижения массы тела (33,3%) по сравнению с глипизидом (2,5%;  $P < 0,0001$ ) и значимое снижение доли пациентов, испытывавших гипогликемию (3,5%) по сравнению с глипизидом (40,8%;  $P < 0,0001$ ). Нежелательные явления (НЯ), свидетельствующие об инфекциях половых путей и нижних отделах мочевыводящих путей наблюдались чаще при применении дапаглифлозина, чем при применении глипизида, но данные НЯ отвечали на стандартное лечение и редко приводили к прекращению участия в исследовании. Авторы сделали вывод, что, несмотря на сходную гликемическую эффективность в течение 52 недель, применение дапаглифлозина приводило к снижению массы тела и реже вызывало гипогликемию, чем при-

менение глипизида у пациентов с диабетом 2 типа, не достигших эффективного контроля на фоне лечения метформином.

Данные экономических расчётов, взятые из официальных источников, свидетельствуют, что прямые затраты на оказание медицинской помощи больным СД будут увеличиваться с каждым годом на фоне постоянно растущей распространённости заболевания. Рост частоты хронических осложнений СД, особенно сердечно-сосудистых и почечных заболеваний, изменения терапевтических подходов к лечению больных и широкое внедрение новых медицинских технологий и лекарственных препаратов также вносят существенный вклад в увеличение общих расходов [14].

В последние годы для управления СД 2 типа предложено много новых лекарственных средств, биопрепаратов и диагностических тестов, которые требуют комплексной клинко-фармакологической экспертизы — от оценки медицинских технологий до фармакоэкономического анализа [2]. Безусловно, что для заболевания характерны существенные финансовые затраты. При этом, как для системы здравоохранения, общества в целом, так и для пациента в частности. Прямые медицинские затраты и бремя СД в разных странах могут существенно различаться [46].

Сахарный диабет представляет собой сложное многофакторное заболевание, исходами которого являются развитие осложнений и поражение многих органов и систем. Важным является прогнозирование дальнейшего течения заболевания, что невозможно в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (РККИ) [44]. Этих данных недостаточно для оценки долгосрочных последствий и эффектов терапии. Более того, большинство РККИ являются плацебо-контролируемыми и не позволяют сделать выводов о сравнительной эффективности различных режимов терапии. Дизайн имеющихся сравнительных исследований крайне редко предполагает сравнение нового метода лечения со всеми существующими на момент его проведения. В связи с этим, именно моделирование заболевания позволяет произвести долгосрочный прогноз (20 и более лет), как эффективности терапии, так и финансовых затрат [31]. Моделирование позволяет установить связь между промежуточными и конечными точками развития патологического процесса. Для целей экономического анализа и принятия решений информация о сравнении нескольких методов терапии в одинаковых условиях является абсолютно необходимой. Таким образом, моделирование в отличие от клинических исследований позволяет:

- сравнивать эффективность и затраты всех методов терапии между собой;
- давать оценку неопределённости исходных данных и результатов;
- прогнозировать риски развития осложнений и смерти.

И, безусловно, моделирование важно при необхо-

димости государственного возмещения затрат на технологии, применяемые в медицине [31].

В связи с этим, моделирование исходов СД является важной задачей, позволяющей максимально близко описать течение заболевания.

Таким образом, сегодня, с целью планирования специализированной помощи больным СД 2 типа, обеспечения лекарственными препаратами, важное значение приобретает изучение не только клинической эффективности и безопасности сахароснижающих препаратов, но и проведение фармакоэкономического анализа. Результаты данного фармакоэкономического исследования, смоделированные с использованием данных анализа реальной эпидемиологической ситуации в РФ [50], необходимы для оценки последствий внедрения дапаглифлозина в клиническую практику.

### Цель исследования

Сравнительная оценка клинико-экономической эффективности и полезности применения препарата дапаглифлозин у больных с сахарным диабетом 2 типа при недостаточном гликемическом контроле.

### Задачи исследования

- поиск и анализ исследований о клинической эффективности и безопасности сравниваемых препаратов;
- расчёт стоимости терапии осложнений СД 2 типа и коррекции неблагоприятных явлений терапии (гипогликемии);
- разработка фармакоэкономической модели терапии препаратом Форсига и сравниваемыми альтернативными стратегиями лечения, учитывающей данные о клинической эффективности и полезности из рандомизированных клинических исследований и смоделированных данных о долгосрочных исходах терапии СД 2 типа.

### Методология исследования

Использована общепринятая методика фармакоэкономического анализа, отражённая в отраслевых стандартах «Клинико-экономические исследования» (Общее положение ОСТ 91500.14.0001-2002) [52]. При проведении клинико-экономического исследования использовали: анализ прямых медицинских затрат, моделирование, анализ полезности затрат, дисконтирование, анализ фармакоэкономической целесообразности.

Был проведён поиск научных публикаций за период с 1990 по 2014 гг., посвящённых РККИ и фармакоэкономическому моделированию СД. Поиск производился в системах MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE. Ключевым словам были: «clinical trials», «economics»,

«pharmaceutical», «cost», «model», «evaluation», «diabetes mellitus» или «diabetes», «type II diabetes mellitus» или «type 2 diabetes», или «type II diabetes» и другие.

**Критерии включения.** В анализ вошли публикации, в которых описывались РККИ и математические модели развития СД, а также результаты внешней и внутренней валидации таких моделей.

**Критерии исключения.** В анализ не вошли исследования, целью которых была только сравнительная экономическая оценка методов терапии СД.

**Целевая аудитория:** врачи-эндокринологи, лица, принимающие решения в здравоохранении на федеральном и региональном уровне.

**Целевая популяция:** российские пациенты старше 18 лет с верифицированным диагнозом СД 2 типа, не достигшие оптимального гликемического контроля на фоне монотерапии метформином.

**Количество анализируемых пациентов:** в каждой моделируемой альтернативной группе изучается по 1000 больных с СД 2 типа.

**Перспектива анализа:** анализ придерживается российской системы здравоохранения в рамках обязательного медицинского страхования.

**Временной горизонт** анализа исследования охватывает перспективу назначения альтернативных схем терапии в течение 20 лет, т.е. среднего периода дожития больных СД 2 типа в РФ.

### Сравниваемые стратегии терапии:

1. Стратегия лечения №1: 1-я линия терапии: метформин + ситаглиптин vs метформин + дапаглифлозин, 2-я линия терапии: инсулин гларгин;
2. Стратегия лечения №2: 1-я линия терапии: метформин + глимепирид vs метформин + дапаглифлозин, 2-я линия терапии: инсулин гларгин.

**Источники данных об эффективности:** подбор РККИ для каждого из сравниваемых препаратов.

### Критерии клинической эффективности:

- число предотвращённых случаев острых и хронических осложнений СД 2 типа:
  - a. диабетической микроангиопатии:
    - i. потери зрения,
    - ii. терминальной стадии хронической болезни почек,
  - b. ампутации;
  - c. диабетической макроангиопатии:
    - i. ишемической болезни сердца (стабильной стенокардии),
    - ii. инфаркта миокарда,
    - iii. инсульта головного мозга;
- модификация факторов риска:
  - a. средний уровень  $HbA_{1c}$  <7%, ммоль/л;
  - b. общего холестерина, ммоль/л;
  - c. липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ммоль/л;
  - d. систолического артериального давления (САД), мм рт. ст.;
  - e. массы тела, кг.

**Источник данных о ценах на сравниваемые препараты:** аукционные цены тендеров по РФ за июнь 2013 — май 2014 гг. на сравниваемые препараты (по данным IMS Russia «Аудит государственных и муниципальных закупок лекарственных средств в РФ. Контракты»).

**Параметры использования ресурсов здравоохранения:**

- медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния;
- медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроль за лечением используем в фазе диагностики и подбора терапии.

**Обзор клинико-экономической модели.** Модель оценивает экономическую эффективность дапаглифлозина и основана на результатах исследования UKPDS 68 [8], которая была адаптирована McEwan P, et al. (2006 г.) [28] — Cardiff diabetes model, чтобы точно отразить исходы СД 2 типа у пациентов, получавших дапаглифлозин и альтернативные препараты сравнения.

Модель учитывает инкрементальный анализ полезности затрат (Incremental Cost-Utility Analysis / ICUA) конкретного препарата и состоит из двух линий терапии, предоставляя долгосрочные экономические оценки и влияние на здоровья пациентов с СД 2 типа.

Инкрементальный показатель полезности затрат (Incremental Cost-Utility Ratio / ICUR) оценён посредством расчёта добавленных лет качественной жизни через показатель QALY (Quality Adjusted Life Years), т.е. сколько стоит лечение за один год жизни в полном здоровье. На протяжении курса лечения в модели оценивается динамика QALY в разных медицинских статусах.

ICUR определяется путём сравнения затрат на проведение терапии в стратегиях лечения, и деления этого значения на индекс QALY. Показатель ICUR рассчитывали по формуле:

$$ICUR = \frac{DC_1 - DC_2}{Ut_1 - Ut_2}$$

где  $DC_1$  и  $DC_2$  — прямые медицинские затраты на лечение 1 больного препаратами сравнения в изучаемых стратегиях;

$Ut_1$  и  $Ut_2$  — полезность медицинского вмешательства, выраженная в QALY, у препаратов сравнения в изучаемых Стратегиях лечения.

Исходы, связанные с СД 2 типа, были смоделированы на основании результатов модели Вейбулла, разработанной в исследовании UKPDS 68, в которой пропорциональные риски были получены из когорты 5 102 пациентов с СД 2 типа в возрасте 25-65 лет, проживающих в Великобритании [8]. Были разработаны семь уравнений для 10-летнего риска развития осложнений СД 2 типа. Осложнения СД, спрогнозированные в модели, включали терминальные стадии микроангиопатии и сердечно-сосудистые осложнения (рис. 1).



**Рис. 1.** Упрощённая схема модели развития осложнений СД 2 типа

Каждый из этих исходов связан с показателями полезности (качество жизни) и прямыми медицинскими затратами. Пациенты моделируются до достижения периода дожития, равного 20 годам. После того, как все пациенты были смоделированы, соответствующие статистические данные обобщены и представлены.

В фармакоэкономическом исследовании оценены как минимум четыре критичных для Cardiff diabetes model [28] параметра клинической эффективности (динамика гликозилированного гемоглобина, массы тела, уровня холестерина, артериального давления), а также частота гипогликемий [9, 27, 28].

Особый интерес представляют общие прямые медицинские затраты и показатели QALY's за моделируемой временной горизонт, в том числе, связанные с осложнениями и лечением, которые применяются для оценки показателей полезности затрат.

**Дисконтирование.** Дисконтирование стоимости медицинских услуг, препаратов, исходов заболевания и результатов производилось по дисконтной ставке 3,5% в год [62].

**Анализ фармакоэкономической целесообразности.** Для решения проблем, связанных с формальным ограничением анализа ICUA, в модель был включён расчёт порогового значения «готовности общества платить» (wtP — willingness to pay ratio) [критерий фармакоэкономической целесообразности — cost-effectiveness threshold] за улучшение клинических исходов, рассчитанный как размер трёхкратного ВВП на душу населения. В РФ в 2013 г. wtP составлял: 66 689 094 077 546 руб. ÷ 143,3 млн.

человек = 465 381 руб./чел./год  $\times 3 = 1\,396\,143$  руб. [63-66]. Применительно к данному фармакоэкономическому анализу wtP отражал ту сумму, которую российское общество готово потратить на достижение терапевтического эффекта от применения противодиабетических препаратов, т.е. является экономически приемлемым в рамках системы лекарственного возмещения в РФ.

**Прочее.** Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2014 года, произведены в MS Excel, 2010 г., доступны и «прозрачны» для анализа. Окончательные данные выражены в рублях в показателях QALY и ICUR.

## Результаты исследования

### Анализ прямых медицинских затрат

В качестве цен на медицинские услуги использованы тарифы Московского городского ФОМС, а на некоторые лабораторные исследования — тарифы компании «Инвитро» (Москва).

В анализ прямых медицинских затрат были включены следующие исходы СД 2 типа:

- ишемическая болезнь сердца (стенокардия);
- инфаркт миокарда;
- хроническая сердечная недостаточность;
- инсульт головного мозга;
- ампутация нижней конечности;
- потеря зрения;
- терминальная стадия хроническая болезнь почек;
- тяжёлая гипогликемия.

Все расчёты стоимости осложнений СД 2 типа были произведены по Стандартам оказания медицинской помощи, утверждённые Министерством здравоохранения РФ.

Стоимость лечения тяжёлой гипогликемии была взята из исследования *Шестаковой М.В. и соавт.*, 2009 г. [57].

### Стоимость препаратов сравнения

В данном исследовании стоимость изучаемых лекарственных препаратов определялась по данным IMS Russia «Аудит государственных и муниципальных закупок лекарственных средств в РФ. Контракты» на аукционные цены тендеров по РФ за июнь 2013 — май 2014 гг. [24]. При наличии нескольких форм выпуска лекарственного средства рассчитывалась средняя цена за единицу дозы (мг, МЕ, таблетки, инъекции), а суточная стоимость — как произведение суточной дозы на среднюю стоимость единицы дозы (табл. 2). В связи с тем, что на момент проведения исследования не было данных об аукционных продажах дапаглифлозина (Форсиги) 10 мг №30, в исследовании используется её расчётная цена: цена прайс-листа компании + 10% (надбавка оптового звена) + 10% НДС.

### Показатели полезности (утилитарности)

В табл. 3 показаны показатели полезности исходов СД 2 типа по опроснику EQ-5D [58-60].

### Стратегия лечения №1

В данную Стратегию лечения №1 были включены 1000 пациентов с СД 2 типа, демографические данные, а также факторы риска были взяты из исследования *Hermansen K. et al.* (2007 г.) [67], а анамнез из исследований [50, 51, 54].

В данном фармакоэкономическом исследовании препаратами сравнения были метформин + ситаглиптин vs метформин + дапаглифлозин (Глюкофаж + Янувия vs Глюкофаж + Форсига). Препаратом второй линии терапии был выбран инсулин гларгин (Лантус). Временной горизонт был равен 20 годам (средний период дожития в эпидемиологическом исследовании *Калашиниковой М.Ф. и соавт.*) [50]. Характеристики пациентов, включённых в данную Стратегию №1, показаны в табл. 4.

Результаты анализа Стратегии лечения №1 показаны в табл. 5.

### Стратегия лечения №2

В данную Стратегию лечения №2 были включены 1000 пациентов с СД 2 типа, демографические данные, а также факторы риска были взяты из исследования *Nauck M.A. et al.*, 2011 г. [32], а анамнез из исследований [50, 51, 54].

В данной Стратегии лечения №2 препаратами сравнения были метформин + глимеирид vs метформин + дапаглифлозин (метформин + Амарил М vs Глюкофаж + Форсига). Препаратом второй линии терапии был выбран инсулин гларгин (Лантус). Временной горизонт равнялся 20 годам (средний период дожития в эпидемиологическом исследовании *Калашиниковой М.Ф. и соавт.*) [50]. Характеристики пациентов, включённых в данную Стратегию №2, показаны в табл. 6.

Результаты анализа Стратегии лечения №2 показаны в табл. 7 (временной горизонт анализа — 20 лет (период дожития больных с СД 2 типа в РФ) [50].

### Анализ фармакоэкономической целесообразности

Анализ показателей полезности затрат (табл. 8) показал, что показатели ICUR не превышают порогового значения «готовности общества платить» (wtP) ни в одной из сравниваемых Стратегий лечения.

## Основные выводы

1. Фармакоэкономический анализ показал, что при применении стратегии лечения:
  - a. метформин + дапаглифлозин vs метформин + ситаглиптин показатель QALY составил 9,83 и 9,82, соответственно, а ICUR — 341 413 руб.;
  - b. метформин + дапаглифлозин vs метформин + глимеирид показатель QALY составил 9,83 и 9,47, соответственно, а ICUR — 145 213 руб.

2. Применение комбинированной терапии метформин + дапаглифлозин является экономически приемлемой стратегией лечения по сравнению с комбинированной терапией метформином + ситаглиптином и метформином + глимепиридом, т.к. показатели ICUR для терапии метформин + дапаглифлозин не превышают порогового значения «готовности общества платить» ни в одной из сравниваемых стратегий лечения.
3. Стратегия лечения метформин + дапаглифлозин является фармакоэкономически целесообразной и подлежит государственному возмещению затрат России.

### Ограничения исследования

Представленный сравнительный фармакоэкономический анализ, основанный на результатах проведенных РККИ, имеет ряд ограничений:

1. большинство исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности новых сахароснижающих препаратов непродолжительны;

2. в исследования обычно включают более комплаентных пациентов, не соответствующих тем, которые реально встречаются в клинической практике,
3. в них часто используются субоптимальные режимы повышения доз и сами дозы.

Мы не ставили себе задачу включать в анализ все возможные методы лечения СД 2 типа и описывать все необходимые критерии для выбора того или иного ПСП. Решение о том, каким способом лечить пациента, остаётся прерогативой врача и самого пациента, с учётом особенностей каждого конкретного клинического случая.

### Конфликт интересов

Настоящий экономический анализ был профинансирован фармацевтической компанией «Астра-Зенека», однако это не оказало влияние на результаты данного исследования.

Таблица 1

Стоимость лечения исходов СД 2 типа (расчёт по Стандартам)

| Исходы                                         | Фатальный | Нефатальный |                                     |
|------------------------------------------------|-----------|-------------|-------------------------------------|
|                                                |           | Стационар   | Амбулаторно-поликлиническое лечение |
| Ишемическая болезнь сердца (стенокардия)       | -         | 378 593     | 9 151                               |
| Инфаркт миокарда                               | 24 978    | 186 178     | 47 385                              |
| ХСН                                            | 24 978    | 93 415      | -                                   |
| Инсульт головного мозга                        | 19 260    | 194 692     | 144 016                             |
| Ампутация нижней конечности                    | 19 260    | 484 661     | -                                   |
| Потеря зрения                                  | -         | -           | 19 297                              |
| Терминальная стадия ХБП (трансплантация почки) | 19 260    | 2 812 345   | 434 934                             |
| Тяжёлая гипогликемия                           | -         | 12 000      |                                     |

Примечания: ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица 2

Стоимость отобранных препаратов сравнения в первой и второй линии терапии

| Препарат                       | Цена за уп., руб. | Ср. доза в сут. (мг, МЕ, тб., инъекц.) | Стоимость в сут., руб. | Стоимость в год, руб. |
|--------------------------------|-------------------|----------------------------------------|------------------------|-----------------------|
| Метформин                      |                   |                                        |                        |                       |
| Глюкофаж тб. 1 г №30           | 195,66            | 1 800 мг *                             | 11,74                  | 4 273,21              |
| Метформин + Глимепирид         |                   |                                        |                        |                       |
| Амарил М тб. 500 мг + 2 мг №30 | 412,28            | 1,08 тб./сут. *                        | 14,84                  | 5 402,52              |
| Ситаглиптин                    |                   |                                        |                        |                       |
| Янувия тб. 100 мг №28          | 1 977,30          | 100 мг/сут.                            | 70,62                  | 25 704,90             |
| Дапаглифлозин                  |                   |                                        |                        |                       |
| Форсига 10 мг №30              | 2 290,80          | 10 мг/сут.                             | 76,33                  | 27 795,04             |
| Инсулин гларгин                |                   |                                        |                        |                       |
| Лантус 100 МЕ / 1 мл 3; мл №5  | 3 518,00          | 31,3 **                                | 73,24                  | 26 659,36             |

Примечания: \* — [49]; \*\* — [48].

Таблица 3

Показатели полезности (утилитарности) исходов сахарного диабета 2 типа (опросник EQ-5D) [58-61]

| Исходы                                        | Первый и последующие года | Источник |
|-----------------------------------------------|---------------------------|----------|
| Ишемическая болезнь сердца                    | 0,090                     | [58]     |
| Инфаркт миокарда                              | 0,055                     | [58]     |
| Хроническая сердечная недостаточность         | 0,108                     | [58]     |
| Инсульт головного мозга                       | 0,164                     | [58]     |
| Частичная слепота                             | 0,029                     | [58]     |
| Полная слепота                                | 0,074                     | [59]     |
| Терминальная стадия хронической болезни почек | 0,263                     | [59]     |
| Трансплантация почки                          | 0,075                     | [60]     |
| Ампутация                                     | 0,280                     | [60]     |
| За единицу снижения ИМТ                       | 0,0171                    | [61]     |
| За единицу увеличения ИМТ                     | 0,0472                    | [61]     |

**Примечание.** ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 4

Характеристики пациентов с СД 2 типа, включённые в Стратегию лечения №1

| Показатели                                          | Значения             | Источники |
|-----------------------------------------------------|----------------------|-----------|
| <i>Демография</i>                                   |                      |           |
| Средний возраст, лет                                | 57,51                | [67]      |
| Женщин, %                                           | 0,47                 | [67]      |
| Средняя длительность СД 2 типа, лет                 | 5,17                 | [67]      |
| Средний рост, м                                     | 1,69                 | [67]      |
| Курят, %                                            | 36,9                 | [67]      |
| <i>Модифицируемые факторы риска</i>                 |                      |           |
| Средний уровень HbA <sub>1c</sub> , %               | 8,05                 | [67]      |
| Средний общий уровень холестерина в крови, ммоль/л  | 11,08 (199,57 мг/дл) | [67]      |
| ЛПВП, ммоль/л                                       | 2,45 (44,09 мг/дл)   | [67]      |
| САД, мм рт. ст.                                     | 133,30               | [67]      |
| Средняя масса тела, кг                              | 87,84                | [67]      |
| <i>Анамнез</i>                                      |                      |           |
| Мерцательная аритмия, %                             | 0,32                 | [51]      |
| Диабетическая макроангиопатия нижних конечностей, % | 3,20                 | [50]      |
| Ишемическая болезнь сердца (стенокардия), %         | 7,70                 | [50]      |
| Инфаркт миокарда, %                                 | 2,28                 | [50]      |
| Хроническая сердечная недостаточность, %            | 0,40                 | [54]      |
| Инсульт головного мозга, %                          | 2,30                 | [50]      |
| Ампутации, %                                        | 0,27                 | [50]      |
| Потеря зрения, %                                    | 0,17                 | [50]      |
| Терминальная стадия ХБП, %                          | 0,38                 | [50]      |
| <i>Целевой уровень</i>                              |                      |           |
| HbA <sub>1c</sub> , %                               | 7,5                  |           |
| САД, мм рт. ст.                                     | 135                  |           |
| Снижение массы тела, кг в %                         | 3                    |           |

Таблица 5

Результаты анализа Стратегии лечения №1 (1000 больных: временной горизонт — 20 лет)

| Исходы                                           | МЕТ + СИТА  |           | МЕТ + ДАПА  |           | Разница<br>(лечение — контроль) |
|--------------------------------------------------|-------------|-----------|-------------|-----------|---------------------------------|
|                                                  | Нефатальные | Фатальные | Нефатальные | Фатальные |                                 |
| События                                          |             |           |             |           |                                 |
| Макроваскулярные                                 |             |           |             |           |                                 |
| Ишемическая болезнь сердца                       | 84,44       | 0,00      | 85,17       | 0,00      | 0,73                            |
| Инфаркт миокарда                                 | 97,48       | 124,10    | 96,64       | 124,38    | -0,56                           |
| Хроническая сердечная недостаточность            | 56,94       | 5,52      | 57,55       | 5,81      | 0,90                            |
| Инсульт головного мозга                          | 49,25       | 14,38     | 49,31       | 14,37     | 0,05                            |
| Микроваскулярные                                 |             |           |             |           |                                 |
| Потеря зрения                                    | 53,49       | 0,00      | 54,26       | 0,00      | 0,77                            |
| Нефропатия                                       | 12,79       | 1,48      | 13,02       | 1,38      | 0,13                            |
| Ампутация                                        | 35,16       | 3,67      | 35,42       | 3,39      | -0,02                           |
| Фатальные события                                |             |           |             |           |                                 |
| Макроваскулярные                                 | 144,00      |           | 144,56      |           | 0,56                            |
| Микроваскулярные                                 | 5,15        |           | 4,77        |           | -0,38                           |
| Эпизоды гипогликемии                             |             |           |             |           |                                 |
| Симптоматическая гипогликемия                    | 8 872       |           | 7 278       | -1594     |                                 |
| Тяжёлая гипогликемия                             | 284         |           | 254         |           | -30                             |
| Стоимость событий, руб.                          |             |           |             |           |                                 |
| Макроваскулярные                                 |             |           |             |           |                                 |
| Ишемическая болезнь сердца                       | 32 741 103  |           | 33 024 156  |           | 283 053                         |
| Инфаркт миокарда                                 | 25 867 491  |           | 25 678 292  |           | -189 199                        |
| Хроническая сердечная недостаточность            | 5 456 929   |           | 5 521 155   |           | 64 227                          |
| Инсульт головного мозга                          | 16 958 328  |           | 16 978 458  |           | 20 130                          |
| Микроваскулярные                                 |             |           |             |           |                                 |
| Потеря зрения                                    | 1 032 197   |           | 1 047 055   |           | 14 859                          |
| Нефропатия                                       | 41 561 203  |           | 42 306 151  |           | 744 948                         |
| Ампутация                                        | 17 111 365  |           | 17 231 984  |           | 120 619                         |
| Эпизоды гипогликемии                             |             |           |             |           |                                 |
| Симптоматическая гипогликемия                    | 0           |           | 0           |           | 0                               |
| Тяжёлая гипогликемия                             | 3 408 000   |           | 3 048 000   |           | -360 000                        |
| Стоимость назначенных препаратов сравнения, руб. |             |           |             |           |                                 |
| Препараты сравнения                              | 137 218 223 |           | 141 877 654 |           | 4 659 430                       |
| Инсулин                                          | 306 217 140 |           | 311 039 552 |           | 4 822 412                       |
| СтоимостСь, руб.                                 |             |           |             |           |                                 |
| На когорту                                       | 587 571 979 |           | 597 752 458 |           | 10 180 479                      |
| На 1 пациента                                    | 587 572     |           | 597 752     |           | 10 180                          |
| На 1 пациента (дисконтированная)                 | 298 593     |           | 303 767     | 5 174     |                                 |
| Дисконтированная QALY                            |             |           |             |           |                                 |
| На когорту                                       | 9 822       |           | 9 837       |           | 15                              |
| На 1 пациента                                    | 9,822       |           | 9,837       |           | 0,015                           |
| ICUR, руб. (дисконтированная)                    |             |           |             |           | 341 413                         |

Примечания: МЕТ — метформин; СИТА — ситаглиптин; ДАПА — дапаглифлозин.

Таблица 6

**Характеристики пациентов с СД 2 типа, включённые в Стратегию лечения №2**

| Показатели                                          | Значения             | Источник |
|-----------------------------------------------------|----------------------|----------|
| <i>Демография</i>                                   |                      |          |
| Средний возраст, лет                                | 58,4                 | [32]     |
| Женщин, %                                           | 44,9                 | [32]     |
| Средняя длительность СД 2 типа, лет                 | 6,32                 | [32]     |
| Средний рост, м                                     | 1,67                 | [32]     |
| Курят, %                                            | 17,6                 | [32]     |
| <i>Модифицируемые факторы риска</i>                 |                      |          |
| Средний уровень HbA <sub>1c</sub> , %               | 7,72                 | [32]     |
| Средний общий уровень холестерина в крови, ммоль/л  | 10,13 (182,54 мг/дл) | [32]     |
| ЛПВП, ммоль/л 2,54 (45,82 мг/дл)                    | [32]                 |          |
| САД, мм рт. ст.                                     | 133,30               | [32]     |
| Средняя масса тела, кг                              | 88,02                | [32]     |
| <i>Анамнез</i>                                      |                      |          |
| Мерцательная аритмия, %                             | 0,32                 | [51]     |
| Диабетическая макроангиопатия нижних конечностей, % | 3,20                 | [50]     |
| Ишемическая болезнь сердца (стенокардия), %         | 7,70                 | [50]     |
| Инфаркт миокарда, %                                 | 2,28                 | [50]     |
| Хроническая сердечная недостаточность, %            | 0,40                 | [54]     |
| Инсульт головного мозга, %                          | 2,30                 | [50]     |
| Ампутации, %                                        | 0,27                 | [50]     |
| Потеря зрения, %                                    | 0,17                 | [50]     |
| Терминальная стадия ХБП, %                          | 0,38                 | [50]     |
| <i>Целевой уровень</i>                              |                      |          |
| HbA <sub>1c</sub> , %                               | 7,5                  |          |
| САД, мм рт. ст.                                     | 135                  |          |
| Снижение массы тела, кг в %                         | 3                    |          |

Таблица 7

Результаты анализа Стратегии лечения №2 (1000 больных: временной горизонт — 20 лет)

| Исходы                                           | МЕТ + ГЛИМ  |           | МЕТ + ДАПА  |           | Разница<br>(лечение — контроль) |
|--------------------------------------------------|-------------|-----------|-------------|-----------|---------------------------------|
|                                                  | Нефатальные | Фатальные | Нефатальные | Фатальные |                                 |
| Событий, руб.                                    |             |           |             |           |                                 |
| Макроваскулярные                                 |             |           |             |           |                                 |
| Ишемическая болезнь сердца                       | 84,79       | 0,00      | 84,65       | 0,00      | -0,14                           |
| Инфаркт миокарда                                 | 96,02       | 124,58    | 96,46       | 124,42    | 0,28                            |
| Хроническая сердечная недостаточность            | 56,34       | 5,58      | 57,41       | 5,61      | 1,10                            |
| Инсульт головного мозга                          | 49,22       | 14,62     | 49,31       | 14,38     | -0,15                           |
| Микроваскулярные                                 |             |           |             |           |                                 |
| Потеря зрения                                    | 53,92       | 0,00      | 53,47       | 0,00      | -0,45                           |
| Нефропатия                                       | 13,18       | 1,40      | 13,35       | 1,37      | 0,14                            |
| Ампутация                                        | 34,71       | 3,72      | 34,89       | 3,41      | -0,13                           |
| Фатальные события                                |             |           |             |           |                                 |
| Макроваскулярные                                 | 144,78      |           | 144,41      |           | -0,37                           |
| Микроваскулярные                                 | 5,12        |           | 4,78        |           | -0,34                           |
| Эпизоды гипогликемии                             |             |           |             |           |                                 |
| Симптоматическая гипогликемия                    | 8 872       |           | 7 278       |           | -1594                           |
| Тяжёлая гипогликемия                             | 284         |           | 254         |           | -30                             |
| Стоимость событий, руб.                          |             |           |             |           |                                 |
| Макроваскулярные                                 |             |           |             |           |                                 |
| Ишемическая болезнь сердца                       | 32 876 814  |           | 32 822 530  |           | -54 284                         |
| Инфаркт миокарда                                 | 22 426 719  |           | 22 529 487  |           | 102 768                         |
| Хроническая сердечная недостаточность            | 5 263 001   |           | 5 362 955   |           | 99 954                          |
| Инсульт головного мозга                          | 16 671 208  |           | 16 701 691  |           | 30 484                          |
| Микроваскулярные                                 |             |           |             |           |                                 |
| Потеря зрения                                    | 1 040 494   |           | 1 031 811   |           | -8 684                          |
| Нефропатия                                       | 42 799 137  |           | 43 351 175  |           | 552 037                         |
| Ампутация                                        | 16 822 583  |           | 16 909 822  |           | 87 239                          |
| Эпизоды гипогликемии                             |             |           |             |           |                                 |
| Симптоматическая гипогликемия                    | 0           |           | 0           |           | 0                               |
| Тяжёлая гипогликемия                             | 106 464 000 |           | 87 336 000  |           | -19 128 000                     |
| Стоимость назначенных препаратов сравнения, руб. |             |           |             |           |                                 |
| Препараты сравнения                              | 24 728 834  |           | 141 877 654 |           | 117 148 820                     |
| Инсулины                                         | 306 217 140 |           | 311 039 552 |           | 4 822 412                       |
| Стоимость, руб.                                  |             |           |             |           |                                 |
| На когорту                                       | 575 309 930 |           | 678 962 676 |           | 103 652 746                     |
| На 1 пациента                                    | 575 310     |           | 678 963     |           | 103 653                         |
| На 1 пациента (дисконтированная)                 | 294 207     |           | 346 861     |           | 52 654                          |
| Дисконтированная QALY                            |             |           |             |           |                                 |
| На когорту                                       | 9 474       |           | 9 837       |           | 363                             |
| На 1 пациента                                    | 9,474       |           | 9,837       |           | 0,363                           |
| ICUR, руб. (дисконтированная)                    |             |           |             |           | 145 213                         |

Примечания: МЕТ — метформин; ГЛИМ — глимепирид; ДАПА — дапаглифлозин.

Таблица 8

Оценка фармакоэкономической целесообразности (в расчёте на 1 пациента)

| Стратегии лечения        | ICUR, руб. | Отношение к wTP |
|--------------------------|------------|-----------------|
| МЕТ + СИТА vs МЕТ + ДАПА | 341 413    | 4,09            |
| МЕТ + ГЛИМ vs МЕТ + ДАПА | 145 213    | 9,61            |

Примечания: МЕТ — метформин; ГЛИМ — глимеирид; СИТА — ситаглиптин; ДАПА — дапаглифлозин.

Литература

- Alberti KGMM, Gries F.A. Management of non-insulin-dependent diabetes mellitus in Europe: a consensus view. // Diabet Med 1988; 5: 275-281.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012. // Diabetes Care. 2012;35 Suppl 1:S11-63. Review.
- Aschner P. et al. Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes. // Diabetes Obes. Metab. – 2010. – Vol. 12. – P. 252–261.
- Bailey C.J., Gross J.L., Pieters A., Bastien A., List J.F. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. // Lancet 2010;375:2223–2233.
- Bailey J.C., Turner R.C. Metformin. // N Engl J Med 1996; 334: 574-579.
- Bakris G.L., Fonseca V.A., Sharma K., Wright E.M. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. // Kidney Int 2009;75:1272–1277.
- Charpentier G., Fleury F., Kabir M., Vaur L., Halimi S. Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in Type 2 diabetic patients. // Diabetic Medicine, 2001, 18, 828-834.
- Clarke P.M., Gray A.M., Briggs A., Farmer A.J., Fenn P., Stevens R.J., Matthews D.R., Stratton I.M., Holman R.R. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). // Diabetologia 2004;47:1747-59.
- Computer modeling of diabetes and its complications. A report of the Fourth Mount Hood Challenge Meeting. // Diabet. Care. 2007. Vol. 30. P. 1638–1646.
- Davidson M.B., Peters A.L. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. // Am J Med 1997; 102: 99-110.
- De Fronzo R.A. Pathogenesis of Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: a balanced overview. // Diabetologia 1992; 35: 389-397.
- De Fronzo R.A., Goodman A.M., the Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependant diabetes mellitus. // N Engl J Med 1995; 333: 541-549.
- Dunn C.J., Peters D.H. Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. // Drugs 1995; 49: 721-749.
- Economic costs of diabetes in the U.S in 2012. American Diabetes Association. // Diabetes care, 2013, Vol.36, N4, 1033-1046.
- Eschwege E., Simon D., Balkau B. Type 2 diabetes as seen by the epidemiologist. // Dis Manage Health Outcomes 1998; 4: 1-12.
- Ferrannini E., Ramos S.J., Salsali A., Tang W., List J.F. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. // Diabetes Care 2010;33:2217–2224.
- Fontbonne A.M., Eschwege E.M. Insulin and cardiovascular disease, Paris prospective study. // Diabetes Care 1991; 14: 461-469.
- Galeone F., Fiore G., Arcangeli A., Mannucci E. Glizalide and metformin combination in patients with type 2 diabetes. Preliminary data. // Minerva Endocrinol 1998; 23: 71-75.
- Global Health Observatory of the World Health Organization. Life tables by country – Russian Federation, 2012. The data was extracted on 2014-08-27 23:47:27.0. <http://apps.who.int/gho/data/?theme=main&vid=61360>.
- Groop L.C. Sulfonylureas in NIDDM. // Diabetes Care 1992; 15: 737-754.
- Hermann L., Schersten B., Bitzen P.O., Kjellstrom T., Lindgarde F., Melander A. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. // Diabetes Care 1994; 17: 1100-1109.
- <http://statistika.ru/zdr/statistika-kureniya-v-rossii.html>.
- IDF diabetes atlas. Sixth edition. p. 7. Online version of IDF Diabetes Atlas: [www.idf.org/diabetesatlas](http://www.idf.org/diabetesatlas).
- IMS Russia «Аудит государственных и муниципальных закупок лекарственных средств в РФ. Контракты». Июнь 2013 – май 2014 гг. [Электронный ресурс]. <http://www.ims.ru>.
- Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A., et al.; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. // N Engl J Med 2006;355: 2427–2443.
- Komoroski B., Vachharajani N., Feng Y., Li L., Kornhauser D., Pfister M. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. // Clin Pharmacol Ther 2009;85:513–519.
- McEwan P., Bergenheim K., Yuan Y. et al. Assessing the relationship between computational speed and precision: a case study comparing an interpreted versus compiled programming language using a stochastic simulation model in diabetes care. // Pharmacoeconomics. 2010. Vol. 28. P. 665–674.
- McEwan P., Peters J.R., Bergenheim K., Curie C.J. Evaluation of the costs and outcomes from changes in risk factors in type 2 diabetes using the Cardiff stochastic simulation cost-utility model (DiabForecaster). // Curr. Med. Res. Opin. 2006. Vol. 22. P. 121–129.
- Meng W., Ellsworth B.A., Nirschl A.A., et al. Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. // J Med Chem 2008;51:1145–1149.
- Moses R., Slobodniuk R., Boyages S., Colagiuri S., Kidson W., Carter J. et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. // Diabetes Care 1999; 22: 119-124.
- Mount Hood 4 Modeling Group. Computer modeling of diabetes and its complications: a report on the Fourth Mount Hood Challenge Meeting. // Diabetes care. 2007;30(6):1638-46.
- Nauck M.A., Del Prato S., Meier J.J., Duran-Garcia S., Rohwedder K., Elze M., Parikh S. Dapagliflozin versus Glipizide as Add-on Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Metformin: A randomised, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. Diabetes Care 2011; 34: 2015-2022.
- Pyorala K. Hyperinsulinaemia as predictor of atherosclerotic vascular disease: epidemiological evidence. // Diabet Metabolisme 1991; 17: 87-92.
- Scheen A.J., Lefebvre P.J. Oral antidiabetic agents. A guide to selection. // Drugs 1998; 55: 25-36.
- Stout R.W. Insulin and Atheroma, 20-yr perspective. // Diabetes Care 1990; 13: 631-654.
- Stratton M.I., Adler A.I., Neil A.W., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. // Br Med J 2000; 321: 405–412.

37. Trischitta V, Italia S, Raimondo M, Guardabasso V, Licciardello C. Efficacy of combined treatments in NIDDM patients with secondary failure to sulphonylureas. Is it predictable? // J Endocrinol Invest 1998; 11: 744-747.
38. Turner R.C., Cull C.A., Frighi V., Holman R.R. Glycaemic control with diet, sulphonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). // JAMA 1999; 281: 2005-2012.
39. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group UK Prospective Diabetes Study 16: Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. // Diabetes 1995; 44: 1249-1258.
40. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). // Lancet 1998; 352: 854-865.
41. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). // Lancet 1998; 352: 837-853.
42. Williams-Herman D. et al. Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes. // Diabetes Obes. Metab. – 2010. – Vol. 12. – P. 442-451.
43. Williams-Herman D. et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,426 patients with type 2 diabetes. // BMC Endocr. Disord. – 2010. – Vol. 10, N 7. – P. 1-21.
44. Yi Y., Philips Z., Bergman G., et al. Economic models in type 2 diabetes. // Current medical research and opinion. 2010; 26(9): 2105-18.
45. Yki-Järvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. // Diabetes Care 2001; 24: 758-767.
46. Zhang P., Zhang X., Brown J., et al. Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. // Diabetes research and clinical practice. 2010; 87(3): 293-301.
47. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шумаковой М.В. – М.: ФГУ Эндокринологический научный центр, 2013. – 120 с.
48. Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. Базальные аналоги инсулина в контроле сахарного диабета 2 типа – экономические аспекты. // Качественная клиническая практика, №1, 2014 г., стр. 3-13.
49. Калаишников М.Ф., Белоусов Д.Ю., Кантемирова М.А., Сунцов Ю.И., Дедов И.И. Фармакоэпидемиологический анализ потребления сахароснижающих лекарственных средств у больных с сахарным диабетом 2 типа. // Качественная клиническая практика, №3, 2014 г., стр. 5-16.
50. Калаишников М.Ф., Сунцов Ю.И., Белоусов Д.Ю., Кантемирова М.А. Анализ эпидемиологических показателей сахарного диабета 2 типа среди взрослого населения города Москвы. // Сахарный диабет, №3, 2014 г., стр. 5-16.
51. Колбин А.С., Татарский Б.А., Бисерова И.Н., Загородникова К.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А., Белоусов Д.Ю. Социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в Российской Федерации. // Клиническая фармакология и терапия, 2010, 19 (4), стр. 17-22.
52. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 №163 вместе с ост 91500.14.0001-2002 [Электронный ресурс]. [http://www.healtheconomics.ru/index.php?option=com\\_content&view=article&id=300:-q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104](http://www.healtheconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=300:-q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104).
53. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007-2012 годы». Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. // Сахарный диабет. Спецвыпуск. 2013 г., №2, с.5.
54. Рекомендации ESC1/EASD2 2007 г.: тактика ведения больных с сердечной недостаточностью, аритмиями, патологией периферических сосудов и цереброваскулярными заболеваниями при наличии сахарного диабета. [Электронный ресурс]. <http://rpht.com.ua/article/132.html>.
55. Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Маслова О.В., Казаков И.В. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации. // Сахарный диабет, 2011 г., №1, стр. 15-18.
56. Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Шестакова М.В. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки качества лечебной помощи больным. М.-2008.
57. Шестакова М.В., Халимов Ю.Ш., Новиков В.И. и др. Клинико-экономический анализ инсулина гларгин при сахарном диабете типа 2. // Клин фармакол терапия. 2009; 18(2): 92-96.
58. Clarke P., Gray A., Holman R. Estimating Utility Values for Health States of Type 2 Diabetic Patients Using the EQ-5D (UKPDS 62). // Medical Decision Making, Vol. 22, No. 4, 340-349 (2002).
59. Currie C.J., McEwan P., Peters J.R., Patel T.C., Dixon S. The routine collation of health outcomes data from hospital treated subjects in the Health Outcomes Data Repository (HODaR): descriptive analysis from the first 20,000 subjects. // Value in Health 2005; 8: 581-90.
60. Clarke P., Gray A., Holman R. Estimating Utility Values for Health States of Type 2 Diabetic Patients Using the EQ-5D (UKPDS 62). // Medical Decision Making, Vol. 22, No. 4, 340-349 (2002).
61. Oxford Outcomes. Societal and patient utilities for type 2 diabetes health states: A Canadian, Australian and United Kingdom perspective, Final Report, August 12, 2011.
62. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. // Фармакоэкономика. 2009; №4: с.10-13.
63. Suhrcke M., McKee M., Rocco L. Европейская Обсерватория по системам и политике здравоохранения Инвестиции в здоровье: ключевое условие успешного экономического развития Восточной Европы и Центральной Азии. Всемирная организация здравоохранения от имени Европейской обсерватории по системам и политике здравоохранения. 2008. – 274 с.
64. О производстве и использовании валового внутреннего продукта (ВВП) за 2012 год. Федеральная служба государственной статистики, 2013 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.gks.ru>.
65. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Сборник материалов Всероссийской конференции «Государственное регулирование в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий – ФармМедОбращение-2008», г. Москва, 2008.
66. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога общества платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ». // Фармакоэкономика, №1, Том 4, 2011 г. стр. 7-12.
67. Hermansen K., Kipnes M., Luo E., Fanurik D., Khatami H., Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. Diabetes, Obesity and Metabolism 2007; 9: 733-7405.
68. Diabetes care, Diabetologia. 19 Apr 2012
69. Implications of the United Kingdom Prospective Study. American Diabetes Association. // Clinical Diabetes. 1999; 17(1): 5-12.
70. The ADVANCE Collaborative Group Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. // N Engl J Med. 2008; 358: 2560-2572.

Для Ваших пациентов с сахарным диабетом 2 типа



# ФОРСИГА®

простое достижение успеха<sup>1</sup>

- Значительное снижение  $HbA_{1c}$ <sup>1</sup>
- Снижение массы тела<sup>1\*</sup>
- Один раз в сутки без подбора дозы<sup>1</sup>

СНИЖЕНИЕ  
УРОВНЯ  
 $HbA_{1c}$ <sup>1</sup>

СНИЖЕНИЕ  
МАССЫ  
ТЕЛА<sup>1\*</sup>

**ВЫВЕДЕНИЕ  
ИЗ ОРГАНИЗМА ~ 70 г  
ГЛЮКОЗЫ В ДЕНЬ<sup>1</sup>**

**форсига**  
(дапаглифлозин) таблетки 10 мг

**Препарат уже зарегистрирован  
в Европе и США и первый в классе в России<sup>1-3</sup>**

#### ФОРСИГА® КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Регистрационный номер: ЛП-002596  
Торговое название: Форсига® (Forxiga™)  
Международное непатентованное название: дапаглифлозин  
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой  
**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**  
Сахарный диабет 2 типа в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве:

- монотерапии;
  - добавления к терапии метформином при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии;
  - стартовой комбинированной терапии с метформином, при целесообразности данной терапии.
- ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**
- Повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата.
  - Сахарный диабет 1-го типа.
  - Диабетический кетоацидоз.
  - Почечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести ( $СКФ < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ) или терминальная стадия почечной недостаточности.
  - Наследственная непереносимость лактозы, недостаточность лактазы и глюкозо-галактозная непереносимость.
  - Беременность и период грудного вскармливания.
  - Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены).
  - Пациенты, принимающие «петлевые» диуретики или со сниженным объемом циркулирующей крови, например, вследствие острых заболеваний (таких как желудочно-кишечные заболевания).

- Пожилые пациенты в возрасте 75 лет и старше (для начала терапии).

**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыводящей системы, риск снижения объема циркулирующей крови, пожилые пациенты, хроническая сердечная недостаточность, повышенное значение гематокрита.

#### ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ниже представлены нежелательные реакции, отмечавшиеся в плацебо-контролируемых клинических исследованиях (данные применения препарата до 24 недель (краткосрочная терапия) независимо от приема дополнительного гипогликемического препарата).

Ни одна из нежелательных реакций не зависела от дозы препарата. Частота нежелательных реакций представлена в виде следующей градации: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ) и неучтенной частоты (невозможно оценить по полученным данным).

Инфекции и инвазии

Часто: вульвовагинит, баланит и подобные инфекции половых органов; инфекция мочевыводящих путей;

Нечасто: вульвовагинальный зуд.

Нарушения метаболизма и питания

Очень часто: гипогликемия (при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином);

Нечасто: снижение ОЦК, жажда.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Нечасто: запор.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: повышенное потоотделение.

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани

Часто: боль в спине.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: дисурия, полиурия;

Нечасто: никтурия.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто: дислипидемия, повышение значения гематокрита;

Нечасто: повышение концентрации креатинина в крови,

повышение концентрации мочевины в крови.

Описание отдельных нежелательных реакций

Гипогликемия

Частота развития гипогликемией зависела от типа базовой терапии,

используемой в каждом исследовании. Во всех исследованиях

эпизоды тяжелой гипогликемии отмечены нечасто, и их частота

была сопоставима между группой дапаглифлозина и плацебо.

Паратиреоидный гормон (ПТГ)

Отмечено небольшое повышение концентрации ПТГ в сыворотке

крови, и в большей степени у пациентов с более высокими

исходными концентрациями ПТГ. Исследования минеральной

плотности костной ткани у пациентов с нормальной функцией почек

или нарушением функции почек легкой степени не выявили потери

костной массы в течение одного года терапии.

Эпителиальные опухоли

В клинических исследованиях общая доля пациентов со

злокачественными или неопределенными опухолями была схожей в

группе дапаглифлозина (1,47%) и группе плацебо/препарата

сравнения (1,35%). Согласно данным исследований на животных

препарат не проявлял канцерогенных или мутагенных свойств. При

рассмотрении случаев развития опухолей различных систем

органов, относительный риск, ассоциировавшийся с

дапаглифлозином, был выше 1 для некоторых опухолей (мочевой

пузырь, предстательная железа, молочная железа) и ниже 1 для

других (например, кровь и лимфатическая система, яичники,

мочевыводящая система), в целом без повышения риска

развития опухолей, ассоциируемого с дапаглифлозином.

Повышенный/пониженный риск не был статистически значимым

ни для одной системы органов. Учитывая отсутствие в

доклинических исследованиях сведений о развитии опухолей, а

также короткий латентный период между первой экспозицией

препарата и диагностикой опухоли, причинно-следственная связь

оценивается как маловероятная. Так как клинический дисбаланс

опухолей молочной железы, мочевого пузыря и предстательной

железы требует особого внимания, изучение этого вопроса будет

продолжено в рамках пострегистрационных исследований.

Следует соблюдать осторожность у пациентов, для которых

вызванное дапаглифлозином снижение артериального давления

может представлять риск, например, у пациентов с

сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, у пациентов с

артериальной гипотензией в анамнезе, получающих

антигипертензивную терапию, или у пожилых пациентов.

При приеме дапаглифлозина рекомендуется тщательный

мониторинг состояния ОЦК и концентрации электролитов

(например, физикальный осмотр, измерение артериального

давления, лабораторные анализы, включая гематокрит) на фоне

сопутствующих состояний, которые могут приводить к снижению

ОЦК.

Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной

инструкцией по медицинскому применению. Информация для

медицинских работников. Для получения дополнительной

информации обращайтесь в российское представительство

компании ООО АстраЗенека Фармасытикалз: Россия 125284

Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1. Тел.: +7 (495) 799 56 99,

факс: +7 (495) 799 56 98. Дата утверждения — 21.08.2014.

\* Препарат ФОРСИГА® не показан для лечения ожирения. Динамика массы тела была вторичной конечной точкой в клинических исследованиях.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ФОРСИГА® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21/08/2014.

2. <http://www.astrazeneca.com/Media/Press-releases/Article/20121114-forxiga-cv-approval-type-2-diabetes>.

3. <http://www.astrazeneca.com/Media/Press-releases/Article/13012014-us-fda-approves-farxiga-dapagliflozin>

# Фармакоэпидемиология препаратов ботулинического токсина в комплексной терапии постинсультной спастичности в Российской Федерации. Данные опроса врачей неврологов

Колбин А.С.<sup>1,2</sup>, Вилум И.А.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> — Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

<sup>2</sup> — Санкт-Петербургский государственный университет

<sup>3</sup> — Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский клинический комплекс

**Резюме.** Было проведено фармакоэпидемиологическое исследование препаратов ботулинического токсина (БТА) в комплексной терапии постинсультной спастичности в Российской Федерации (РФ). Основным методом был опрос экспертов с последующим применением метода Дельфи. Опросник состоял из 30 вопросов. В результате было проанализировано 20 заполненных анкет из 12 городов РФ. В анкетировании принимали участие практикующие врачи-неврологи, имеющие опыт применения препаратов БТА в комплексном лечении постинсультной спастичности. Были выявлены несколько показателей, которые представляют значимый интерес для их последующего применения, в частности, при проведении фармакоэкономических исследований, научного анализа исходов с применением Марковского моделирования, построения математических моделей.

**Ключевые слова:** фармакоэпидемиология, препараты ботулинического токсина, опрос, постинсультная спастичность

## Pharmacoepidemiology of botulinum toxin in the complex therapy of post-stroke spasticity in the Russian Federation. The survey data of neurologists

Kolbin A.S.<sup>1,2</sup>, Vilum I.A.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> — The first St. Petersburg State Medical University named after acad. IP Pavlova

<sup>2</sup> — Saint Petersburg State University

<sup>3</sup> — The National Medical and Surgical Center named after NI Pirogov, St. Petersburg clinical complex

**Abstract.** A pharmacoepidemiology study was performed of the use of botulinum toxin type A drugs (BTA) in the combined therapy of post-stroke spasticity in Russian Federation. Experts survey was the major method used and followed by application of the Delphi method. Questionnaire consisted of 30 questions. 12 completed questionnaires from 12 cities of Russia were analyzed as a result. Practicing neurologist participated in the survey who had experience of BTA use in combined treatment of post-stroke spasticity. Several indicators were identified that represent significant interest for their subsequent use, in particular, during the pharmaco-economic studies, scientific analysis of outcomes with Markov modelling use, development of mathematical models.

**Keywords:** pharmacoepidemiology, botulinum toxin, survey, post-stroke spasticity

Автор, ответственный за переписку:

Колбин Алексей Сергеевич — доктор медицинских наук, 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, тел. +7 (921) 759-04-49.

## Актуальность

Высокая распространённость сосудистых заболеваний головного мозга, прежде всего инсульта, являющихся одной из ведущих причин инвалидизации и смертности населения, делает их одной из наиболее актуальных проблем современной неврологии. В Российской Федерации (РФ) ежегодно регистрируют около 400 тыс. инсультов [1]. Одним из наиболее частых осложнений, у лиц, перенёвших инсульт, является выраженный гипертонус мышц руки [2]. По данным ВОЗ, распространённость постинсультной спастичности в мире составляет 200 человек на 100 тыс. жителей. Можно предположить, что спастичностью страдает более 12 млн больных [3-6].

Появление в 80-е годы прошлого столетия препаратов ботулотоксина типа А (БТА) и начало использования их для лечения неврологических заболеваний вызвало значительный прогресс в терапии спастичности. В сравнении с имеющимися методами лечения мышечного гипертонуса, локальное введение ботулотоксина имеет ряд несомненных преимуществ [7]. Во-первых, лечение хорошо переносится и не связано с риском серьёзных нежелательных явлений (НЯ) и осложнений. Во-вторых, возможен выбор одной или нескольких мышц для инъекции и подбор дозы лекарственного средства (ЛС), обеспечивающей желаемую степень расслабления.

В настоящее время для лечения спастичности в РФ зарегистрированы и наиболее часто применяются следующие ЛС ботулинического токсина типа А: Ботокс® (Ирландия); Диспорт® (Франция); Ксеомин® (Германия). Содержание токсинов в этих препаратах различно: Ботокс®, Ксеомин® содержат в 1 единице 0,4 нг нейротоксина, Диспорт® — 0,025 нг (одна единица соответствует LD<sub>50</sub> (средняя летальная доза ботулотоксина) [8]. Расчёт дозы БТА, а также точки его введения в мышцы-мишени при различных проявлениях постинсультной спастичности определяют международные клинические рекомендации, в частности, Brin M. F. и Spasticity Study Group [9]. Необходимо так же учитывать, что в целом ряде исследований показано, что применение БТА в сочетании с другими методами восстановительной терапии оказывается более эффективно, чем применение только одного БТА [10, 11]. Таким образом, в настоящее время общепризнано, что применение БТА у больных, перенёвших инсульт, должно сочетаться с процедурами восстановительного лечения. В то же время, реальная практика применения данных средств не всегда полностью отражает клинические рекомендации, которые чаще всего построены на основании данных предрегистрационных рандомизированных клинических исследований (РКИ)

и мета-анализов. Ответить на вопрос, как реально применяют лекарства в национальных системах здравоохранения, существуют ли локальные особенности, позволяют фармакоэпидемиологические исследования [12, 13].

## Цель

Фармакоэпидемиологическое исследование препаратов ботулинического токсина в комплексной терапии постинсультной спастичности в Российской Федерации.

## Методы

Был проведён опрос экспертов с последующим применением метода Дельфи [14]. Целью данного опроса было выявление мнения со стороны врачей по применению препаратов БТА при данной патологии в РФ, моделирование типичной клинической практики использования БТА в национальной системе здравоохранения. Анализ проводили в несколько этапов, результаты обрабатывали статистическими методами. На предварительном этапе была подобрана группа экспертов — врачей-неврологов, имеющих опыт применения препаратов БТА при постинсультной спастичности. Основной этап включал освещение проблемы — терапия синдрома спастичности у постинсультных пациентов — и разработку анкет (опросников), оценивающих проблему по следующим аспектам: эпидемиология терапии постинсультной спастичности, эффективности и безопасность применения различных методов лечения. Исследование не предполагало набор пациентов, анкеты заполняли в электронном виде посредством сети Интернет на официальном сайте Кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова ([http://labclinpharm.ru/survey/take\\_survey.php?x=NTQzMjQ%3D](http://labclinpharm.ru/survey/take_survey.php?x=NTQzMjQ%3D)). Название — «Опрос экспертов по методам лечения и клиническим исходам постинсультной спастичности (типичная практика)». Опросник состоял из 30 вопросов:

1. методы лечения постинсультной спастичности, применяемые в медицинском центре;
2. наиболее эффективный метод лечения постинсультной спастичности;
3. процент больных с постинсультной спастичностью, которым проводятся инъекции БТА;
4. торговое наименование препарата БТА, наиболее часто используемого в учреждении;
5. среднее количество процедур ботулинотерапии на пациента в год при использовании препарата Ботокс®/Диспорт®/Ксеомин®;

6. среднее количество курсов реабилитационно-восстановительного лечения в год, которое проводится пациенту с постинсультной спастичностью;
7. средняя длительность одного курса реабилитационно-восстановительного лечения в неделях;
8. средние суммарные дозировки препарата Ботокс®/Диспорт®/Ксеомин® в лечение спастичности верхней конечности;
9. длительность клинического эффекта после инъекции БТА в месяцах при использовании препарата Ботокс®/Диспорт®/Ксеомин®;
10. использование в повседневной практике специализированных шкал (Ashworth scale (пятибалльная шкала для оценки тяжести спастического синдрома), GAS (Goal Attainment Scaling) и др.) для оценки уровня спастичности и ограничения движений;
11. выраженность клинического эффекта исходя из поставленной цели терапии через три месяца после инъекции препарата Ботокс®/Диспорт®/Ксеомин® по пятибалльной шкале, где 0 — это отсутствие эффекта, 4 — достижение поставленной цели терапии или превышение ожидаемого эффекта;
12. процент больных, у которых достигается хороший клинический эффект при использовании препарата Ботокс®/Диспорт®/Ксеомин® (выраженность клинического эффекта более 3 по пятибалльной шкале исходя из поставленной цели терапии);
13. частота развития несерьёзных НЯ при использовании препарата Ботокс®/Диспорт®/Ксеомин®;
14. частота развития серьёзных НЯ при использовании препарата Ботокс®/Диспорт®/Ксеомин®;
15. процент пациентов с постинсультной спастичностью, которым необходимы инъекции БТА;
16. процент пациентов с постинсультной спастичностью, нуждающихся в инъекции БТА, которым оказывается данный вид медицинской помощи.

Переход к следующему вопросу был возможен только после ответа на предыдущий.

Опросы позволили за короткое время получить объём информации, и проанализировать связь этих характеристик с частотой применения тех или иных ЛС. Впоследствии экспертов знакомили с результатами опроса, и после обсуждения процедуры повторяли до достижения согласованности суждений между экспертами, или фиксирования факта отсутствия единого мнения по проблеме. Изучение причин расхождений в оценках экспертов позволяет выявить незамеченные ранее аспекты проблемы и зафиксировать внимание на вероятных последствиях развития анализируемой проблемы или си-

туации. В соответствии с конечными результатами вырабатывали финальную оценку и практические рекомендации.

## Результаты

Было проанализировано 20 заполненных анкет из 12 городов РФ. В анкетировании принимали участие практикующие врачи-неврологи, имеющие опыт применения препаратов БТА в комплексном лечении постинсультной спастичности, выступающие в роли экспертов, в следующих городах: Москва, Санкт-Петербург, Казань, Ижевск, Самара, Новосибирск, Красноярск, Краснодар, Екатеринбург, Ставрополь, Пятигорск, Брянск.

Анкетирование врачей проводили для каждого из оцениваемых препаратов БТА: Ботокс®, Диспорт® и Ксеомин®. В ходе применения метода Дельфи для оценки результатов анкетирования практикующих врачей были сформированы финальные варианты ответов на вопросы анкеты по проблемам терапии постинсультной спастичности (табл. 1).

Как видно из табл. 1, наиболее эффективным методом лечения постинсультной спастичности, по мнению экспертов, является совместное применение препаратов БТА и реабилитационно-восстановительного лечения. При этом данный метод терапии постинсультной спастичности распространён не настолько широко и применяется в медицинских центрах, где работают эксперты, лишь для 30-40% пациентов. Обращает на себя внимание и тот факт, что большинство экспертов считают необходимым применение препаратов БТА в сочетании реабилитационно-восстановительным лечением для всех пациентов с синдромом постинсультной спастичности, не имеющих противопоказаний, согласно инструкциям по применению, к использованию оцениваемых ЛС. Однако, по результатам опроса, только 10-20% пациентам, нуждающимся в инъекции БТА, оказывается данный вид медицинской помощи.

Наиболее часто используемым БТА является Диспорт® (50%). Такие ЛС, как Ботокс® и Ксеомин®, используют примерно в одинаковом соотношении — 29% и 21%, соответственно. Среднее количество процедур ботулинотерапии на пациента в год, по мнению экспертов, является одинаковым и составляет около 3 процедур в год. При этом, обращает на себя внимание различия в длительности клинического эффекта после применения оцениваемых препаратов: эффект от применения Ботокса® сохраняется до полугода, тогда как при использовании Диспорта® и Ксеомина® только до 4-х месяцев. По результатам анализа ответов, описывающих эффективность применения отдельных препаратов БТА, для Ботокс® также отмечено некоторое преимущество. Так, при оценке выраженно-

Таблица 1

Результаты оценки анкетирования экспертов с помощью метода Дельфи

| Показатели                                                                                                                                                                                                                                            | Ботокс®                                                          | Диспорт®       | Ксеомин®       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|
| Методы лечения постинсультной спастичности, применяемые в медицинском центре                                                                                                                                                                          | БТА <sup>1</sup> + РВЛ <sup>2</sup>                              |                |                |
| Наиболее эффективный метод лечения постинсультной спастичности                                                                                                                                                                                        | БТА <sup>1</sup> + РВЛ <sup>2</sup>                              |                |                |
| Процент больных с постинсультной спастичностью, которым проводят инъекции БТА в медицинском центре                                                                                                                                                    | 30-40%                                                           |                |                |
| Торговое наименование препарата БТА, наиболее часто используемого в учреждении                                                                                                                                                                        | 29%                                                              | 50%            | 21%            |
| Среднее количество процедур ботулинотерапии на пациента в год                                                                                                                                                                                         | 2,8                                                              | 3,2            | 3,3            |
| Среднее количество курсов РВЛ <sup>2</sup> в год, которое проводят пациенту с постинсультной спастичностью                                                                                                                                            | 2                                                                |                |                |
| Средняя длительность одного курса РВЛ <sup>2</sup> в неделях                                                                                                                                                                                          | Менее 4-х недель                                                 |                |                |
| Средние суммарные дозировки используемого препарата БТА в лечении спастичности верхней конечности                                                                                                                                                     | 180 ЕД                                                           | 810 ЕД         | 330 ЕД         |
| Длительность клинического эффекта после инъекции БТА в месяцах                                                                                                                                                                                        | 4-6                                                              | 3-4            | 3-4            |
| Использование в повседневной практике специализированных шкал (Ashworth scale, GAS и др.) для оценки уровня спастичности и ограничения движений                                                                                                       | 71%                                                              |                |                |
| Выраженность клинического эффекта исходя из поставленной цели терапии через три месяца после инъекции препарата БТА по пятибалльной шкале, где 0 — это отсутствие эффекта, 4 — достижение поставленной цели терапии или превышение ожидаемого эффекта | 4                                                                | 3              | 3              |
| % больных, у которых достигается хороший клинический эффект при использовании препаратов БТА (выраженность клинического эффекта более 3 по пятибалльной шкале исходя из поставленной цели терапии)                                                    | 70-80%                                                           | 60-70%         | 60-70%         |
| Частота развития несерьёзных НЯ <sup>3</sup> при использовании препаратов БТА                                                                                                                                                                         | до 10%                                                           | до 10%         | до 10%         |
| Частота развития серьёзных НЯ <sup>3</sup> при использовании препаратов БТА                                                                                                                                                                           | N <sup>4</sup>                                                   | N <sup>4</sup> | N <sup>4</sup> |
| % пациентов с постинсультной спастичностью, которым необходимы инъекции БТА                                                                                                                                                                           | необходимы всем, у кого нет противопоказаний к использованию БТА |                |                |
| % пациентов с постинсультной спастичностью, нуждающихся в инъекции БТА, которым оказывается данный вид медицинской помощи                                                                                                                             | 10-20%                                                           |                |                |

**Примечания:** <sup>1</sup> — препараты ботулотоксина типа А; <sup>2</sup> — реабилитационно-восстановительное лечение; <sup>3</sup> — нежелательные явления; <sup>4</sup> — не отмечали в своей практике

сти клинического эффекта по пятибалльной шкале через 3 месяца после процедуры большинство экспертов определяет для данного препарата 4 балла, тогда как для Диспорта® и Ксеомина® — 3. Также отмечается и больший процент больных, у которых достигнут хороший клинический эффект, при использовании Ботокса® (70 — 80%), по сравнению с другими препаратами БТА (60 — 70%).

Анализ вопросов, описывающих безопасность применения БТА, показал примерно равный уровень безопасности всех оцениваемых препаратов с частотой развития несерьёзных НЯ не более 10% и отсутствие регистрации развития серьёзных НЯ вследствие применения препаратов БТА в практике большинства опрошенных экспертов.

Применяемые в повседневной практике врачей средние суммарные дозировки соответствуют инструкциям по применению и дозировкам, используемым в разработанной фармакоэкономической модели. Большинство экспертов (71%) в своей по-

вседневной практике применяют специализированные шкалы для оценки уровня спастичности и ограничения движений, что подтверждает целесообразность использования в качестве критериев эффективности при математическом моделировании динамику изменений клинических показателей согласно Ashworth scale и GAS.

#### Обсуждение полученных данных

Постинсультная спастичность является хроническим патологическим состоянием в следствии перенесённого инсульта. В РФ уровень инвалидизации через год после перенесённого инсульта находится в диапазоне от 76 до 85%, в то время как в странах Западной Европы этот показатель составляет 25-30%. При этом, в РФ среди пациентов, перенёвших инсульт, не более 10-12% возвращаются к трудовой деятельности, а 25-30% остаются до конца жизни глубокими инвалидами [5].

Спастичность затрудняет личную гигиену, одевание и перемещение, делает уход за пациентом более обременительным. На этом фоне, согласно данным *E. Lundstrom et al.*, прямые затраты на лечение лиц со спастичностью, выживших в течение 12 месяцев после перенесённого инсульта, в четыре раза выше, чем таковые при терапии пациентов без спастичности [15].

Для коррекции мышечного гипертонуса нередко используют различные методы физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, а также фармакологическое лечение в виде назначения системных миорелаксантов [16-19]. Антиспастические ЛС системного действия не обладают селективным действием и могут приводить к ухудшению функционального состояния пациента. У некоторых больных данные средства уменьшают силу здоровых мышц, не оказывая при этом эффекта в отношении спастичных мышц. Более того, уже после нескольких месяцев лечения развивается толерантность и для поддержания начального клинического эффекта часто требуется постепенное увеличение дозировок. Принимаемые высокие дозы препаратов не редко увеличивают частоту и тяжесть системных НЯ данных ЛС. Частыми НЯ являются появление тошноты, сухости во рту, рвоты. Влияние на центральную нервную систему реализуется снижением работоспособности, сонливостью, снижением концентрации внимания, возможно появление спутанности сознания, указанные НЯ на фоне приёма системных миорелаксантов формируют у постинсультных пациентов ошибочную картину выраженного когнитивного дефицита или его усугубляют. Приём препаратов данной группы нередко сопровождается нарушением эмоциональной сферы, в частности апатией, депрессией или же напротив, повышенной возбудимостью (раздражительностью). Кроме того, указанные ЛС, оказывая сосудорасширяющее действие, снижают артериальное давление, вызывая головокружение, атаксию. Необходимо учитывать, что у небольшого числа пациентов падение давления может достигать критических цифр и сопровождаться потерей сознания.

На этом фоне, БТА обладают низкой частой НЯ. Связано это с тем, что при внутримышечном введении ботулотоксина развиваются два эффекта: прямое ингибирование  $\alpha$ -мотонейронов на уровне нервно-мышечного синапса; ингибирование  $\gamma$ -мотонейронного холинергического синапса на интрафузальном волокне. Снижение гамма-активности ведёт к расслаблению интрафузальных волокон мышечного веретена и уменьшает активность 1a-афферентов. Это приводит к снижению активности как мышечных рецепторов растяжения, так и афферентной активности  $\alpha$ - и  $\gamma$ -мото-

нейронов. Клинически это проявляется в выраженном расслаблении инъецированных мышц и значительном уменьшении боли в них [20]. При локальном введении в терапевтических дозах, ботулотоксин не проникает через гематоэнцефалический барьер и не вызывает существенных системных эффектов [21].

Особый интерес вызывает реальная практика применения БТА. Ответить на целый ряд подобных вопросов, возникающих как у организаторов здравоохранения, так и у врачей неврологов, помогают фармакоэпидемиологические исследования. Безусловно, опросы (surveys), не являются единственным видом данного направления в клинической фармакологии. Нельзя так же забывать о следующих методах: описания отдельных случаев (case report); описания нескольких случаев (case series); кросс-секционного исследования (cross-sectional design); анализа секулярных трендов (secular trend); исследования случай-контроль (case-control design); когортного исследования (cohort design); большого упрощённого рандомизированного исследования (large simple trial). В тоже время, решение о проведении фармакоэпидемиологического исследования принимается на основании соотношения затратности и рисков к результативности. В затратность входит как монетарная стоимость проведения исследования, ресурсы, так и время. К возможным рискам можно отнести получение ошибочных результатов. Результативность от проведения фармакоэпидемиологических исследований можно подразделить на регуляторную, маркетинговую, юридическую и клиническую. Используемая в данном исследовании методика опроса экспертов в области неврологии и лечения постинсультной спастичности наиболее целесообразна для выявления реальной практики применения БТА, так как по времени достаточно быстрая, не требует личного общения с пациентами и анализа медицинской документации, протокола исследования, и одобрения этического комитета. Необходимо так же отметить, что при опросах возможно использовать удалённый доступ с использованием разработанных заранее анкет, которые заполняли опрашиваемые (респонденты) самостоятельно.

По результатам проведённого опроса, применение препаратов БТА в сочетании с методами восстановительного лечения было признано экспертами наиболее эффективным и безопасным способом терапии синдрома постинсультной спастичности. Однако распространённость оцениваемой медицинской технологии в условиях российского здравоохранения остаётся недостаточной, т.к. только около 10-20% пациентов с постинсультной спастичностью, которым необходима терапия препаратами БТА, получают данный вид помощи.

## Выводы и рекомендации

В результате были выявлены несколько показателей, которые представляют значимый интерес для их последующего применения, в частности, при проведении фармакоэкономических исследований, научного анализа исходов с применением Марковского моделирования, построения математических моделей. Так, уже сейчас возможно построение матрицы переходов пациента с постинсультной спастичностью в РФ, учитывая данные не только РКИ, но и реальной клинической практики. Крайне важным было бы проведение фармакоэкономического

сравнительного анализа применения препаратов ботулинического токсина в комплексной терапии постинсультной спастичности в условиях РФ, принимая во внимание отмеченные экспертами различия в эффективности препаратов БТА.

## Конфликт интересов

Авторы благодарят ООО «Аллерган СНГ САРЛ» за их финансовую поддержку данного исследования. Авторы не имеют конфликта интересов, который имел бы непосредственное отношение к содержанию этой статьи.

## Литература

1. Протокол ведения больных «Инсульт». Нормативный документ. Министерство здравоохранения и социального развития РФ. 2006.
2. Суслина З.С., Танаиан М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М.: Медкнига, 2005. — 248 с.
3. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 560 с.
4. Wissel J., Manack A., Brainin M. Toward an epidemiology of poststroke spasticity. *Neurology* 2013; 80: S13 -9.
5. Ковальчук В.В., Скоромец А.А. Воздействие лечебной физической культуры на восстановление функций у больных после инсульта. // Вопросы курортологии физиотерапии и лечебной физкультуры. 2007. — №4. -С.26 — 28.
6. Епифанов В.А. Реабилитация больных, перенесших инсульт. -Москва: Медпресс информ, 2006. — 5 с.
7. Орлова О.Р. Применение ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике: руководство для врачей. Под ред. О. Р. Орловой, Н. Н. Яхно. М.: Каталог, 2001. — 208 с.
8. Хатькова С.Е. Использование ксеомина при лечении постинсультной спастичности. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2010. — № 8. — С. 62—63.
9. Brin M. The spasticity Study Group. Dosing, administration and a treatment algorithm for use of botulinum toxin A for adult-onset spasticity. // *Muscle and Nerve*. 1997;20:208—220.
10. Kong K-H., Neo J-J., Chua K.S. A randomized controlled study of botulinum toxin A in the treatment of hemiplegic shoulder pain associated with spasticity. // *Clinical Rehabilitation*. 2007;21:28 — 35.
11. Pandyan A.D., Gregoric M., Barnes M.P., et al. Spasticity: clinical perceptions, neurological realities and meaningful measurement. // *Disability Rehabilitation*. 2005;27:2-6.
12. Страчунский Л.С., Козлов С.Н., Рачина С.А. Фармакоэпидемиология: основные понятия и практическое применение. // Клиническая фармакология и терапия. — 2001.- Т. 4, № 10. — С. 24-29.
13. Wilson-Davis K. Study design and the use of statistics in drug use research. In: McGavock H., editor. *Handbook of Drug Use Research Methodology*. 1st ed. Newcastle: The United Kingdom Drug Utilization Research Group; 2000. p. 36-55.
14. Хвещук П.Ф. Формуляр лекарственных средств: методология разработки / П.Ф. Хвещук, А.В. Рудакова. — СПб.: ВМедА, 2002. — 183 с.
15. Lundstrom E., et al. Prevalence of disabling spasticity 1 year after first-ever stroke. // *European Journal of Neurology*. 2008;15(6):533—539.
16. Francisco G.E., McGuire J.R. Poststroke Spasticity Management. American Heart Association. 2012; <http://stroke.ahajournals.org/content/43/11/3132>.
17. Hesse S., Werner C. Poststroke Motor Dysfunction and Spasticity Novel Pharmacological and Physical Treatment Strategies. // *CNS Drugs* 2003; 17(15):1093-1107.
18. Marciniak K. Poststroke Hypertonicity: Upper Limb Assessment and Treatment. // *Top Stroke Rehabil* 2011;18(3):179—194.
19. Белова А.Н., Прокопенко С.В. Нейрореабилитация. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Антидор. 2010. 1288 с.
20. Bakheit A.M., Fedorova N.V., Skoromets A.A. The beneficial antispasticity effect of botulinum toxin type A is maintained after repeated treatment cycles. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2004;75:1558—1561.
21. Davis E., Barnes M. The use of botulinum toxin in spasticity. In: *Upper motor neuron syndrome and spasticity*. Cambridge University Press. 2001:206—222.

# Методология расчёта объёма выборки в сравнительных контролируемых клинических исследованиях с «неменьшей эффективностью»: сравнение двух пропорций в параллельных группах

Ляшенко А.А.<sup>1,2</sup>, Свищева М.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — Первый МГМУ им И.М. Сеченова, НИИ молекулярной медицины, г. Москва

<sup>2</sup> — ООО «Центр медицинских биотехнологий», г. Москва, [www.cmbio.ru](http://www.cmbio.ru)

**Резюме.** Подавляющее большинство клинических исследований генерических препаратов направлены на сравнение терапевтической эффективности тестируемого препарата и препарата сравнения. При этом необходимо доказать, что тестируемый препарат не менее эффективен, чем препарат сравнения. Подобные дизайны получили название исследований «неменьшей эффективности»; в основном — это исследования III фазы.

Довольно часто в этих исследованиях в качестве первичного критерия эффективности используются частоты какого-либо изучаемого признака, как результат анализа бинарных данных. В свою очередь, бинарные данные сравниваются между собой методом сравнения пропорций. При этом одним из важнейших условий правильной интерпретации данных, полученных в ходе клинического исследования, является обеспечение исследования необходимым и достаточным объёмом экспериментальных данных.

Цель этой статьи — показать, как планировать эксперимент, обеспечивая его необходимым и достаточным объёмом выборки, для того, чтобы полученные результаты и выводы были бы достоверными; как интерпретировать данные в сравнительных контролируемых исследованиях, направленных на установление «неменьшей эффективности» при сравнении пропорций в параллельных группах.

**Ключевые слова:** исследования «неменьшей эффективности», граница «неменьшей эффективности», сравнительные контролируемые исследования в параллельных группах, доверительный интервал, формула подсчёта выборки, сравнение пропорций

## The methodology of calculation of sample size in “non-inferiority” comparative controlled clinical trials: a comparison of two proportions in parallel group

Lyashenko A.A.<sup>1,2</sup>, Svishcheva M.S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — First MG MU named after I.M. Sechenov, Institute of Molecular Medicine, Moscow

<sup>2</sup> — LLC «Center of Medical Biotechnology», Moscow, [www.cmbio.ru](http://www.cmbio.ru)

**Abstract.** The absolute majority of clinical trials of generic drugs aimed to compare the therapeutic efficacy of the tested drug and the drug of an active control. It is necessary to estimate that the test drug is not less effective (or non-inferior) than the control drug. The designs of the aforementioned trials are called “non-inferiority” study; often, these are phase III of clinical trials.

The primary criterions of effectiveness which are quite often used in the clinical trials are frequencies of signs, as a result of the analysis of binary data. Binary data are analyzed by comparing proportions. One of the most important conditions for a correct interpretation of the data obtained during the clinical trials — to provide necessary and sufficient sample size.

The purpose of this article is to show how to plan the study, how to provide necessary and sufficient sample size to ensure that the results and conclusions would be reliable; how to interpret the data in a comparative controlled study aimed to establish “non-inferiority” using proportions comparing in parallel groups.

**Key words:** “non-inferiority” trials, “non-inferiority” margins, comparative controlled study in parallel groups, the Confidence Interval, sample size calculating formulae, proportions comparison

Автор, ответственный за переписку:

Ляшенко Алла Анатольевна — к.б.н., ведущий научный сотрудник НИИ молекулярной медицины 1 МГМУ им И.М. Сеченова, генеральный директор ООО «Центр медицинских биотехнологий», г. Москва. e-mail: allaliachenko@yandex.ru, тел: +7(916) 222-64-51, www.cmbio.ru

В современных клинических исследованиях довольно часто в качестве первичного критерия эффективности выбирается частота какого-либо признака; в сравнительных клинических исследованиях эти частоты необходимо сравнить, чтобы получить вывод о преимуществе какого-либо из сравниваемых препаратов. При сравнении частот признака в таких случаях применяются методы сравнения пропорций. Традиционно частоты признака составляют бинарные данные. Примером бинарных данных могут быть следующие: «выздоровел/заболел», «есть симптом/нет симптома», «да/нет», «м/ж» и т.д. Т.е. вариантов изучаемых признаков может быть только два. Здесь мы не будем подробно останавливаться на том, как сравнивать пропорции и отсылаем читателя к любому программному обеспечению по статистике.

Цель этой статьи — показать, как планировать эксперимент, чтобы полученные результаты и выводы были бы достоверными, и как их интерпретировать в сравнительных контролируемых исследованиях, направленных на установление «неменьшей эффективности» при сравнении пропорций.

Одним из важнейших условий правильной интерпретации данных, полученных в ходе клинического исследования, является обеспечение исследования необходимым и достаточным объёмом экспериментальных данных. От того, насколько адекватным будет это число, зависит уровень «доверия» к полученным выводам и, следовательно, и их дальнейшее использование.

Нисколько не умаляя важность получения правильных выводов в «неклинических» исследованиях, необходимо помнить, что выводы из результатов, полученных из клинического исследования, являются наиболее ответственными среди всех других видов исследований, поскольку от того, насколько они верны, зависит здоровье и жизнь человека, принимающего изучаемое лекарство. Так как же обезопасить исследование от ошибочных выводов и сделать так, чтобы доверие к полученным результатам было максимальным?

Зачастую при планировании медицинских исследований исследователи (или спонсоры) пренебрегают (или не учитывают вовсе) такой важный аспект, как объём выборки. Объём выборки, строго говоря, подразумевает необходимое и достаточное количество пациентов в группах, при котором вероятность принятия правильного решения является максимальной. Зачем нужно планировать эксперимент и нельзя ли ограничиться привычным подходом (происхождение которого, впрочем, авторам неизвестно), который долгое время использовался в

медицине? Например, взять 30 пациентов, провести с ними исследования и обработать полученные данные? Оказывается, нельзя. И причина здесь вовсе не только в том, что их может «не хватить». Основная причина в том, что при таком подходе мы можем быть уверены только в том, что полученные выводы распространяются именно на этих 30 пациентов. А «интересы» остальных пациентов с аналогичным диагнозом, которых существенно больше, при таком подходе были как бы «проигнорированы». Стало быть, полученные выводы являются случайными и не могут быть распространены на всех пациентов, для которых разработано изучаемое лекарственное средство. С другой стороны, привлечь всех пациентов с конкретной проблемой невозможно: их точное количество не знает никто, и это количество может варьироваться: одни будут поправляться, а другие — появляться вновь. Пользуясь статистической терминологией, мы не сможем привлечь к исследованиям всю «генеральную совокупность», которую составляют эти пациенты, но при этом хотим распространить на неё все полученные выводы. Для этого существует компромиссный и единственно правильный вариант, — тщательное планирование медицинских экспериментов. Планирование является ключевым шагом в доказательной медицине и гарантирует, с соблюдением несложных правил, получение выводов, которые можно с уверенностью распространить в дальнейшем на всю генеральную совокупность, которую в нашем случае составляют все потенциальные пациенты.

Для начала введём необходимые термины, которыми обычно оперируют при расчёте объёма выборки. В принципе, эти определения можно найти во множестве литературных источников, посвященных как классической статистике, так и доказательной медицине. Они приводятся в настоящей статье в несколько «адаптированном» виде для удобства чтения и восприятия дальнейшего материала.

«Ошибка 1 рода» ( $\alpha$ ) — это вероятность отвергнуть нулевую гипотезу, хотя на самом деле она истинна. Это своеобразная ложно-позитивная ошибка, например, вероятность обнаружить отличия между группами, если их на самом деле нет.

«Уровень значимости» — это допустимая вероятность ошибки 1 рода. Т.е. насколько мы готовы ошибиться, отклоняя нулевую гипотезу при условии, если она верна. Чаще всего в медико-биологических исследованиях уровень значимости при двусторонних тестах выбирают 5%. Другими словами, мы уверены на 95%,

что различия достоверны. В исследованиях «неменьшей эффективности» стандартным подходом при проверке нулевой гипотезы рекомендуется использовать односторонний тест при уровне значимости 2,5% (International Conference on Harmonization (ICH), E9, 1998). Другими словами, достоверность выводов составляет 97,5%. Иногда выбирают и другие, более уровни значимости (0.05, 0.01, 0.001), — их выбор зависит от целей исследования и от задач, которые оно решает.

«Ошибка 2 рода» ( $\beta$ ) — это вероятность принять нулевую гипотезу, если она ложная. Это т.н. ложно-негативная ошибка, например, вероятность принять гипотезу о том, что отличий нет, хотя они на самом деле есть. Чаще всего, этот параметр не превышает 0,2.

«Статистическая мощность» — имеет смысл, обратный значению  $\beta$ , — вероятности совершить ошибку 2 рода. Статистическая мощность рассчитывается, как  $1 - \beta$ , и чаще всего выбирается не ниже 0,8.

$Z_{\alpha}$  и  $Z_{\beta}$  — табличные критические значения нормального распределения, соответствующие заданным уровням ошибок 1 рода и выбранного уровня значимости  $\alpha$ . Наиболее часто используемые значения величин  $Z_{\alpha}$  и  $Z_{\beta}$  приведены в табл. 1. Полные таблицы с расчётными критическими значениями  $Z$  можно найти в специализированной статистической литературе.

Таблица 1

**Критические значения  $Z$  нормального распределения (частичный пример)**

| $\alpha$ | $1 - \beta$ | $Z$    |
|----------|-------------|--------|
| 0,05     | 0,95        | 1,6449 |
| 0,025    | 0,975       | 1,96   |
| 0,1      | 0,9         | 1,2816 |
| 0,2      | 0,8         | 0,8416 |

«Нулевая гипотеза ( $H_0$ )» — это гипотеза, которая традиционно проверяется в процессе статистического анализа. Пример: предположение отсутствия различий между сравниваемыми переменными, отсутствие корреляции и т.д. Если в процессе статистического анализа гипотеза  $H_0$  отвергается, то при этом необходимо принять альтернативную гипотезу.

«Альтернативная гипотеза ( $H_1$ )». В соответствии с предыдущим определением, эта гипотеза принимается, если гипотеза  $H_0$  отвергается. Например, в ходе клинического исследования, направленного на сравнение терапевтической эффективности сравниваемых препаратов, использовалась нулевая гипотеза об отсутствии различий между ними по основному критерию клинической эффективности  $X$  при уровне значимости  $p < 0.05$ . По результатам данного исследования было получено, что имеются отличия между препаратами по данному признаку  $X$  ( $p < 0.05$ ). Это означает, что нулевая гипотеза  $H_0$  отвергается и принимается альтернативная  $H_1$  о существовании различий между препаратами по признаку  $X$ .

**Односторонний тест.** Односторонние тесты используются, если при анализе полученных данных принимается допущение, что показатель одной из сравниваемых групп лучше показателя другой. Т.е. заранее определяется направление «влияния вмешательства». Поэтому односторонние тесты используются в исследованиях, направленных как на установление «неменьшей эффективности», так и на установление превосходства.

**Двусторонний тест** используется, если заранее неизвестно о преимуществе сравниваемых показателей, либо нет смысла обозначать преимущество одного показателя перед другим. В симметричных исследованиях, направленных на установление эквивалентности (например, исследования биоэквивалентности дженериков), используются двусторонние тесты. Проверяемые двусторонние гипотезы в исследованиях эквивалентности выглядят следующим образом:

$$H_0: p_1 = p_2; H_1: p_1 \neq p_2$$

От того, какой подход будет выбран, зависит выбор критического значения уровня ошибки 1 рода  $Z_{\alpha}$ , и, следовательно, и объём выборки.

Исследования «неменьшей эффективности» — это, в основном, сравнительные исследования с препаратом активного контроля, в которых предполагается, что тестируемый препарат (Т) не хуже, чем препарат сравнения (С). Для сравнения, в исследованиях превосходства устанавливается явное преимущество тестируемого препарата над плацебо.

При сравнении двух препаратов (методов лечения и т.п.) в исследовании «неменьшей эффективности» принимается допущение, что тестируемый препарат Т не хуже, чем препарат (или метод) активного контроля (С). При этом допускается, что он может быть немного хуже, но не больше, чем на некую величину. Эта некая величина, предел, который позволяет отвергнуть нулевую гипотезу и принять альтернативную о том, что сравниваемый препарат «не менее эффективен», чем препарат сравнения. В литературе её называют *пределом или границей «неменьшей» эффективности* (или «non-inferiority margins»,  $\delta$ ). Для расчётов объёма выборки в исследованиях превосходства  $\delta$  всегда положительна, в исследованиях «non-inferiority» — всегда отрицательна. Эту логику легко понять из рис. 1.

Проверяемые гипотезы для исследования «неменьшей эффективности» будут следующие:

$$H_0: P_T - P_C \leq -\delta; H_1: P_T - P_C > -\delta$$

С учётом вышесказанного, можно отметить, что наиболее логичным для таких исследований было бы название «не большей эффективности» (прим. авторов), но мы будем пользоваться устоявшейся для этого типа дизайна терминологией.

Для сравнения, проверяемые гипотезы для исследования превосходства выглядят следующим образом:

$$H_0: P_T - P_C \leq \delta; H_1: P_T - P_C > \delta$$

### Пример расчёта объёма выборки

Пусть необходимо провести расчёт объёма выборки для сравнительного контролируемого исследования двух препаратов, тестируемого (Т) и препарата сравнения (С). Пусть это будут антибиотики, основной критерий эффективности — доля полного выздоровления пациентов.

Выбираем входные условия, которые необходимы при расчёте:

- уровень значимости альфа: 2,5%;  $Z_{0,025}=1,96$ ;
- уровень статистической мощности: 0,8;  $Z_{0,8}=0,84$ .
- $P_C$  и  $P_T$  — клиническая эффективность препаратов, активного контроля и тестируемого, соответственно. Пусть известно, что  $P_C$  (по первичному критерию эффективности) составляет 80%. Данный параметр берётся из предыдущих клинических исследований, в которых эффективность препарата сравнения, выступающего в данном клиническом исследовании в роли активного контроля, сравнивалась с плацебо, либо со стандартной терапией, и показал такой результат. Пусть желаемая клиническая эффективность тестируемого препарата  $P_T = 60\%$ , границу «неменьшей эффективности» выбираем в 10% (т.е.  $\delta = -0,1$ ). Проверяемые гипотезы:

$$H_0: P_T - P_C \leq -0,1; H_1: P_T - P_C > -0,1$$

Объём выборки в каждой группе при сравнении пропорций для исследований с наименьшей эффективностью рассчитывается по формуле (Dunnett & Gent, 1977):

$$n = (Z_a + Z_b)^2 \times (pc \times (1 - pc) + pt \times (1 - pt)) / (pc - pt - \delta)^2$$

Подставляем данные и получаем, что объём выборки  $n$  составит не менее 35 человек в каждой из сравниваемых групп. Т.е. всего для участия в клиническом исследовании необходимо вовлечь как минимум 70 пациентов. Более точная формулировка — «при уровне значимости 2,5% для сохранения статистической мощности в 0,8 клиническое исследование должны закончить не менее 70 пациентов». Поскольку существует риск, что пациенты по каким-то причинам могут отказаться от участия и выйти из клинического исследования, полученный объём выборки целесообразно увеличить на 25-30%.

С уменьшением предела наименьшей эффективности объём выборки существенно возрастает. Т.е. величины предела наименьшей эффективности и объёма выборки обратно пропорциональны: чем меньшее отличие мы стремимся установить, тем больший объём выборки требуется. Приведём здесь несколько готовых расчётов объёма выборки для демонстрации этой важной составляющей клинического исследования (табл. 2).

Несомненно, адекватный выбор границ клинической эффективности — очень важный параметр. Его величина гарантирует, что в процессе исследования мы не только оценим статистическую значимость результатов исследования, выдержав статистическую мощность, но и не потеряем клиническую значимость полученных выводов.

Какими правилами следует руководствоваться при выборе границ наименьшей эффективности? При сравнении пропорций в исследованиях наименьшей эффективности следует пользоваться рекомендациями от CPMP (2004 г.) и FDA (1992 г.). Данный документ от FDA рекомендует учитывать уровень первичного критерия эффективности препарата активного контроля, а CPMP — использовать константу, равную -10. Границы наименьшей эффективности представлены в табл. 3. Некоторые «готовые» решения по выбору границ наименьшей эффективности при анализе разницы пропорций можно также найти в работах Hou с соавт. (Hou et al., 2009 г.) и Julious (Julious, 2010 г.). Общие принципы изложены также и в рекомендациях EMEA (E9, 1998 г.; E10, 2001 г.).

### Интерпретация и представление результатов

После завершения клинического исследования необходимо провести статистический анализ полученных результатов. Традиционно для ответа на вопрос, доказана ли «наименьшая эффективность» тестируемого препарата по сравнению с препаратом активного контроля, кроме статистических критериев для проверки гипотез, используется оценка значения доверительного интервала (ДИ) разницы полученных эффектов: если нижняя граница расчётного ДИ больше, чем —  $\delta$ , тогда  $H_0$  отвергается и принимается альтернативная гипотеза о «наименьшей эффективности» тестируемого препарата по сравнению с препаратом сравнения. Используется либо двусторонний 95% ДИ, либо односторонний 97,5% ДИ. Иллюстрация возможных вариантов приведена на рис. 1 (по Schumi & Wittes, 2011 г.).

Пусть в результате клинического исследования получен односторонний 97,5% ДИ [-8,4; 1]. Выбранный предел «наименьшей эффективности»  $\delta$  равен -10. В данном клиническом исследовании доказана «наименьшая эффективность» опытного препарата.

Допустим, что в результате проведённого клинического исследования был получен двусторонний 95% ДИ [-6; -1]. Выбранный предел «наименьшей эффективности» выберем -5. В данном случае «наименьшая эффективность» тестируемого препарата не подтверждена.

### Заключение

Таким образом, при расчёте объёма выборки при сравнении пропорций в параллельных группах в сравнительном контролируемом исследовании наименьшей эффективности необходимо выбрать эффективность препарата сравнения из предшествующих клинических исследований, определить с эффективностью тестируемого препарата, установить границы наименьшей эффективности  $\delta$ , выбрать уровень значимости и статистической мощности исследования. Интерпретация результатов клинического исследования проводится после определения границ доверительного

Таблица 2

Расчёты объёма выборки (n) при сравнении двух пропорций для уровня значимости 2,5% и статистической мощности 0,8. Условные обозначения:  $P_C$  — эффективность препарата сравнения;  $P_T$  — эффективность тестируемого препарата;  $\delta$  — предел наименьшей эффективности; n — объём выборки в каждой из сравниваемых групп.

| $P_C$ | $P_T$ | $\delta$ | n   | $P_C$ | $P_T$ | $\delta$ | n   | $P_C$ | $P_T$ | $\delta$ | n   |
|-------|-------|----------|-----|-------|-------|----------|-----|-------|-------|----------|-----|
| 0,90  | 0,85  | -0,05    | 171 | 0,80  | 0,75  | -0,05    | 273 | 0,70  | 0,65  | -0,05    | 343 |
|       |       | -0,10    | 76  |       |       | -0,10    | 121 |       |       | -0,10    | 153 |
|       |       | -0,15    | 43  |       |       | -0,15    | 68  |       |       | -0,15    | 86  |
|       |       | -0,20    | 27  |       |       | -0,20    | 44  |       |       | -0,20    | 55  |
|       | 0,80  | -0,05    | 87  |       | 0,70  | -0,05    | 129 |       | 0,6   | -0,05    | 157 |
|       |       | -0,10    | 49  |       |       | -0,10    | 73  |       |       | -0,10    | 88  |
|       |       | -0,15    | 31  |       |       | -0,15    | 46  |       |       | -0,15    | 57  |
|       |       | -0,20    | 22  |       |       | -0,20    | 32  |       |       | -0,20    | 39  |
|       | 0,75  | -0,05    | 54  |       | 0,65  | -0,05    | 76  |       | 0,55  | -0,05    | 90  |
|       |       | -0,10    | 35  |       |       | -0,10    | 49  |       |       | -0,10    | 57  |
|       |       | -0,15    | 24  |       |       | -0,15    | 34  |       |       | -0,15    | 40  |
|       |       | -0,20    | 18  |       |       | -0,20    | 25  |       |       | -0,20    | 29  |
|       | 0,70  | -0,05    | 38  |       | 0,60  | -0,05    | 50  |       | 0,50  | -0,05    | 58  |
|       |       | -0,10    | 26  |       |       | -0,10    | 35  |       |       | -0,10    | 40  |
|       |       | -0,15    | 19  |       |       | -0,15    | 26  |       |       | -0,15    | 29  |
|       |       | -0,20    | 15  |       |       | -0,20    | 20  |       |       | -0,20    | 23  |

интервала разницы эффекта от сравниваемых препаратов и соотношения полученного ДИ (двустороннего 95% или одностороннего 97,5%) по отношению к выбранному пределу наименьшей эффективности. Если левая граница ДИ больше, чем  $-\delta$ , нулевая гипотеза отвергается и признается альтернативная о том, что тестируемый препарат не менее эффективен, чем препарат сравнения.

## Литература

- Schumi J., Wittes J.T. Through the looking glass: understanding non-inferiority. // Trials. 2011 May 3;12:106.
- Dunnett C.W., Gent M. Significance testing to establish equivalence between treatments, with special reference to data in the form of 2X2 tables. // Biometrics. 1977 Dec;33(4):593-602.
- International Conference on (ICH) of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. // Statistical principles for clinical trials, 1998.
- Food and Drug Administration (FDA) (1992) Points to consider. Clinical evaluation of Anti-infective drug products.
- Hou Y., Wu X.Y., Li K. Issues on the selection of non-inferiority margin in clinical trials. // Chin Med J (Engl). 2009 Feb 20;122(4):466-70.
- Committee for proprietary medicinal products (CPMP) (2004). Points to consider on the choice of non-inferiority margin.
- Committee for proprietary medicinal products (CPMP) (2000) Points to Consider on Switching Between Superiority and Non-Inferiority.
- Julious S.A. Sample Sizes for Clinical Trials. CRC Press 2010, p 180.
- ICH Note for Guidance E9 (Statistical Principles for Clinical Trials) (1998), CPMP/ICH/363/96.
- ICH Note for Guidance E10 (Choice of Control Group) (2001), CPMP/ICH/364/96

Таблица 3  
Границы «наименьшей эффективности» по рекомендациям CPMP и FDA

| Эффективность препарата активного контроля | FDA | CPMP |
|--------------------------------------------|-----|------|
| >90%                                       | -10 | -10  |
| 80-89%                                     | -15 | -10  |
| 70-79%                                     | -20 | -10  |

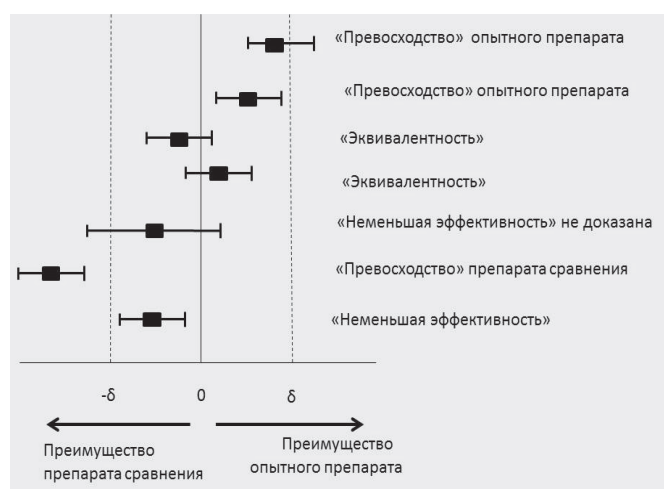


Рис. 1. Схематическое представление вариантов исходов клинического исследования в зависимости от значений доверительных интервалов разницы эффективности опытного препарата и препарата сравнения по отношению к пределу клинической эффективности  $\delta$

# Обеспечение лекарственными средствами медицинской помощи, оказываемой в муниципальных учреждениях здравоохранения на территории Московской области в стационарных условиях (2012–2014 гг.)

Малаев М.Г.

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», [www.HealthEconomics.ru](http://www.HealthEconomics.ru)

**Резюме.** Складывающаяся в стране сложная экономическая ситуация требует от органов управления принятия в неотложном порядке ряда мер, направленных на повышение эффективности использования имеющихся финансовых и материальных ресурсов, в том числе, за счёт развития отечественного производства лекарственных средств и увеличения удельного веса расходов на их приобретение при реализации государственных программ. Проведённое исследование приобретения лекарственных средств медицинскими организациями Московской области на протяжении последних 3 лет (2012 г. — 9 месяцев 2014 г.) показало, что ситуация в этом субъекте Российской Федерации пока развивается в прямо противоположном направлении.

**Ключевые слова:** потребление лекарственных средств, медицинские организации, Московская область, муниципальные учреждения здравоохранения, госпитальные закупки, импортозамещение, ABC-анализ

## Provision of medicines care provided in municipal health care institutions in the Moscow region in stationary conditions (2012 — 2014 years)

Malaev M.G.

Center of Pharmacoeconomics and Outcomes Research, [www.HealthEconomics.ru](http://www.HealthEconomics.ru)

**Abstract.** Difficult economic situation in the country requires the government decision urgently measures aimed at improving the efficient use of available financial and material resources, including through the development of domestic production of medicines and increasing the share of the cost of their acquisition in the implementation of government programs. The study of purchases of medicines by health care organizations in Moscow Region over the past 3 years (2012 — 9 months of 2014) showed that the situation in this region of the Russian Federation now takes place in the opposite direction.

**Keywords:** drug utilization, medical organizations, Moscow region, municipal health care, hospital purchases, import substitution, ABC-analysis

---

Автор, ответственный за переписку:

Малаев Михаил Георгиевич, к.м.н., [formular-mal@yandex.ru](mailto:formular-mal@yandex.ru)

## Введение

В своём послании к Федеральному собранию от 04.12.2014 года Президент Российской Федерации В.В. Путин в очередной раз отметил, что Правительству и регионам необходимо обеспечить контроль над ситуацией на рынках лекарств и других товаров первой необходимости. Повышение

конкурентоспособности российских компаний на фоне ослабления национальной валюты является фактором, который нужно использовать для проведения политики импортозамещения с тем, чтобы в течение 3-5 лет появились возможности для обеспечения имеющихся потребностей в качественных и доступных по цене лекарствах собственного производства.

Стратегия развития фармацевтической промышленности России на период до 2020 года, утверждённая приказом Минпромторга России от 23.10.2009 г. №965, предусматривает в качестве основной цели государственной политики Российской Федерации инновационное развитие национальной фармацевтической промышленности.

Развитие национальной фармацевтической промышленности должно привести в первую очередь к росту обеспеченности учреждений здравоохранения жизненно необходимыми и важнейшими лекарственными средствами отечественного производства, а также снять критическую зависимость от поставок ряда стратегически важных зарубежных лекарственных средств. При закупках лекарственных средств для нужд организаций государственной системы здравоохранения следует ориентироваться на отечественных производителей, которым приказом от 25.03.2014 г. №155 Министерства экономического развития Российской Федерации предоставлены преференции, что должно обеспечить формирование устойчивого и прогнозируемого спроса на их продукцию.

В свою очередь федеральные законы (от 21.11.2011 г. №323-ФЗ и от 29.11.2010 г. №326-ФЗ) с целью повышения эффективности выделяемых финансовых средств регламентируют ассортимент лекарственных средств, приобретаемых для реализации Государственной программы бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. При закупках лекарственных средств в плановом порядке этот ассортимент должен находиться в пределах перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (далее ЖН-ВЛП) и утверждённых приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации стандартов медицинской помощи.

Таким образом, вроде бы все вопросы от производства до применения, связанные с лекарственным обеспечением, получили нормативно правовое оформление. Осталось лишь правильно организовать работу для получения запланированных результатов, а также обеспечить деятельность соответствующих систем контроля для получения достоверных данных, необходимых для принятия своевременных, адекватных и эффективных управленческих решений.

### Цель исследования

Целью данной работы является изучение особенностей лекарственного обеспечения медицинской помощи, оказываемой гражданам в соответствии с программой госгарантий муниципальными учреждениями здравоохранения Московской области (далее — МУЗ МО).

### Методология исследования

Для проведения исследования были отобраны 140 МУЗ МО, имевших по состоянию на 01.01.2012 г. коечный фонд для оказания первичной медико-санитарной или специализированной медицинской помощи. За время исследования 19 из отобранных МУЗ МО были или реформированы, или ликвидированы, или переданы в собственность г. Москвы.

В качестве источника для получения информации о приобретаемых МУЗ МО лекарственных средствах использовался Официальный сайт РФ для размещения информации о размещении заказов [www.zakupki.gov.ru](http://www.zakupki.gov.ru).

Объектом изучения являлись карточки контрактов, заключённых МУЗ МО в период с 01.01.2012 г. по 30.09.2014 г.

### Результаты

Всего было найдено 25 948 карточек с информацией о заключённых контрактах, в том числе, на поставку лекарственных средств — 5 934 (22,9%) на сумму 5 618,0 млн. рублей.

Каждый контракт содержал до 400 торговых позиций, включённых в один лот, в том числе не относящихся к лекарственным средствам (специализированное энтеральное питание, средства гигиены, диагностики, дезинфицирующие средства и прочее). Общая стоимость продукции, не относящейся к лекарственным средствам, составила 15,1 млн. рублей (0,27% от общей суммы).

Стоимость экстенпорально изготовленных лекарственных средств составила 50,4 млн. руб. (0,9% от общей суммы).

Исследование карточек заключённых контрактов выявило огромное количество случаев нарушений их оформления, в том числе в части, относящейся к описанию объекта закупки, применения кода продукции по ОКПД, а также использования единиц измерения. Также отмечено большое количество ошибок, обусловленных внесением информации не в соответствующие графы, ошибок при вычислении стоимости контракта, а также грамматических и прочих ошибок, делающих невозможной идентификацию закупленных лекарственных средств. Суммарная стоимость не поддающихся идентификации лекарственных средств составила 2 643,2 млн. рублей (47,0% от общей суммы).

Удельный вес стоимости лекарственных средств, идентифицированных по МНН или замещающим МНН названиям (торговому, группировочному), а также имеющим приданную производителями форму выпуска своей продукции (далее ГЛФ ЛС), увеличился с 47,5% в 2012 году до 52,1% в 2014 году. Данные о проведённых закупках лекарственных средств были размещены 120 МУЗ МО (в 2012 г.

и 2013 г. — по 97 МУЗ МО, а в 2014 г. — 109 МУЗ МО), из которых поддающиеся идентификации данные о закупках ГЛФ ЛС размещали только 100 МУЗ МО (в 2012 г. — 55 МУЗ МО, в 2013 г. — 69 МУЗ МО, а в 2014 г. — 90 МУЗ МО). За период наблюдения 20 МУЗ МО ни разу не размещали на официальном сайте правильно заполненные карточки заключённых контрактов.

Стоимость ГЛФ ЛС, включённых в контракты, заключённые с поставщиками, определённых по результатам проведённых открытых аукционов, составила 2 572,9 млн. рублей (92,5%). Стоимость ГЛФ ЛС, включённых в контракты, заключённые с поставщиками на основании проведения котировок поступивших ценовых предложений составила 192,5 млн. рублей (6,9%). Суммарная стоимость ГЛФ ЛС, поставляемых по контрактам, заключённым с единственным поставщиком, составила 16,2 млн. рублей (0,6%).

В случае проведения аукционов средняя стоимость 1 единицы ГЛФ ЛС составила 89,40 рубля, запроса ценовых предложение (котировок) — 77,52 рубля, а при заключении контракта с единственным поставщиком — 473,02 рубля.

Общий ассортимент лекарственных средств по международным, не защищённым патентом, названиям (далее — МНН), или торговым и группировочным названиям, замещающим МНН, составил 1292 МНН (в 2012 г. — 1058 МНН, в 2013 г. — 1093 МНН, а в 2014 г. — 1018 МНН).

Удельный вес стоимости ГЛФ ЛС, входящих одновременно в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (далее — ЖНВЛП) и в стандарты медицинской помощи (далее — стандарты МП) составил в среднем 65% от общей стоимости ГЛФ ЛС.

Удельный вес стоимости ГЛФ ЛС, входящих в ЖНВЛП, но не включённых в стандарты МП, составил в среднем 2,9% от общей стоимости ГЛФ ЛС.

Удельный вес стоимости ГЛФ ЛС, не входящих в ЖНВЛП, но включённых в стандарты МП, составил в среднем 22,0% от общей стоимости ГЛФ ЛС.

Удельный вес стоимости ГЛФ ЛС, не входящих в ЖНВЛП, а также не включённых в стандарты МП, составил в среднем 10,1% от общей стоимости ГЛФ ЛС и увеличился с 7,3% в 2012 году и 8,4% в 2013 году до 15,1% в 2014 году.

Средняя стоимость 1 единицы ГЛФ ЛС за 3 года составила 88,88 рубля и возросла с 83,08 рубля в 2012 г. и 82,83 рубля в 2013 г. до 106,79 рубля в 2014 г. (по данным 9 месяцев).

Средняя стоимость 1 единицы ГЛФ ЛС, входящих в одновременно ЖНВЛП и стандарты МП составила 71,29 рубля, входящих в ЖНВЛП, но не включённых в стандарты МП — 1053,91 рубля, не входящих в ЖНВЛП, но включённых в стандарты МП — 132,28 рубля, а не входящих в ЖНВЛП и в стандарты МП — 228,09 рубля.

По сравнению с 2012 годом в 2014 году средняя стоимость 1 единицы ГРФ ЛС в первых трёх группах возросла, соответственно на 18,5%, 38,0% и 22,7%.

В группе лекарственных средств, не входящих в ЖНВЛП, а также не включённых в стандарты МП, средняя стоимость 1 единицы ГРФ ЛС возросла с 149,43 рубля в 2012 г., 186,28 рубля в 2013 г. до 396,94 рубля в 2014 г. (на 165,6% за 3 года).

Удельный вес стоимости ГЛФ ЛС, имеющих информацию о форме выпуска, дозировке и фасовке, составил в среднем за 3 года 71,2% от общей стоимости ГЛФ ЛС (70,9% в 2012 году, 70,2% в 2013 году и 72,7% в 2014 году).

Удельный вес стоимости ГЛФ ЛС, имеющих также информацию о фирме-производителе и стране происхождения, составил в среднем за 3 года 13,0% от общей стоимости ГЛФ ЛС. Отмечается увеличение данного показателя с 9,9% в 2012 году и 7,2% в 2013 году до 23,9% в 2014 году.

При проведении анализа финансовых затрат на приобретение ГЛФ ЛС (АВС-анализ) получено, что 80% финансовых средств было направлено на приобретение 184 МНН, 15% — на приобретение 262 МНН и 5% 846 МНН.

Рейтинг по сумме затрат возглавляют Натрия хлорид (4,7%), Порактант альфа (2,2%), ~ Актовегин (2,1%), Декстрола (1,9%), Цефтриаксон (1,9%).

Рейтинг по частоте встречаемости ГЛФ ЛС (по МНН) в закупках МУЗ МО возглавляют Натрия хлорид, Декстрола, Лидокаин, Цефтриаксон и Прокаин.

Медиана приобретённых одним МУЗ МО ГЛФ ЛС за 3 года составила 138 МНН, а среднее количество — 181 МНН. Ассортимент лекарственных средств в пределах от 708 до 400 МНН, приобретённых за 3 года, отмечен в 9 МУЗ МО, от 200 до 399 МНН — в 31 МУЗ МО, от 100 до 199 МНН — в 20 МУЗ МО, а меньше 50 МНН — в 27 МУЗ МО.

Наиболее часто в заключённых контрактах на поставку ГЛФ ЛС встречались (по МНН): Декстрола, Натрия хлорид, Прокаин, Гидроксиэтилкрахмал, а также Калия и магния аспарагинат.

Удельный вес ГЛФ ЛС российского производства в среднем за 3 года составил 34,3% от суммарной стоимости и снизился с 44,1% в 2012 году, 42,2% в 2013 году до 27,6% в 2014 году.

Удельный вес ГЛФ ЛС российского производства по количеству единиц в среднем за 3 года составил — 60,6% от общего количества приобретённых единиц продукции и имеет тенденцию к снижению (65,7% в 2012 году, 75,0% в 2013 году и 46,3% в 2014 году).

Средняя стоимость одной единицы ГЛФ ЛС российского производства составила 61,23 рубля, а импортируемых лекарственных средств — 179,85 рубля. За три года отмечается увеличение средней стоимости одной единицы лекарственных средств российского производства на 57,4% (55,97 рубля в 2012 году, 43,17 рубля в 2013 году и 88,13 рубля в 2014 году).

Таблица 1

**Анализ ассортимента лекарственных средств в зависимости от отношения их к ЖНВЛП  
и стандартам медицинской помощи**

| Год                                         | Количество<br>МНН | Удельный вес<br>от суммарной<br>стоимости | Удельный вес<br>от количества<br>единиц | Средняя стои-<br>мость 1 едини-<br>цы (руб.) |
|---------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Всего: 2012 г.</b>                       | <b>1058</b>       | <b>100%</b>                               | <b>100%</b>                             | <b>83,08</b>                                 |
| входят в ЖНВЛП и стандарты МП               | 410               | 66,0%                                     | 80,3%                                   | 68,28                                        |
| входят в ЖНВЛП, но не входят в стандарты МП | 33                | 3,4%                                      | 0,3%                                    | 1001,45                                      |
| не входят в ЖНВЛП, но входят в стандарты МП | 376               | 23,4%                                     | 15,4%                                   | 126,14                                       |
| не входят в ЖНВЛП и в стандарты МП          | 280               | 7,3%                                      | 4,1%                                    | 149,43                                       |
| <b>Всего: 2013 г.</b>                       | <b>1093</b>       | <b>100%</b>                               | <b>100%</b>                             | <b>82,83</b>                                 |
| входят в ЖНВЛП и стандарты МП               | 417               | 66,7%                                     | 81,3%                                   | 67,93                                        |
| входят в ЖНВЛП, но не входят в стандарты МП | 28                | 2,8%                                      | 0,2%                                    | 940,06                                       |
| не входят в ЖНВЛП, но входят в стандарты МП | 408               | 22,1%                                     | 14,7%                                   | 124,6                                        |
| не входят в ЖНВЛП и в стандарты МП          | 283               | 8,4%                                      | 3,7%                                    | 186,28                                       |
| <b>Всего: 2014 г.</b>                       | <b>1018</b>       | <b>100%</b>                               | <b>100%</b>                             | <b>106,79</b>                                |
| входят в ЖНВЛП и стандарты МП               | 391               | 61,8%                                     | 81,6%                                   | 80,88                                        |
| входят в ЖНВЛП, но не входят в стандарты МП | 24                | 2,7%                                      | 0,2%                                    | 1381,73                                      |
| не входят в ЖНВЛП, но входят в стандарты МП | 361               | 20,4%                                     | 14,1%                                   | 154,72                                       |
| не входят в ЖНВЛП и в стандарты МП          | 278               | 15,1%                                     | 4,1%                                    | 396,94                                       |
| <b>ИТОГО: 2012 г. — 2014 г.</b>             | <b>1292</b>       | <b>100%</b>                               | <b>100%</b>                             | <b>88,88</b>                                 |
| входят в ЖНВЛП и стандарты МП               | 451               | 65,0%                                     | 81,1%                                   | 71,29                                        |
| входят в ЖНВЛП, но не входят в стандарты МП | 40                | 2,9%                                      | 0,2%                                    | 1053,91                                      |
| не входят в ЖНВЛП, но входят в стандарты МП | 461               | 22,0%                                     | 14,8%                                   | 132,28                                       |
| не входят в ЖНВЛП и в стандарты МП          | 403               | 10,1%                                     | 3,9%                                    | 228,09                                       |

Таблица 2

**Данные о происхождении лекарственных средств**

| Происхождение<br>лекарственных<br>средств | Стоимость лекар-<br>ственных средств<br>(тыс. руб.) | Удельный вес<br>стоимости | Количество<br>единиц (тыс. ед.) | Удельный вес<br>кол-ва единиц | Средняя цена<br>1 единицы (руб.) |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| <b>2012 г.</b>                            | <b>74 881,19</b>                                    | <b>100%</b>               | <b>898,97</b>                   | <b>100%</b>                   | <b>83,30</b>                     |
| импорт                                    | 41 831,91                                           | 55,9%                     | 308,52                          | 34,3%                         | 135,59                           |
| Россия                                    | 33 049,28                                           | 44,1%                     | 590,45                          | 65,7%                         | 55,97                            |
| <b>2013 г.</b>                            | <b>78 734,45</b>                                    | <b>100%</b>               | <b>1 026,51</b>                 | <b>100%</b>                   | <b>76,70</b>                     |
| импорт                                    | 45 485,54                                           | 57,8%                     | 256,25                          | 25,0%                         | 177,50                           |
| Россия                                    | 33 248,91                                           | 42,2%                     | 770,26                          | 75,0%                         | 43,17                            |
| <b>2014 г.</b>                            | <b>201 936,07</b>                                   | <b>100%</b>               | <b>1 366,30</b>                 | <b>100%</b>                   | <b>147,80</b>                    |
| импорт                                    | 146 158,86                                          | 72,4%                     | 733,38                          | 53,7%                         | 199,29                           |
| Россия                                    | 55 777,20                                           | 27,6%                     | 632,91                          | 46,3%                         | 88,13                            |
| <b>ИТОГО<br/>за 2012 г.–2014 г.</b>       | <b>355 551,71</b>                                   | <b>100%</b>               | <b>3 291,77</b>                 | <b>100%</b>                   | <b>108,01</b>                    |
| импорт                                    | 233 476,31                                          | 65,7%                     | 1 298,16                        | 39,4%                         | 179,85                           |
| Россия                                    | 122 075,40                                          | 34,3%                     | 1 993,62                        | 60,6%                         | 61,23                            |

Таблица 3

**Анализ происхождения лекарственных средств, входящих в перечень ЖНВЛП  
и стандарты медицинской помощи**

| Происхождение лекарственных средств | Стоимость лекарственных средств (тыс. руб.) | Удельный вес стоимости | Удельный вес кол-ва единиц | Средняя цена 1 единицы (руб.) |
|-------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| <b>2012 г.</b>                      |                                             |                        |                            |                               |
| <b>Входит в ЖНВЛП</b>               | <b>50 479,4</b>                             | <b>100,0%</b>          | <b>100,0%</b>              | <b>69,49</b>                  |
| импорт                              | 27 417,9                                    | 54,3%                  | 31,9%                      | 118,36                        |
| Россия                              | 23 061,5                                    | 45,7%                  | 68,1%                      | 46,61                         |
| <b>Входит в стандарты МП</b>        | <b>65 699,0</b>                             | <b>100,0%</b>          | <b>100,0%</b>              | <b>76,59</b>                  |
| импорт                              | 38 071,8                                    | 57,9%                  | 34,4%                      | 128,98                        |
| Россия                              | 27 627,2                                    | 42,1%                  | 65,6%                      | 49,10                         |
| <b>2013 г.</b>                      |                                             |                        |                            |                               |
| <b>Входит в ЖНВЛП</b>               | <b>57 605,2</b>                             | <b>100,0%</b>          | <b>100,0%</b>              | <b>61,80</b>                  |
| импорт                              | 32 683,7                                    | 56,7%                  | 23,8%                      | 147,33                        |
| Россия                              | 24 921,5                                    | 43,3%                  | 76,2%                      | 35,09                         |
| <b>Входит в стандарты МП</b>        | <b>68 691,3</b>                             | <b>100,0%</b>          | <b>100,0%</b>              | <b>68,28</b>                  |
| импорт                              | 39 430,4                                    | 57,4%                  | 25,0%                      | 156,80                        |
| Россия                              | 29 260,8                                    | 42,6%                  | 75,0%                      | 38,78                         |
| <b>2014 г.</b>                      |                                             |                        |                            |                               |
| <b>Входит в ЖНВЛП</b>               | <b>128 641,2</b>                            | <b>100,0%</b>          | <b>100,0%</b>              | <b>129,29</b>                 |
| импорт                              | 93 092,5                                    | 72,4%                  | 56,8%                      | 164,64                        |
| отечеств                            | 35 548,8                                    | 27,6%                  | 43,2%                      | 82,75                         |
| <b>Входит в стандарты МП</b>        | <b>181 171,7</b>                            |                        |                            | <b>140,39</b>                 |
| импорт                              | 132 235,8                                   | 73,0%                  | 54,3%                      | 188,76                        |
| отечеств                            | 48 935,8                                    | 27,0%                  | 45,7%                      | 82,95                         |
| <b>ИТОГО за 2012 г. — 2014 г.</b>   |                                             |                        |                            |                               |
| <b>Входит в ЖНВЛП</b>               | <b>236 725,8</b>                            | <b>100,0%</b>          | <b>100,0%</b>              | <b>89,21</b>                  |
| импорт                              | 153 194,1                                   | 64,7%                  | 38,4%                      | 150,35                        |
| отечеств                            | 83 531,7                                    | 35,3%                  | 61,6%                      | 51,10                         |
| <b>Входит в стандарты МП</b>        | <b>315 561,9</b>                            | <b>100,0%</b>          | <b>100,0%</b>              | <b>100,04</b>                 |
| импорт                              | 209 738,1                                   | 66,5%                  | 39,5%                      | 168,17                        |
| отечеств                            | 105 823,8                                   | 33,5%                  | 60,5%                      | 55,49                         |

В группе лекарственных средств, входящих в ЖНВЛП, удельный вес лекарственных средств российского производства в среднем за 3 года составил 35,3% от суммарной стоимости приобретённых ГЛФ ЛС. Отмечается снижение удельного веса расходов на приобретение жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств российского производства с 45,7% в 2012 году и 43,3% в 2013 году до 27,6% в 2014 году. Аналогичная картина наблюдается и с показателями удельного веса приобретённых упаковок в виде снижения с 68,1% в 2012 году и 76,3% в 2013 году до 43,2% в 2014 году.

В группе лекарственных средств, входящих в стандарты медицинской помощи, удельный вес лекарст-

венных средств российского производства в среднем за 3 года составил 33,5% от суммарной стоимости приобретённых ГЛФ ЛС. Отмечается снижение удельного веса расходов на приобретение входящих в стандарты медицинской помощи лекарственных средств российского производства с 42,1% в 2012 году и 42,6% в 2013 году до 27,0% в 2014 году. Аналогичная картина наблюдается и с показателями удельного веса приобретённых упаковок в виде снижения с 65,6% в 2012 году и 75,0% в 2013 году до 45,7% в 2014 году.

Средняя стоимость одной единицы импортных ГЛФ ЛС возросла на 47,0% (135,59 рубля в 2012 году, 177,50 рубля в 2013 году и 199,29 рубля в 2014 году).

Наибольшие затраты были обусловлены приобретением ГЛФ ЛС, произведённых в Германии (11,7%), Индии (6,7%), Франции (6,0%), Венгрии (4,7%) и в Китае (4,6%).

### Основные выводы

Результаты проведённого исследования позволяют сформулировать следующие выводы:

1. Отсутствует контроль над достоверностью информации и правильностью размещения при помощи единой информационной системы на Официальном сайте РФ для размещения информации о размещении заказов, что позволяет значительному количеству МУЗ МО или вообще не размещать на сайте информацию о закупках лекарственных средств, или делать невозможной проведение идентификации закупленной продукции как лекарственных средств.
2. Приобретение лекарственных средств производится преимущественно путём заключения контрактов с поставщиками, отобранными по результатам проведённых аукционов.
3. Расход финансовых средств на приобретение лекарственных средств, не входящих в ЖНВЛП или в стандарты медицинской помощи, составил за 3 года в среднем 35,0% от общей стоимости приобретённых лекарственных средств. Отмечается тенденция к увеличению расходов за счёт более чем двукратного роста расходов на приобретение в плановом порядке лекарственных средств, не входящих в ЖНВЛП, а также не включённых в стандарты медицинской помощи, приобретение которых возможно только по решению врачебной комиссии каждому больному в индивидуальном порядке.
4. В группе лекарственных средств, не входящих в ЖНВЛП, а также не включённых в стандарты медицинской помощи, средняя стоимость 1 единицы (потребительской упаковки) возросла с 149,43 рубля в 2012 году до 396,94 рубля в 2014 году (в 2,7 раза).
5. Отмечается избыточность ассортимента приобретаемых лекарственных средств. Из 1292 МНН приобретённых лекарственных средств только 488 МНН входит в ЖНВЛП и 876 МНН — в стандарты медицинской помощи, а количество приобретаемых одним МУЗ МО лекарственных средств составило в среднем всего 181 МНН.
6. Отмечается нерациональная структура затрат финансовых средств. На приобретение лекарственных средств, имеющих 184 МНН, было затрачено 80% финансовых средств, а на приобретение лекарственных средств, имеющих 1008 МНН, было затрачено всего 20% финансовых средств.
7. Отмечается прогрессирующее уменьшение удельного веса, как расходов финансовых средств, так и количества приобретаемых единиц (потребительских упаковок) лекарственных средств российского производства, в том числе относящихся к жизненно необходимым и важнейшим лекарственным средствам, а также входящих в стандарты медицинской помощи.

# Состояние российской фармацевтической отрасли на современном этапе

Хосева Е.Н.

*Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ИПО ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова  
Минздрава России, г. Москва*

**Резюме.** В обзорной статье рассматриваются особенности состояния российской фармацевтической отрасли на современном этапе, освещены основные проблемы и трудности перехода отечественных фармацевтических производителей на стандарты GMP, государственные программы, направленные на развитие отрасли.

**Ключевые слова:** лекарственное обеспечение, фармацевтическая отрасль, воспроизведённые лекарственные средства, стандарты GMP

## State of the Russian pharmaceutical industry at the present stage

Hoseva E.N.

Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy IPO SEI HPE First MG MU named after I.M. Sechenov  
Russian Ministry of Health, Moscow

**Abstract.** Review article presents the features of the state of the Russian pharmaceutical industry at the present stage, the main problems and difficulties of the transition of Russian pharmaceutical manufacturers to the standards of GMP, the state program of development of the industry.

**Keywords:** delivery of drugs, pharmaceuticals, generic, GMP standards

Автор, ответственный за переписку:

Хосева Елена Николаевна — докторант, к.м.н., кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ИПО ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва; раб. тел. (499) 248 75 44; (499) 248 77 06; e-mail: e.hoseva@mail.ru; адрес: 119992, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1, кабинет 229.

## Введение

Лекарственное обеспечение населения, как в России, так и за рубежом, относится к важным показателям социального развития общества и индикатором благосостояния [1]. Нестабильная экономическая ситуация в последнее десятилетие не могла не сказаться на развитии фармацевтической отрасли в нашей стране, однако начиная с 2009 г. наблюдается экстенсивный рост, ряд государственных программ направлен на её модернизацию и переход на инновационный путь развития [2].

Это связано с тем, что фармацевтическая отрасль является важнейшей составляющей стратегии национальной и политической безопасности государства, а также одним из высокодоходных и быстроразвивающихся сегментов мировой и отечественной экономики [3-5].

## Общая характеристика российского фармацевтического рынка на современном этапе

В последние годы российский фармацевтический рынок входит в десятку крупнейших фармрынков мира и представляет собой один из наиболее динамичных и быстрорастущих; по итогам 2012 г. Россия заняла в ней 7 место и третье — по темпам прироста в процентах [6]. При этом самым большим в мире является фармацевтический рынок США, где только розничные продажи лекарственных средств (ЛС) составляют 236,5 миллиардов долларов, хотя в 2012 г. объём продаж упал. Также сократились продажи почти во всех европейских странах на 2%. Объём фармацевтического рынка России в 2012 г. составил 921 млрд. руб. в ценах конечного потребления, что на 12% больше, чем показатель предыдущего года [7].

Россия, по-прежнему, отстаёт от средневропейского уровня потребления ЛС в 3 раза и в 5 раз от потребления в США. Меньше чем в России (140 долларов в месяц), потребление лекарств на одного человека только у Бразилии и Китая (115 и 38 долларов соответственно).

В настоящее время российский фармацевтический рынок продолжает оставаться импорто-ориентированным — 76% лекарств в денежном выражении, потребляемых населением, производятся за рубежом. Поэтому первые места в общем рейтинге производителей, которые представлены в России, занимают иностранные фармацевтические компании: Sanofi Aventis, Novartis, Berlin-Chemie, Takeda, Bayer, Teva и другие. На третьей строчке стоит Фармстандарт — единственный отечественный производитель в ТОП-20 ведущих игроков на фармацевтическом рынке России.

### Основные проблемы отечественной фармацевтической отрасли

В настоящее время отечественная фармацевтическая промышленность является «догоняющей» по отношению к мировой отрасли и имеет ряд основных проблемных аспектов [9]:

- неспособность удовлетворить потребности российского фармацевтического рынка ЛС по основным фармакотерапевтическим группам;
- высокая зависимость отечественных производителей от импортных субстанций;
- присутствие в портфеле отечественных производителей большого числа устаревших, а также низкорентабельных воспроизведённых ЛС;
- недостаток инвестиций в научно-исследовательские программы и малое количество разработок новых инновационных ЛС;
- изношенность производственных ресурсов и трудности перехода отечественных производителей на стандарты Надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice — GMP);
- высокая доля фальсифицированных ЛС на российском фармацевтическом рынке, подрывающая доверие к отечественным производителям;
- дефицит высококвалифицированных кадров в отечественной фармацевтической отрасли.

Эти проблемы препятствуют развитию отечественной фармацевтической промышленности и определяют её неустойчивое состояние на современном этапе.

Структура российского фармацевтического рынка отличается от рынков развитых стран преобладанием воспроизведённых ЛС, зарегистрированных под собственной торговой маркой (брендируемых

дженериков), при этом на долю отечественных препаратов приходится только 12%, небрендируемых дженериков — 52%, инновационных ЛС — 3% [9].

Несмотря на это, отечественная фармотрасль, в среднем, на 68% обеспечивает здравоохранение ЛС в натуральных показателях, в госпитальном секторе — на 72%.

Большую часть продуктовых портфелей отечественных производителей составляют низкорентабельные дженерики, на новые разработки выделяется не более 1-2% от выручки предприятия (в среднем по отрасли в 2010 г. этот показатель составил 0,8%). Для сравнения, крупные мировые фармацевтические производители тратят на инновационные разработки в среднем до 15% выручки, что позволяет им иметь в портфелях более половины инновационных ЛС.

В отечественном сегменте рынка присутствуют препараты, запущенные в производство в 70-80-е годы XX в., подавляющее большинство ЛС, которые выпускаются в России, уже давно производят во всем мире [10]. Доля современных высокотехнологичных препаратов в общем объёме фармпроизводства на протяжении 2006-2010 гг. не превышала 4-7%. В нашей стране до сих пор недостаточно развито финансирование долгосрочных проектов по разработке инновационных лекарств, практически отсутствует механизм коммерциализации и внедрения разработок в промышленное производство.

Российская фармацевтическая продукция практически не представлена на международных рынках. Экспорту отечественных лекарств препятствует отсутствие стандартов, гармонизированных с международными правилами Надлежащей производственной практики (GMP), которые регулируют производство и контроль качества ЛС и являются обязательными для фармацевтической промышленности.

Отечественные ЛС экспортируются, преимущественно в страны СНГ (77%), при этом доля экспорта составляет только 7% от общего объёма выпускаемых в России ЛС. Ввиду того, что большинство стран СНГ имеют собственные производства дженериков, дальнейшее расширение российского экспорта в эти страны будет обусловлено возможностями отечественных производителей предложить либо конкурентоспособные инновационные продукты, либо аналоги действительно уникальных сложновоспроизводимых препаратов [9].

Отечественные фармпроизводители находятся почти в полной сырьевой зависимости от импорта [5]. Производство собственных субстанций в России практически прекращено, менее 20 предприятий осуществляют выпуск 1,7-1,9 тысяч условных тонн достаточно ограниченного перечня субстанций, при этом потребности отрасли составляют около 8 тысяч условных тонн субстанций в год. За последние 20

лет объём производства субстанций в нашей стране сократился более, чем в 20 раз [11].

Средняя рентабельность по отрасли составляет всего 17%, изношенность основных фондов достигает 60%, а загруженность производственных мощностей — 78% [3].

Кроме технологического перевооружения большинства отечественных заводов и строительства новых, общей проблемой, как российской экономики, так и фармацевтической отрасли является дефицит кадров. Научная и экспериментальная база институтов была практически разрушена, утерян кадровый состав высококвалифицированных научных и инженерно-технических работников. В настоящее время требуются инвестиции в научно-исследовательские центры и создание условий для роста экспортного потенциала российских лекарств [12].

В нашей стране фальсифицируется достаточно большой спектр ЛС (около 150 наименований), пользующихся повышенным спросом и относящихся к средней ценовой категории. Кроме того, до трети всех фальсифицированных ЛС в Россию поступает из Индии, Китая и Польши, десятая часть — из республик бывшего СССР. По мнению экспертов, причинами такого положения дел является несовершенство правовой базы и отсутствие механизма привлечения к ответственности за оборот фальсификата [9].

### **Проблемы перехода отечественных производителей на стандарты GMP**

На сегодняшний день одной из актуальных проблем для отечественных фармпроизводителей является переход на стандарты GMP с 1 января 2014 г. [13, 14].

Отечественные стандарты GMP начали разрабатываться около 20 лет назад, однако до настоящего времени в России нет ни одного документа, гармонизированного с международными стандартами, проект правил GMP разработан, но не утверждён [15, 16]. Внедрение стандартов GMP является важным аспектом развития здравоохранения, поскольку решает задачи взаимозаменяемости ЛС, государственных закупок, лекарственное страхование, ценовую политику в сфере лекарственного обеспечения.

В настоящее время только 10% отечественных предприятий производят ЛС по международным стандартам GMP, это, как правило, предприятия со смешанным капиталом, а также предприятия, изначально построенные в соответствии с международными стандартами качества [17]. Ещё 40% предприятий, имеющих действующую систему качества и отдельные производственные участки которых работают по GMP, имеют план перехода на стандарты [18]. Оставшиеся 50% фармпредприятий не приступили к внедрению GMP, система обеспечения качества и программа модернизации у них отсутствует.

Отсутствие финансовых ресурсов для внедрения стандартов GMP у многих небольших российских компаний, которые производят ЛС по низким ценам, приведёт к вынужденной остановке производства, закрытию предприятий, либо к их переключению на выпуск нелекарственной продукции. Однако, по мнению экспертов, это не скажется на общем объёме выпускаемых ЛС, так как 90% из них производят 20-25 предприятий, уже работающих по международным стандартам [19]. Кроме того, эксперты прогнозируют рост слияний и поглощений на фармацевтическом рынке, когда неспособные к введению данных стандартов предприятия уступят свои позиции компаниям, внедрившим GMP или идущим по этому пути.

Таким образом, переход российской фармацевтической отрасли на стандарты GMP приведёт, с одной стороны, к уходу с рынка устаревшей дешёвой лекарственной продукции и существенному удорожанию стоимости лекарств, с другой — к формированию рынка качественных ЛС, оздоровлению фармацевтической промышленности в целом и движению к мировому уровню по качеству и номенклатуре выпускаемых препаратов [20-22].

### **Государственная поддержка и перспективы развития отечественной фармацевтической отрасли**

Модернизация фармацевтической промышленности является одним из приоритетных направлений внутренней политики государства [2], в связи с чем в 2009-2010 гг. были утверждены «Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года» (далее — Стратегия «Фарма — 2020») [23] и федеральная целевая программа (ФЦП) «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» [24], основной целью которых является переход отечественной фармацевтической промышленности на инновационную модель развития. Ожидаемыми конечными результатами реализации Стратегии «Фарма — 2020» и ФЦП являются [25-27]:

- увеличение доли продукции отечественного производства в общем объёме потребления на внутреннем рынке до 50% в стоимостном выражении;
- увеличение доли ЛС отечественного производства по номенклатуре перечня стратегически значимых лекарств и перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Перечень ЖНВЛП) до 90%;
- изменение номенклатуры ЛС, произведённых на территории РФ, в том числе увеличение доли инновационных препаратов в портфелях локальных производителей до 60% в стоимостном выражении;

- увеличение экспорта фармацевтической продукции в 8 раз по сравнению с 2010 г.;
- организация производства фармацевтических субстанций на территории РФ в размере, необходимом для обеспечения выпуска 50% готовых лекарственных форм, включая не менее 85% по номенклатуре из списка стратегических ЛС;
- предусмотрено технологическое перевооружение производства 75 предприятий фармацевтической промышленности.

На основании первых результатов реализации ФЦП и Стратегии «Фарма — 2020», эксперты в области экономики говорят о том, что эффективный механизм и инструменты перехода российской фармацевтической промышленности на инновационную модель развития пока не созданы [20, 28, 29]. По мнению Балашова А.И. «...данные документы по своей сути являются отраслевыми программами, нацеленными в основном на импортозамещающую лекарственную политику и дальнейшее наращивание российскими фармацевтическими компаниями дженерикового производства, что в краткосрочном периоде может способствовать увеличению на российском рынке доли квазиотечественных (произведённых локализованными на территории РФ предприятиями из импортных субстанций на основе потерявших патентную защиту устаревших лекарственных молекул) лекарственных препаратов, но не формирует условия устойчивого развития отечественной фарминдустрии» [8]. Тем не менее, данные документы содержат адекватные целевые параметры, которые возможно использовать при разработке плана устойчивого развития фармацевтической отрасли.

### Структура отечественной фармацевтической промышленности на современном этапе

Структура отечественной фармацевтической промышленности не однородна и представлена, на сегодняшний день, несколькими видами предприятий [30]:

- постсоветские фармацевтические предприятия, у которых есть лицензии на производство ЛС, но имеющие большие финансовые проблемы, затрудняющие переход этих предприятий на стандарты GMP;
- нишевые предприятия с небольшими производственными мощностями, работающие на базе бывших научно-исследовательских институтов;
- контрактные производства, выпускающие продукцию на основе кооперации с иностранными партнёрами;
- предприятия с современным производством, которое соответствует международным стандартам.

По данным Министерства промышленности и торговли Российской Федерации (далее — Минпромторг РФ) (по состоянию на 28.02.2013 г.), лицензии на производство ЛС имеют 476 отечественных предприятий [22]. По сведениям Росздравнадзора, 1037 иностранных производителей осуществляют поставки ЛС в Россию [5].

В последние годы отмечается тенденция активного сотрудничества отечественных и зарубежных производителей, организуются совместные циклы производства, на территории России строятся производственные площадки, а термин «отечественный» производитель в этом случае звучит как «локальный» [31].

В качестве критериев локального производства в 2010 г. Минпромторгом РФ были определены наличие прав на интеллектуальную собственность, использование отечественных технологически значимых компонентов, передача технологических решений российскому юридическому лицу, полный цикл производства (от субстанции до готового препарата).

В 2012 г. Минпромторгом был разработан проект приказа «О критериях, в соответствии с которыми лекарственные средства, произведённые на территории РФ с использованием компонентов иностранного происхождения, могут быть отнесены к продукции российского происхождения» [32]. Согласно данному документу, отечественным будет считаться ЛС, соответствующее одному из критериев:

- субстанция для ЛС произведена на территории России;
- лекарственная форма препарата произведена на территории РФ;
- препарат должен быть расфасован (первичная упаковка) и/или упакован (вторичная упаковка) на территории РФ.

По мнению отечественных экспертов, такой подход будет важным шагом на пути к мировой фармацевтической индустрии, способствует процессам локализации и построению партнёрских отношений между российскими и зарубежными фармпроизводителями [21].

В число крупнейших отечественных производителей входят как российские компании, так и предприятия, работающие в стратегическом партнёрстве с иностранными фармацевтическими компаниями [22]. При этом две трети выпуска ЛС обеспечивают 20 крупнейших производителей.

По итогам 2012 г., в рейтинге предприятий по объёму производства ЛС и динамике выпуска этой продукции лидерами оказались [33]:

1. ОАО «Фармстандарт-УфаВита»;
2. ОАО «Фармстандарт-Лексредства»;
3. ООО «КРКА-РУС»;
4. ОАО «Нижфарм»;
5. ОАО «Валента Фармацевтика»;
6. ОАО «Акрихин».

### Современные стратегические альянсы на российском фармацевтическом рынке

Согласно Стратегии «Фарма-2020», в нашей стране возможны такие варианты локализации и сотрудничества отечественных и иностранных производителей:

- строительство собственных заводов для упаковки или полного цикла производства ЛС;
- приобретение и модернизация по стандартам GMP уже существующих предприятий;
- передача прав интеллектуальной собственности и технологий производства полного цикла;
- создание стратегических альянсов с целью организации производства;
- совместные научные разработки и реализация образовательных программ.

Интерес к таким партнёрствам со стороны зарубежных фармпроизводителей обусловлен наличием у российской стороны производственных и складских мощностей, лабораторной базы, возможностями инфраструктуры. В лице российских партнёров иностранные компании получают возможности продвижения продукции на рынке в РФ, налаженные каналы сбыта, а зачастую и административные ресурсы. Для отечественных компаний альянсы позволяют, кроме коммерческой выгоды, получать передовые технологии, инвестиции, опыт [34].

В последнее время заметную долю российского фармрынка занимают препараты иностранных производителей, продвигаемые локальными компаниями на основе лицензионных соглашений. Такие альянсы являются взаимовыгодными и позволяют небольшим иностранным компаниям, не располагающим средствами для организации представительства, продвигать инновационные ЛС в России. Выгода для отечественных компаний от лицензионного продвижения заключается в возможностях расширения портфеля за счёт высококачественных продуктов без существенных затрат на создание новых брендов [35].

В настоящее время в нашей стране, согласно данным DSM Group, локализовали своё производство чуть более 20 иностранных фармацевтических компаний, около 50 освоили только процесс упаковки ЛС. Вместе с тем, международные фармацевтические производители усматривают перспективы на российском фармрынке, готовы инвестировать средства, нести новые технологии и свой опыт.

Ещё одним вариантом локализации иностранных компаний в России, а также перспективным направлением развития фармацевтической отрасли в нашей стране является создание фармацевтических кластеров [36, 37]. Они рассматриваются как важное стратегическое направление [38], решающее задачи создания индустриальных площадок с полным циклом производства ЛС, повышения уровня научной базы, перехода фармацевтических предприятий на стандарты GMP, создание инновационных препаратов, популяризация отечественной фармацевтической отрасли и экономическое развитие самого региона, в котором строится кластер [35-41]. В последние годы в России формируется ряд фармацевтических кластеров (Петербургский, «Северный», Калужский, Ярославский, Уральский, Ставропольский, Волгоградский).

### Заключение

Резюмируя представленные в данном обзоре сведения необходимо отметить, что на современном этапе отечественная фармацевтическая промышленность в абсолютном большинстве представлена предприятиями, имеющими лицензии на производство ЛС, но находящимися в критической финансовой ситуации, которая не позволит им перейти на международные стандарты качества и приведёт к вынужденной остановке производства, их закрытию, либо слиянию и поглощению более влиятельными производителями.

Две трети всей лекарственной продукции отечественного фармацевтического рынка в настоящее время выпускают 20 крупнейших российских компаний, преимущественно работающих в стратегическом партнёрстве с иностранными фармпроизводителями.

Различные варианты локализации производства ЛС и сотрудничества отечественных и зарубежных производителей благоприятно скажется на развитии всей фармацевтической отрасли в Российской Федерации.

Одним из перспективных направлений стратегического развития фармацевтической промышленности рассматривается создание кластеров, позволяющих организовать на определённой территории предприятия полного цикла производства ЛС, а также повысить научный и кадровый потенциал отрасли.

### Литература

1. Соколов И.Б., Лин А.А., Орлов А.С. Фармацевтический рынок: структурные особенности в России. // Проблемы современной экономики. — 2012. — №4 (44). — С. 336-341.
2. Послание Президента Российской Федерации Федеральному собранию от 22.12.2011 г. — Российская газета от 23.12.2011 г., №290.
3. Иващенко А., Кравченко Д. Концепция инновационного развития отечественной фармацевтической отрасли. // Фарма 2020: Проблемы и перспективы. — 2009. — С. 19-26.

4. Холн Т.А. Регулирование фармацевтического рынка: существует ли почва для развития инновационных фармацевтических препаратов в России? // Проблемы учёта и финансов. — 2012. — №4 (8) — С. 73-75.
5. Юргель Н.В., Тельнова Е.А. Состояние фармацевтического рынка Российской Федерации и воздействие на него мирового финансового и экономического кризиса. // Вестник Росздравнадзора. — 2009.- №1. — С.46-56.
6. Лин А.А., Соколова С.В. Фармацевтический рынок: фундаментальные особенности (Статья 1, часть 1). // Проблемы современной экономики. — 2012. — №3 (43). — С. 372-376.
7. Аналитический обзор «Фармацевтический рынок России. Итоги 2012 года» [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [http://dsm.ru/marketnews/1170\\_22.05.2013](http://dsm.ru/marketnews/1170_22.05.2013).
8. Балаиов А.И. Формирование устойчивого развития фармацевтической отрасли: автореф. дис. ... д-ра. экон. наук: 08.00.05 — СПб, 2012. — 38 с.
9. Доклад «Современное состояние и перспективы развития Российской фармацевтической промышленности». // «Финансовая газета». — 2012. — 27 с. — Режим доступа [Электронный ресурс]: [http://fingazeta.ru/pdf3/doklad\\_farma.pdf](http://fingazeta.ru/pdf3/doklad_farma.pdf).
10. Мелик-Гусейнов Д.В. Фармацевтический рынок России — больше, чем рынок. // Фармакоэкономика. — 2008. — №1. — С. 22-25.
11. Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года [Электронный ресурс]. — режим доступа: <http://pharma2020.ru/>
12. Сидорова И. Станет ли Россия независимой от импортных лекарств? Ремедиум. — 2012. — №8 (186). — С. 40-43.
13. Голикова Т. Мы должны вдохнуть в идею GMP новую силу. // Вестник Росздравнадзора. — 2010. — №4. — С. 6-9.
14. Мешиковский А.П. Переход к GMP: что обсуждается и что остаётся за кадром. // Вестник Росздравнадзора. — 2008. — №1. — С.20-23.
15. Мешиковский А.П., Аладышева Ж.И., Пятигорская Н.В., Сапожникова Э.А., Пичугин В.В. К 50-летию GMP: из истории правил GMP. // Ремедиум. — 2013. — №2 (192). — С.32 — 39.
16. Руководство «Правила надлежащего производства лекарственных средств для медицинского применения и для ветеринарного применения Таможенного союза (правила надлежащей производственной практики — Good Manufacturing Practice — GMP)» Проект (по состоянию на 01 февраля 2013 г.) [Электронный ресурс]. — М.: Ремедиум. — 2012. — 264 с. — Режим доступа: [http://www.aipm.org/upfile/doc/AIPM-GMP\\_Feb-01-2013.pdf](http://www.aipm.org/upfile/doc/AIPM-GMP_Feb-01-2013.pdf).
17. Мелик-Гусейнов Д. GMP по-русски. // Новости GMP.— 2(4) / осень 2012. — С. 30-31. — [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.readoz.com/publication/read?i=1052678#page30>.
18. Тельнова Е.А. О системе контроля качества лекарственных средств. // Вестник Росздравнадзора. — 2010.- №4 — С. 10 — 16.
19. В России могут закрыться более 300 производителей лекарств [Электронный ресурс] // Новости GMP. — 1(5) / весна 2013. — С. 9. — Режим доступа: <http://www.readoz.com/publication/read?i=1056537#page8>.
20. Балаиов А.И. Формирование механизма устойчивого развития фармацевтической отрасли: теория и методология. — СПб.: Изд-во СПбГУЭФ, 2012. — 160 с.
21. Марданов Р. Импортзамещение, консервирующее отставание. // Ремедиум. — 2012. — №8 (186). — С. 52-56.
22. Фармацевтический рынок России. // Еженедельный информационно-аналитический обзор СМИ. Выпуск №10 (959). — 25 февраля — 3 марта 2013. — С. 40. — Режим доступа: [www.pmedpharm.ru/content/.../f27cf2ce77f3255bbe401960e1ad0350.d...](http://www.pmedpharm.ru/content/.../f27cf2ce77f3255bbe401960e1ad0350.d...)
23. Тарловская Е.И. Генерики и оригинальные препараты: взгляд практического врача // Русский медицинский журнал. — 2008. — Том 16. — № 5. — С. 333-337.
24. Распоряжение Правительства РФ «Об утверждении Концепции федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и на дальнейшую перспективу»» от 01.10.2010 г. № 1660-р. — Собрание законодательства РФ от 11.10.2010 г., №41 — ст. 5266.
25. Постановление Правительства РФ от 17.02.2011 г. № 91 «О Федеральной целевой программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности РФ на период до 2020 г. и дальнейшую перспективу». — Российская газета от 18.03.2011 г. № 57.
26. Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года [Электронный ресурс]. — режим доступа: <http://pharma2020.ru/>
27. Федеральная целевая программа (ФЦП) «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» [Электронный ресурс]. — режим доступа: <http://fcpfarma.ru/catalog.aspx?CatalogId=730>
28. Паперная Г. Таблетки остаются на бумаге [Электронный ресурс] — Режим доступа: <http://mn.ru>.
29. Постановление Правительства РФ от 30 июня 2004 г. №323 «Об утверждении Положения о Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения» (с изменениями и дополнениями) [Электронный ресурс]. — режим доступа: <http://base.garant.ru/12135989/>
30. Дмитриев В. «Фарма — 2020» — не панацея от всех болезней [Электронный ресурс] // Новости GMP/ 1(1) / Осень 2010. — С. 12-17. — Режим доступа: <http://www.readoz.com/publication/read?i=1031015#page12>.
31. Юргель Н.В. Приоритеты государственного регулирования в условиях стабильного фармацевтического рынка // Ремедиум. — 2008. — №1. — С. 32-35.
32. Макаркина О. Отечество полного цикла. Минпромторг надумал, как окончательно обрусеть фармпроизводителям [Электронный ресурс] // Фармацевтический вестник, №17 (677) май 15, 2012. — Режим доступа: <http://www.pharmvestnik.ru/archive/651262.html>.
33. Рейтинг предприятий фармацевтической промышленности по показателям выпуска за 2012 год [Электронный ресурс]//Ремедиум. — 5 июля 2013. — Режим доступа: URL:<http://remedium.ru/industry/pharmindustry/analysis/detail.php?ID=57856>
34. Роль и цели стратегических альянсов на фармрынке. // Фармацевтическая промышленность. -2012. — №5. — С. 78 — 80.
35. Аспекты развития фармацевтической промышленности в России. // Фармацевтическая промышленность. — 2012. — №3. — С. 15-19.
36. Кожевникова А. Фармкластеры — вместе в будущее. // Новости GMP. 1(2) / лето 2011. — С. 10-11. — [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.readoz.com/publication/read?i=1040425#page10>.
37. Шибалко А.Н. Особенности российской практики формирования и развития фармацевтических кластеров. // Проблемы современной экономики. — 2012.- №4 (44), — С. 341 — 343.
38. Широкова И. Строительство фармкластеров. // Ремедиум. — 2013. — №2 (192). — С. 24-31.
39. Данилова Ю.Р. Кластеризация фармацевтических производств в системе региональной промышленной политики. // Экономический журнал. — 2012. — Т. 26, №2. — С. 97-103.
40. Кублицкая Т. Российский путь: фармкластеры, собственные молекулы или внятные условия для иностранных компаний? // Новости GMP. — 1 (2) / лето 2011. — С. 64 — 70. — [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.readoz.com/publication/read?i=1040425#page64>.
41. Петров А.П., Макарова И.В. Кластеры в фармацевтической промышленности: предпосылки, ресурсы и условия формирования. //Ars Administrandy. — 2011. — №1. — С. 75 — 78.

# Антибиотики и химиотерапия: как все начиналось

Сычѳв Д.А.<sup>1</sup>, Герасимова К.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — Кафедра клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии последипломного образования, г. Москва

<sup>2</sup> — Кафедра общественного здравоохранения и профилактической медицины Первого Московского Государственного Медицинского Университета им. И.М. Сеченова, г. Москва

---

Автор, ответственный за переписку:

Сычѳв Дмитрий Алексеевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии РМАПО; тел. +7(495)915-30-04; e-mail: dimasychev@mail.ru

Борьба с инфекциями началась с найденных эмпирически антисептиков. Так австрийский акушер *Земмельвейс* в 1846 г. предложил обрабатывать руки акушеров хлорной водой, что привело к резкому снижению частоты родовых инфекций. А в 1887 г. англичанин *Джозеф Листер* предложил использовать карболовую кислоту (раствор фенола) в качестве антисептика для обработки рук хирургов, инструментов и материалов, что также снижало риск периперационного инфицирования. Однако все эти соединения были токсичны, поэтому могли применяться только местно. Позже начали проводиться работы в которых пытались создать антибактериальные препараты для «системного» применения. В 1896 году *Уильям Генри Перкин* (1838-1907 гг.) был 18-летним студентом химиком, работавшим на великого *Хофмана* в Королевском химическом Колледже в Лондоне (*Хофман* в свою очередь являлся учеником известного немецкого химика *Лейбига*). Первоначально им была предпринята безуспешная попытка синтезировать хинин — средство для лечения малярии. Так как у него не было знаний об изомерах и стереохимии, он полагал, что если он нагреет кору хинного дерева, то получит хинидин. Неудивительно, что вместо хинина, он получил чѳрную смолу. Но даже после таких неудач, он сохранял оптимизм. Дальнейшие исследования показали, что эта смола содержит порядка 5% удивительного вещества, в последствие названного анилиновым красителем. У этого анилинового красителя были выявлены свойства антисептика, в качестве которого он начал использоваться в клинической практики. Спрос на анилиновый краситель был настолько

велик, что он изначально стоил как платина. Быстрый рост производства значительно снизил его стоимость. И если прогресс в профилактике инфекций, в т.ч. благодаря применению анилинового красителя, имел место быть, то в лечение инфекционных болезней осталось не решѳнной проблемой. Последствия самой тривиальной инфекции могли оказаться фатальными. Так, известный английский поэт *Роберт Брук* был укусан комарами во время средиземноморского путешествия. Он расчесал укусы и у него начался сепсис, он умер несколько дней спустя в возрасте 28 лет.

Первым эффективный химиотерапевтический агент для лечения инфекций был открыт *Паулем Эрлихом* (1854-1915 гг.). Это был препарат сальварсан для лечения сифилиса, который в настоящее время уже давно не применяется, однако, его применение в те времена было революцией в лечение данного заболевания. Именно Эрлихом введено понятия химиотерапии, под которым он понимал лечение препаратами, которые «убивают паразитов» без влияния на организм хозяина. Позднее этот термин стал применяться не только в отношении противомикробных и противопаразитарных средств, но и в отношении лекарств для лечения онкологических заболеваний. Эрлихом же вводится понятие фармакодинамики, под которой он понимал процессы взаимодействия лекарства с организмом хозяина. Позднее, понятие фармакодинамика значительно расширилось и в настоящее время в него входит механизм действия, локализация действия и виды действия любых лекарственных средств.

Первым классом антибактериальных препа-

ратов, которые широко стали применяться были сульфонамиды, родоначальником которых был препарат Пронтозил (красный стрептоцид), созданный в 1935 году. Герхард Домагк (1895-1964 гг.) был патологом, работающим на компанию «Bayer» в Германии. Он изучал фагоцитоз стрептококка в клетках печени. Так же на предприятии, где он работал производились текстильные красители. Пронтозил, изначально был разработан именно в качестве текстильного красителя. В экспериментальных исследованиях Домагку удалось показать, что Пронтозил быстро вылечивал стрептококковую инфекцию у мышей, инфицированных данным микроорганизмом. Есть легенда, что первый из подобных экспериментов был проведён совершенно случайно: кошка, которая жила в лаборатории, опрокинула ёмкость с Пронтозилом в корм для мышей, заражённых стрептококком, которые, на удивление Домагка остались живы. Компания «Bayer», однако, не была заинтересована в выпуске Пронтозола, не оценив ценности, в т.ч. и коммерческой, экспериментов Домагка. 4 декабря 1935 года дочь Домагка, упала с лестницы и получила открытый перелом руки. У девочки развивается раневая инфекция и через 4 дня после падения у неё развивается клиническая картина заражения крови (стрептококкового сепсиса), смертность от которого в те времена составляла 100%. Домагк решил использовать последний шанс и дал ей Пронтозил, и вскоре девочка полностью выздоровела. Домагк был номинирован на Нобелевскую премию, однако правительство Германии из-за сложной политической обстановки в стране не разрешило ему её получить: в связи с присуждением Нобелевской премии мира в 1935 г. политзаключённому Карлу фон Осецкому, Адольф Гитлер запретил немцам иметь какие-либо отношения с Нобелевским комитетом. Уже после окончания Второй мировой войны, в 1947 г. Домагку вручают диплом Лауреата, но согласно правилам, он так и не смог получить денежное вознаграждение. Сульфаниламиды до 80-х годов XX века оставались широко применяемыми лекарствами, не только для лечения бактериальных, но и протозойных инфекций. В СССР уже в конце 30-х годов XX века в Научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте (НИХ-ФИ) разрабатывается целая серия отечественных сульфаниламидов (норсульфазол, сульфадиметоксин, фталазол, сульгин и др.), которые быстро стали доступными в качестве лекарственных средств. В настоящее время, с появлением новых высокоэффективных и безопасных антибиотиков, значение сульфаниламидов для лечения инфекций значительно уменьшилось. Но есть заболевания, при которых именно они являются препаратами первого выбора, например, пневмоцистная пневмония у больных с ВИЧ-инфекцией.

Параллельно с разработкой сульфаниламидов, начинается эра антибиотиков. В 1928 г. английский бактериолог Александр Флеминг обратил внимание, что в случайно «застоявшихся» чашках Петри вокруг колоний плесневого грибка не было роста стрептококков. Обычно, чашки Петри с колониями плесени просто выкидывали, т.к. считали, что чистую бактериальную культуру уже не вырастишь. Есть мнение о неряшливости Флеминга, и он часто «передерживал» чашки Петри и именно благодаря этой черте характера учёного стало возможным выше описанное наблюдение. Флеминг предположил, что вещества, содержащиеся в плесневом грибке, обладают антибактериальным действием. Также есть мнение, что Флеминг просто забывал о своих культурах, т.к. серьёзно увлекался парусным спортом. По просьбе Флеминга, его друг, миколог Ла Туш (за то, что он был крупным специалистом по плесени у него была кличка в научном мире — «Старая плесень») определил, что плесневый грибок, полученный Флемингом был из рода *Penicillium*, но его вид был определён ошибочно. Позже американский микробиолог Том точно определил и вид плесени Флеминга: *Penicillium natatum*, споры которого, как полагают, случайно «залетели» в окно лаборатории Флеминга из микологической лаборатории, находившейся этажом ниже. Это был редкий вид плесневого грибка, который впервые был выделен из гниющего иссопа (полукустарник). Интересно, что иссоп упоминается в Библии в следующем контексте: «Окропи меня иссопом, и буду я чист; омой меня, и буду белее снега» (Псалом 50:9)». Есть мнение, что Флеминг хорошо знал Библию и он процитировал этот Псалом, когда увидел подавление роста бактерий вокруг колонии плесневого грибка. Флеминг был верующим человеком и до конца жизни был уверен, что открытие пенициллина — это «Божий промысел». Итак, Флеминг сразу понял ценность антибактериальных свойств плесени и опубликовал свои догадки в 1929 г. в Британском медицинском журнале. Причём Флеминг показал, что вещество плесневого грибка превосходит по активности и антибактериальному спектру действия открытые Домагком сульфаниламиды. Флеминг не однократно предпринимал более или менее успешные попытки местного применения «культуральной» жидкости в которой рос плесневый грибок. Так он добился полного излечения своего ассистента от гнойного синусита путём промывания пазух носа «культуральной» жидкостью. Но были и не удачи: женщине с раневой инфекцией, которой пришлось ампутировать ногу, Флеминг накладывал на раневую поверхность марли, смоченную «культуральной» жидкостью, однако женщина погибла. У Флеминга не оставалось никаких сомнений, что для эффективного лечения необходимо выделить

чистое «действующее» вещество плесени, что позволит применять его «системно». В течение нескольких лет Флеминг искал химиков, способных справиться с этой задачей. Кроме того, разразившийся в то время финансовый кризис не позволил обеспечивать постоянное финансирование подобных исследований. Часто работа над выделением активного вещества из плесневых грибов велась «на общественных началах» его друзьями-химиками, которые тут же отказывались продолжать исследования при появлении малейших препятствий. Кроме того, по мнению современников, Флеминг не обладал «искусством» продавать свои идеи. Ему даже не удалось убедить в перспективности своих идей своего учителя *Райта*, который отвергал всякие идеи химиотерапии инфекций и был ярким сторонником разработки вакцин как единственному, с его точки зрения, эффективному способу борьбы с инфекциями. Такое положение вещей сохранялось до 1938 года, пока к работе не приступили учёные из Оксфордской группы, ими были австралиец *Г. Флори* и беженец из Германии *Э. Чейн*, которых заинтересовали публикации Флеминга. Флори не просто возглавил работу по получению пенициллина, он «выбил» финансирование в размере 5000 долларов из фонда Рокфеллера. Когда работа началась Флори и Чейн думали, что Флеминг уже умер и были очень удивлены, когда узнали что Флеминг приезжает к ним с визитом. Работа «закипела». Чейн и присоединившийся ещё один химик *Хитли* применив новейший для того времени метод лиофилизации выделили пенициллин в чистом виде. В то время как Флори со своей женой занимались доклиническими, экспериментальными исследованиями пенициллина. К 1940 году они уже продемонстрировали у лабораторных животных высокую эффективность пенициллина, превышающую открытый Доманком сульфаниламид Пронтозил. Однако денег на проведение клинических исследований не было, т.к. Англия вступала в войну с Германией. Были лишь единичные клинические наблюдения эффективности пенициллина, так 12 февраля 1941 г. Флори принял первую удачную попытку применения выделенного пенициллина у больного с сепсисом на которого был израсходован весь полученный препарат. Флори и Чейн, опасаясь, что во время военных действий культура плесневого грибка может быть утрачена, пропитали подкладки своих костюмов, жидкостью, содержащую споры, из которых можно было легко получить новые колонии. Но не смотря на сложную политическую обстановку и безденежье, Чейн продолжал эксперименты и открыл бета-лактамную структуру пенициллина. В 1941 г. Флори, взяв с собой Хитли, решил вывести культуру *Penicillium natatum*, что было сделано в тайне от Чейна. Флори имел давние «связи» в США

и по приезду он убеждает *Альфреда Ричардса*, который был председателем Научно-исследовательского медицинского совета США, убедить Правительство США организовать «пенициллиновый проект», который был поручен главным образом компании «Pfizer», что было ключевым моментом в её развитии, который позволил в настоящее время стать крупнейшим фармацевтическим гигантом в мире. Чейн отдал «пенициллиновые» технологии даром. В 1943 г. после публикаций результатов исследований Флори и Чейна, уже упоминавшийся микробиолог, учитель Флеминга Райт, выступил в одной из статей с заявлением, что впервые антибактериальные свойства плесени были описаны его учеником Флемингом, работы которого Флори и Чейн не упоминали. К этому времени в США пенициллин уже производился в промышленных масштабах и поставлялся на фронт, в т.ч. и в СССР по «ленд-лизу». К 1943 г. чистый пенициллин был получен и исследован в доклинических и клинических исследованиях и в СССР группой под руководством *З.В. Ермольевой*, применение которого было разрешено Фармакологическим комитетом страны. Есть легенда, что плесневый грибок для получения отечественного пенициллина был собран Ермольевой со стен одного из бомбоубежищ. Первое клиническое исследование отечественного пенициллина было проведено у бойцов с раневой инфекцией 1-Прибалтийского фронта, результаты которого были признаны успешными. Главный хирург Красной армии *Н.Н. Бурденко* лично разработал рекомендации для военных врачей по применению пенициллина: показания, режим дозирования, длительность лечения и т.д. В 1944 г. Флори приезжал в СССР для того чтобы лучше изучить советский пенициллин и приходит к выводу, что он по активности в 1,5-2 раза превышает американский. Однако даже налаженное промышленное производство отечественного пенициллина не может «покрыть» всех потребностей фронта, поэтому в СССР чаще используется американский пенициллин. Художественное описание разработки и исследования отечественного пенициллина описано *В. Каверыным* в романе «Открытая книга» (1956 г.), который был дважды экранизирован. В 1945 г. Флеминг, Флори и Чейн за своё открытие получают Нобелевскую премию по медицине. Правда, к этому времени авторы пенициллина изрядно испортили отношения другу с другом в праве за наиболее существенный вклад в открытие, обиженным был и Хитли (скончался в 2004 г.), который вообще никак не было поощрён. Может быть поэтому, после Второй мировой войны из всей исследовательской группы пенициллина, лишь Чейн продолжает серьёзные исследования в области поиска новых антибиотиков и открывает следующий их класс — цефалоспорины.

С 1932 г., параллельно с работами по изучению пенициллина, который оказался не активным в отношении микобактерии туберкулёза, шла разработка первого противотуберкулёзного антибиотика группой учёных под руководством *Ваксмана* по поручению Американской ассоциации по борьбе с туберкулёзом. В отличие от открытия пенициллина, открытие стрептомицина в меньшей степени было случайным, а в основе исследования лежал целенаправленный скрининг источников антибиотиков. Это было хорошо спланированное исследование, в основе которого, однако лежало также наблюдение: микобактерии туберкулёза быстро гибнут в почве. Ваксман сделал вывод, что это связано с антагонистичным действием со стороны других бактерий, живущих в почве. Многочисленные и длительные исследования показали (было протестировано не менее 10000 почвенных бактерий), что таким действием обладает бактерия *Streptomyces griseus*, из которой в течение многих лет Ваксман со своей исследовательской группой пытался выделить активное вещество. И только в 1940 г. исследования дали результат: был выделен актиномицин, обладающий мощным антибактериальным действием, однако весьма токсичным. А в 1943 г. по заданию Ваксмана, его ученик *Шатц* выделил и стрептомицин, обладающий активностью по отношению к микобактериям туберкулёза. Следует отметить, что именно Ваксман вводит термин — антибиотик. Прорывом в лечении туберкулёза было открытие изониазида, который был обнаружен в 1952-1953 гг. тремя независимыми группами учёных. Начало применение стрептомицина и изониазида для лечения туберкулёза позволило вылечивать это заболевание, обходясь без травмирующих операций. Изониазид в настоящее время остаётся основным противотуберкулёзным препаратом, который входит в состав практических всех схем лечения этого заболевания, рекомендованных ВОЗ.

Новым подходом к поиску антибактериальных и противоопухолевых препаратов являлись исследования по поиску препаратов, блокирующих синтез нуклеиновых кислот. Это пример создания лекарств с помощью уже описанного подхода, основанного на первоначальном поиске молекулы-мишени и «подбора» к ней препарата как ключ к замку. *Элайон* и *Хитчингс* проводили поиск препаратов, блокирующих синтез нуклеиновых кислот в бактериальной клетке: в 1948 г. был получен препарат диаминопурин, который оказался эффек-

тивным при лейкозе в эксперименте. Однако, организованное клиническое исследование, в которое включались больные с лейкозами, было остановлено из-за высокой токсичности препарата. В 1951 г. эти же авторы разработали ещё один ингибитор синтеза нуклеиновых кислот 6-меркаптопурин, который продемонстрировал меньшую токсичность и высокую для тех времён эффективность: у 30% больных с лейкозами удавалось добиться стойкой ремиссии. А в 1957 г. ими был получен ещё один подобный препарат — азатиоприн. И тот и другой препарат открыли путь к химиотерапии онкологических заболеваний и до сих пор используется для лечения больных в онкогематологической и ревматологической практике. Параллельно авторы вели работу по поиску противомикробных лекарств, блокирующих нуклеиновые кислоты: ими был получен триметоприм, который в сочетании с сульфаниламидами расширял спектр действия препарата и увеличивал его активность не только в отношении бактерий, но и возбудителей протозойных инфекций (малярия). Однако, в настоящее время комбинация триметоприма и сульфаниламида, всем известное под названием Бисептол, применяются редко. И наконец именно эти авторы в 1977 г. получают первый противовирусный препарат, блокирующий репликацию вирусной ДНК, ацикловир, до сих пор остающийся «золотым стандартом» лечения герпетической инфекции. А в 1985 году они получают препарат азидотимидин, блокирующий обратную транскриптазу ВИЧ — это первый противовирусный препарат для лечения ВИЧ-инфекции, который до сих пор входит в состав многих эффективных схем противовирусной терапии ВИЧ-инфекции, значительно увеличивающий продолжительность жизни таких пациентов. За серию подобных «прорывных» работ в области химиотерапии в широком смысле слова, *Элайон* и *Хитчингс* получают Нобелевскую премию в 1988 г.

С середины XX века начинается «бум» антимикробных и противоопухолевых химиотерапевтических препаратов. К концу XX века было получено около 4000 антибиотиков, около 60 из которых широко используется в клинической практике и в настоящее время. Увлечение антибиотиками и необоснованное их применение привело к большим проблемам в виде формирования резистентности микроорганизмов, однако представить себе современную медицину без этих лекарств в настоящее время не возможно.