

ISSN 2588-0519

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА



№3 2018



- Независимая научная организация в области изучения экономики программ здравоохранения
- Более 220 исследований в области оценки медицинских технологий
- Опубликовано около 210 научных работ в рецензируемых медицинских журналах
- Партнёры – 44 ведущих зарубежных и российских фармацевтических компаний

Основные направления научной деятельности

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

ПОЛНЫЙ СПЕКТР УСЛУГ ПО ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ

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



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



**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Зырянов С.К.**

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

**Научный редактор:
Белусов Д.Ю.**

Редакционная коллегия

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

Выпускающая группа

Афанасьева Елена Владимировна
Генеральный директор
ООО «Издательство ОКИ»
подписка
+7 (916) 986-04-65
e-mail: eva88@list.ru
сайт: www.izdat-ok.ru

Жук Елена Владимировна
Дизайн и верстка
e-mail: elenazuk70@mail.ru

Смирнова Людмила Борисовна
Корректор

NEICON (лаборатория Eriub)
Создание и поддержка сайта на платформе PKP OJS

Подписано в печать: 27.11.2018.
Типография: ООО «Буки Веди», www.bukivedi.com
115093, г. Москва, Партийный переулок,
д. 1, корп. 58, стр. 3, пом. 11
Тираж: 3700 экз. Свободная цена.

Учредитель: Общество клинических исследователей
Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций 28.05.2001 г.

Номер свидетельства о регистрации № 77-9142.
ISSN 2588-0519

Оформить подписку можно через «Агентство «Книга-Сервис»
или каталог «Пресса России» — **подписной индекс 45071**

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

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

Сайты

Pharmacokinetics.ru
ClinVest.ru
Clinical-Pharmacy.ru
Antibiotics-Chemotherapy.ru
Pharmacogenetics-Pharmacogenomics.ru

Журналы

Фармакокинетика и Фармакодинамика
Качественная клиническая практика
Клиническая фармация
Антибиотики и Химиотерапия
Фармакогенетика и Фармакоэкономика

WEB-порталы

HealthEconomics.ru Центр Фармакоэкономических Исследований
Market-Access-Solutions.ru Market Access Solutions
Izdat-Ok.ru Издательство ОКИ

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зырянов С.К. 3

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Клинико-экономический анализ фиксированной комбинации
инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида при интенсификации
фармакотерапии сахарного диабета 2 типа
Зырянов С.К., Дьяков И.Н. 4

Фармакоэкономика режимов антибактериальной терапии
внегоспитального неосложнённого острого пиелонефрита
в многопрофильном стационаре
*Гомон Ю.М., Колбин А.С., Балыкина Ю.Е., Арёшева М.А., Сидоренко С.В.,
Стрижелецкий В.В., Иванов И.Г.* 14

Социально-экономическое бремя хронической мигрени в России
*Колбин А.С., Наприенко М.В., Артеменко А.Р., Виллом И.А.,
Латышева Н.В., Проскурин М.А., Балыкина Ю.Е.* 26

Фармакоэкономический анализ применения антиангиогенной
лекарственной терапии при лечении диабетического макулярного отёка
*Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Смирнова В.О.,
Попова Е.А.* 45

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Современные аспекты эпидемиологии врождённых аномалий развития:
методологические вопросы и трансляция результатов исследований
в клиническую практику
Решетько О.В., Луцевич К.А. 56

ФАРМАКОНАДЗОР

Гепатотоксичность новых оральных антикоагулянтов: обзор литературы
*Попова Н.С., Филиппова А.В., Галанкин Т.Л., Колбин А.С.,
Касимова А.Р.* 66



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

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

**Scientific editor:
Belousov D.Yu.**

Editorial Board

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

Graduate group

Afanasyeva Elena
CEO in LLC «Publishing OKI»
subscription
+7 (916) 986-04-65
e-mail: eva88@list.ru
site: www.izdat-oki.ru

Zhuk Elena
Design and layout
e-mail: elenazuk70@mail.ru

Smirnova Lyudmila
Corrector

NEICON (Elpub lab)
Web site is supported by powered by PKP OJS

Signed in print: 27.11.2018.
Printed by the printing office LLC Buki Vedi
115093, Moscow, Partiyinyj pereulok, 1/58, bld. 3, office 11
Circulation 3700 copies. Free price.

Founder: Russian society of clinical investigators

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

The number of the certificate of registration
№ 77 - 9142.
ISSN 2588-0519

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

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

LLC «Publisher OCI»
e-mail: clinvest@mail.ru
www.izdat-oki.ru; www.clinvest.ru
Tel.: +7 (910) 449-22-73

Sites

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

Journals

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

WEB-portals

HealthEconomics.ru
Market-Access-Solutions.ru
Izdat-OKI.ru
Center for Pharmacoeconomics Research
Market Access Solutions
Publisher OKI

CONTENTS

FROM THE EDITOR-IN-CHIEF

Zyryanov S.K. 3

PHARMACOECONOMICS

Health technology assesment of the fixed combination of insulin glargine
100 UI/ml and lixisenatide in the treatment intensification
of diabetes mellitus type 2

Ziryryanov S.K., Dyakov I.N. 4

Pharmacoeconomics modes of antibiotic therapy of uncomplicated
community-acquired acute pyelonephritis in a multidisciplinary hospital
*Gomon Y.M., Kolbin A.S., Balykina J.E., Arepeva M.A., Sidorenko S.V.,
Strizheletskii V.V., Ivanov I.G.* 14

Socio-economic burden of chronic migraine in Russia

*Kolbin A.S., Naprienko M.V., Artemenko A.R., Vilyum I.A., Latysheva N.V.,
Proskurin M.A., Balykina Yu.Ye.* 26

Pharmacoeconomic analysis of anti-angiogenic therapy
for diabetic macular edema

Nedogoda S.V., Salasyuk A.S., Barykina I.N., Smirnova V.O., Popova E.A. 45

DRUG SAFETY

Modern aspects of epidemiology of congenital anomalies of development:
methodological issues and the translation of research findings
into clinical practice

Reshetko O.V., Lutsevich K.A. 56

PHARMACOVIGILANCE

Hepatotoxicity of new oral anticoagulants: literature review

Popova N.S., Philippova A.V., Gakankin T.L., Kolbin A.S., Kasimova A.R. 66



Дорогие друзья!

Мы признательны за сохраняющийся интерес к нашим публикациям. Уверен, что представляемый номер будет столь же востребован и в плане научной информации, и с точки зрения практической значимости.

Мы, по-прежнему, уделяем большое внимание клинико-экономической оценке и только появляющихся лекарственных технологий, и уже достаточно давно используемых. Сегодня мы предлагаем вам ознакомиться с результатами исследований в области сахарного диабета, пиелонефрита, патологии сетчатки. Особо хотелось бы обратить внимание читателей на работу проф. *Колбина А.С. и соавт.*, посвящённую оценке бремени мигрени. Подобные работы позволяют нам по-новому взглянуть на значимость для общества той патологии, которая напрямую к социально-значимым заболеваниям не относится. Однако высокая распространённость проблемы, влияние мигренозной боли на трудоспособность приводят к снижению социально-экономической активности больных с мигренью, качества их жизни, и, соответственно, к значительному бремени заболевания для общества в целом.

Крайне интересна работа проф. *Решетько О.В. и соавт.*, посвящённая современным аспектам эпидемиологии врождённых аномалий развития. Авторы исследования демонстрируют, что во многих случаях причины развития аномалий остаются неясными. Соответственно, анализ возможных факторов, в частности, лекарственных средств, связанных с возникновением врождённых аномалий, имеет решающее значение для разработки профилактических мероприятий, направленных на снижение рисков развития дефектов.

Обзор литературы, посвящённый потенциальной гепатотоксичности новых оральных антикоагулянтов, представленная *Поповой Н.С. и соавт.*, позволяет нам углубить свои представления о профиле безопасности данного класса препаратов. Анализ современных данных свидетельствует о том, что существуют определённые риски при применении новых оральных антикоагулянтов в отношении развития острого лекарственного повреждения печени, что, несомненно, необходимо учитывать при использовании данной группы препаратов в клинической практике.

Надеемся быть полезными. Ждем ваших работ, комментариев, критических замечаний.

**Искренне ваш,
С.К. Зырянов**

Клинико-экономический анализ фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида при интенсификации фармакотерапии сахарного диабета 2 типа

Зырянов С.К.¹, Дьяков И.Н.²

¹ — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

² — АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики», Москва

Резюме. Фиксированные комбинации сахароснижающих препаратов имеют целью повышение эффективности лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) при одновременном повышении безопасности проводимого лечения. Новый препарат Соликва СолоСтар® содержит инсулин гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатид, обеспечивающие как регулировку глюкозы плазмы крови натощак, так и после еды. В опубликованном непрямом сравнении фиксированная комбинация оказалась более эффективной для контроля СД2, оценённого по количеству больных, достигших уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) <7,0 %, при этом суточная доза инсулина гларгин была на 22 ЕД ниже, чем в случае применения инсулина гларгин и ликсисенатида порознь. *Цель анализа:* определить экономическую целесообразность включения препарата Соликва СолоСтар® в программу государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи. *Материалы и методы:* Ретроспективный анализ опубликованных данных о клинической эффективности и переносимости свободной и фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида. Для фармакоэкономических расчётов использованы общепринятые методики клинико-экономического анализа. Целевая популяция для анализа влияния на бюджет определена на основании данных Федерального регистра сахарного диабета, реализуемого ФГБУ «НМИЦ эндокринологии Минздрава России». Определяли прямые затраты, включавшие стоимость лекарственных препаратов. Расчёт разницы затрат на лекарственную терапию целевой популяции пациентов в текущей практике и при включении рассматриваемого препарата в государственные программы возмещения для льготных категорий граждан проводили путём вычитания из значения затрат на лекарственное лечение целевой популяции пациентов при включении рассматриваемого препарата в Перечень ЖНВЛП значения лекарственных затрат на лечение пациентов в текущей практике. Временной горизонт оценки включения препарата Соликва СолоСтар® в Перечни ЖНВЛП и ОНЛС определён в 3 года. При оценке затрат учитывали коэффициент дисконтирования 5 % в год. Для проверки верности результатов применен анализ чувствительности. Математические расчёты выполнены с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel. *Результаты:* Расчёты выполнены для двух вариантов форм выпуска Соликва СолоСтар®, имеющих разные стоимости (Варианты 1 и 2), в сравнении с различными вариациями аналогов инсулина, содержащих инсулин гларгин. Разница в средних суточных дозировках инсулина гларгин 100 ЕД/мл в случае применения фиксированной комбинации была меньше на 22 ЕД, при этом дозировка ликсисенатида в свободной комбинации была 20 мкг/сут. Число пациентов, достигших уровня HbA1c <7 % среди получавших Соликва СолоСтар®, было на 29 % больше, чем в группе свободной комбинации (95 % ДИ: 20,2—30,7, $p < 0,0001$). Стоимость суточной дозы для Варианта 1 — 269,72 руб., для Варианта 2 — 214,28 руб. В это же время расчётная суточная стоимость свободной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида зависит от конкретного препарата инсулина. Стоимость ликсисенатида одинакова в комбинации с любым вариантом инсулина гларгин и составляет 158,8 руб./сут. В сравнении с комбинацией монопрепаратов инсулин гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатид применение комбинированного лекарственного препарата Соликва СолоСтар® может снизить нагрузку на бюджет на 10,46—35,02 % (в зависимости от стоимости инсулина гларгин 100 ЕД/мл разных производителей). Согласно результатам анализа «затраты—эффект» по достижению уровня HbA1c <7 %, применение Соликва СолоСтар® фармакоэкономически эффективнее в сравнении с комбинациями монопрепаратов инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида на 51,95—65,08 % (в зависимости от производителя инсулина гларгин 100 ЕД/мл и используемой шприц-ручки Соликва СолоСтар®). *Заключение:* Результаты анализа позволяют считать препарат Соликва СолоСтар® экономически оправданным средством для включения в Перечень ЖНВЛП и государственные программы возмещения для льготных категорий граждан по показанию сахарный диабет 2 типа.

Ключевые слова: анализ технологии в здравоохранении; сахарный диабет 2 типа; инсулин гларгин; ликсисенатид

Для цитирования:

Зырянов С.К., Дьяков И.Н. Клинико-экономический анализ фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и лиxisенатида при интенсификации фармакотерапии сахарного диабета 2 типа // *Качественная клиническая практика*. — 2018. — №3. — С.4—13. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10047.

Health technology assesment of the fixed combination of insulin glargine 100 UI/ml and lixisenatide in the treatment intensification of diabetes mellitus type 2

Zyryanov S.K.¹, Dyakov I.N.²

¹ — Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

² — Scientific and Practical Centre for rational pharmaceutical management and pharmacoeconomics problems, Moscow

Abstract. Fixed antidiabetic drugs' combinations have aim to improve of Diabetes Mellitus type 2 (DMT2) control as well as a safety treatment increasing. Soliqua SoloStar® is a new registered drug for control of fasting and prandial glucose levels, contained insulin glargine 100 UI/ml and lixisenatide. In the published non-direct comparison, it was more effective for DMT2 control vs insulin glargine 100 UI/ml and lixisenatide separately, and daily insulin dose was less on 22 UI. *Aim:* To evaluate of Soliqua SoloStar® reasonability og inclusion from pharmacoeconomics point of view into the State program of the free medical Aid guarantees. *Materials and methods:* Retrospective comparative economic analysis based on the published data of new methodology treatment with Soliqua SoloStar® in compare with the current treatment methodology with usage of insulin glargine and lixisenatide separately. Common used methodology of clinical-economic analysis was used, and target group of patients was created based on the Federal Diabetes Register. Direct medical cost was defined as a cost of medications. Differentiation between direct medical cost for the proposed methodology and current practice of the separate usage of insulin glargine and lixisenatide was calculated. Discounting at 5 % annually used in the calculation of the three years time horizon. The results of health technology assesment are confirmed by sensitivity analysis. Microsoft Excel was used for calculation. *Results:* Calculation has been performed for two pens of Soliqua SoloStar® with different prices (Variation 1 and 2) in compare with different drugs of insulin glargine 100 UI/ml and lixisenatide. Soliqua SoloStar® had less daily dose (by insulin glargine) on 22 UI vs free combination, and dose of lixisenatide was 20 mkg per day. Amount of patients who have reached HbA1c<7 % was higher in Soliqua group vs free combination group on 29 % (95 % CI: 20.2-30.7; p<0.0001). Cost of daily dose in Variation 1 is 269.72 RUR., for Variation 2 — 214.28 RUR. In the same time cost of the free combination of insulin glargine 100 UI and lixisenatide is depended from trade's name of the drug, while cost of lixisenatide per day is the same for free combination and has 158.8 RUR. Soliqua SoloStar® usage can decrease budget impact in comparison with free combination on 10.46-35.02 % (depending on cost of insulin glargine 100 UI from different manufacturers and Soliqua pen cost). Cost-effectiveness analysis has shown that Soliqua SoloStar® had economic advantages in compare with free components' combination on 51.95-65.08 % (depending on cost of insulin glargine 100 UI from different manufacturers and variations of Soliqua pen cost). *Conclusion:* Soliqua SoloStar® has pharmacoeconomics evidences to be included into the Governmental program of free medical Aid in Diabetes Mellitus type 2.

Keywords: health technology assesment; diabetes mellitus type 2; insulin glargine; lixisenatide

For citations:

Zyryanov S.K., Dyakov I.N. Health technology assesment of the fixed combination of insulin glargine 100 UI/ml and lixisenatide in the treatment intensification of diabetes mellitus type 2. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2018;3:4—13. (In Russ). DOI:10.24411/2588-0519-2018-10047.

В 2015 г. число больных сахарным диабетом в мире достигло почти 422 млн человек, в основном за счёт роста диабета 2 типа (СД2) [1]. В Российской Федерации распространённость СД2 определена в крупномасштабном эпидемиологическом исследовании NATION — 5,4 %, что при экстраполяции на количество населения в возрасте от 20 до 79 лет даёт цифру больных более 6 млн человек [2]. Расходы, которое несёт наше общество в связи с СД2 и его основными осложнениями — ИБС, инфарктом миокарда, инсультом, составляют по самым приблизительным подсчётам не менее 570 млрд руб. ежегодно [3]. Согласно ещё одному отечественному исследованию, общие прямые медицинские затраты на лечение СД2, его осложнений и сопутствующих заболеваний на

1 пациента в год составляют более 105 тыс. руб., прямые немедицинские затраты — 24 тыс. руб., а непрямые затраты — почти 150 тыс. руб. (т. е. составляют более половины всех затрат) [4]. Во многом затраты на больного СД2 определяются степенью компенсации заболевания, зависящей от многих факторов: эффективного лечения, поведения больного, избранной тактики фармакотерапии, включая инсулинотерапию, и других факторов. В любом случае, затраты на ведение больного с компенсацией заболевания, оценённой по достижению индивидуального целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), согласно Консенсуса Российской Ассоциации Эндокринологов [5], в 3 раза меньше, чем на больного с неадекватным контролем диабета [3]. Существенные

потери несёт государство из-за недополучения внутреннего валового продукта вследствие временной и стойкой утраты трудоспособности [6].

Все более актуальным для больных с СД2 становится поддержание нормогликемии, что имеет решающее значение для снижения риска осложнений заболевания, включая инсульт, болезни сердца и почечную недостаточность [7]. Действующие международные и отечественные руководства по лечению СД 2 рекомендуют подход к фармакотерапии, направленный на достижение не только индивидуальной цели лечения, но и уменьшение побочных эффектов применения лекарственных препаратов, в первую очередь таких как увеличение массы тела и гипогликемия [8–10].

Стандартный подход к началу терапии СД2 предусматривает изменение образа жизни, дозированную физическую нагрузку и применение метформина [10]. Тем не менее, следует признать, что лишь незначительное число больных, даже строго соблюдая эти рекомендации, находятся в стадии компенсации. Задержки в интенсификации лечения являются проблемой диабетологической службы во всем мире: инсулинизация, добавление секретогогов и др. [11, 12]. Анализ результатов широкомасштабных исследований свидетельствует о повышенном риске сердечно-сосудистых осложнений у больных с некомпенсированным СД2 и клинических выгодах нормализации углеводного обмена [13]. Одним из вариантов интенсификации лечения, как известно, является базальная инсулиноterapia, преимущество в проведении которой отдаётся аналогам инсулина, имеющим лучший профиль эффективности и безопасности в сравнении с человеческими инсулинами [14].

В свою очередь, одним из путей продолжения комбинированного лечения является дополнение к нему препаратов агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), относящихся к классу инкретиннов. Короткодействующие аГПП-1 обладают более выраженным эффектом на постпрандиальную глюкозу, чем на уровень её натощак, а длительнодействующие аГПП-1 — наоборот [15]. При этом добавление аГПП-1 к базальному инсулину, в отличие от базал+ или базал-болюс режимов, а также применения смешанных инсулинов не вызывает гипогликемических состояний, не влияет на массу тела больного [16]. В Перечнях ЖНВЛП и ОНЛС представлены как аналог базального инсулина — инсулин гларгин, так и аГПП-1—ликсисенатид.

Если эффекты инсулина гларгин 100 ЕД/мл, опыт успешного применения которого в Российской Федерации насчитывает уже почти 15 лет, хорошо известны, то для ликсисенатида имеет смысл напомнить. Ликсисенатид стимулирует секрецию инсулина бета-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы в ответ на гипергликемию. При снижении концентрации глюкозы в крови до нормальных значений стимуляция секреции инсулина ими пре-

кращается. При гипергликемии ликсисенатид одновременно подавляет секрецию контринсулярных факторов, однако при этом сохраняется секреция глюкагона в ответ на гипогликемию. Также препарат обладает выраженным эффектом снижения постпрандиальной глюкозы за счёт замедления опорожнения желудка [17]. Экономическая оценка применения ликсисенатида в условиях отечественного здравоохранения была представлена ранее [18].

Одним из направлений развития современной фармакологии является создание фиксированных комбинаций препаратов, хорошо себя зарекомендовавших для лечения того или иного заболевания. Потенциально они разрабатываются не только для облегчения их применения, но и для создания так называемого аддитивного (потенцирующего) эффекта, превосходящего таковой, как если бы лекарственные компоненты вводились / принимались бы порознь, даже и одновременно. Этот подход используется в лечении артериальной гипертензии, бронхиальной астмы и сахарного диабета.

В 2018 г. осуществлена государственная регистрация фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида (препарат Соликва СолоСтар®, АО «Санофи», Франция, Код АТХ А10АЕ54). Разнонаправленность действия компонентов — инсулин регулирует глюкозу плазмы натощак, в то время как короткодействующий аГПП-1 ликсисенатид — прандиальную составляющую углеводного обмена [19]. Клинико-экономический анализ этого препарата в условиях отечественной практики не проводился, в связи с чем осуществляется настоящая экспертиза.

Цель: определить экономическую целесообразность включения препарата Соликва СолоСтар® в программу государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи.

Задачи

- Провести литературный поиск клинической эффективности применения фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл + ликсисенатида (Соликва СолоСтар®) при СД2.
- Оценить влияние на бюджет при включении препарата в Перечень ЖНВЛП и государственные программы возмещения для льготных категорий граждан.
- Провести клинико-экономическую оценку применения препарата Соликва СолоСтар® в сравнении со свободной комбинацией инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида.

Материалы и методы

Ретроспективный анализ опубликованных данных о клинической эффективности и переносимости свободной и фиксированной комбинации ин-

сулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида. Поиск осуществлён в системах Pubmed и Medlink, а также в рунете. Клиническая эффективность сравниваемых режимов терапии оценивалась в исследованиях с прямым сравнением, что использовано для настоящего анализа [20, 21].

Для фармакоэкономических расчётов использованы общепринятые методики клинико-экономического анализа [22, 23]. Целевая популяция для анализа «влияния на бюджет» определена на основании данных Федерального регистра сахарного диабета, реализуемого ФГБУ «НМИЦ эндокринологии Минздрава России» при технической поддержке АО «Астон Консалтинг».

Определяли прямые затраты, включавшие стоимость лекарственных препаратов на год лечения, при этом применялись цены Государственного реестра предельных отпускных цен для инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида [24], а для препарата Соликва СолоСтар® — данные прайс-листа производителя. Прямые расходы на лекарства включали среднюю оптовую надбавку для препаратов Перечня ЖНВЛП в соответствующем ценовом сегменте и НДС в размере 10 % согласно методическим рекомендациям [25]. Определяли разницу в затратах текущей практики лечения и при включении рассматриваемого препарата в Перечни ЖНВЛП и ОНЛС. Временной горизонт оценки определён в 3 года. При оценке затрат учитывали коэффициент дисконтирования 5 % в год с шагом дисконтирования 4 нед.

Определялся параметр «стоимость—эффект» (CER — Cost-effectiveness Ratio), отражающий объём затрат, необходимый для получения единицы эффективности по формуле:

$$CER = DC / Ef$$

где: CER — показатель отношения затрат и эффекта;
DC — прямые затраты на терапию;
Ef — значение эффективности (% больных, достигших целевого уровня HbA1c).

Стоимость гипогликемий в анализе не учитывалась, поскольку её вес в общей сумме расходов минимальный.

Анализ чувствительности проводился для проверки устойчивости полученных результатов основного сценария к изменениям входного параметра — стоимости сравниваемых препаратов. Обработка данных произведена с помощью пакета программы Excel.

Результаты

Целевая популяция для назначения препарата Соликва СолоСтар® определена следующим образом. Согласно данным Федерального регистра сахарного диабета пациентов, получающих пероральные саха-

роснижающие препараты, — 3 012 тыс. человек. При этом, в свою очередь, среди них уровень HbA1c более 8 % (т. е. подлежащие назначению инсулина) выявляют у 744 013 человек. С учётом числа больных, реально «стартующих» с инсулинотерапии в 1,1 % от этого количества, размер целевой популяции пациентов для назначения препарата Соликва СолоСтар® определён в 7 700 пациентов (табл. 1).

Препарат Соликва СолоСтар® представлен в лекарственной форме раствора для подкожного введения. Выпускается в шприц-ручках, содержащих 3 мл препарата с разной дозировкой ликсисенатида. В упаковке 3 предзаполненных шприц-ручки. В 1 мл раствора для подкожного введения содержится:

- Вариант формы выпуска 1: шприц-ручка с концентрацией инсулина гларгин 100 ЕД/мл и 50 мкг/мл ликсисенатида;
- Вариант формы выпуска 2: шприц-ручка с концентрацией инсулина гларгин 100 ЕД/мл и 33 мкг/мл ликсисенатида.

Препарат инсулин гларгин 100 ЕД/мл в настоящее время представлен тремя торговыми наименованиями, зарегистрированными по цене. Все ценовые характеристики и методика назначения препаратов представлены в табл. 2.

Различия в клинической эффективности сравниваемых технологий (свободной и фиксированной комбинаций инсулина гларгин и ликсисенатида) лечения были статистически значимыми при сроках наблюдения в исследовании LixiLan-L 24 нед. (240 больных) и 26 нед. в GetGoal Duo-2 (также 240 больных), при этом отмечалась разница в средних суточных дозировках инсулина гларгин 100 ЕД/мл в случае применения фиксированной комбинации она была меньше на 22 ЕД — 44 ЕД и 66 ЕД, соответственно (рис. 1) [20, 21]. Дозировка ликсисенатида в свободной комбинации была 20 мкг/сут. Число пациентов, достигших целевого уровня HbA1c < 7 % среди получавших Соликва СолоСтар®, было на 29 % больше, чем в группе свободной комбинации (95 % ДИ: 20,2—30,7, $p < 0,0001$). Различия в клинической эффективности делают возможным определение параметра «затраты—эффект». Исходя из различных вариантов шприц-ручки препарата Соликва СолоСтар®, стоимость суточной дозы в 44 ЕД по инсулину гларгин 100 ЕД/мл составит для Варианта 1 — 269,72 руб., для Варианта 2 — 214,28 руб. В это же время расчётная суточная стоимость свободной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида зависит от конкретного препарата инсулина, поскольку стоимость их различна (табл. 2). Стоимость ликсисенатида одинакова в комбинации с любым вариантом инсулина гларгин и составляет 158,8 руб./сут. (табл. 3).

В итоге прямые затраты на 1 больного на год лечения при применении Соликва СолоСтар® прогнозируются меньшими в сравнении со свободной

комбинацией инсулина гларгин 100 ЕД/мл + ликсисенатида.

Как видно из приведённых данных сравнения прямых затрат и влияния на бюджет, применение фиксированной комбинации менее затратно в сравнении с сочетанным лечением монопрепаратами при использовании любого из зарегистри-

рованных на настоящий момент в России препаратов с МНН инсулин гларгин в концентрации 100 ЕД/мл. При этом вариант формы выпуска препарата Соликва СолоСтар® с различной стоимостью влияния на результат экономического сравнения со свободной комбинацией не оказывает (табл. 3—5).

Таблица 1

Расчёт целевой популяции для назначения препарата Соликва СолоСтар®

Годы	2014	2015	2016	2017	2018
1. Только инсулин	230 592	251 377	265 344	283 056	300 651
2. Инсулины + ПССП	363 993	404 738	429 127	448 605	447 372
3. Один ПСП	1 638 204	1 722 100	1 761 003	1 806 124	1 845 518
4. Два ПСП	777 676	863 258	925 555	1 002 951	1 040 617
5. Три и более ПСП	85 764	105 880	120 986	129 348	126 063
6. Диетотерапия	20 361	26 403	44 740	56 688	63 947
7. Терапия не указана	520 176	370 656	255 919	196 929	169 798
Всего	3 636 766	3 744 412	3 802 674	3 923 701	3 993 966
Всего пациентов на 1, 2 или 3 ПССП					3 012 198
Из них HbA1c > 8 %					24,7 %
					700 013
Переходят с ПССП на инсулин реально					1,1 %
Популяция для Соликвы СолоСтар®					7 700

Таблица 2

Ценовые характеристики и методика назначения препаратов, использованные в анализе

МНН	Торговое наименование, производитель	Упаковка	Стоимость упаковки (руб.)	Стоимость с 10 % НДС и 10 % торговой надбавкой (руб.)	Режим назначения
Инсулин гларгин	Лантус СолоСтар® (ЗАО «Санофи-авентис Восток», Россия)	Шприц-ручки СолоСтар® 3 мл по 100 ЕД/мл, №5	3203,09*	3875,74	1 раз в сутки, подкожно, дозировка подбирается индивидуально
Инсулин гларгин	Инсулин гларгин (ЗАО «ПрофитМед», Россия)	Картриджи 3 мл по 100 ЕД/мл, №5	2677,56*	3239,85	
Инсулин гларгин	Инсулин гларгин (ООО «Эндодженникс», Китай)	Картриджи 3 мл по 100 ЕД/мл, №5	2732,00*	3305,72	
Ликсисенатид	Ликсумия (АО «Санофи», Германия)	0,1 мг/мл (20 мкг/доза), 3 мл №2	3933,00*	4758,93	20 мкг 1 раз в сутки подкожно
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл + ликсисенатид	Соликва СолоСтар® (АО «Санофи», Германия)	Шприц-ручки, 100 ЕД/мл гларгин + 50 мкг/мл ликсисенатид 3 мл №3	4559,00**	5516,39	1 раз в сутки, подкожно, дозировка подбирается индивидуально
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл + ликсисенатид		Шприц-ручки, 100 ЕД/мл гларгин + 33 мкг/мл ликсисенатид 3 мл №3	3616,00**	4375,36	

Примечания: * — согласно Государственному реестру предельных отпускных цен производителя; ** — Стоимость, которую производитель планирует к регистрации после включения в Перечень ЖНВЛП

Поскольку сравниваемые режимы терапии имели достоверно разную эффективность, в рамках анализа «затраты—эффект» определяли показатель CER. Независимо от варианта применяемой формы выпуска препарата Соликва СолоСтар® и конкретного препарата инсулина гларгин 100 ЕД/мл различных производителей, показатель эффективности затрат был лучше у фиксированной комбинации (табл. 6).

Анализ чувствительности с изменением цены на препарат Соликва СолоСтар® и терапию сравнения с инсулином гларгин 100 ЕД/мл с наименьшей стоимостью за ЕД подтвердил выводы основного сценария в диапазоне увеличения цены до 20 % или снижения стоимости терапии сравнения в этом же диапазоне (табл. 7).

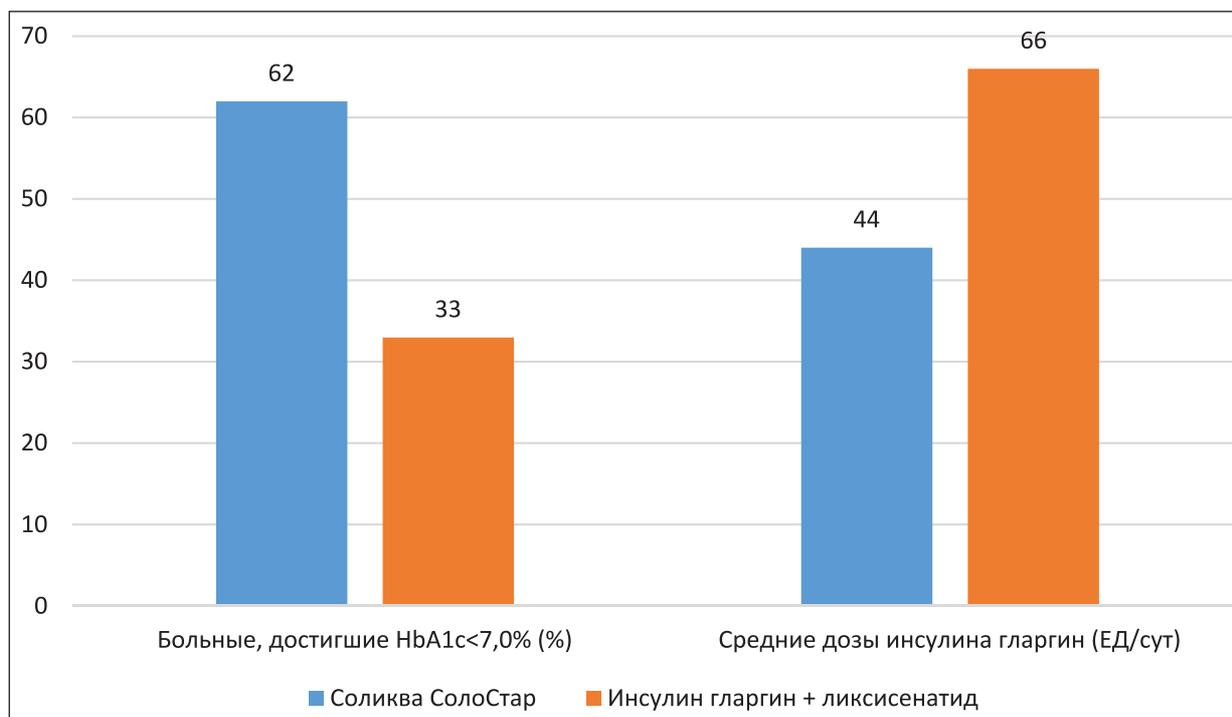


Рис. 1. Сравнительная эффективность и дозировки препарата Соликва СолоСтар® и свободной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида [20, 21]

Таблица 3

Стоимость применения препаратов сравнения на 1-го больного

Торговое наименование	Суточная доза	Стоимость суточной дозы (руб.)**	Стоимость на год лечения (руб.)**	Стоимость на год лечения свободной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида (руб.)**	Разница в стоимости Соликва СолоСтар® с комбинацией инсулина гларгин (А-С) и ликсисенатида (%)
А. Лантус СолоСтар®	66 ЕД	170,94	62 393,10	120 355,10	
В. Инсулин гларгин (ЗАО «ПрофитМед», Россия)	66 ЕД	142,56	52 034,40	109 996,40	
С. Инсулин гларгин (ООО «Эндодженикс», Китай)	66 ЕД	145,86	53 238,90	111 200,90	
Ликсумия	20 мкг	158,80	57 962,00		
Соликва СолоСтар® (Вариант 1)	44 ЕД*	269,72	98 447,80		А — 18,2 В — 10,5 С — 11,5
Соликва СолоСтар® (Вариант 2)	44 ЕД*	214,28	78 212,20		А — 35,0 В — 28,9 С — 29,7

Примечания: * — по инсулину гларгин, ** — с учётом оптовой надбавки в 10 % и НДС 10 %

Таблица 4

Прямые затраты на рассматриваемые варианты терапии целевой группы

Год терапии	Затраты на рассматриваемый вариант лекарственной терапии (Соликва СолоСтар®, вариант 1), млн руб.	Затраты на рассматриваемый вариант лекарственной терапии (Соликва СолоСтар®, вариант 2), млн руб.	Затраты на текущий вариант лекарственной терапии (комбинация монопрепаратов), млн руб.		
			Лантус СолоСтар® + Ликсумия	Инсулин гларгин (ООО «Эндожденикс») + Ликсумия	Инсулин гларгин (ЗАО «ПрофитМед») + Ликсумия
1-й	739,13	586,25	902,13	833,39	825,44
2-й	703,93	558,33	859,17	793,70	786,14
3-й	670,41	531,74	818,25	755,91	748,70
Суммарно за 3 года	2 113,47	1 676,32	2 579,55	2383,00	2 360,28

Таблица 5

Результаты анализа «влияния на бюджет» применения препарата Соликва СолоСтар® в сравнении со свободной комбинацией инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида (%)

Сравниваемый режим	Экономия при применении фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида (Соликва СолоСтар®) в сравнении со свободной комбинацией инсулина гларгин и ликсисенатида			
	Год 1	Год 2	Год 3	Суммарно за 3 года
Вариант 1 (при использовании шприц-ручки 100 ЕД/мл + 33 мкг/мл)				
Лантус СолоСтар® + Ликсумия	35,02	35,02	35,02	35,02
Инсулин гларгин (ООО «Эндожденикс») + Ликсумия	29,66	29,66	29,66	29,66
Инсулин гларгин (ЗАО «ПрофитМед») + Ликсумия	28,98	28,98	28,98	28,98
Вариант 2 (при использовании шприц-ручки 100 ЕД/мл + 50 мкг/мл)				
Лантус СолоСтар® + Ликсумия	18,07	18,07	18,07	18,07
Инсулин гларгин (ООО «Эндожденикс») + Ликсумия	11,31	11,31	11,31	11,31
Инсулин гларгин (ЗАО «ПрофитМед») + Ликсумия	10,46	10,46	10,46	10,46

Таблица 6

Анализ «затраты – эффект» при сравнении препарата Соликва СолоСтар® с комбинацией инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида

Режим терапии	Вариант 1 (при использовании шприц-ручки Соликва СолоСтар® 100 ЕД/мл + 33 мкг/мл)			Вариант 2 (при использовании шприц-ручки Соликва СолоСтар® 100 ЕД/мл + 50 мкг/мл)		
	CER, руб.	ΔCER, руб.	ΔCER, %	CER, руб.	ΔCER, руб.	ΔCER, %
Соликва СолоСтар®	57 522,65	—	—	72523,72	—	—
Лантус СолоСтар® + ликсисенатид	164 724,14	107 201,49	65,0	164 724,14	92 200,42	55,9
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл (ЗАО «ПрофитМед») + ликсисенатид	150 947,80	93 425,15	61,9	150 947,80	78 424,08	51,9
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл (ООО «Эндожденикс») + ликсисенатид	152 374,86	94 852,21	62,3	152 374,86	79 851,14	52,4

Таблица 7

Анализ чувствительности при изменении цен на сравниваемые режимы фармакотерапии

Изменение цены Соликва СолоСтар®	Изменение цены на терапию сравнения						
	-25 %	-15 %	-5 %	0 %	+5 %	+15 %	+25 %
+25 %	10,33 %	3,21 %	-5,91 %	-11,22 %	-17,03 %	-30,16 %	-45,28 %
+15 %	5,01 %	-2,83 %	-12,66 %	-18,32 %	-24,49 %	-38,32 %	-54,16 %
+5 %	-0,32 %	-8,86 %	-19,41 %	-25,43 %	-31,95 %	-46,49 %	-63,03 %
+0 %	-2,98 %	-11,88 %	-22,78 %	-28,98 %	-35,68 %	-50,57 %	-67,47 %
-5 %	-5,65 %	-14,90 %	-26,15 %	-32,53 %	-39,41 %	-54,66 %	-71,91 %
-15 %	-10,97 %	-20,94 %	-32,90 %	-39,63 %	-46,86 %	-62,83 %	-80,79 %
-25 %	-16,30 %	-26,97 %	-39,65 %	-46,73 %	-54,32 %	-70,99 %	-89,67 %

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о выраженных преимуществах комбинированного препарата Соликва СолоСтар® по отношению клинико-экономической эффективности в сравнении с комбинацией монопрепаратов (инсулин гларгин + Ликсумия). При этом применение Соликва СолоСтар® остаётся наиболее выгодным независимо от конкретного препарата инсулина гларгин 100 ЕД/мл, используемого в свободной комбинации. Ещё более значимы различия в эффективности затрат—снижение затрат для достижения одинакового эффекта при применении препарата Соликва СолоСтар® превышает 1,5 раза (-51,9...-65,0 %). Это обусловлено не только меньшей лекарственной стоимостью фиксированной комбинации. Основываясь на данных о связи числа инъекций и приверженности пациентов терапии [26], отразившихся, в частности, в рекомендациях Всемирной Организации Здравоохранения [27], можно предположить, что разница в результатах, полученных при использовании фиксированной и свободной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида связана с лучшей приверженностью пациентов к терапии Соликва СолоСтар®, требующей одной инъекции препарата в сутки, в сравнении со свободной комбинацией, требующей двух инъекций препаратов в сутки.

В настоящее время пациенты льготных категорий обеспечиваются препаратами инсулина гларгин за счёт средств государственного бюджета в рамках программы Обеспечения необходимыми лекарственными средствами. С 2018 г. препарат Ликсумия также включён в этот перечень и может обеспечиваться в рамках программ лекарственного возмещения для льготных категорий граждан. Учитывая значимые преимущества в клиническом эффекте фиксированной комбинации в сравнении с использованием монопрепаратов, включение препарата

Соликва СолоСтар® в перечни ЖНВЛП и ОНЛС является целесообразным с медицинской точки зрения. Кроме того, меньшие затраты, ассоциированные с применением Соликва СолоСтар® и большая эффективность этих затрат делает включение этого препарата в упомянутые перечни экономически обоснованным. Снижение затрат на лечение пациентов с СД2, которым было показано назначение комбинации инсулин гларгин + ликсисенатид, ассоциированное с применением Соликва СолоСтар®, позволит высвободить средства в рамках программы государственных гарантий и программы ОНЛС и обеспечить терапией большее число нуждающихся в ней пациентов с СД2.

Выводы

- Совокупность полученных результатов позволяет считать фиксированную комбинацию инсулина гларгин 100 ЕД/мл + ликсисенатид (Соликва СолоСтар®) экономически оправданным средством для включения в Перечень ЖНВЛП и государственные программы возмещения для льготных категорий граждан по показанию сахарный диабет 2 типа.
- Применение лекарственного препарата Соликва СолоСтар® может снизить нагрузку на бюджет на 10,46—35,02 % в сравнении с комбинацией инсулин гларгин 100 ЕД/мл + ликсисенатид (в зависимости от стоимости инсулина гларгин 100 ЕД/мл разных производителей).
- Согласно результатам анализа «затраты—эффект», применение Соликва СолоСтар® экономически эффективнее в сравнении с комбинацией монопрепаратов инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида на 51,95—65,08 % (в зависимости от производителя инсулина гларгин 100 ЕД/мл и используемой шприц-ручки Соликва СолоСтар®).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие потенциального конфликта интересов.

Участие авторов. Зырянов С.К. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, ре-

дактирование, финальное утверждение рукописи; Дьяков И.Н. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста, редактирование.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дьяков Илья Николаевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

SPIN-код: 1854-0958

к. б. н., Генеральный директор АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики», Москва

Dyakov Ilya

Corresponding author

e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

SPIN code: 1854-0958

Candidate of Biological Sciences, General Director Scientific and Practical Centre for rational pharmaceutical management and pharmacoeconomics problems, Moscow

Зырянов Сергей Кенсаринович

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN-код: 2725-9981

д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва

Zyryanov Sergey

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN code: 2725-9981

MD, professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, RUDN University, Moscow

Литература / References

- World Health Organization. Global report on diabetes: executive summary. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204874/1/WHO_NMH_NVI_16.3_eng.pdf. обращение к ресурсу 16.10.2018.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т.19. — №2. — С.104—112. 2016;19(2):104—112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104—112 (In Russ).] DOI: 10.14341/DM2004116-17
- Дедов И.И., Концевая А.В., Шестакова М.В., и др. Экономические затраты на сахарный диабет 2 типа и его основные сердечно-сосудистые осложнения в Российской Федерации // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — №6. — С.518—527. [Dedov II, Kontsevaya AV, Shestakova MV, et al. Economic evaluation of type 2 diabetes burden and its main cardiovascular complications in the Russian Federation. *Diabetes mellitus*. 2016;19(6):518—527. (In Russ).] DOI: 10.14341/DM8153
- Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю. и др. Анализ стоимости болезни сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты Российского многоцентрового наблюдательного фармакоэпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2 // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №6. — С.403—419. [Dedov II, Kalashnikova MF, Belousov DY, et al. Cost-of-Illness Analysis of Type 2 Diabetes Mellitus in the Russian Federation: Results from Russian multicenter, observational, pharmacoepidemiologic study of diabetes care for patients with type 2 diabetes mellitus (FORISIGHT-T2DM). *Diabetes mellitus*. 2017;20(6):403—419. (In Russ).] DOI: 10.14341/DM9278
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный Диабет*. — 2011. — №4. — С.6—17. [Dedov II, Shestakova MV, Ametov AS, et al. Russian Association of Endocrinologists expert consensus document on initiation and intensification of antihyperglycaemic therapy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2011;4:6—7. (In Russ).]
- Kontsevaya A, Karpov O, Shestakova M, Belousov Y. Economic evaluation of diabetes mellitus type 2 burden and it's main cardiovascular

- complications in the Russian Federation. *Value in Health*. 2017;20:A374.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2017. *Diabetes Care*. 2017;40(suppl 1):S1-S135.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140—149.
- Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. AACE/ACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2016. *Endocr Pract*. 2016;22(1):84—113. DOI: 10.4158/EP151126.CS
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров. — 8-й выпуск. — М.: УП ПРИНТ; 2017. — 111с. [*Standards of specialized diabetes care*. Ed by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 8th Edition. Moscow: UP PRINT; 2017. (In Russ).] DOI: 10.14341/DM20171S8
- Khunti K, Nikolajsen A, Thorsted BL, et al. Clinical inertia with regard to intensifying therapy in people with type 2 diabetes treated with basal insulin. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(4):401—409. DOI: 10.1111/dom.12626
- Montvida O, Shaw J, Atherton JJ, et al. Long-term trends in antidiabetes drug usage in the U.S.: Real-world evidence in patients newly diagnosed with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(1):69—78. DOI: 10.2337/dc17-1414
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Eye Study Group and the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Study Group. Persistent effects of intensive glycemic control on retinopathy in type 2 diabetes in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) follow-on study. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1089—1100. DOI: 10.2337/dc16-0024
- Heise T, Mathieu C. Impact of the mode of protraction of basal insulin therapies on their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and resulting clinical outcomes. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(1):3—12. DOI: 10.1111/dom.12782
- Davidson JA. Differential effects of prandial and non-prandial GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes therapy. *Postgrad Med*. 2015;127(8):827—841. DOI: 10.1080/00325481.2015.1096743
- Eng C, Krammer CK, Zinman B, et al. Glucagonlike peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014;384(9961):2228—2234. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61335-0

17. Ahren B, Gautier JF, Berria R, et al. Pronounced reduction of postprandial glucagon by lixisenatide: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(9):861–868. DOI: 10.1111/dom.12290
18. Колбин А.С., Мосикян А.А., Курылев А.А. и др. Клинико-экономический анализ ликсисенатида при сахарном диабете 2 типа // *Качественная клиническая практика.* — 2015. — №4. — С.53–66. [Kolbin A, Mosikyan A, Kurilev A. Economic analysis of Lixisenatide in Diabetes Mellitus Type 2. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2015;4:53–66. (In Russ).]
19. Инструкция по медицинскому применению препарата Солостиква SoloStar. [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata Solikva SoloStar. (In Russ).] http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid обращение к ресурсу 17 октября 2018.
20. Meier J. Titratable fixed-ratio versus sequential combination of insulin glargine and lixisenatide in type 2 diabetes uncontrolled on basal insulin. Poster №808 presented at the 53rd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD); 11–15 September 2017 Lisbon, Portugal.
21. Rosenstock J, Handelsman Y, Vidal J, et al. Propensity score-matched comparative analyses of simultaneously administered fixed-ratio iGlarLixi (LixiLan) vs sequential administration of insulin glargine and lixisenatide in uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Jul 4. DOI: 10.1111/dom.13462
22. *Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений* / под ред. В.Б. Герасимов, А.Л. Хохлов, О.И. Карпов. — М.: Медицина; 2005. — 352с. [*Farmakoe'konomika i farmakoe'pidemiologiya — praktika priemlemy'x reshenij.* Ed by V.B. Gerasimov, A.L. Hoxlov, O.I. Karpov. Moscow: Meditsina; 2005 (In Russ).]
23. *Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата.* — М.: ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи»; 2016. — 20с. [*Metodicheskie rekomendacii po provedeniyu sravnitel'noj kliniko-e'konomicheskoy ocenki lekarstvennogo preparata.* Moscow: FGBU «Centr e'kspertizy' i kontrolya kachestva medicinskoj pomoshhi»; 2016. (In Russ).]
24. <http://grls.rosminzdrav.ru>, обращение к ресурсу 17 октября 2018 г.
25. *Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.* — М.: ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи»; 2016. — 27с. [*Metodicheskie rekomendacii po ocenke vliyaniya na byudzhel v ramkax realizacii programmy' gosudarstvenny'x garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshhi.* Moscow: FGBU «Centr e'kspertizy' i kontrolya kachestva medicinskoj pomoshhi»; 2016. (In Russ).]
26. Peyrot M, Rubin RR, Kruger DF, Luther LB. Correlates of insulin injection omission. *Diabetes Care.* 2010;33(2):240–245. DOI: 10.2337/dc09-1348
27. World Health Organization (2003): Adherence to long-term therapies, evidence for action. Geneva: (Электрон. ресурс). Режим доступа: <http://www.who.int>. Обращение к ресурсу 07 ноября 2018.

Фармакоэкономика режимов антибактериальной терапии внегоспитального неосложнённого острого пиелонефрита в многопрофильном стационаре

Гомон Ю.М.^{1,2}, Колбин А.С.^{1,3}, Балыкина Ю.Е.³, Арепьева М.А.³, Сидоренко С.В.^{4,5},
Стрижелецкий В.В.^{2,3}, Иванов И.Г.^{2,3}

¹ — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург

² — СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», Санкт-Петербург

³ — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

⁴ — Федеральная Государственной Бюджетное Учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального Медико-биологического Агентства», Санкт-Петербург

⁵ — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Санкт-Петербург

Резюме. Введение. Несмотря на высокий уровень резистентности *E.coli* как основного возбудителя мочевых инфекций, фторхинолоны остаются одними из наиболее часто используемых антимикробных средств в эмпирической терапии уроинфекций. Цель. Клинико-экономическая оценка эффективности различных стратегий назначения антимикробных препаратов (АМП) при внегоспитальных неосложнённых острых пиелонефритах с учётом прогнозируемой динамики резистентности *E.coli* как основного возбудителя уроинфекций. Материалы и методы. При проведении расчётов учтены данные литературы об эффективности и безопасности стартового режима антибактериальной терапии неосложнённых пиелонефритов цефалоспорины 3 поколения, фторхинолонами, аминогликозидами и карбапенемами в условиях оказания стационарной специализированной медицинской помощи. Построена модель «дерева решений». Составлен перечень прямых и не прямых затрат, на основании которого рассчитана стоимость 1 случая терапии острого неосложнённого пиелонефрита для каждой стратегии антибактериальной терапии. Произведён анализ «затраты—эффективность», анализ «влияния на бюджет». Результаты. Стоимость 1 случая терапии острого неосложнённого пиелонефрита гентамицином была наименьшей в сравнении с альтернативными стратегиями (33 679,89 руб.). Анализ «затраты—эффективность» показал, что стратегия антибактериальной терапии острого неосложнённого пиелонефрита гентамицином доминировала альтернативные стратегии: при меньших затратах, она была ещё и более эффективной. Выводы. Для более точного расчёта клинико-экономической эффективности применения АМП необходим мониторинг динамики уровня резистентности на территории РФ.

Ключевые слова: анализ затраты—эффективность; острый неосложнённый пиелонефрит

Для цитирования:

Гомон Ю.М., Колбин А.С., Балыкина Ю.Е., Арепьева М.А., Сидоренко С.В., Стрижелецкий В.В., Иванов И.Г. Фармакоэкономика режимов антибактериальной терапии внегоспитального неосложнённого острого пиелонефрита в многопрофильном стационаре // *Качественная клиническая практика*. — 2018. — №3. — С.14—25. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10048.

Pharmacoeconomics modes of antibiotic therapy of uncomplicated community-acquired acute pyelonephritis in a multidisciplinary hospital

Gomon Y.M.^{1,2}, Kolbin A.S.^{1,3}, Balykina J.E.³, Arepeva M.A.³, Sidorenko S.V.^{4,5}, Strizheletskii V.V.^{2,3}, Ivanov I.G.^{2,3}

¹ — FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg

² — St. George the Martyr city hospital, Saint-Petersburg

³ — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint-Petersburg State University»

⁴ — Federal State-Financed Institution Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, Saint-Petersburg

⁵ — North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

Abstract. Introduction. Despite the high level of resistance of *E.coli* as the main causative agent of urinary tract infections, fluoroquinolones are among the most frequently used antimicrobial agents in empirical therapy of uroinfections. Aim. Clinical and economic evaluation of the effectiveness of different antibacterial strategies of community-acquired uncomplicated acute pyelonephritis with the predicted dynamics of resistance of *E.coli* as the main causative agent of uroinfections. Materials and methods. The calculations

take into account the literature data on the effectiveness and safety of the starting regime of antibacterial therapy of uncomplicated pyelonephritis with cephalosporins of the 3rd generation, fluoroquinolones, aminoglycosides and carbapenems in terms of hospital specialized medical care. The model of «decision tree» is constructed. A list of direct and indirect costs was compiled, on the basis of which the cost of 1 case of acute uncomplicated pyelonephritis therapy for each strategy of antibacterial therapy was calculated. The «cost-effectiveness analysis» and budget impact analysis were performed. *Results.* The cost of 1 case of therapy with acute uncomplicated pyelonephritis gentamicin was the lowest in comparison with alternative strategies (33 679,89 rubles). Cost-effectiveness analysis showed that the strategy of antibacterial therapy of acute uncomplicated pyelonephritis with gentamicin dominated alternative strategies: at lower costs, it was also more effective. *Summary.* For a more accurate calculation of clinical and economic efficiency of antimicrobial agents it is necessary to monitor the dynamics of the resistance level in the territory of the Russian Federation.

Keywords: cost-effectiveness analysis; acute uncomplicated pyelonephritis

For citations:

Gomon YM, Kolbin AS, Balykina JE, Arepeva MA, Sidorenko SV, Strizheletskii VV, Ivanov IG. Pharmacoeconomics modes of antibiotic therapy of uncomplicated community-acquired acute pyelonephritis in a multidisciplinary hospital. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2018;3:14—25. (In Russ). DOI:10.24411/2588-0519-2018-10048.

Введение

Острый неосложнённый пиелонефрит — одна из часто встречающихся в клинической практике патологий. Так, в США ежегодно отмечается до 250 000 случаев заболевания в год [1]. В Российской Федерации заболеваемость острым пиелонефритом составляет 100 больных на 100 тыс. человек [2, 3]. Основным возбудителем инфекции является *Escherichia coli*, при этом уровень чувствительности штаммов различен для разных регионов [4, 5]. Российское общество урологов рекомендует применение фторхинолонов в качестве стартового режима терапии острого пиелонефрита в регионах с уровнем резистентности внегоспитальных уропатогенов к фторхинолонам менее 10 % [3]. В регионах с высоким уровнем распространения фторхинолонорезистентных и продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС) штаммов *E.coli* (> 10%) рекомендуют начальную эмпирическую терапию аминогликозидами или карбапенемами до получения данных бактериологического исследования о чувствительности к другим антибиотикам [6, 7]. Согласно данным многоцентровых микробиологических исследований УТИАР-I и УТИАР-II (2004), в Санкт-Петербурге уровень резистентности *E.coli* к фторхинолонам составляет 13 % [8]. Несмотря на это, фторхинолоны остаются одними из наиболее часто используемых антимикробных средств в эмпирической терапии уроинфекций [9]. Сведения о текущем уровне резистентности в Санкт-Петербурге ограничены. Тем не менее, существует возможность статистического моделирования, которое, исходя из текущего потребления антимикробных препаратов (АМП), позволяет прогнозировать уровень резистентности [10, 11]. Уровень антибиотикорезистентности является не единственным фактором, определяющим выбор эмпирического режима терапии: крайне важны экономическая целесообразность, а также безопасность различных режимов терапии [3, 12].

Настоящее исследование включает анализ «затраты—эффективность», а также анализ «влияния на бюджет» различных режимов антибактериальной терапии внегоспитальных неосложнённых острых пиелонефритов с учётом прогнозируемой динамики резистентности *E.coli* как основного возбудителя уроинфекций. В качестве альтернативы наиболее часто используемым АМП из группы фторхинолонов и цефалоспоринов 3 поколения выбраны стратегии, рекомендуемые Российским урологическим обществом в качестве стартовых режимов эмпирической терапии в регионах с уровнем устойчивости уропатогенов к фторхинолонам более 10 %: аминогликозиды или карбапенемы без антисинегнойной активности (эртапенем).

Цель

Клинико-экономическая оценка эффективности различных стратегий назначения АМП при внегоспитальных неосложнённых острых пиелонефритах с учётом прогнозируемой динамики резистентности *E.coli* как основного возбудителя уроинфекций.

Методы

При методологии клинико-экономического анализа были использованы методические рекомендации «Клинико-экономического исследования» [13]. Применяли следующую методологическую схему: обозначение цели исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение затрат (издержки); определение критериев эффективности, выбор исходов; проведение анализа основного и альтернативного сценариев; проведение анализа чувствительности; формирование выводов и рекомендаций [14—17]. При проведении, собственно, фармако-экономического анализа были использованы: анализ эффективности затрат с расчётом соответственного коэффициента (cost-effectiveness — CER), а также

анализ «влияния на бюджет». Расчёт коэффициента эффективности затрат осуществляли по формуле:

$$CER = Z/\Delta\Phi$$

где: Z — затраты;
 $\Delta\Phi$ — эффективность.

При превышении $\Delta\Phi$ и Z одного из исследуемых режимов по сравнению с другим, был проведён инкрементальный анализ, с расчётом соответствующего коэффициента (incremental cost-effectiveness ratios — ICERs). Формула $ICER = Z\ 1\ метода - Z\ 2\ метода / \Delta\Phi\ 1\ метода - \Delta\Phi\ 2\ метода$. Данный анализ проводят для определения дополнительных затрат (стоимости) для предотвращения 1 случая смерти и/или 1 года сохранённой жизни (или других показателей). Анализ «влияния на бюджет» проведён на основе методологии, описанной в методических рекомендациях по оценке «влияния на бюджет» в рамках реализации Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи [18]. В то же время, кроме прямых затрат, при проведении настоящего исследования также учитывали и не прямые затраты, что отличает применённую методику от рекомендаций, указанных выше. Основной целью анализа «влияния на бюджет» является оценка применения новой терапевтической методики (метода лечения, лекарственного средства и т. д.) с точки зрения затрат системы здравоохранения в целом при внедрении этого метода в практику. Этот анализ ставит целью ответ на вопрос: как именно изменятся затраты системы здравоохранения на лечение определённой патологии, если в медицинскую практику будет внедрена новая методика лечения [18]. С точки зрения оценки затрат при выполнении анализа «влияния на бюджет» опираются в первую очередь на затраты системы здравоохранения, в РФ — это в большей степени возмещение из фонда ОМС стоимости лечения различных нозологий. С точки зрения оценки эффективности учитывают долю пациентов с той или иной формой заболевания, вариантом течения, степенью выраженности в общей популяции пациентов с этой нозологией. Это позволяет учесть частоту встречаемости той или иной формы заболевания при оценке «влияния на бюджет» в целом по нозологии. Предпочтительной с позиции анализа «влияния на бюджет» считается технология, суммарный экономический эффект которой ниже.

Характеристика затрат и показателей эффективности. При проведении клинико-экономической оценки антибактериальной терапии при неосложнённых острых пиелонефритах у госпитализированных пациентов использовали модель «дерева решений» [13]. Модель «дерева решений» основана на сведениях о реальной клинической практике применения АМП в терапии внегоспитальных неослож-

нённых острых пиелонефритов, полученных в рамках кросс-секционного исследования «Повышение эффективности расходования средств обязательно медицинского страхования в медицинских организациях Санкт-Петербурга [9], а также сведениях из других источников. В связи с этим, был проведён анализ данных литературы по эффективности и безопасности различных режимов эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с внегоспитальными неосложнёнными острыми пиелонефритами.

Структура «дерева решений». В качестве исходных при построении модели анализа решений выбраны выздоровление и нежелательные явления (НЯ) (табл. 1). Структура модели представлена на рис. 1.

Эффективность лечения. Критерием эффективности был выбран показатель частоты наступления выздоровления, которое определялось как разрешение инфекции, без развития рецидива в течение последующего 30-дневного периода наблюдения, не требующее продолжения антибактериальной терапии.

Безопасность лечения. Учитывалась вероятность развития НЯ, требующих отмены антибактериальной терапии, и/или серьёзных НЯ на фоне проводимой терапии и в течение последующего 30-дневного периода наблюдения. Под серьёзными НЯ понимают реакции, влекущие за собой смерть пациента, угрожающее жизни состояние, состояния, требующие экстренной госпитализации или увеличение сроков текущей госпитализации, развитие генетических нарушений, дефектов развития, злокачественных и доброкачественных образований, снижение жизненной активности на срок 3 мес. и более, инвалидизацию пациента [19].

Определение случая внегоспитального острого неосложнённого пиелонефрита [3]. Пиелонефрит — неспецифический инфекционно-воспалительный процесс, характеризующийся одновременным или последовательным поражением чашечно-лоханочной системы и паренхимы почек (преимущественно интерстициальная ткань). Неосложнённый пиелонефрит — пиелонефрит, развивающийся в интактной почке (без аномалий развития и видимых нарушений уродинамики верхних мочевых путей).

Стандарт антибактериальной терапии острого неосложнённого пиелонефрита [3]. В качестве терапии первой линии рекомендовано назначение фторхинолонов на срок 7—10 дней как АМП выбора для лечения острого пиелонефрита, если уровень резистентности *E. coli* к ним в данном регионе составляет < 10 %. В регионах с высоким уровнем распространения фторхинолонорезистентных и продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра действия (БРЭС) штаммов *E. coli* (> 10 %), рекомендуется начальная эмпирическая терапия аминогликозидами или карбапенемами до получения данных бактериологического исследования о чувствительности к другим антибиотикам.

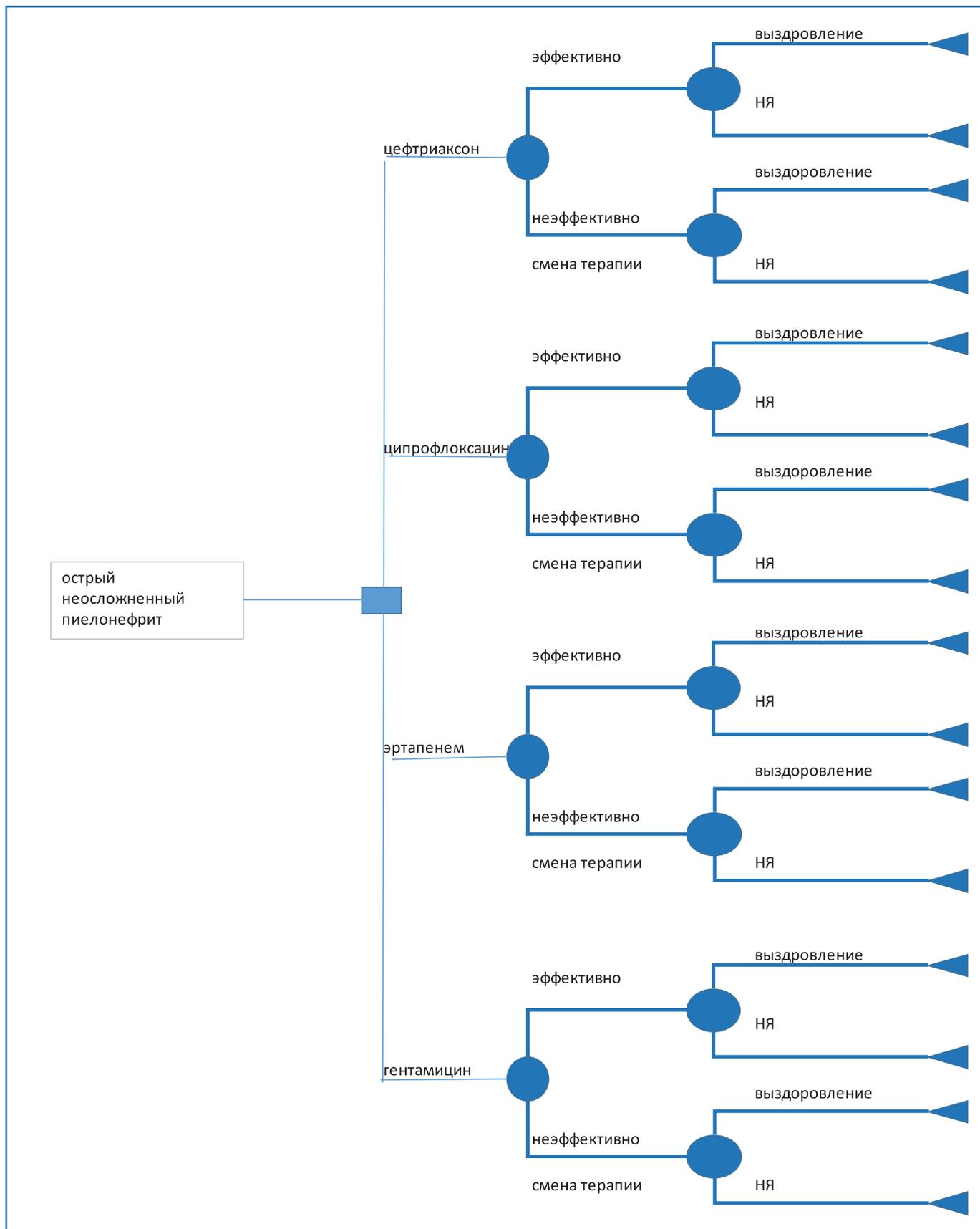


Рис. 1. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки эффективности и безопасности терапии внегоспитального неосложненного острого пиелонефрита
 Примечание: НЯ — нежелательные явления.

Таблица 1

Данные для построения модели

Показатель	Высокочувствительный штамм <i>E.coli</i>	БЛРС (+) штамм <i>E.coli</i>	Источник данных
Цефтриаксон			
Длительность госпитализации (дни)	7,3	13,3	[20]
Средневзвешенная длительность (дни)	8,97		
Клиническая эффективность (%)	93	65	[21]
Средневзвешенная эффективность (%)	85,16		
Безопасность (НЯ %)	ААД — 6,6 НЯ, потребовавшие отмены — 0		[22]
Ципрофлоксацин			
Длительность госпитализации (дни)	7	9,6	[23]
Средневзвешенная длительность (дни)	7,73		
Клиническая эффективность на 7—10 сутки (%)	87	76,9	[24]
Средневзвешенная эффективность (%)	84,17		
Безопасность (НЯ %)	Разрыв сухожилия — 3,5; Отслойка сетчатки — 0,26 (исследование <i>Etminan M, et al.</i> — 3,3); Аневризма аорты — 1,7; из них 17 % — разрыв, 53 % — потребовали экстренной госпитализации. ААД — 3; НЯ, потребовавшие отмены лекарства — 3		[25—27]
Эртапенем			
Длительность терапии (дни)	—	7,8	[28]
Клиническая эффективность (%)	98	90,3	[29, 30]
Средневзвешенная эффективность (%)	95,84		
Безопасность (НЯ %)	ААД — 7,2; НЯ, потребовавшие отмены (сыпь, зуд, рвота, парестезия, диарея) — 2,7		[22]
Гентамицин			
Длительность госпитализации (дни)	7,89	9,72	[31]
Средневзвешенная длительность (дни)	8,4		
Клиническая эффективность (%)	98,7	100	[29, 31]
Средневзвешенная эффективность (%)	99,06		
Безопасность (Гентамицин однократно 1 раз/сут. внутривенно) (НЯ %)	Вестибулотоксичность — 0,13, у 0,045 — резидуальная; Нефротоксичность — 1,2, потребовавшая отмены терапии, что привело к разрешению НЯ		[32]

Примечания: ААД — антибиотик-ассоциированная диарея; НЯ — нежелательное явление; БЛРС — бета-лактамазы расширенного спектра действия.

Таблица 2

Стоимость антибактериальной терапии с учётом прогнозируемого уровня резистентности
(максимально зарегистрированная цена + 10 % НДС + 10 % торговая надбавка)

	БЛРС (+) штаммы <i>E.coli</i> (28 %)	БЛРС (-) штаммы <i>E.coli</i> (72 %)
<p>Ципрофлоксацин <u>БЛРС (+)</u> Эффективность: 800 мг/сут. внутривенно 5 дней, затем 4,6 дня 1000 мг/сут. р.о. Неэффективность: 800 мг/сутки внутривенно 3 дня, затем имипенем/циластин 1,5 г/сут. 6,6 дня</p> <p><u>БЛРС (-)</u> Эффективность: 800 мг/сутки внутривенно 3 дня, затем 4 дня 1000 мг/сут. р.о. Неэффективность: 800 мг/сутки внутривенно 3 дня, затем имипенем/циластин 1,5 г/сут. 4 дня</p>	3 448,71	1 323,85
Итого: 1 918,8 руб.		
<p>Цефтриаксон <u>БЛРС(+)</u> Эффективность: 2 г/сут. внутривенно 13,3 дня Неэффективность: 2 г/сут. внутривенно 3 дней, затем имипенем/циластин 1,5 г/сут. 10,3 дня</p> <p><u>БЛРС (-)</u> Эффективность: 2 г/сут. внутривенно 7,3 дня Неэффективность: 2 г/сут. внутривенно 3 дня, затем имипенем/циластин 1,5 г/сут. 4,3 дня</p>	74 69,94	599,97
Итого: 2 523,56 руб.		
<p>Гентамицин <u>БЛРС(+)</u> Эффективность: 240 мг/сут. однократно внутривенно 9,72 дня</p> <p><u>БЛРС (-)</u> Эффективность: 240 мг/сут. однократно внутривенно 7,89 дня Неэффективность: 240 мг/сут. однократно внутривенно 3 дня, затем имипенем/циластин 1,5 г/сут. 4,89 дня</p>	94,32	81,64
Итого: 85,18 руб.		
<p>Эртапенем <u>БЛРС(+)</u> Эффективность: 1 г/сут. внутривенно 7,8 дня Неэффективность: 1 г/сут. внутривенно 3 дней, затем имипенем/циластин 1,5 г/сут. 4,8 дня</p> <p><u>БЛРС (-)</u> Эффективность: 1 г/сут. внутривенно 7,8 дня Неэффективность: 1 г/сут. внутривенно 3 дня, затем имипенем/циластин 1,5 г/сут. 4,8 дня</p>	22 128,62	18 923,48
Итого: 19 820,91 руб.		

Примечание: БЛРС — бета-лактамазы расширенного спектра действия.

Таблица 3

Факторы, влияющие на объём затрат при лечении пациентов с неосложнённым острым пиелонефритом

Параметр	Стоимость (руб.)	Источник данных
Ципрофлоксацин		
Стоимость антибактериальной терапии	1 918,8	
Стоимость тарифа 351 040 (острый пиелонефрит) с учётом сроков госпитализации	11 071,62	[33]
Стоимость лечения разрыва сухожилия с учётом частоты встречаемости: Тариф ОМС 391320 (14 дней) Оперативное вмешательство 631 208 Анестезиологическое пособие НК301в	3,5 %*(19 576,2+ 5 290,3+2 764)= 967,06	[33]
Стоимость лечения отслойки сетчатки с учётом частоты встречаемости: Тариф ОМС амбулаторный 751 130 (2 посещения) Тариф ОМС стационарный 271 020 (длительность 9 дней) Оперативное вмешательство 640 215	3,3 %*(1 958,10+ 9 630,90+2 885)= 477,64	[33]
Госпитализация по поводу аневризмы аорты с учётом частоты встречаемости Тариф ОМС 421 070 (21 день) Оперативное вмешательство 650 731 Анестезиологическое пособие НК354в	0,009*(17 9587,80+ 24 570,80+14 658) = 1 969,34	[33]
Стоимость лечения антибиотик-ассоциированной диареи с учётом встречаемости	3 %*12 759,88=382,79	[34]
Недополученный ВВП в связи с нетрудоспособностью	11 640,22+695,7+ 737,86=13 073,78	
Выплаты по временной нетрудоспособности	7 723,52+754,39+ 800,11=9 278,02	
ИТОГО ТЕРАПИЯ ЦИПРОФЛОКСАЦИНОМ: 39 139,05 руб.		
Цефтриаксон		
Стоимость антибактериальной терапии	2 523,56	
Стоимость тарифа 351 040 (острый пиелонефрит) с учётом сроков госпитализации	12 711,86	[33]
Стоимость лечения антибиотик-ассоциированной диареи с учётом встречаемости	6,6 %*12 759,88= 842,15	[34]
Недополученный ВВП вследствие временной нетрудоспособности	13 507,47	
Выплаты по временной нетрудоспособности	9 748,3	
ИТОГО ТЕРАПИЯ ЦЕФТРИАКСОНОМ: 39 333,34 руб.		
Эртапенем		
Стоимость антибактериальной терапии	19 820,91	
Стоимость тарифа 351 040 (острый пиелонефрит) с учётом сроков госпитализации	10 251,50	[33]
Стоимость лечения антибиотик-ассоциированной диареи с учётом встречаемости	7,2 %*12 759,88=918,71	[34]
Недополученный ВВП вследствие временной нетрудоспособности	11 745,63	
Выплаты по временной нетрудоспособности	7 837,82	
ИТОГО ТЕРАПИЯ ЭРТАПЕНЕМОМ: 50 574,57 руб.		
Гентамицин		
Стоимость антибактериальной терапии	85,18	
Стоимость тарифа 351 040 (острый пиелонефрит), с учётом сроков госпитализации	11 071,62	[33]
Лечение вестибулотоксичности с учётом частоты встречаемости Тариф амбулаторный 761 130 (2 посещения) Тариф стационарный 281 080 (18 дней)	0,13 %*(1 397,50+ 23 110,20)=31,86	[33]
Недополученный ВВП вследствие временной нетрудоспособности	12 694,14	
Выплаты по временной нетрудоспособности	9 797,09	
ИТОГО ТЕРАПИЯ ГЕНТАМИЦИНОМ: 33 679,89 руб.		

Примечания: ОМС — обязательное медицинское страхование; ВВП — валовый внутренний продукт.

Результаты

Были рассчитаны суммарные затраты при применении сравниваемых стратегий антибактериальной терапии острого пиелонефрита (табл. 2, 3). Для всех стратегий горизонт моделирования составил 1 год.

Как видно из данных, представленных на рис. 2, при горизонте моделирования 1 год максимальные затраты на 1 случай острого неосложнённого внегоспитального пиелонефрита были при применении стратегии терапии эртапенемом (50 574,57 руб.), приблизительно равные при стратегиях лечения ципрофлоксацином и цефтриаксоном (39 139,05 и 39 333,34 руб., соответственно). Наименьшие затраты (33 679,89 руб.) отмечали на фоне терапии гентамицином. При этом разница в затратах обусловлена стоимостью АМП: наименьшие

затраты были при стратегии терапии гентамицином (0,3%), наибольшие при терапии эртапенемом — 39,2%. При этом разница в затратах на АМП не компенсировалась уменьшением не прямых затрат. Наибольшие затраты на купирование НЯ отмечали на фоне терапии ципрофлоксацином (до 9,7%), наименьшие на фоне терапии гентамицином (0,1%). Наименьшая стоимость тарифа была у пациентов на фоне терапии эртапенемом (20,3%), наибольшая на фоне терапии цефтриаксоном (32,3%), что связано с большими сроками госпитализации.

В качестве критерия эффективности рассматривали частоту выздоровления на один случай острого неосложнённого пиелонефрита. На рис. 3 приведён результат эффективности для сравниваемых стратегий терапии.

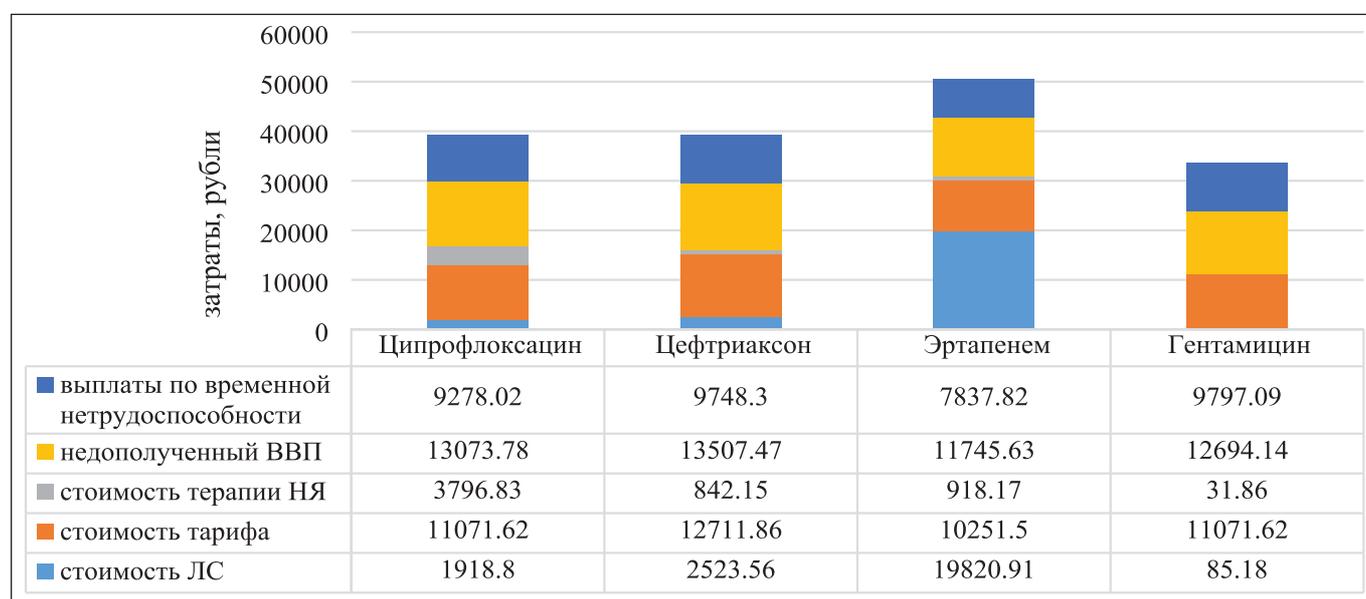


Рис. 2. Суммарные затраты на лечение стратегиями сравнения в расчёте на один случай неосложнённого внегоспитального острого пиелонефрита в год

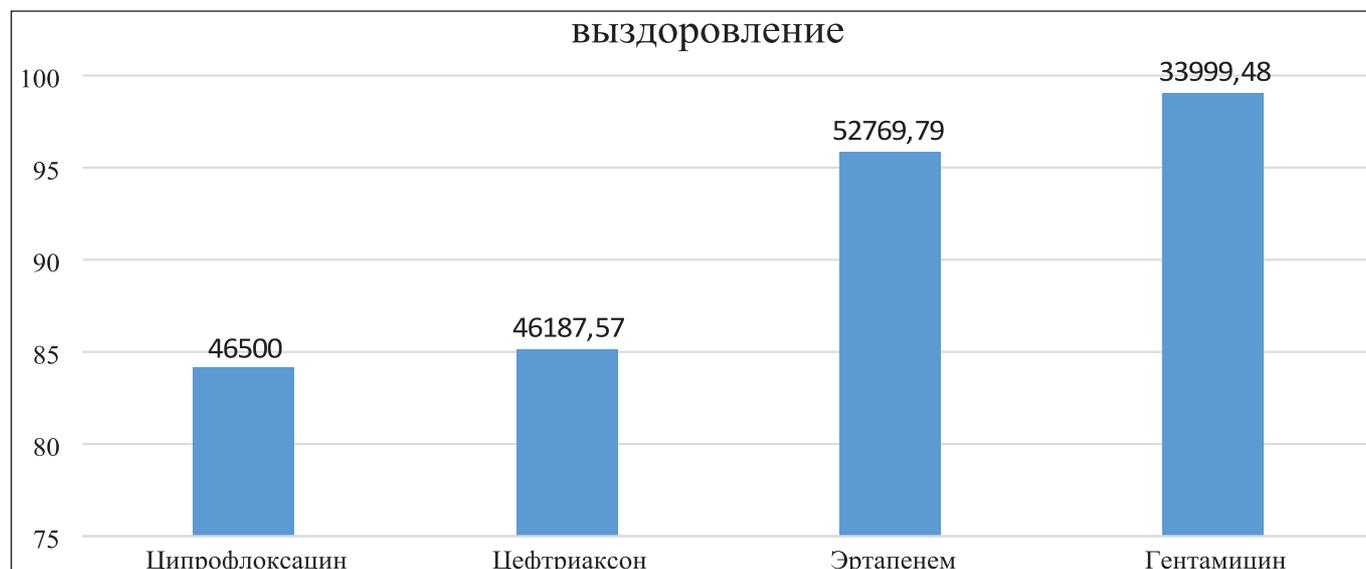


Рис. 3. Эффективность в группах сравнения (частота выздоровления)

Как видно из данных, представленных на рис. 4, относительно показателя «частота выздоровления» наибольшей эффективностью обладала стратегия проведения антибактериальной терапии острого неосложнённого пиелонефрита гентамицином, затем эртапенемом, значительно уступают стратегии терапии цiproфлоксацином и цефтриаксоном: показатель эффективности при использовании данных стратегий составлял, соответственно, 99,06; 95,84; 85,16 и 84,17 %.

В связи с тем, что стратегия с эртапенемом была более эффективна, но более затратная, был проведён расчёт ICER. Результаты представлены в табл. 4.

Как видно из данных, представленных в табл. 4,

наиболее экономически эффективной стратегией терапии острого пиелонефрита в регионах с уровнем резистентности *E.coli* к цiproфлоксацину > 10 % была стратегия применения аминогликозидов. Широко применяемые в реальной практике фторхинолоны и цефалоспорины 3-го поколения показали меньшую эффективность при больших затратах.

Анализ чувствительности. Вероятностный анализ чувствительности выполняли путём многократного одновременного изменения таких показателей, как эффективность, а также стоимость АМП, отклоняя параметры на ±5 % и ±25 % их значения соответственно от исходного результата. Результаты представлены на рис. 4.

Таблица 4

Результаты инкрементального анализа эффективности затрат для стратегий антибактериальной терапии острого пиелонефрита

Стратегия	Общие затраты, руб.	Прирост затрат, руб.	Эффективность	Прирост эффективности	ICER
Гентамицин	33 679,89	-16 894,68	99,06	3,22	Доминирует
Эртапенем	50 574,57		95,84		
Гентамицин	33 679,89	-5 653,45	99,06	13,9	Доминирует
Цефтриаксон	39 333,34		85,16		
Гентамицин	33 679,89	-5 459,16	99,06	14,89	Доминирует
Цiproфлоксацин	39 139,05		84,17		

Примечание: ICER — инкрементальный коэффициент эффективности затрат.

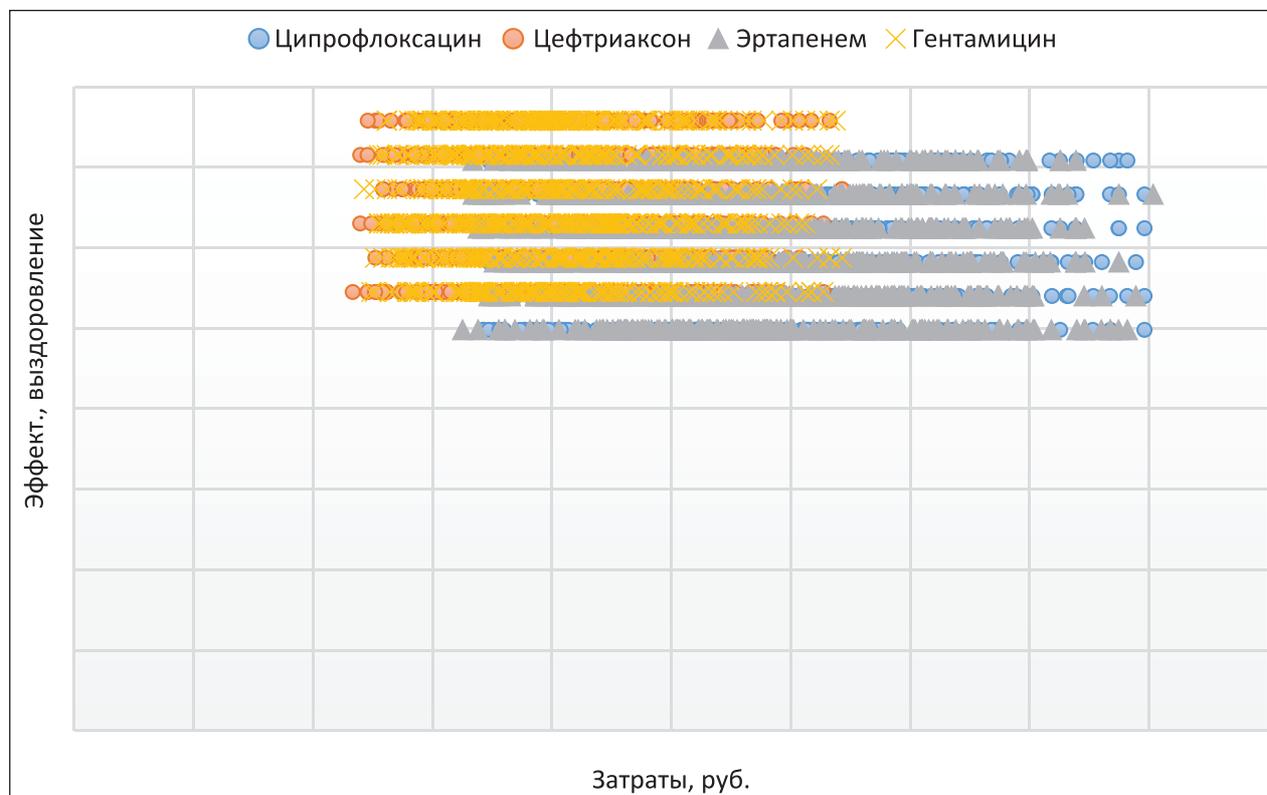


Рис. 4. Соотношение эффективности и суммарных затрат для стратегий сравнения при изменении ключевых показателей (горизонт моделирования 1 год)

Как видно из представленных на рис. 4 данных, при одновременном многократном изменении таких параметров, как эффективность и стоимость антибактериальной терапии при рассмотрении показателя «частота выздоровления на 1 случай острого неосложнённого пиелонефрита» стратегия проведения антибактериальной терапии гентамицином при большей эффективности оставалась наименее затратной стратегией и продолжала доминировать остальные стратегии. Результаты анализа чувствительности подтверждают выводы, полученные в основном сценарии.

Обсуждение

Выбор АМП определяется тяжестью заболевания, коморбидной патологией и ответом на стартовый режим терапии. В то же время роль резистентности штаммов *E.coli* на клинические исходы дискутабельна. Так, в исследовании *Park SH с соавт.* (2015) было показано, что некарбапенемные антибиотики также эффективны как карбапенемные в терапии острого осложнённого и неосложнённого пиелонефрита (отношение шансов (ОШ) 0,35 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,09—1,38); $p=0,133$), а выбор антибактериальной терапии не влиял на исход заболевания [29]. Согласно Российским и международным рекомендациям, аминогликозиды рассматриваются как потенциальная альтернатива как эмпирической, так и целенаправленной терапии, так как уровень резистентности к аминогликозидам остаётся низким среди БЛРС-продуцирующих *E.coli* [3—6]. В то же время выбор этой группы АМП ограничивается представлениями лечащих врачей о высоких рисках нефро- и ототоксичности аминогликозидов. В исследовании *Nicolau DP с соавт.*, включавшем 2 184 пациентов, получавших гентамицин в режиме 240 мг 1 раз в сутки внутривенно, было показано, что нефротоксичность развилась у 1,2 % пациентов и разрешилась самостоятельно после отмены АМП; ототоксичность развилась в 0,13 % случаев [32]. В то же время в исследованиях *Park SH с соавт.*, *Wie SH с соавт.* была показана высокая клиническая эффективность аминогликозидов в терапии острого пиелонефрита как в случаях БЛРС-продуцирующих штаммов *E.coli*, так и случаях высокочувствительных штаммов [29, 31]. Высокая клиническая эффективность обусловлена в том числе уникальными фармакокинетическими характеристиками аминогликозидов: высокой концентрацией в моче, концентрация-зависимым бактерицидным эффектом, что является преимуществом при лечении острого пиелонефрита [31, 35]. Таким образом, аминогликозиды являются эффективной и экономически целесообразной аль-

тернативой карбапенемам в случаях нетяжёлых острых неосложнённых пиелонефритов, вызванных БЛРС-продуцирующими штаммами *E.coli*. Требуется дополнительные усилия по поиску стратегии введения, минимизирующей потенциальные риски токсичности. Крупные когортные исследования показали повышенные риски коллаген-ассоциированных нежелательных побочных реакций на фоне приёма фторхинолонов, в том числе риски отслойки сетчатки, разрывов сухожилий, а также риски развития аневризм аорты, в том числе фатальных [25, 26, 35—37]. Высокие риски коллаген-ассоциированных осложнений на фоне терапии фторхинолонами, а также относительно низкая эффективность терапии острых неосложнённых пиелонефритов, в том числе в регионах с резистентностью *E.coli* > 10 %, ограничивают применение данной группы АМП в терапии восходящей уроинфекции.

Ограничения исследования

1. В модель не включены пациенты, у которых течение пиелонефрита осложнилось развитием сепсиса.
2. Не принимали в расчёт проводимые оперативные вмешательства в случаях неэффективности проводимой консервативной терапии в виду отсутствия доступных статистических данных о частоте и виде оперативных вмешательств.
3. В виду благоприятного прогноза заболевания при построении модели летальность была принята равной нулю.
4. Выбор клинических исследований, в которых оценивалась эффективность режимов эмпирической антибактериальной терапии, ограничивался тем, что во многих исследованиях в качестве критерия эффективности использовалась суррогатная конечная точка — микробиологическая излеченность, которая определялась как эрадикация возбудителя или уменьшение его титра менее 10^3 КОЕ/мл.
5. При расчёте не прямых затрат не учитывался недополученный ВВП вследствие смерти пациентов от разрыва аневризмы, так как в исследовании, данные которого приняты в расчёт, использовалась база данных пациентов старше 65 лет, т. е. лиц нетрудоспособного возраста.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов. Гомон Ю.М., Колбин А.С., Балькина Ю.Е., Арепьева М.А., Сидоренко С.В., Стрижелецкий В.В., Иванов И.Г. — написание текста, редактирование; Гомон Ю.М., Колбин А.С. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гомон Юлия Михайловна*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: gomomnd@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0001-7704-9900

к. м. н., врач-клинический фармаколог СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Gomon Yulia*Corresponding author*

e-mail: gomomnd@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0001-7704-9900

Candidate of Medical Sciences, physician-clinical pharmacologist, St. George the Martyr city hospital, St. Petersburg; professor assistant, Department of clinical pharmacology and evidence-based medicine, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg

Колбин Алексей Сергеевич

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург

Kolbin Alexey

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-code: 7966-0845

MD, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg; professor of the Department of Pharmacology, Medical Faculty, St. Petersburg State University, Russia, St. Petersburg

Балькина Юлия Ефимовна

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

к. ф.-м. н., кафедра процессов управления, факультет прикладной математики, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Balykina Julia

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

Candidate of Physico-mathematical sciences, Department of control processes, faculty of applied mathematics, St. Petersburg State University, St. Petersburg

Арепьева Мария Александровна

ORCID ID: 0000-0001-7923-1167

аспирант, кафедра процессов управления, факультет прикладной математики, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Arepeva Maria

ORCID ID: 0000-0001-7923-1167

Postgraduate at the Department of control processes, faculty of applied mathematics, St. Petersburg State University, St. Petersburg

Сидоренко Сергей Владимирович

д. м. н., проф., заведующий отделом молекулярной микробиологии и эпидемиологии, ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург

Sidorenko Sergei

MD, prof., Head of the Department of molecular microbiology and epidemiology, PRCCID, St. Petersburg

Стрижелецкий Валерий Викторович

д. м. н., проф., кафедра факультетской хирургии, Санкт-Петербургский государственный университет, главный врач, СПб ГБУЗ Больница Св. Георгия, Санкт-Петербург

Strizheletskii Valerii

MD, prof., Department of faculty surgery, St. Petersburg State University, chief physician, St. George the Martyr city hospital, St. Petersburg

Иванов Игорь Григорьевич

ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный университет, заместитель главного врача, СПб ГБУЗ Больница Св. Георгия, Санкт-Петербург

Ivanov Igor

assistant of the Department of propaedeutics of internal diseases, St. Petersburg state University, Deputy chief physician, St. George the Martyr city hospital, St. Petersburg

Литература / References

1. Stamm WE, Hooton TM, Johnson JR. Urinary tract infections: from pathogenesis to treatment. *J Infect Dis.* 1989; 159(3):400—6.
2. Маждраков Г., Попов Н. *Болезни почек.* — София: Медицина и физкультура; 1976. — 80 с. [Mazhdraikov G., Popov N. *Kidney diseases.* Sophia: 1976 (In Russ).]
3. Зайцев А.В., Касян Г.Р., Спивак Л.Г. Острый пиелонефрит у взрослых. Клинические рекомендации, 2016. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=54#/text> (дата обращения 25.02.2018) [Zaicev AV, Kasyan GR, Spivak LG. Acute pyelonephritis at adults. *Clinical recommendation*, 2016 (In Russ).]
4. Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med.* 2003;349(3):259—66. DOI: 10.1056/NEJMc030027
5. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med.* 2002; 113 (Suppl 1A): 14S-19S.
6. European Association of Urology. Guidelines on Urological Infections. URL: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/2015> (дата обращения 25.02.2018).
7. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякova Л.А. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. *Федеральные клинические рекомендации.* — М.: 2015. — 72 с. [Perepanova TS, Kozlov RS, Rudnov VA, Sinyakova LA.

Antimicrobial therapy and profilaxis kidney infections, urinary tract and male genital organs. *Federal clinical recommendation*. Moscow: 2015 (In Russ).]

8. Рафальский В.В., Стречунский Л.С., Кречикова О.И. Резистентность возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований УТИАР-I и УТИАР-II // *Урология*. — 2004. — №2. — С.13-17. [Rafalskiy VV, Strachunskiy LS, Krechikova OI. Rezistentnost' vzbuditelej ambulatorny'x infekcij mochevy'vodyashhix putej po danny'm mnogocentrov'y'x mikrobiologicheskix issledovanij. *Urology* 2004;2:13—17 (In Russ).]

9. Сидоренко С.В., Колбин А.С., Шляпников С.А. Фармакоэпидемиологическое исследование использования антибактериальных средств в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2017. — Т.62. — №7-8. — С.17—22 [Sidorenko S.V., Kolbin A.S., Shlyapnikov S.A. Pharmacoepidemiological Study of the Use of Antibacterial Agents in the Multi-Speciality Hospitals of St. Petersburg. *Antibiotics and chemotherapy*. 2017;62(7-8):17—22 (In Russ).]

10. Арепьева М, Колбин А, Сидоренко С, et al. A mathematical model for predicting the development of bacterial resistance based on the relationship between the level of antimicrobial resistance and the volume of antibiotic consumption. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2017;8:148—156. Doi: 10.1016/j.jgar.2016.11.010.

11. Арепьева М.А., Колбин А.С., Сидоренко С.В. Математическая модель прогнозирования развития бактериальной резистентности, построенная на основе зависимости между уровнем резистентности и объемом потребления антибиотиков. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2016. — Т.18. — №3. — С. 200—211 [Arepieva M.A., Kolbin A.S., Sidorenko S.V. Prognostic model of microbial resistance based on the relationship between antibiotic resistance and consumption. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy* 2016;18(3):200—211 (In Russ).]

12. Yen ZS, Davis MA, Chen SC, et al. A cost-effectiveness analysis of treatment strategies for acute uncomplicated pyelonephritis in women. *Acad Emerg Med*. 2003;10(4):309—14.

13. Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод. пособие / под. общ. ред. Колбина А.С., Зырянова С.К., Белоусова Д.Ю. — М.: Издательство ОКИ; 2013. — 42 с. [Osnoyny'e ponyatiya v ocenke medicinskih tekhnologij: metod. posobie. Ed by Kolbin AS, Zyryanov SK, Belousov DYU. Moscow: Publisher OCl; 2013. (In Russ).]

14. Авксентьев М.А., Герасимов Б.В., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка и выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи) / под общ. ред. П.А. Воробьева. — М.: Ньюдиамед; 2004. — 404 с. [Avksentyeva M.A., Gerasimov B.V., Sura M.V. Kliniko-e'konomicheskij analiz (ocenka i vy'bor medicinskih tekhnologij i upravleniya kachestvom medicinskoj pomoshhi). Ed by Vorobyev P.A. Moscow: Newdiamed; 2004. (In Russ).]

15. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств / под ред. Белоусова Ю.Б. — М.: Общество клинических исследователей; 2000. — 579 с. [Planirovanie i provedenie klinicheskix issledovanij lekarstvenny'x sredstv. Ed by Belousov YuB. Moscow: Obshhestvo klinicheskix issledovatelej; 2000 (In Russ).]

16. Gold MR. Cost-effectiveness in Health and Medicine. 1996 New York: Oxford University Press. 425.

17. Walley T, Haycox A, Boland A. Pharmacoeconomics. 2004: Elsevier Health Sciences. 216.

18. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от 23 декабря 2016 г. № 145-од. Москва 2016. [Recommendations upon budget impact analysis within Free for pay medical care State program. FGBU "CEKKMP" (In Russ).]

19. Бурбелло А.Т., Бабак С.В., Андреев Б.В., и др. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств (пособие для врачей) / под ред. Бурбелло А.Т. — Санкт-Петербург: 2008. [Burbello T.A., Babak S.V., Andreyev B.V., et al. Neblagopriyatny'e pobochny'e reakcii lekarstvenny'x sredstv (posobie dlya vrachej). Ed by Burbello A.T. St. Petersburg; 2008. (In Russ).]

20. Lee S, Song DY, Cho SH, et al. Impact of extended-spectrum beta-lactamase on acute pyelonephritis treated with empirical ceftriaxone. *Microb Drug Resist*. 2014;20(1):39—44. DOI: 10.1089/mdr.2013.0075

21. Suankratay C, Jutivorakool K, Jirajariyavej S. A prospective study of ceftriaxone treatment in acute pyelonephritis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria. *J Med Assoc Thai*. 2008;91(8):1172—81.

22. Tomera KM, Burdman EA, Reyna OG, et al. Ertapenem versus ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for treatment of complicated urinary tract infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(9):2895—900.

23. Shin J, Kim J, Wie SH, et al. Fluoroquinolone resistance in uncomplicated acute pyelonephritis: epidemiology and clinical impact. *Microb Drug Resist*. 2012;18(2):169—75. DOI: 10.1089/mdr.2011.0139

24. Jeon JH, Kim K, Han WD, et al. Empirical use of ciprofloxacin for acute uncomplicated pyelonephritis caused by Escherichia coli in communities where the prevalence of fluoroquinolone resistance is high. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(6):3043—3046. DOI: 10.1128/AAC.06212-11

25. Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2015;5(11):e010077. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010077

26. Arcieri GM, Becker N, Esposito B, et al. Safety of intravenous ciprofloxacin. A review. *Am J Med*. 1989;87(5A): 92S-97S.

27. Etminan M, Forooghian F, Brophy JM, et al. Oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment. *JAMA*. 2012;307(13):1414—9. DOI: 10.1001/jama.2012.383

28. Dalgic N, Sancar M, Bayraktar B, et al. Ertapenem for the treatment of urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria in children. *Scand J Infect Dis*. 2011;43(5):339—43. DOI: 10.3109/00365548.2011.553241

29. Park SH, Choi SM, Chang YK, et al. The efficacy of non-carbapenem antibiotics for the treatment of community-onset acute pyelonephritis due to extended-spectrum β -lactamase-producing Escherichia coli. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(10):2848—56. DOI: 10.1093/jac/dku215

30. Wells WG, Woods GL, Jiang Q, et al. Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multicentre trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53 Suppl 2:ii67-74.

31. Wie SH, Kim HW, Chang UI. Use of gentamicin for women with community-acquired uncomplicated acute pyelonephritis caused by gentamicin-susceptible or -resistant Escherichia coli: 10-year experience. *Microb Drug Resist*. 2013;19(4):316—22. DOI: 10.1089/mdr.2012.0140

32. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, et al. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39(3):650—5.

33. Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Санкт-Петербурга. Генеральное тарифное соглашение. URL: <https://spboms.ru/page/docs> (дата обращения 25.02.2018) [General tariff agreement. St. Petersburg, 2017. (In Russ).]

34. Гомон Ю.М., Колбин А.С., Сидоренко С.В. и др. Клинико-экономическая оценка эффективности и безопасности существующей практики проведения периоперационной антибиотикопрофилактики на основе фармакоэпидемиологического исследования в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. — 2017. — Т.10. — №2. — С. 003—011. [Gomon Yu.M., Kolbin A.S., Sidorenko S.V., et al. Economic assessment of the effectiveness and safety of the commonly practiced perioperative antibiotic prophylaxis: (based on an earlier epidemiological survey of multidisciplinary hospitals). PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya]. 2017;10(2):003—011. (In Russ).]. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.003-011

35. Leibovici L, Vidal L, Paul M. Aminoglycoside drugs in clinical practice: an evidence-based approach. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(2):246—51. DOI: 10.1093/jac/dkn469

36. Etminan M, Forooghian F, Brophy JM, et al. Oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment. *JAMA*. 2012;307(13):1414—9. DOI: 10.1001/jama.2012.383

37. U.S. Food and Drug Administration Information for Healthcare Professionals Black Box Warning Fluoroquinolones and Tendinitis and Tendon Rupture. URL: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm> (дата обращения 25.02.2018).

Социально-экономическое бремя хронической мигрени в России

Колбин А.С.^{1,2}, Наприенко М.В.³, Артеменко А.Р.³, Вилюм И.А.^{1,4}, Латышева Н.В.³,
Проскурин М.А.², Балыкина Ю.Е.²

¹ — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург

² — федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

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

Резюме. *Введение.* Результаты и клинических, и эпидемиологических исследований демонстрируют высокий уровень нетрудоспособности, ассоциированный с головной болью, сниженную социально-экономическую активность, низкий уровень качества жизни, большее число коморбидных заболеваний и психических расстройств у пациентов с хронической мигренью (ХМ) по сравнению с теми, кто страдает эпизодической первичной головной болью. *Цели.* Целью настоящего исследования была сравнительная оценка стоимости болезни и клинико-экономических последствий применения различных терапевтических подходов для профилактического лечения ХМ с позиции общества в целом в условиях РФ. *Методы.* Использовали следующие виды фармакоэкономических анализов: анализ стоимости болезни, анализ «влияния на бюджет». Модели на основе данных литературы (Сценарий № 1) и на основе мнения экспертов (Сценарий № 2) были построены параллельно с последующей интерпретацией и обсуждением полученных результатов. Учитывали прямые и непрямые затраты. В качестве критериев эффективности принимали клинические исходы применения рассматриваемых терапевтических опций — изменение частоты использования мигрень-ассоциированной медицинской помощи (ММП): неотложной медицинской помощи и стационарного лечения. *Результаты.* ХМ — заболевание, отличающееся значительным социально-экономическим бременем: на целевую популяцию в 1 470 840 пациентов при текущем распределении применяемых терапевтических подходов может достигать до 402 569 527 778 руб. при клинико-экономическом моделировании на основе данных литературы и 444 918 119 377 руб. при клинико-экономическом моделировании на основе результатов опроса мнения экспертов. Непрямые затраты являются весомой долей социально-экономической стоимости ХМ и оцениваются от 61 995 589 503 руб. до 88 794 056 961 руб. Применение различных терапевтических подходов в терапии ХМ могут сократить стоимость рассматриваемого заболевания на целевую популяцию. Стоимость ведения одного пациента в год лекарственным препаратом Ботокс® (141 820 руб.) оказалась до 40 % ниже стоимости профилактического лечения пациента с ХМ пероральными лекарственными препаратами (202 894 руб.), до 192 % — ниже стоимости ведения пациентов без профилактического лечения (414 305 руб.). Применение лекарственного препарата Ботокс характеризуется значительно меньшими непрямими затратами в сравнении с иными терапевтическими подходами в ведении пациентов с ХМ.

Ключевые слова: мигрень; хроническая мигрень; профилактика мигрени; пероральные препараты для профилактики мигрени; использование ресурсов здравоохранения; Ботокс; исследования стоимости болезни; экономическое влияние болезни; анализ влияния на бюджет

Для цитирования:

Колбин А.С., Наприенко М.В., Артеменко А.Р., Вилюм И.А., Латышева Н.В., Проскурин М.А., Балыкина Ю.Е. Социально-экономическое бремя хронической мигрени в России // *Качественная клиническая практика*. — 2018. — №3. — С.26—44. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10049.

Socio-economic burden of chronic migraine in Russia

Kolbin A.S.^{1,2}, Naprienko M.V.³, Artemenko A.R.³, Vilyum I.A.¹, Latysheva N.V.³,
Proskurin M.A.², Balykina Yu.Ye.²

¹ — FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg

² — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint-Petersburg State University», Saint-Petersburg

³ — FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow

Abstract. Introduction. Results of both clinical and epidemiological studies demonstrate a high frequency of work incapacity associated with headache, reduced socio-economic activity, low quality of life, greater number of comorbid diseases and mental disorders in patients with chronic migraine (CM) compared to those who suffer from episodic primary headache. **Objectives.** The objective of the study was comparative assessment of the disease cost and clinical and economic consequences of using various therapeutic approaches for preventive treatment of CM from the societal perspective in the Russian Federation. **Methods.** The following types of pharmacoeconomic analyses were used: disease cost analysis, budget effect analysis. Models based on literature data (Scenario No. 1) and based on expert opinion (Scenario No. 2) were constructed in parallel with subsequent interpretation and discussion of the results obtained. Direct and indirect costs were considered. Efficacy criteria were clinical outcomes of the use of therapeutic options in question — change in the frequency of use of migraine-associated aid; change in the frequency of use of emergency medical care; change in the frequency of inpatient treatment. **Results.** CM is a disease associated with a significant socio-economic burden: the cost of managing a target population of 1 470 840 patients with current distribution of therapeutic approaches can reach up to 402 569 527 778 RUB with clinical and economic modeling based on literature data, and 444 918 119 377 RUB with clinical and economic modeling based on expert opinion surveys. Indirect costs constitute a significant proportion of the socio-economic cost of CM, estimated at 61 995 589 503 RUB to 88 794 056 961 RUB. The use of various therapeutic approaches for treating CM can reduce the cost of the disease for the target population. The cost of managing one patient with Botox® per year (141 820 RUB) was up to 40 % lower than the cost of preventive treatment of a patient with CM with oral medications (202 894 RUB), up to 192 % lower than the cost of managing patients without preventive treatment (414 305 RUB). The use of Botox is associated with significantly smaller indirect costs in comparison with the use of other therapeutic approaches in managing patients with CM.

Keywords: migraine; chronic migraine; migraine preventive treatments; oral drugs for migraine preventive treatments; healthcare resources utilization; Botox; cost-of-illness studies; economic impact of disease; budget impact analysis

For citations:

Kolbin AS, Naprienko MV, Artemenko AR, Vilyum IA, Latysheva NV, Proskurin MA, Balykina YuYe. Socio-economic burden of chronic migraine in Russia. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2018;3:26—44. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10049.

Актуальность

Результаты и клинических, и эпидемиологических исследований демонстрируют высокий уровень нетрудоспособности, ассоциированный с головной болью (ГБ), сниженную социально-экономическую активность, низкий уровень качества жизни, большее число коморбидных заболеваний и психических расстройств у пациентов с хронической мигренью (ХМ) по сравнению с теми, кто страдает эпизодической первичной головной болью [1—11]. В связи с этим уделяется весомое внимание оценке социально-экономического бремени ХМ. Было подсчитано, что суммарная ежегодная «стоимость» ГБ среди взрослого населения в странах Евросоюза составляет 173 млрд евро [12], из которых ежегодная «стоимость» мигрени — 111 млрд евро. В России распространённость хронической головной боли — 10,5 % населения [13, 14]. Средняя стоимость лечения ХМ колеблется, по данным разных авторов, от 3 600 до 5 460 руб. в год, в основном учитывали прямые затраты [13, 15—17].

Профилактическое лечение ХМ — основная возможность управления заболеванием с целью сокращения частоты, продолжительности и степени выраженности атак [18—20]. В настоящее время одним из общепризнанных методов является фармакотерапия. Используют такие группы лекарственных препаратов (ЛП), как бета-блокаторы, антагонисты кальция, ан-

тиконвульсанты, антидепрессанты, объединённые понятием «пероральные лекарственные препараты для профилактического лечения мигрени» (ППМ). Кроме того, расширяют использование препарата Ботокс [21—24]. Предшествующие исследования экономического бремени ХМ включали оценку затрат на ЛП для профилактического лечения, сравнения между отдельными странами, подчеркивая важность и необходимость использования ППМ [1, 3, 4, 7, 8, 16, 17, 25—28].

Цель

Выполнить сравнительную оценку стоимости болезни и клинико-экономических последствий применения различных терапевтических подходов для профилактического лечения ХМ с позиции общества в целом в условиях РФ.

Методология

При методологии клинико-экономического анализа использованы отраслевые стандарты «Клинико-экономические исследования», применяемые в РФ, российские и международные рекомендации [29—33]. Виды используемых фармакоэкономических анализов: анализ стоимости болезни, анализ «влияния на бюджет». Основным видом анализа выбран метод оценки социально-экономического бремени.

Для построения методологической схемы проведения настоящего исследования дополнительно были найдены и использованы 13 публикаций, описывающие методологические особенности при изучении данной проблемы [34—46]. В целях оценки соответствия разработанной модели оказания медицинской помощи больным с ХМ были привлечены ведущие национальные эксперты в области изучения, диагностики и лечения головных болей в РФ (эксперты).

Модели. Модели на основе данных литературы (*Сценарий № 1*) и на основе мнения экспертов (*Сценарий № 2*) были построены параллельно с последующей интерпретацией и обсуждением полученных результатов. Выбранный период оценки составил 12 мес., с позиции долгосрочной перспективы — 3 года (с годовой ставкой дисконтирования при оценке затрат в 3,5 %). Изучаемая популяция включала пациентов с диагностированной ХМ, согласно критериям Международной классификации головных болей, издание 3 (МКГБ-3 бета, 2013 г.) [47]. Экономическая позиция исследования, определяющая затраты и источники информации, заявлена с позиции общества. Подход к оценке затрат определён как восходящий, когда оценивали затраты на одного пациента с последующей экстраполяцией на всю популяцию.

Затраты. Прямые затраты. Перечень прямых затрат (ПЗ): стоимость применяемых ЛП для профилактической терапии ХМ (для препарата Ботокс учитывали затраты на введение); стоимость применения ЛП для купирования острых приступов мигрени (приступы) с учётом частоты развития в соответствии с группой пациентов; стоимость оказания ММП (госпитализация в стационар вследствие развития трудно-купируемого приступа или мигренозного статуса; вызов неотложной скорой помощи в связи с приступом); амбулаторные посещения врача-невролога; стоимость дополнительных лабораторных и инструментальных методов исследования. Затраты на лечение были оценены на основании данных «ФАРМ-ИНДЕКС — Российский Фармацевтический Портал» [48], Государственного реестра предельных отпускных цен [49], на основании Постановления Правительства РФ от 19.12.2016 N 1403 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов» (ПГГ) [50], Генерального тарифного соглашения на 2017 г. (ГТС) [51] и других источников [52, 53]. **Косвенные затраты.** Перечень косвенных (непрямых) затрат: затраты фонда социального страхования на выплату пособия по временной нетрудоспособности; определение недополученной выгоды в виде недополученного валового регионального продукта (ВРП); недополученный доход пациента в связи с временной нетрудоспособностью.

Анализ «влияния на бюджет». Выполнен анализ «влияния на бюджет» с годичной и трёхлетней перспективой.

Критерии эффективности для клиничко-экономического анализа. В качестве критериев эффективности принимали клинические исходы применения рассматриваемых терапевтических опций — изменение частоты использования ММП, оцениваемой по результатам эпидемиологического исследования [58]: неотложной медицинской помощи и стационарного лечения. Эпидемиологическое исследование проводилось в Соединенных Штатах и представляло собой ретроспективный анализ базы данных, содержащей информацию об обращаемости пациентов с ХМ за медицинской помощью и сведения о назначенных и выписанных лекарственных препаратах (ретроспективный анализ базы данных). Возможность использования данного исследования в моделировании была подтверждена экспертами.

Характеристика пациентов. Базовые характеристики пациентов и основные параметры модели сформированы на основе данных литературы и мнения экспертов. Модели пациентов сформированы на основе эпидемиологических данных проведённых исследований с учётом особенностей ведения пациентов с ХМ в РФ [13, 14, 17, 28, 59, 60], дополнительно в расчёты включены результаты опроса экспертов. Для всех моделей пациентов дополнительно подразумевали необходимость стационарного лечения и обращение за неотложной медицинской помощью. Затраты оценены в соответствии со средними нормативами финансовых затрат ПГГ [50], стоимость оказания неотложной медицинской помощи — 1 819,50 руб., стационарного лечения — 69 276,80 руб. Согласно данным литературы (Сценарий № 1), после оказания неотложной медицинской помощи пациент проходил амбулаторное лечение, стоимость в соответствии со средним тарифом за законченный случай лечения у невролога в условиях поликлиники составила 11 934,06 руб., длительность — 13,2 дня [51]; после госпитализации требовалось наблюдение участкового врача-невролога стоимостью 2 551,83 руб. со средним количеством посещений — 2,7 в течение недели [51]. Необходимость долечивания в амбулаторных условиях экспертами не отмечено (Сценарий № 2).

Модель пациента № 1 — пациенты с ХМ без профилактического лечения (ПЛ)

Показатели наблюдения пациентов разными специалистами, частота применения и виды дополнительных методов исследования, в соответствии с данными литературы, приведены в табл. 1 с указанием стоимости оказания медицинской помощи [60—62].

Допускали, что пациенты без ПЛ получают медикаментозную терапию для купирования приступов [13, 28, 58, 61, 62]. В табл. 2 суммированы показатели для моделирования затрат на ЛП группы пациентов с ХМ без ПЛ.

Таблица 1

Проводимые консультации и обследования на основе данных литературы и мнения экспертов

Консультации врачей специалистов и дополнительные обследования	Частота применения, %	Кратность в год	Стоимость, руб.
Терапевт	49,3— 100	4	403,90
Невролог	60,1— 100	4 — 7	403,90
Остеопат	3,4	4	1200,00
Цефалголог	100	4	1200
Физиотерапевт	3,0— 100	4	820,00
Кардиолог	0,4— 100	4	403,90
Отоларинголог	100	1	403,90
Офтальмолог	100	1	403,90
Эндокринолог	100	1	403,90
Стоматолог	100	1	291,80
Ортопед	100	1	403,90
Мануальный терапевт	100	1	1200,00
Инфекционист-иммунолог	100	1	403,90
Гастроэнтеролог	100	1	403,90
ЭЭГ	12,8— 100	1	1500,00
КТ головного мозга	6,8— 100	1	5778,50
МРТ головного мозга	16,1— 100	1	9125,00
Рентгенография шейного отдела позвоночника	20,4	1	323,70
УЗИ сосудов мозга и шеи	17,9	1	677,80
МР-ангиография головного мозга	100	1	9125,00
МР-флебография головного мозга	100	1	9125,00
Психотерапия	100	1	4850
Курс комбинированной фармакотерапии ноотропными и вазоактивными средствами	100	2	10276,80

Примечания: Мнение экспертов выделено жирным курсивом; ЭЭГ — электроэнцефалография; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; УЗИ — ультразвуковое исследование; МР — магнитно-резонансное исследование.

Таблица 2

Медикаментозная терапия пациентов на основе данных литературы и мнения экспертов

Группа лекарств	ЛП для моделирован.	Средняя сут. доза, мг	Стоим. руб/мг	Кол-во дней за 1 мес.
Триптаны	Суматриптан (Имигран)	100	2,11	10— 20
	Элетриптан (релпакс)	80	5,17	10— 20
Бензодиазепины	Бромдигидрохлорфенил-бензодиазепин (Феназепам)	1	2,24	3
НПВС	Ацетилсалициловая кислота (аспирин)	1000—3000	0,05	3— 20
	Ибупрофен (нурофен)	1200	0,05	3— 20
	Диклофенак (вольтарен)	125—200	0,26	3— 15
	Лорноксикам (ксефокам)	14—16	2,13	3— 15
Анальгетики	Парацетамол (эффералган)	2000—4000	0,02	3— 10
Противорвотные	Метоклопрамид (церукал)	20	5	5
	Домперидон	60	10	10

Примечания: Мнение экспертов выделено жирным курсивом; ЛП — лекарственные препараты; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

Таблица 3

Проводимые консультации врачами-неврологами в рамках наблюдения за пациентами, получающими Ботокс, на основе данных литературы и мнения экспертов

Консультации врачей-специалистов и затраты на введение препарата Ботокс	Частота применения, %	Кратность в год (литературные данные)	Кратность в год (мнение экспертов)	Стоимость, руб. [50, 51]
Невролог	100	4	3	403,90
Обращение по поводу заболевания при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях медицинскими организациями (их структурными подразделениями) — затраты на введение препарата Ботокс в условиях манипуляционного кабинета в асептических условиях	100	4	4	1 171,60

Примечание: Мнение экспертов выделено жирным курсивом.

Таблица 4

Стоимость курса терапии препаратом Ботокс

МНН	Торговые наименования	Форма выпуска	Цена/упаковка (руб.) [43]	Стоимость за 1 ЕД, руб.	Средняя доза на 1 введение, ЕД*	Стоимость одного курса терапии, руб.
Ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс	Ботокс	лиоф. д/ин. 100 ЕД фл. №1 в/м	13 626,50	136,27	175	23 847,25

Примечания: МНН — международное непатентованное название; * — значение средней дозировки на одно введение препарата Ботокс не имеет различий, согласно данным литературы и оценки экспертов.

Таблица 5

Медикаментозная терапия пациентов, получающих Ботокс, на основе данных литературы и мнения экспертов

Группа ЛП [28, 58, 61, 62]	ЛП, используемый для моделирования	Средняя суточная доза, мг [28, 58, 61, 62]	Форма выпуска	Стоимость упаковки [42]	Стоимость, руб./мг	Количество дней приема в месяц [58]
Триптаны	Суматриптан (имигран)	100	табл. п/обол. 50 мг №2	211,00	2,11	7,76
Триптаны	Элетриптан (релпакс)	40—80	табл. п/обол. 40 мг №2	413,79	5,17	7,76
Бензодиазепины	Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (феназепам)	0—1	табл., 1 мг, № 50	112,22	2,24	7,76
НПВС	Ацетилсалициловая кислота (аспирин)	1000—3000	табл. шип. 500 мг №12	315,00	0,05	7,76
НПВС	Ибупрофен (нурофен)	1200	капс., 400 мг, № 20	375,47	0,05	7,76
НПВС	Диклофенак (вольтарен)	125—200	табл. п/обол. 50 мг №20	256,00	0,26	7,76
НПВС	Лорноксикам (ксефокам)	14—16	табл. п/обол. 8 мг №10	170,00	2,13	7,76
Анальгетики	Парацетамол (эффералган)	2000—4000	капс. 500 мг №16	142,00	0,02	7,76
Противорвотные	Метоклопрамид (церукал)	20			0,23	
Домперидон	60			4,35		

Примечания: Мнение экспертов выделено жирным курсивом; ЛП — лекарственные препараты; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

Неотложная медицинская помощь по зарубежным данным литературы, согласно ретроспективному анализу базы данных, требовалась в 14,1 % случаев за период 6 мес. [58]. По отечественным данным литературы в среднем 51,2 % пациентов обращаются за медицинской помощью в течение 12 мес. [13], что и было положено в основу моделирования для Сценария № 1. Согласно мнению экспертов, неотложная медицинская помощь требовалась в среднем 7 раз за 12 мес. в 100 % случаев (Сценарий № 2). Количество дней нетрудоспособности в связи с необходимостью оказания неотложной медицинской помощи для Сценария № 1 составило 14,2 дня, для Сценария № 2 — 7 дней. По данным об обращаемости за медицинской помощью стационарное лечение требовалось в среднем в 51,2 % случаев за 12 мес. [17] для моделирования Сценария № 1. Согласно мнению экспертов, стационарное лечение требовалось в 100 % случаев за 12 мес. не более 2 раз (Сценарий № 2). Длительность в 18,2 дня сформирована как среднее по клинико-статистической группе неврологического профиля [51] для Сценария № 1 и 15 дней для Сценария № 2. Количество дней нетрудоспособности в связи с госпитализацией и последующим лечением составило 20,9 дня для Сценария № 1 и 15 дней для Сценария № 2.

Модель пациента № 2 на ПЛ ХМ — пациенты, получающие Ботокс

Показатели наблюдения пациентов врачом-неврологом приведены в табл. 3 с указанием стоимости медицинских услуг, сопровождающих введение препарата Ботокс. Допускалось, что количество введений в год не изменялось, возможные различия в количестве курсов за год учитывались в рамках анализа чувствительности.

Расчёт стоимости одного курса терапии препаратом Ботокс представлен в табл. 4.

Допускали, что пациенты наряду с ПЛ получают медикаментозную терапию для купирования приступов в случае их развития (терапия по требованию) [28, 58, 61, 62]. В табл. 5 суммированы показатели для моделирования затрат на ЛП группы пациентов, получающих Ботокс, основанные на данных литературы и на оценке мнения экспертов.

Учитывая изменение потребности в амбулаторной медицинской помощи при применении различных видов ПЛ у больных с ХМ [58] (для препарата Ботокс, это уменьшение на 31,9 % от начального уровня), потребность в неотложной медицинской помощи оценена в 34,86 % за год, что и было положено в основу моделирования для Сценария № 1. Согласно мнению экспертов, неотложная медицинская помощь требовалась в 100 % случаев за 12 мес. в среднем 1 раз (Сценарий № 2). Количество дней нетрудоспособности в связи с необходимостью оказания неотложной медицинской помощи для Сценария № 1 составило 14,2 дня. Используя данные об изменении

обращаемости за стационарной медицинской помощью при использовании различных видов ПЛ (для препарата Ботокс это уменьшение на 52,2 % от исходного уровня), потребность в стационарном лечении для Сценария № 1 была оценена в 25,47 % за год. Согласно мнению экспертов, стационарное лечение для пациентов с ХМ, получающих ПЛ препаратом Ботокс, не требовалось за 12 мес. наблюдения (Сценарий № 2). Количество дней нетрудоспособности в связи со стационарным лечением и последующим наблюдением для Сценария № 1 составило 20,9 дня. По оценке экспертов, среднее количество дней нетрудоспособности, связанной с ХМ и относящейся к вызовам неотложной медицинской помощи, для пациентов рассматриваемой группы составляет в среднем 3 дня за 12 мес. наблюдения.

Модель пациента № 3 на ПЛ ХМ — пациенты, получающие ППМ

Показатели наблюдения пациентов врачом-неврологом приведены в табл. 6 с указанием стоимости оказания медицинской помощи [60—62].

Перечень ЛП, используемых для ПЛ пациентов с ХМ, сформирован на основе ретроспективного анализа базы данных [58]. Ввиду отсутствия данных о процентном распределении приёма указанных ЛП в целевой популяции, стоимость терапии в месяц и в год была рассчитана как средняя стоимость терапии ППМ для модели, основанной на данных литературы. В табл. 7 отражены значения для моделирования затрат на ЛП группы пациентов, получающих ППМ.

Допускали, что пациенты наряду с ПЛ получают медикаментозную терапию для купирования приступов в случае их развития (терапия по требованию) [28, 58, 60—62]. Количество дней приёма ЛП сформирован на основе данных об изменении потребности в амбулаторной медицинской помощи при применении различных видов ПЛ у больных с ХМ [58], для ППМ — это увеличение на 19 % от начального уровня (за начальный уровень были взяты показатели для пациентов без ПЛ — 11,4 дня в месяц). В табл. 8 суммированы показатели для моделирования затрат на ЛП группы пациентов, получающих ППМ.

Учитывая изменения потребности в амбулаторной медицинской помощи при применении различных видов ПЛ у больных с ХМ [58] (для ППМ это увеличение на 19 % от начального уровня), потребность в неотложной медицинской помощи оценена в 60,93 % в год, что и было положено в основу моделирования для Сценария № 1. Согласно мнению экспертов, неотложная медицинская помощь требовалась в среднем 3 раза за 12 мес. в 100 % случаев (Сценарий № 2). Количество дней нетрудоспособности в связи с необходимостью оказания неотложной медицинской помощи для Сценария № 1 составило 14,2 дня, для Сценария № 2 — 3 дня. Используя данные об измене-

Таблица 6

Проводимые консультации врачом-неврологом в рамках наблюдения за пациентами, получающими ППМ

Консультации врачей специалистов и дополнительные обследования	Частота применения, % (данные литературы)	Кратность в год (данные литературы)	Частота применения, % (мнение экспертов)	Кратность в год (мнение экспертов)	Стоимость, руб. [51]
Невролог	60,1	4	100	6	403,90

Таблица 7

Расчёт стоимости профилактического лечения ХМ пероральными лекарственными препаратами на основе данных литературы и мнения экспертов

Группа лекарств [58]	ЛП, используемый для моделирования	Средняя суточная доза, мг [28, 58, 60–62]	Форма выпуска	Стоимость упаковки [48, 49]	Стоимость, руб./мг
Антиконвульсанты	Топирамат (топамакс)	100	капс. 50 мг №60	1 996,67	0,67
	Вальпроевая кислота (депакин энтерик)	1500	табл. п/обол. 300 мг №100	961,33	0,03
	Карбамазепин (финлепсин)	0—600	табл. 200 мг №50	231,89	0,02
	Габапентин (тебантин)	1400—1 800	капс. 300 мг №100	1 420,27	0,05
Антидепрессанты	Амитриптилин (амитриптилин никомед)	75—100	табл. п/обол. 10 мг №50	25,00	0,05
	Флуоксетин (прозак)	20	капс. 20 мг №14	489,61	1,75
	Циталопрам (ципрамил)	20	табл. 20 мг №28	1 792,16	3,2
	Сертралин (золофт)	50	табл. п/обол. 50 мг №14	455,67	0,65
	Дулоксетин (симбалта)	60		2,03	
Гипотензивные препараты	Метопролол	150—200	табл. 100 мг №30	423,06	0,14
	Пропранолол	160	табл. 10 мг №112	41,47	0,04
	Атенолол	100	табл. 50 мг №30	57,00	0,04
	Бисопролол	10	табл. п/обол. 10 мг №30	259,79	0,87
	Лизиноприл	10	табл. 10 мг №28	149,97	0,54
	Кандесартан	16	табл. 8 мг №30	302,87	1,26
	Нифедипин	30	табл. п/обол. 30 мг №30	181,24	0,2
	Верапамил	360—400	табл. п/обол. пролонг. 240 мг №30	391,27	0,05
ЛП разных групп	Рибофлавин (рибофлавин)	400	амп. 1% 1 мл №10	1 030,00	1,03
	Коэнзим Q-10 Форте	300	капс. 500 мг №30	300,00	0,02
	Ацетилсалициловая кислота (ТромбоАСС)	300	табл. п/обол. 100 мг №28	84,00	0,03

Примечания: Мнение экспертов выделено жирным курсивом; ЛП — лекарственные препараты; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

нии обращаемости за стационарной медицинской помощью при использовании различных видов ПЛ для ППМ, это увеличение на 46 % от исходного уровня, потребность в стационарном лечении для Сценария № 1 была оценена в 74,75 % за год. Согласно мнению экспертов, стационарное лечение требовалось в 100 % случаев за 12 мес. наблюдения в среднем 1 раз за 12 мес. наблюдения (Сценарий № 2). Количество дней нетрудоспособности в связи со стационарным лечением и последующим наблюдением для Сценария № 1 составило 20,9 дня, для Сценария № 2 — 7 дней.

Порядок расчётов не прямых затрат для сегментированных групп целевой популяции. Выплата пособий по временной нетрудоспособности [63]

Поскольку источником информации о ценах на ЛП для терапии ХМ и о части затрат на оказание медицинской помощи послужили данные по Санкт-Петербургу, то и размеры среднемесячной заработной платы, необходимые для расчётов выплат по временной нетрудоспособности, учитывали также по указанному региону: от 43 685 до 48 591 руб. Таким образом, пациенты в группах сравнения при наличии у них временной нетрудоспособности получали пособие из расчёта 1 419,19 руб. в день. Стоимость недополученного ВРП на одного пациента рассчитывается в зависимости от длительности периода нетрудоспособности. Стоимость ВРП на 2014 г. по Санкт-Петербургу на душу населения составила 513 782,00 руб. [64]. Вклад

одного рабочего дня в ВРП на душу населения составил 2 080,09 руб., с учётом дисконтирования в 3,5 % в год к 2017 году — 2 306,23 руб. Недополученный доход пациента рассчитывался в связи с развитием патологического состояния в зависимости от его вида и длительности нетрудоспособности.

Анализ «влияния на бюджет» (АВБ) и динамики стоимости болезни при применении различных терапевтических подходов. Согласно опубликованным *Ayzenberg I, et al.* [13] эпидемиологическим данным, 10,5 % населения страны в возрасте 18—65 лет страдают хроническими ежедневными ГБ, при этом ХМ — 75 % из них. По сведениям Федеральной службы государственной статистики [65], население РФ на 2017 г., составляло 146,8 млн человек, из них в возрасте от 20 до 64 — 93,7 млн человек. Было рассчитано, что число пациентов с ХМ составляет от 6 394 957 до 7 378 796 человек от общей популяции, что и было положено в основу настоящего анализа стоимости болезни и влияния на бюджет. Расчёт численности целевых групп проводился на основе эпидемиологических данных, полученных из различных источников [13, 15—17, 28, 66—70] и мнения экспертов. Учитывая данные по результатам исследования *Глембоцкой Г.Т. и Козуба О.В.* [71], только 23 % больных ХМ попадают в поле зрения врачей-специалистов. Соответственно, смоделированные затраты в настоящем исследовании включают

Таблица 8

Медикаментозная терапия пациентов, получающих ППМ, на основе данных литературы и мнения экспертов

Группа ЛП [28, 60—62]	ЛП, используемый для моделирования	Средняя суточная доза, мг [28, 60—62]	Форма выпуска	Стоимость упаковки [48, 49]	Стоимость, руб./мг	Количество дней приёма в месяц
Триптаны	Суматриптан (имигран)	100	табл. п/обол. 50 мг №2	211,00	2,11	13,57
Триптаны	Элетриптан (релпакс)	40 — 80	табл. п/обол. 40 мг №2	413,79	5,17	13,57
Бензодиазепины	Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (феназепам)	0 — 1	табл., 1 мг, № 50	112,22	2,24	13,57
НПВС	Ацетилсалициловая кислота (аспирин)	1000 — 3000	табл. шип. 500 мг №12	315,00	0,05	13,57
НПВС	Ибупрофен (нурофен)	1200	капс., 400 мг, № 20	375,47	0,05	13,57
НПВС	Диклофенак (вольтарен)	125 — 200	табл. п/обол. 50 мг №20	256,00	0,26	13,57
НПВС	Лорноксикам (ксефокам)	14 — 16	табл. п/обол. 8 мг №10	170,00	2,13	13,57
Анальгетики	Парацетамол (эффералган)	2000 — 4000	капс. 500 мг №16	142,00	0,02	13,57
Противорвотные	Метоклопрамид (церукал)	20				0,23
	Домперидон	60				4,35

Примечания: Мнение экспертов выделено жирным курсивом; ЛП — лекарственные препараты; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

только тех пациентов, которые наблюдаются у различного рода специалистов по поводу ХМ. Оценить затраты на остальные 77 % больных такого рода не представляется возможным в виду отсутствия в данных для моделирования затрат. Таким образом, целевая популяция для расчёта была принята в размере 1 470 840 пациентов и представляла собой минимальное предполагаемое число пациентов. Моделирование динамики стоимости болезни при применении различных терапевтических подходов выполнялось в соответствии с утверждёнными рекомендациями по проведению анализа «влияния на бюджет» [57]. Учитывая данные эпидемиологических исследова-

ний [13, 15—17, 28, 66—71] и результаты опроса мнения экспертов, была рассчитана частота применения трёх основных подходов в ведении пациентов с ХМ. Рассчитывали разницу в затратах на ведение целевой популяции пациентов в текущей практике и при изменении частоты применения рассматриваемых терапевтических опций ХМ. Временной горизонт моделирования составил 3 года. Текущая и ожидаемая (при расширении использования препарата Ботокс) практика лечения целевой популяции пациентов с учётом условий применения и стратегий сравнения для проведения АВБ приведены в табл. 9.

Затраты на ведение целевой популяции пациентов

Таблица 9

Текущая и ожидаемая практика лечения целевой популяции пациентов с учётом условий применения и стратегий сравнения для проведения АВБ

Стратегия	Частота применения в популяции			
	Текущая практика	1-й год АВБ	2-й год АВБ	3-й год АВБ
Пациенты без ПЛ	0,50	0,45	0,40	0,30
Пациенты, получающие Ботокс	0,10	0,20	0,30	0,40
Пациенты, получающие ППМ	0,40	0,35	0,30	0,30

Примечания: ПЛ — профилактическое лечение; ППМ — пероральные лекарственные препараты для профилактического лечения мигрени.

Таблица 10

Затраты на лечение целевой популяции пациентов на основе данных литературы и мнения экспертов

№	Стратегия	Средневзвешенные затраты на 1 пациента в год, руб.	Число пациентов	Затраты на текущий вариант лекарственной терапии, руб.
1	Пациенты без ПЛ	269 489,91 414 305,62	735 420	198 188 269 013,17 304 688 639 060,40
2	Пациенты, получающие Ботокс	239 529,84 141 820,82	147 084	35 231 006 268,41 20 859 573 756,31
3	Пациенты, получающие ППМ	287 506,21 202 894,11	588 336	169 150 252 496,89 119 369 906 560,42
Итого:			1 470 840	402 569 527 778,47 444 918 119 377,12

Примечания: Мнение экспертов выделено жирным курсивом; ПЛ — профилактическое лечение; ППМ — пероральные лекарственные препараты для профилактического лечения мигрени.

Таблица 11

Непрямые затраты на целевую популяцию пациентов в текущей практике на основе данных литературы и мнения экспертов

№	Стратегия	Непрямые средневзвешенные затраты на 1 пациента в год, руб.	Число пациентов	Затраты при текущем варианте терапии, руб.
1	Пациенты без ПЛ	38 389,32 90 812,92	735 420	28 232 271 938, 70 66 785 637 626,40
2	Пациенты, получающие Ботокс	21 907,34 3 095,72	147 084	3 222 219 160,14 455 331 147,91
3	Пациенты, получающие ППМ	51 910,98 36 633,98	588 336	30 541 098 404,83 21 553 088 187,58
Итого:			1 470 840	61 995 589 503,67 88 794 056 961,88

Примечания: Мнение экспертов выделено жирным курсивом; ПЛ — профилактическое лечение; ППМ — пероральные лекарственные препараты для профилактического лечения мигрени.

в текущей практике приведены в табл. 10. Влияние на бюджет было оценено как для модели, построенной как на данных литературы, так и на основе результатов опроса мнения экспертов.

Принимая во внимание значимость не прямых затрат, отдельно проводились расчёты для отражения тенденции изменения не прямых затрат при изменении текущей практики ведения больных с ХМ. Уровень не прямых затрат в текущей практике представлен в табл. 11.

Анализ чувствительности. Был проведён многосторонний анализ чувствительности, чтобы проверить устойчивость полученных результатов основного сценария к изменениям в таких ключевых параметрах, как клинические исходы терапии и затраты. Это было сделано, изменяя параметры по одному от минус до плюс 25 % их ценностей и полученного результата АВБ.

Результаты

Сценарий № 1 — модель, построенная на основе данных литературы

В результате, при рассмотрении суммарных затрат для различных терапевтических подходов к ПЛ ХМ на конец первого года наблюдения, наибольшие затраты наблюдали в группе пациентов с ХМ, получающих ППМ — 287 506 руб. Несколько ниже (на 6,3 %) были затраты в группе пациентов с ХМ, не получающих должного ПЛ — 269 489 руб. Затраты в группе пациентов с ХМ, получающих ПЛ препаратом Ботокс, были наименьшими и составили 239 529 руб. в расчёте на 1 пациента (что на 16,7 % ниже суммарных расходов в группе без ПЛ). Наименьшие не прямые затраты были также в группе получающих Ботокс пациентов — 21 907 руб. В группе пациентов без ПЛ не прямые затраты составили 38 389 руб. в расчёте на одного пациента за 12 мес. и были в 1,7 раза выше, чем в группе получавших Ботокс пациентов.

На рис. 1 представлены полученные результаты за 3 года.

Как видно из представленных на рис. 1 данных, суммарные затраты в группе пациентов, получающих Ботокс, с учётом дисконтирования были равны 741 482 руб. на одного пациента. Расходы для пациентов из группы без ПЛ были на 12,9 % выше и составили 837 096 руб. Для пациентов из группы ППМ расходы были схожи — 880 512 руб.

В качестве клинических исходов применения рассматриваемых подходов принимали частоту использования МАМП за 12 мес. Наилучшие показатели были при терапевтическом подходе с использованием препарата Ботокс: частота стационарного лечения составила 25,5 % против 51,2 % в случае отсутствия ПЛ и 74,8 % для группы ППМ; частота использования скорой медицинской помощи для группы Ботокс была равна 34,9 %, в то время как в случае

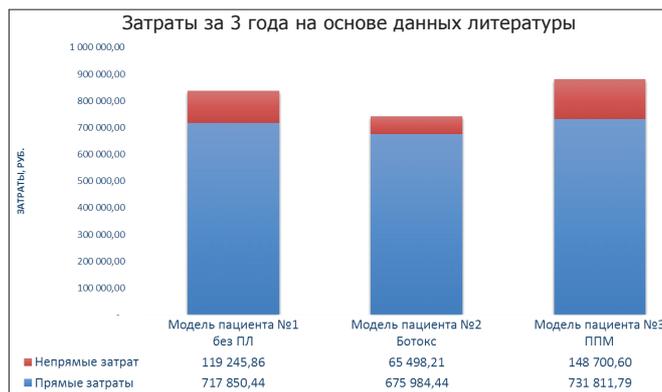


Рис. 1. Суммарные затраты на лечение стратегиями сравнения в расчёте на 1 пациента в соответствии с горизонтом моделирования 3 года.

Примечания: ПЛ — профилактическое лечение; ППМ — пероральные лекарственные препараты для профилактического лечения мигрени.

отсутствия ПЛ составляла 51,2 и 60,9 % при терапии ППМ. Использование препарата Ботокс для ПЛ ХМ приводит к значимому снижению потребности в использовании МАМП, и как следствие, уменьшению затрат данной категории. Использование МАМП неразрывно связано с не прямыми затратами, определяя количество дней нетрудоспособности и связанными с ними затратами.

Применение препарата Ботокс в ПЛ ХМ приводит к снижению всех видов затрат, связанных с ведением пациента данной патологии: полностью отсутствуют затраты на дополнительные лабораторные и инструментальные методы исследования; в более чем 1,4 раза наблюдается уменьшение затрат на ЛП для купирования приступов; снижены более чем на 46 % затраты на неотложную медицинскую помощь и на 200 % меньше затраты на стационарное лечение. Кроме того, не прямые затраты, связанные с течением ХМ, значимо ниже при использовании препарата Ботокс — в 1,7 раз в сравнении с отсутствием лечения и в 2,3 раза в сравнении с ППМ.

Анализ чувствительности. Вероятностный анализ чувствительности выполняли путём многократного одновременного изменения таких показателей, как клинические исходы, а также стоимость терапии. При одновременном многократном изменении указанных параметров стратегия применения препарата Ботокс оставалась наиболее клинически эффективной, при этом и менее затратной стратегией при сравнении с другими подходами. Наибольшая чувствительность результатов наблюдалась к стоимости терапии препаратом Ботокс. Результаты анализа чувствительности подтверждают выводы, полученные в основном сценарии.

Анализ «влияния на бюджет». Были рассчитаны суммарные затраты бюджета здравоохранения РФ при применении различных терапевтических подходов к ПЛ пациентов с ХМ в расчёте на 1 год. В расчёт

входили прямые затраты, связанные с применением стратегий сравнения, а также не прямые затраты. При расчёте учитывали клинические исходы применения каждой из стратегий. Разница в суммарных прямых затратах определялась как экономия при применении той или иной стратегии. Так же было рассчитано число пациентов, на которых можно было потратить сэкономленные средства. В табл. 12 представлены результаты сравнения суммарных затрат при применении рассматриваемых стратегий лечения. Были рассчитаны затраты при лечении 1 000 пациентов разными стратегиями и рассмотрено три случая: 100, 60 или 30 % пациентов получают рассматриваемую стратегию.

Как видно из табл. 12, лечение всех (100 %) пациентов с ХМ препаратом Ботокс вместо стратегии без ПЛ, обуславливает экономию в 29 960 074 руб. Таким образом, при сравнении стратегий ведения пациентов с ХМ подход ПЛ с препаратом Ботокс является более предпочтительной стратегией, так как использование данной стратегии у 100 % пациентов позволяет сохранить значительные средства бюджета — до 47 976 373 руб. При этом сэкономленные средства позволяют пролечить данной стратегией дополнительно до 200 пациентов.

Анализ динамики стоимости болезни при применении различных терапевтических подходов на основе АВБ

Результаты расчёта разницы в затратах на лечение целевой популяции пациентов в текущей практике и при изменении соотношения рассматриваемых терапевтических опций в 1-й, 2-й и 3-й годы АВБ (данные литературы) представлены в табл. 13.

Затраты на текущий вариант лекарственной терапии в расчёте на численность целевой популяции в 1 470 840 пациентов составили 402 569 527 778 руб. Анализ динамики стоимости болезни при применении различных терапевтических подходов с учётом изменения частоты назначения (увеличение частоты назначения препарата Ботокс) показал, что на первый год АВБ затраты снизятся на 1,4 % до уровня 396 837 925 583 руб., а к третьему году разница составит 3,9 % при затратах на ожидаемый вариант лекарственной терапии в 386 699 675 854 руб. (рис. 2).

При рассмотрении динамики изменений не прямых затрат наблюдалась схожая тенденция — затраты сокращались при расширении использования терапевтического подхода с использованием препарата Ботокс в ПЛ ХМ. За 3 года наблюдали снижение не прямых затрат на 14,9 %. Разница в не прямых затратах на лечение целевой популяции пациентов в текущей практике и при изменении соотношения рассматриваемых терапевтических опций в 1-й, 2-й и 3-й годы АВБ (данные литературы) представлена в табл. 14.

Графическое представление динамики не прямых затрат на целевую популяцию в течение трёх лет представлено на рис. 3.

Таким образом, при расширении использования препарата Ботокс в ПЛ ХМ с 10 до 40 % в целевой популяции суммарные затраты снизятся на 3,9 % в течение трёх лет, при этом не прямые затраты сократятся на 14,9 %. Анализ тенденции изменений суммарных и не прямых затрат демонстрирует следующее: четырёхкратное увеличение применения терапевтической опции с применением препарата Ботокс может приводить к снижению как суммарных, так и не прямых затрат, что позволяет отнести ПЛ ХМ препаратом Ботокс к экономически приемлемым медицинским технологиям.

Анализ чувствительности изменений стоимости болезни при применении различных терапевтических подходов

Итоговая разница общих затрат на лекарственную терапию была всегда положительная в первые два года АВБ и в основном положительная (-55 %) на 3-й год АВБ, т. е. наблюдалась экономия затрат в случае применения препарата Ботокс. Аналогичные результаты были показаны и при рассмотрении изменения стоимости сравниваемых ЛП: разница итоговых затрат была в всегда положительной. Результаты анализа чувствительности подтверждают выводы, полученные в Сценарии № 1.

Сценарий № 2, по данным опроса экспертов.

Входные параметры модели были получены по результатам опроса мнения ведущих национальных экспертов в области изучения, диагностики и лечения головных болей в РФ, целью которого была адаптация разработанной клинико-экономической модели, по зарубежным данным литературы [58], к условиям привычной клинической практики ведения пациентов с ХМ в России.

При рассмотрении суммарных затрат для различных терапевтических подходов к ПЛ ХМ на конец первого года наблюдения наибольшие затраты наблюдались в группе пациентов без ПЛ — 414 305 руб. Затраты в группе пациентов, принимающих ППМ, были в 2 раза ниже и составили 202 894 руб. в расчёте на 1 пациента. Наименьшими затратами обладала стратегия терапии препаратом Ботокс — 141 820 руб. на одного пациента в год, что в 2,9 раза ниже затрат при отсутствии ПЛ и в 1,4 раза ниже затрат в группе лечения ППМ. Следует отметить, что наименьшие не прямые затраты были в группе получающих Ботокс пациентов — 3 095 руб. В группе пациентов без ПЛ не прямые затраты были выше в 29 раз затрат на группу, получающую Ботокс, и составили 90 812 руб. в расчёте на одного пациента за 12 мес.

На рис. 4 представлены полученные результаты для 3 лет.

Таблица 12

Сравнение суммарных затрат при ПЛ пациентов с ХМ (горизонт моделирования 1 год)

Сумма затрат при применении для:	100 % пациентов получают терапию	60 % пациентов получают терапию	30 % пациентов получают терапию
	Суммарные затраты в руб.		
Модель пациента №1 без ПЛ	269 489 909,19	161 693 945,51	80 846 972,76
Модель пациента №2 Ботокс	239 529 835,12	143 717 901,07	71 858 950,54
Модель пациента №3 ППМ	287 506 208,18	172 503 724,91	86 251 862,45
Экономия в Модели пациента №2 в сравнении с:			
Модель пациента №1 без ПЛ	29 960 074,07	17 976 044,44	8 988 022,22
Модель пациента №3 ППМ	47 976 373,06	28 785 823,84	14 392 911,92
Число дополнительно пролеченных пациентов в Модели №2 в сравнении с:			
Модель пациента №1 без ПЛ	125	75	37
Модель пациента №3 ППМ	200	120	60

Примечания: ПЛ — профилактическое лечение; ППМ — пероральные лекарственные препараты для профилактического лечения мигрени.

Таблица 13

Разница в затратах на лечение целевой популяции пациентов (данные литературы)

Период	Затраты на текущий вариант лекарственной терапии, руб.	Затраты на ожидаемый вариант лекарственной терапии, руб.	Разница затрат на терапию, руб.
1-й год АВБ	402 569 527 778	396 837 925 583	5 731 602 195
2-й год АВБ	402 569 527 778	391 106 323 388	11 463 204 390
3-й год АВБ	402 569 527 778	386 699 675 854	15 869 851 924

Примечание: АВБ — анализ «влияния на бюджет».

Таблица 14

Разница в непрямах затратах на лечение целевой популяции пациентов (данные литературы)

Период	Затраты на текущий вариант лекарственной терапии, руб.	Затраты на ожидаемый вариант лекарственной терапии, руб.	Разница затрат на лекарственную терапию, руб.
1-й год АВБ	61 995 589 504	58 576 944 169	3 418 645 334
2-й год АВБ	61 995 589 504	55 158 298 835	6 837 290 669
3-й год АВБ	61 995 589 504	52 734 063 607	9 261 525 896

Примечание: АВБ — анализ «влияния на бюджет».



Рис. 2. Тенденция изменения суммарных затрат



Рис. 3. Тенденция изменения непрямыи затрат в относительных показателях

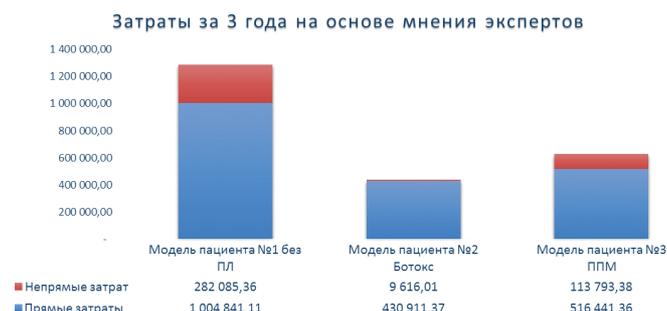


Рис. 4. Суммарные затраты на лечение стратегиями сравнения в расчёте на 1 пациента в соответствии с горизонтом моделирования 3 года

Как видно из представленных на рис. 4 данных, при рассмотрении горизонта моделирования в 3 года суммарные дисконтированные затраты были наименьшими в группе получающих Ботокс пациентов и равнялись 440 527 руб. на одного пациента. Для пациентов из группы ППМ расходы были на 43 % выше расходов группы Ботокс и составляли 630 234 руб. Расходы в размере 1 286 926 руб. для пациентов в группе без ПЛ были в 2,9 раз выше расходов группы Ботокс. Результаты данного анализа демонстрируют, что ПЛ ХМ препаратом Ботокс приводит к значимому снижению суммарных затрат — на 40 % в сравнении с использованием ППМ и почти на 300 % в сравнении с отсутствием ПЛ. Экономия средств была обусловлена сокращением прямых затрат (например, полностью отсутствуют затраты на дополнительные лабораторные и инструментальные методы исследования вследствие наличия «сигналов опасности» при ГБ или иных показаниях). Не менее чем в 2 раза уменьшены затраты на ЛП, применяемые для купирования приступов, а также отсутствуют затраты на стационарное лечение пациентов, получающих Ботокс. Дополнительное влияние оказывает величина не прямых затрат: при использовании препарата Ботокс не прямые затраты были ниже на 118 % в сравнении с ППМ и на 293 % в сравнении с пациентами без ПЛ. Демонстрируемые клинические исходы применения препарата Ботокс включают снижение потребности в приёме ЛП для купирования приступов и уменьшение обращений за МАМП. Как следствие, наблюдается значимое снижение дней временной нетрудоспособности, что лежит в основе наблюдаемых экономических последствий применения данного терапевтического подхода несмотря на значительную стоимость самого ЛП Ботокс (67 % в общей структуре суммарных затрат). Таким образом, можно сделать вывод о предпочтительности подхода в терапии ХМ препаратом Ботокс вследствие снижения стоимости болезни для общества в целом.

Анализ чувствительности. При одновременном многократном изменении таких параметров, как по-

казатели клинических исходов и стоимость терапии, стратегия применения препарата Ботокс оставалась наименее затратной стратегией при сравнении с подходами ППМ или без ПЛ.

Анализ «влияния на бюджет». В табл. 15 представлены результаты сравнения суммарных затрат при отсутствии ПЛ, применении препарата Ботокс или ППМ. Были рассчитаны затраты при лечении 1 000 пациентов разными стратегиями и рассмотрено три случая: 100, 60 или 30 % пациентов получают рассматриваемый препарат.

Как видно из данных в табл. 15, подход с терапией препаратом Ботокс является предпочтительной стратегией с точки зрения влияния на бюджет: при сравнении со стратегией отсутствия ПЛ использование терапии препаратом Ботокс у 100 % пациентов позволяет сэкономить значительный объём денежных средств из бюджета — до 272 484 798 руб., при этом сэкономленные средства позволяют пролечить данной стратегией дополнительно до 1 921 пациентов; при сравнении со стратегией терапии ППМ — до 61 073 284 руб., а на сэкономленные средства пролечить дополнительно до 430 пациентов.

Анализ динамики стоимости болезни при применении различных терапевтических подходов

Разница в затратах на лечение целевой популяции пациентов в текущей практике и при изменении соотношения рассматриваемых терапевтических опций в 1-й, 2-й и 3-й годы АВБ (мнение экспертов) представлена в табл. 16.

Затраты на текущий вариант лекарственной терапии в расчёте на численность целевой популяции в 1 470 840 пациентов составили 444 918 119 377 руб. Анализ динамики стоимости болезни при применении различных терапевтических подходов с учётом изменения частоты назначения (увеличение частоты назначения препарата Ботокс) показал, что разница затрат на лекарственную терапию на 1-й год АВБ составит 5,5 % в пользу применения препарата Ботокс, а к третьему году разница в затратах возрастет до 20 %, и затраты на ожидаемый вариант лекарственной терапии будут равны 355 778 908 382 руб. (рис. 5).

При изменении не прямых затрат наблюдалась сходная тенденция — затраты сокращались при расширении использования препарата Ботокс в ПЛ ХМ. За 3 года не прямые затраты снизились на 34,6 %, что опережает снижение суммарных затрат. Разница в не прямых затратах на лечение целевой популяции пациентов в текущей практике и при изменении соотношения рассматриваемых терапевтических опций в 1-й, 2-й и 3-й годы АВБ (данные литературы) представлена в табл. 17.

Графическое представление изменения не прямых затрат на целевую популяцию в течение трёх лет представлено на рис. 6.

Таблица 15

Сравнение суммарных затрат при ПЛ пациентов с ХМ (горизонт моделирования 1 год)

Сумма затрат при применении для:	100 % пациентов получают терапию	60 % пациентов получают терапию	30 % пациентов получают терапию
	Суммарные затраты в руб.		
Модель пациента №1 без ПЛ	414 305 620	248 583 372	124 291 686
Модель пациента №2 Ботокс	141 820 822	85 092 493	42 546 246
Модель пациента №3 ППМ	202 894 106	121 736 463	60 868 231
Экономия в Модели пациента №2 в сравнении с:			
Модель пациента №1 без ПЛ	272 484 798	163 490 879	81 745 439
Модель пациента №3 ППМ	61 073 284	36 643 970	18 321 985
Число дополнительно пролеченных пациентов в Модели №2 в сравнении с:			
Модель пациента №1 без ПЛ	1 921	1 152	576
Модель пациента №3 ППМ	430	258	129

Примечания: ПЛ — профилактическое лечение; ППМ — пероральные лекарственные препараты для профилактического лечения мигрени.

Таблица 16

Разница в затратах на лечение целевой популяции пациентов (мнение экспертов)

Период	Затраты на текущий вариант лекарственной терапии, руб.	Затраты на ожидаемый вариант лекарственной терапии, руб.	Разница затрат на лекарственную терапию, руб.
1-й год АВБ	444 918 119 377	420 387 590 907	24 530 528 470
2-й год АВБ	444 918 119 377	395 857 062 438	49 061 056 940
3-й год АВБ	444 918 119 377	355 778 908 382	89 139 210 995

Примечание: АВБ — анализ «влияния на бюджет».

Таблица 17

Разница в затратах на лечение целевой популяции пациентов (мнение экспертов)

Период	Непрямые затраты на текущий вариант лекарственной терапии, руб.	Затраты на ожидаемый вариант лекарственной терапии, руб.	Разница затрат на лекарственную терапию, руб.
1-й год АВБ	88 794 056 961	79 876 688 323	8 917 368 638
2-й год АВБ	88 794 056 961	70 959 319 685	17 834 737 276
3-й год АВБ	88 794 056 961	58 057 523 308	30 736 533 653

Примечание: АВБ — анализ «влияния на бюджет».

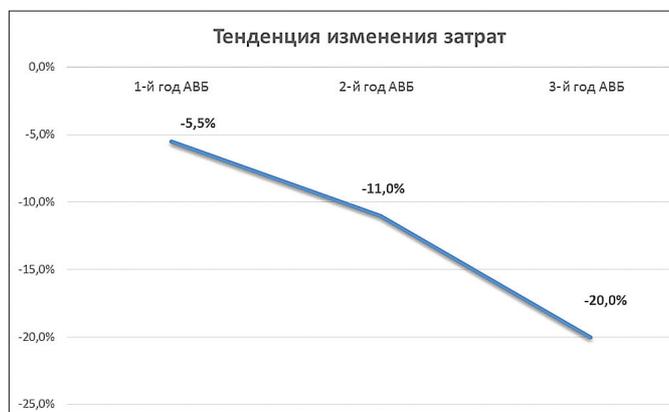


Рис. 5. Тенденция изменения суммарных затрат

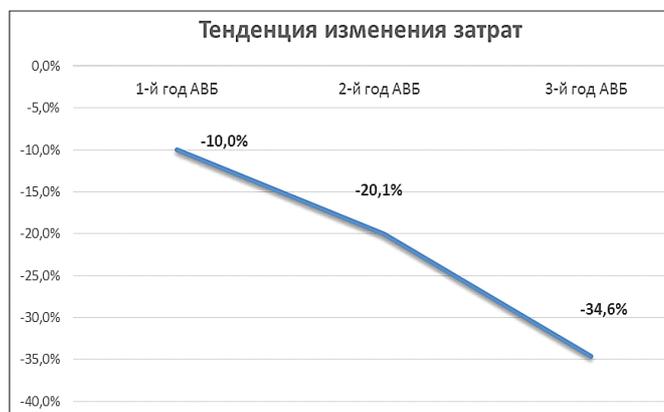


Рис. 6. Тенденция изменения непрямых затрат в относительных показателях

Таким образом, расширение использования препарата Ботокс в ПЛ ХМ с 10 до 40 % в целевой популяции приведёт к 20 % снижению суммарных затрат за три года, при этом не прямые затраты сократятся на 34,6 %. Анализ тенденции изменений суммарных и не прямых затрат демонстрирует следующее, четырёхкратное увеличение применения препарата Ботокс способствует значимому уменьшению суммарных затрат, что позволяет отнести ПЛ ХМ препаратом Ботокс к экономически целесообразным и предпочтительным медицинским технологиям.

Анализ чувствительности изменений стоимости болезни при применении различных терапевтических подходов

Итоговая разница общих затрат на лекарственную терапию была всегда положительной для каждого года АВБ, т. е. во всех случаях наблюдалась экономия затрат в случае применения препарата Ботокс. Аналогичные результаты были показаны и при рассмотрении изменения стоимости сравниваемых ЛП, а также при одновременном многократном изменении стоимости и частоты назначений сравниваемых подходов. Модель устойчива как к одностороннему изменению частоты или стоимости сравниваемых ЛП, так и к одновременному изменению стоимости и частоты назначаемых стратегий. Результаты анализа чувствительности подтверждают выводы, полученные в Сценарии № 2.

Обсуждение

Проведена сравнительная оценка стоимости болезни и клинико-экономических последствий применения различных терапевтических подходов в терапии ХМ. Несмотря на достаточное количество проведённых анализов, определяющих различия в стоимости ведения пациентов с эпизодической мигренью и ХМ для системы здравоохранения или общества в целом, до сих пор не было проведено исследований, позволяющих оценить экономический потенциал применения различных стратегий ПЛ и сравнения стоимости болезни при использовании данных стратегий с учётом их влияния на течение заболевания.

Клинико-экономическое моделирование сочетало в себе 2 этапа: фармакоэкономическое моделирование на основе данных литературы (Сценарий № 1) — крупных эпидемиологических исследований [13, 58] и моделирование с использованием данных, полученных в результате опроса мнения экспертов (Сценарий № 2). Целью объединения двух этапов была адаптация разработанной экономической модели по зарубежным данным литературы к условиям клинической практики ведения пациентов с ХМ в России, базирующаяся на мнении экспертов.

По результатам моделирования на основе данных литературы (Сценарий № 1), наибольшие затраты на-

блюдались в группе пациентов на ППМ, затраты в группе пациентов без ПЛ были на 6,3 % ниже. Наименьшие затраты отмечались для группы пациентов с ХМ, получающих Ботокс — на 16,7 % ниже суммарных расходов в группе без ПЛ и группе ППМ.

Применение препарата Ботокс в ПЛ ХМ отличалось снижением всех видов затрат, связанных с ведением пациента данной патологии: полностью отсутствовали затраты на дополнительные лабораторные и инструментальные методы исследования вследствие наличия «сигналов опасности при ГБ или иных показаниях; более чем в 1,5 раза наблюдали уменьшение затрат на ЛП, применяемые для купирования приступов; затраты на неотложную медицинскую помощь были снижены более чем в 1,5 раза и на стационарное лечение более чем в 2 раза. Не прямые затраты, связанные с течением ХМ, также были значимо ниже при использовании препарата Ботокс в 1,75 раз в сравнении с отсутствием ПЛ и в 2,4 раза в сравнении с ППМ.

В дополнение к экономическим преимуществам лечения ХМ препаратом Ботокс недавние исследования также свидетельствуют о долгосрочном сохранении положительных терапевтических исходов [72, 73]. По меньшей мере до трёх лет наблюдалось постоянное снижение частоты приступов, что сопровождалось улучшением качества жизни пациентов.

Социально-экономическое бремя ХМ на целевую популяцию в 1 470 840 пациентов при текущем распределении применяемых терапевтических подходов оценено в 402 569 527 778 руб. при клинико-экономическом моделировании на основе данных литературы, из них 61 995 589 503 руб. составили не прямые затраты. Четырёхкратное увеличение применения препарата Ботокс приводит к снижению на 3,9 % суммарных затрат на ведение пациентов целевой популяции, обусловленному сокращением не прямых затрат и позволяющему отнести ПЛ ХМ препаратом Ботокс к экономически целесообразным медицинским технологиям.

Для адаптации разработанной клинико-экономической модели к условиям российской реальной клинической практики ведения пациентов с ХМ были включены результаты опроса ведущих национальных экспертов в области изучения, диагностики и лечения головных болей в РФ. По результатам моделирования на основе данных мнения экспертов, применение препарата Ботокс в ПЛ ХМ привело к значимому снижению суммарных затрат: на 40 % в сравнении с использованием ППМ и почти на 192 % в сравнении с отсутствием ПЛ. Существенное изменение затрат обусловлено уменьшением прямых и не прямых затрат, связанных с ведением пациентов с ХМ, и при использовании препарата Ботокс не прямые затраты были ниже на 118 % в сравнении с ППМ и на 293 % в сравнении с пациентами без ПЛ. Клинические исходы применения препарата Ботокс, оцененные с помощью привлечённых экспертов, снижение потребности в приёме ЛП для купирования приступов и уменьшение

обращение за МАМП, и как следствие значимое снижение дней временной нетрудоспособности — были в основе наблюдаемых экономических последствий применения данного терапевтического подхода несмотря на значительную стоимость препарата Ботокс (67 % от суммарных затрат). Таким образом, был сделан вывод о предпочтительности использования препарата Ботокс в терапии ХМ вследствие снижения стоимости заболевания для общества в целом.

Социально-экономическое бремя ХМ на целевую популяцию в 1 470 840 пациентов при текущем распределении применяемых терапевтических подходов оценено в 444 918 119 377 руб. при клинико-экономическом моделировании на основе результатов опроса мнения экспертов, из них 88 794 056 961 руб. составили непрямые затраты.

Анализ динамики стоимости болезни при применении различных терапевтических подходов на основе АВБ продемонстрировал снижение суммарных затрат до 20 % и не прямых затрат до 34,6 % в течение трёх лет вследствие расширения использования препарата Ботокс в ПЛ ХМ с 10 до 40 % в целевой популяции.

Таким образом, применение препарата Ботокс в ПЛ ХМ является экономически целесообразной медицинской технологией при сравнительной оценке социально-экономического бремени ХМ с помощью моделирования на основе данных литературы. По результатам адаптированного клинико-экономического моделирования, посредством включения данных опроса мнения отечественных экспертов указанная тенденция сохраняется — использование препарата Ботокс значительно снижает прямые и не прямые затраты на ведение пациентов с ХМ, что говорит об абсолютной экономической целесообразности и предпочтительности в сравнении с отсутствием ПЛ данных пациентов или с применением ППМ. Указанные экономические показатели наблюдаются для периода наблюдения в 12 мес. и сохраняются на более длительный период в 3 года, позволяя предположить, что Ботокс может быть ресурсосберегающей технологией в краткосрочной и долгосрочной перспективе.

Выводы и рекомендации

1. ХМ отличается значительным социально-экономическим бременем: на целевую популяцию в 1 470 840 пациентов при текущем распределении применяемых терапевтических подходов бремя может достигать до 402 569 527 778 руб. на основе данных литературы и 444 918 119 377 руб. на основе мнения экспертов.
2. Непрямые затраты являются весомой долей социально-экономической стоимости ХМ и оцениваются от 61 995 589 503 до 88 794 056 961 руб.
3. Соответствующая терапия ХМ может сократить стоимость рассматриваемого заболевания на целевую популяцию.
4. Использование препарата Ботокс может являться экономически целесообразной и предпочтительной медицинской технологией в профилактике ХМ.
5. Применение данной стратегии сопровождается клиническими исходами, позволяющими снизить использование ЛП для купирования приступов и снизить обращаемость за МАМП.
6. Стоимость ведения одного пациента в год препаратом Ботокс составила 141 820 руб. и оказалась до 40 % ниже стоимости ППМ (202 894 руб.).
7. Стоимость ведения одного пациента в год препаратом Ботокс в размере 141 820 руб. оказалась почти на 192 % ниже стоимости ведения пациентов без ПЛ (414 305 руб.).
8. Применение препарата Ботокс характеризовалось значительно меньшими непрямыми затратами в сравнении с использованием иных терапевтических подходов в ведении пациентов с ХМ.
9. Расширение применения в текущей клинической практике препарата Ботокс способствует значимому уменьшению суммарных затрат на ведение пациентов с ХМ и как следствие нивелированию социально-экономического бремени данной нозологии на 20 % в течение трёх лет с 444 918 119 377 до 355 778 908 381 руб., при этом не прямые затраты сокращаются на 34,6 % с 88 794 056 961 до 58 057 523 308 руб.
10. ПЛ препаратом Ботокс ХМ относится к ресурсосберегающим медицинским технологиям с долгосрочной перспективой — экономически выгодные последствия использования данной медицинской технологии отмечаются как в периоде 12 мес., так и в течение трёх лет.

Ограничения исследования

Данный анализ имеет следующие особенности, относящиеся к параметрам ограничения исследования.

- Данные литературы по клиническим исходам применения оцениваемых медицинских технологий были получены из зарубежного ретроспективного анализа базы данных, содержащей информацию об обращаемости пациентов с ХМ за медицинской помощью и сведения о назначенных и выписанных лекарственных препаратах в Соединённых Штатах. Изменения клинических исходов могут быть частично несовместимы с подходами российской клинической практики.
- Некоторые входные параметры модели являются расчётными.
- Не учитывалось возможное уменьшение частоты применения препарата Ботокс после первого года ПЛ мигрени; однако это допущение является консервативным, поскольку оно предполагает более высокую стоимость препарата Ботокс, чем это можно наблюдать в реальной клинической практике.

- Диапазон входных параметров модели Сценария № 2 по сравнению с данными литературы отражает неопределённость этих параметров и потребность в дополнительных данных для оценки социально-экономических затрат ХМ в РФ.
- Поиск литературы ограничен датой поиска и датой последующего обзора.
- Ограничения, связанные с восходящим подходом к оценке затрат.

Конфликт интересов

Исследование выполнено при финансовой поддержке «Аллерган Фармасьютикэлз Айэрлэнд». У авторов нет конфликта интересов, который бы имел прямое отношение к содержанию этой статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Колбин Алексей Сергеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург

Наприенко Маргарита Валентиновна

ORCID ID: 0000-0003-4204-2279

SPIN-код: 9109-8980

профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Артеменко Ада Равильевна

ORCID ID: 0000-0002-6219-3384

SPIN-код: 7962-7886

в. н. с., ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Вилюм Ирина Александровна

ORCID ID: 0000-0002-5132-2873

SPIN-код: 7168-6396

начальник отдела по обеспечению ЛС и ИМН, Клиника высоких медицинских технологий, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

Латышева Нина Владимировна

ORCID ID: 0000-0001-9600-5540

доцент кафедры нервных болезней Института профессионального образования, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Проскурин Максим Александрович

ORCID ID: 0000-0002-9468-0953

SPIN-код: 7406-2352

ассистент кафедры математического моделирования энергетических систем, факультет прикладной математики-процессов управления, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Балькина Юлия Ефимовна

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

SPIN-код: 1886-5256

к. ф.-м. н., кафедра процессов управления, факультет прикладной математики, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Kolbin Alexey

Corresponding author

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-code: 7966-0845

MD, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg; professor of the Department of Pharmacology, Medical Faculty, St. Petersburg State University, Russia, St. Petersburg

Naprienko Margarita

ORCID ID: 0000-0003-4204-2279

SPIN-code: 9109-8980

Professor, FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow

Arepeva Maria

ORCID ID: 0000-0002-6219-3384

SPIN-code: 7962-7886

leading researcher, FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow

Vilyum Irina

ORCID ID: 0000-0002-5132-2873

SPIN-code: 7168-6396

head of medical ensuring department Clinic of high medical technologies, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg

Latysheva Nina

ORCID ID: 0000-0001-9600-5540

associate professor, Department of Neurology, Institute for Professional Education, FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow

Proskurin Maksim

ORCID ID: 0000-0002-9468-0953

SPIN-code: 7406-2352

assistant of the Department of mathematical modeling of energy systems, faculty of applied mathematics and control processes, St. Petersburg State University, Russia, St. Petersburg

Balykina Yulia

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

SPIN-code: 1886-5256

Candidate of Physico-mathematical sciences, Department of control processes, faculty of applied mathematics, St. Petersburg State University, St. Petersburg

Литература / References

1. Adams AM, Serrano D, Buse DC, et al. The impact of chronic migraine: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results. *Cephalalgia*. 2015;35(7):563–78. DOI: 10.1177/0333102414552532
2. Buse D, Manack A, Serrano D, et al. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Apr;81(4):428–32. DOI: 10.1136/jnnp.2009.192492
3. Bigal ME, Rapoport AM, Lipton RB, et al. Assessment of migraine disability using the Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire. A comparison of chronic migraine with episodic migraine. *Headache*. 2003;43(3):336–342.
4. Bigal ME, Serrano D, Reed M, et al. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology*. 2008;71(8):559–566. DOI: 10.1212/01.wnl.0000323925.29520.e7
5. Buse DC, Manack AN, Serrano D, et al. Headache-impact of chronic and episodic migraine: results from the AMPP study. *Headache*. 2012;52(1):3–17.
6. Meletiche DM, Lofland JH, Young WB. Quality of life differences between patients with episodic and transformed migraine. *Headache*. 2001;41(6):573–578.
7. Stewart WF, Wood GC, Manack A, et al. Employment and work impact of chronic migraine and episodic migraine. *J Occup Environ Med*. 2010;52(1):8–14. DOI: 10.1097/JOM.0b013e3181c1dc56.
8. Stokes M, Becker WJ, Lipton RB, et al. Cost of health care among patients with chronic and episodic migraine in Canada and the USA: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Headache*. 2011;51(7):1058–1077. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2011.01945.x
9. Татаринова К.В., Артеменко А.Р. Влияние клинических проявлений мигрени, депрессии и нарушения сна на качество жизни пациентов с хронической мигренью // *Невроно-мышечные болезни*. — 2017. — Т.7(1). — С. 43–53. [Tatarinova KV, Artemenko AR. Quality of life in patients with chronic migraine: relation to migraine severity, depression and sleep disturbances. *Neuromuscular DISEASES*. 2017;7(1):43–53. (In Russ.)] DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-1-43-53
10. *Хроническая мигрень* / Артеменко А.Р., Куренков А.Л. — М.: ИД «АВВ-пресс», 2012. — 488 с. [Хроническая мигрень. Artemenko A.R., Kurenkov A.L. Moscow: ID «AVV-press», 2012. (In Russ.)]
11. Латышева Н.В. *Центральная сенситизация у пациентов с хронической ежедневной головной болью*. Автореф. дис. канд. мед. наук. — Москва; 2009. [Latysheva N.V. Centralnaya sensitizatsiya u pacientov s khronicheskoy ezhdnevnoy golovnoy bolyu. [dissertation] Moscow; 2009. (In Russ.)]. Доступно по: <http://medical-diss.com/docreader/275114/a/#?page=5>. Ссылка активна на 16.11.2018.
12. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol* 2012;19(5):703–711. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03612.x
13. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al. The prevalence of primary headache disorder in Russia: a countrywide survey. *Cephalalgia*. 2012;32(5):373–381. DOI: 10.1177/0333102412438977
14. Артеменко А.Р., Шевченко В.С., Татаринова К.В., и др. Изменение структуры лекарственного злоупотребления при хронической мигрени в России за последние 4 года // *Анестезиология и реаниматология*. — 2016. — Т.61(5S). — С.43. [Artemenko AR, Shevchenko VS, Tatarinova KV, et al. Change in the structure of medicinal ABC in chronic migraine in Russia over the past 4 years. *Anaesthesiology and Reanimatology*. 2016;61(5S):43. (In Russ.)]
15. Фокин И.В. *Головная боль: основы организации медицинской помощи*. — М.; 2008. — 165 с. [Fokin IV. *Golovnaya bol': osnovy organizatsii meditsinskoj pomoshhi*. Moscow; 2008. (In Russ.)]
16. Кондратьев А.В. и др. Экономическое бремя головной боли: прямые и непрямые затраты на лечение головной боли // *Фарматека*. — 2016. — № 13. — С. 82–86. [Kondratyev AV, et al. Economic burden of headache: direct and indirect cost of treating headache. *Pharmateca*. 2016;13:82–86. (In Russ.)]
17. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al. Headache-attributed burden and its impact on productivity and quality of life in Russia: structured health care for headache is urgently needed. *Eur J Neurol*. 2014;21(5):758–765. DOI: 10.1111/ene.12380
18. Antonaci F, Dumitracu C, De Cillis I, et al. A review of current European treatment guidelines for migraine. *J Headache Pain*. 2010;11(1):13–19. DOI: 10.1007/s10194-009-0179-2.
19. Артеменко А.Р., Куренков А.Л., Антипова О.С. *Диагностика и лечение хронической мигрени*. — М.: Горячая линия — Телеком; 2014. — 206 с. [Artemenko AR, Kurenkov AL, Antipova OS. *Diagnostika i lechenie khronicheskoy migreni*. Moscow: Goryachaya liniya — Telekom; 2014. (In Russ.)]
20. Наприенко М.В. *Восстановительное лечение хронических форм первичной головной боли*: Дис. докт. мед. наук. — М.; 2011. [Naprienko MV. *Vosstanovitel'noe lechenie khronicheskikh form pervichnoy golovnoy boli*. [dissertation] Moscow; 2011. (In Russ.)]. Доступно по: <http://medical-diss.com/docreader/351864/d/#?page=1>. Ссылка активна на 05.12.2018.
21. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012;78(17):1337–1345. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182535d20
22. Lante'ri-Minet M, Demarquay G, Alchaar H, et al. Management of chronic daily headache in migraine patients: Medication overuse headache and chronic migraine. French guidelines (French Headache Society, French Private Neurologists Association, French Pain Society). *Rev Neurol (Paris)*. 2014;170(3):162–176. DOI: 10.1016/j.neurol.2013.09.006
23. Giacomozzi AR, Vindas AP, Silva Jr AA, et al. Latin American consensus on guidelines for chronic migraine treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(7):478–486. DOI: 10.1590/0004-282X20130066
24. Straube A, Gaul C, Förderreuther S, et al. Therapy and care of patients with chronic migraine: Expert recommendations of the German Migraine and Headache Society German Society for Neurology as well as the Austrian Headache Society/Swiss Headache Society. *Nervenarzt*. 2012;83(12):1600–1608. DOI: 10.1007/s00115-012-3680-9
25. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol*. 2012;19(5):703–711. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03612.x
26. Wang SJ, Wang PJ, Fuh JL, et al. Comparisons of disability, quality of life, and resource use between chronic and episodic migraineurs: a clinic-based study in Taiwan. *Cephalalgia*. 2013;33(3):171–181. DOI: 10.1177/0333102412468668
27. Hawkins K, Wang S, Rupnow M. Direct cost burden among insured US employees with migraine. *Headache*. 2008;48(4):553–563. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2007.00990.x
28. Лебедева Е.Р., Кобзева Н.Р., Гилев Д.В., Олесен Е. Анализ качества диагностики и лечения первичной головной боли в разных социальных группах Уральского региона // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. — 2015. — №1. — С.19–26. [Lebedeva ER, Kobzeva NR, Gilev DV, Olesen E. Analysis of the quality of diagnosis and treatment of primary headache in different social groups of the Ural Region. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015; (1):19–26. (In Russ.)] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-19-26>.
29. Об утверждении отраслевого стандарта «клинико-экономические исследования. Общие положения»: приказ №163 Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 27.05.2011. [Ob utverzhdenii otraslevogo standarta «kliniko-ehkonomicheskie issledovaniya. Obshhie polozheniya»: order No. 163 of the Ministry of Health of the Russian Federation of 27.05.2011. (In Russ.)]
30. Авксентьева М.А., Герасимов Б.В., Сура М.В. *Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи)* / Под ред. Воробьева П.А. — М.: Ньюдиамед, 2004. — 404 с. [Avksentyeva MA, Gerasimov BV, Sura MV. *Kliniko-ehkonomicheskij analiz (otsenka, vybor meditsinskikh tekhnologiy i upravleniya kachestvom meditsinskoj pomoshhi)*. Ed by Vorobyev PA. Moscow: N'yudiamed; 2004. (In Russ.)]
31. *Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств* / Под ред. Белоусов Ю.Б. — М.: Общество клинических исследователей, 2000. — 580 с. [Planirovaniye i provedeniye klinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Ed by Belousov YuB. Moscow: Obshhestvo klinicheskikh issledovateley; 2000. (In Russ.)]
32. *Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод. пособие* / Под общ. ред. Колбина А.С., Зырянова С.К., Белоусова Д.Ю. — М.: Издательство ОКИ, 2013. — 42 с. [Osnovnyye ponyatiya v otsenke meditsinskikh tekhnologiy: metod. posobie. Ed by Kolbin AS, Zyryanov SK, Belousov DYU. Moscow: Izdatel'stvo OKI; 2013. (In Russ.)]
33. Walley T, Nauxox A, Boland A. *Pharmacoeconomics*. Elsevier Health Sciences, 2004. — 216 с.
34. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Деркач Е.В., Свешникова Н.Д. Методические проблемы анализа стоимости болезни // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. — 2011. — Т.1. — С.42–50. [Omelyanovskiy VV, Avxentyeva MV, Derkach EV, Sveshnikova ND. Methodological issues of cost of illness analysis. *Medical technologies. Assessment and choice*. 2011;1:42–50. (In Russ.)]
35. Шаповалова М.А., Бондарев В.А., Корецкая Л.Р. Клинико-экономический анализ «стоимость болезни» // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. — 2012. — Т.7. — С.143–144. [Shapovalov MA, Bondarev VA, Koretskaya LR. Kliniko-ehkonomicheskij analiz «stoimost' bolezni». *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2012;7:143–144. (In Russ.)]
36. Akobundu E, Ju J, Blatt L, et al. Cost-of-Illness studies: a review of current methods. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(9):869–90. [PubMed: 16942122]. DOI: 10.2165/00019053-200624090-00005
37. Bloom BS, Bruno DJ, Maman DY, et al. Usefulness of US cost-of-illness studies in healthcare decision making. *Pharmacoeconomics*. 2001;19(2):207–13. DOI: 10.2165/00019053-200119020-00007

38. Byford S, Torgerson DJ, Raftery J. Economic note: cost of illness studies. *BMJ*. 2000; 320(7245):1335.
39. Chisholm D, et al. Economic impact of disease and injury: counting what matters. *BMJ*. 2010;340. DOI: 10.1136/bmj.c924 http://www.who.int/choice/publications/Economic_impact_paperBMJ.pdf.
40. Clabaugh G, Ward MM. Cost-of-illness studies in the United States: a systematic review of methodologies used for direct cost. *Value in Health*. 2008;11(1):13–21. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00210.x [PubMed: 18237356].
41. Introduction and methods: assessing the environmental burden of disease at national and local levels. http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/9241546204/en/.
42. Koopmanschap MA. Cost-of-illness studies. Useful for health policy? *Pharmacoconomics*. 1998;14(2):143–148.
43. Larg A, Moss JR. Cost-of-illness studies: a guide to critical evaluation. *Pharmacoconomics*. 2011;29(8):653–671. DOI: 10.2165/11588380-000000000-00000
44. Shiell A, Gerard K, Donaldson C. Cost of illness studies: An aid to decision-making? *Health Policy*. 1987;8(3):317–323. DOI:10.1016/0168-8510(87)90007-8.
45. Twigg JL. The cost of illness, disability, and premature mortality to Russia's economy. *Eurasian Geography and Economics*. 2005;46(7):495–524. DOI:10.2747/1538-7216.46.7.495
46. Потапчик Е.Г., Попович Л.Д. Социально-экономическая эффективность государственных инвестиций в медицинские технологии (на примере лечения отдельных заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани) / Е.Г. Потапчик, Л.Д. Попович; Нац. иссл. ун-т «Высшая школа экономики». — М.: Изд. дом Высшей школы экономики; 2013. — 56 с. [Potapchik EG, Popovich LD. *Sotsial'no-ehkonomicheskaya ehffektivnost' gosudarstvennykh investitsij v meditsinskie tekhnologii (na primere lecheniya otdelnykh zabolevanij kostno-myshechnoj sistemy i soedinitel'noj tkani)* / EG Potapchik, LD Popovich; Nats. issled. un-t «Vysshaya shkola ehkonomiki». Moscow: Izd. dom Vysshey shkoly ehkonomiki; 2013. (In Russ).].
47. Headache Classification committee of the IHS. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629–808. DOI: 10.1177/0333102413485658
48. https://www.pharmindex.ru/Сайт_Государственного_реестра_лекарственных_средств.
49. <http://grrs.rosminzdrav.ru>.
50. Постановление Правительства РФ от 19.12.2016 N 1403 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов». [Postanovlenie Pravitel'stva Russian Federation ot 19.12.2016 N 1403 «O Programme gosudarstvennykh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoj pomoshhi na 2017 god i na planovyy period 2018 i 2019 godov». (In Russ).]
51. <http://www.spboms.ru/>
52. <http://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html>
53. <http://www.pokrov.spb.ru/stoimostq-uslug.html>
54. Brosa M, Gisbert R, Rodriguez JM, et al. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en el sector sanitario. *Pharmacoecon. Span Res Artic*. 2005;2:65–79.
55. Tu HAT, de Vries R, Woerdenbag HJ, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Hepatitis B Immunization in Vietnam: Application of Cost-Effectiveness Affordability Curves in Health Care Decision Making. *Value Health Reg Issues*. 2012;1(1):7–14. DOI: 10.1016/j.vhri.2012.03.007
56. Sendi PP, Briggs AH. Affordability and cost-effectiveness: decision making on the cost-effectiveness plane. *Health Econ*. 2001;10(7):675–80.
57. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от «23» декабря 2016 г. N 145-од. Москва; 2016. [Metodicheskie rekomendatsii po otsenke vliyaniya na byudzhel v ramkakh realizatsii programmy gosudarstvennykh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoj pomoshhi. Federal State Budgetary Institution “Center for Healthcare Quality Assessment and Control” of the Ministry of Health of the Russian Federation. Utverzhdeny prikazom Federal State Budgetary Institution “Center for Healthcare Quality Assessment and Control” of the Ministry of Health of the Russian Federation ot «23» dekabrya 2016 g. N 145-od. Moscow; 2016. (In Russ).]
58. Hepp Z, et al. Comparative effectiveness of onabotulinumtoxinA versus oral migraine prophylactic medications on headache-related resource utilization in the management of chronic migraine: Retrospective analysis of a US-based insurance claims database. *Cephalalgia*. 2016;36(9):862–74. DOI: 10.1177/0333102415621294
59. Ayzenberg I, et al. Headache yesterday in Russia: its prevalence and impact, and their application in estimating the national burden attributable to headache disorders. *J Headache Pain*. 2015;16:7. DOI: 10.1186/1129-2377-16-7
60. Клинические рекомендации. Мигрень у взрослых. Всероссийское общество неврологов (ВОН) Российское общество по изучению головной боли (РОИГБ). - М.; 2016. [Klinicheskie rekomendatsii. Migren' u vzroslykh. Vserossijskoe obshhestvo nevrologov (VON) Rossijskoe obshhestvo po izucheniyu golovnoj boli (ROIGB). Moscow; 2016. (In Russ).]
61. Приказ Минздрава РФ №1550н от 24.12.2012 г. «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при мигрени (дифференциальная диагностика и купирование приступа)» [Prikaz Minzdrava RF №1550n ot 24.12.2012 g. «Ob utverzhdenii standartov pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshhi pri migreni (differentsial'naya diagnostika i kupirovanie pristupa)». (In Russ).]
62. Приказ Минздрава РФ №1551н от 24.12.2012 г. «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при мигрени (профилактическое лечение)» [Prikaz Minzdrava RF №1551n ot 24.12.2012 g. «Ob utverzhdenii standartov pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshhi pri migreni (profilakticheskoe lechenie)». (In Russ).]
63. Федеральный закон от 29.12.2006 N 255-ФЗ (ред. от 03.12.2011) «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством». [Federal'nyj zakon ot 29.12.2006 N 255-FZ (red. ot 03.12.2011) «Ob obyazatel'nom sotsial'nom strakhovanii na sluchaj vremennoj netrudospobnosti i v svyazi s materinstvom». (In Russ).]
64. Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области. [Territorial'nyj organ Federal'noj sluzhby gosudarstvennoj statistiki po g. Sankt-Peterburgu i Leningradskoj oblasti. (In Russ).] Доступно по: <http://petrostat.gks.ru/>
65. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#
66. Азимова Ю.Э., Сергеев А.В., Осипова В.В., и др. Диагностика и лечение головных болей в России: результаты анкетного опроса врачей // Российский журнал боли. — 2010. — №3—4. — С.12—18. [Azimova YuE, Sergeev AV, Osipova VV. Cephalgia diagnostics and treatment in Russia: physician questionnaire survey results. *Rossijskij zhurnal boli*. 2010;3—4:12—18. (In Russ).]
67. Амелин А.В., Богданова Ю.Н., Корешкина М.И. и др. Диагностика первичных и симптоматических форм хронической ежедневной головной боли // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2011. — Т.111. — №1. — С.86—88. [Amelin AV, Bogdanova YuN, Koreshkin MI. Diagnosis of primary and symptomatic forms of chronic daily headache. *Zhurnal nevrologii i nejrropsikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;111(1):86—88. (In Russ).]
68. Осипова В.В., Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р. и др. Диагностика головных болей в России и странах постсоветского пространства: состояние проблемы и пути ее решения // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. — 2012. — Т.6. — №2. — С.16—22. [Osipova VV, Azimova YuE, Tabeeva G.R. Diagnostics of headache in Russia and post-Soviet countries: state of the problem and ways for its solution. *Annaly klinicheskoy i ehksperimental'noj nevrologii*. 2012;6(2):16—22. (In Russ).]
69. Рачин А.П., Юдельсон Я.Б. Фармакоэпидемиологические аспекты хронической ежедневной головной боли // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2005. — Т.105. — №8. — С.66—68. [Rachin AP, Judelson IB. Farmakoehidemiologicheskie aspekty khronicheskoy ezhednevnoj golovnoj boli. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2005;105(8):66—68. (In Russ).]
70. Тарасова С.В. Распространенность, диагностика различных форм хронической ежедневной головной боли и их фармакотерапии: Дис. докт. мед. наук. — Санкт-Петербург; 2008. [Tarasova SV. *Rasprostranennost', diagnostika razlichnykh form khronicheskoy ezhednevnoj golovnoj boli i ikh farmakoterapii*. [dissertation] Saint-Petersburg; 2008. (In Russ).] Доступно по: <http://medical-diss.com/docreader/243901/d#?page=1>. Ссылка активна на 16.11.2018.
71. Глембоцкая Г.Т., Козуб О.В. Фармакоэкономическая оценка бремени мигрени в Российской Федерации // Клиническая фармакология и терапия. — 2013. — Т.22. — №2. — С.83—86. [Glembotskaya GT, Kozub OV. Farmakoekonomicheskaya otsenka bremeni migreni v Rossijskoj Federatsii. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2013;22(2):83—86. (In Russ).]
72. Guerzoni S, et al. Long-term Treatment Benefits and Prolonged Efficacy of OnabotulinumtoxinA in Patients Affected by Chronic Migraine and Medication Overuse Headache over 3 Years of Therapy. *Front Neurol*. 2017;8:586. DOI: 10.3389/fneur.2017.00586
73. Dominquez C, et al. OnabotulinumtoxinA in chronic migraine: predictors of response. A prospective multicentre descriptive study. *Eur J Neurol*. 2018;25(2):411—416. DOI: 10.1111/ene.13523

Фармакоэкономический анализ применения антиангиогенной лекарственной терапии при лечении диабетического макулярного отёка

Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Смирнова В.О., Попова Е.А.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Минздрава России Российской Федерации, Волгоград

Резюме. Цель исследования. Оценить экономические последствия применения различных анти-VEGF препаратов у пациентов с диабетическим макулярным отёком (ДМО). *Материалы и методы.* Был проведён анализ «затраты—эффективность» и анализ «влияния на бюджет» с точки зрения бюджета системы обязательного медицинского страхования (ОМС). *Результаты.* По результатам РКИ (Protocol T) афлиберцепт требовал меньшее число интравитреальных инъекций (ИВИ) и процедур лазерной коагуляции (ЛК) как на первый год, так и сохранял тенденцию к снижению числа инъекций на второй год лечения, что привело к снижению затрат при терапии афлиберцептом на 122 819 руб. (12,7 %) на одного пациента в течение 2-х лет (1-й год — 61 632 руб., 2-й год — 61 186 руб.) в сравнении с ранибизумабом. Анализ «затраты—эффективность» показал, что афлиберцепт является «затратно-эффективным» методом лечения пациентов с ДМО по сравнению с ранибизумабом в режиме Pro Re Nata (PRN). Анализ «влияния на бюджет» продемонстрировал экономию средств системы ОМС при лечении с применением афлиберцепта в рамках анализируемой когорты пациентов (n=100) в течение 2-х лет в размере 12 млн руб. (1-й год — 6,163 млн руб.; 2-й год — 6,119 млн руб.). Анализ «упущенных возможностей» у когорты в 100 пациентов показал, что использование афлиберцепта при ДМО может высвободить до 216 случаев госпитализаций по профилю офтальмология в течение 2-х лет (109 случаев в 1-й год и 107 — во 2-й год). В результате чего около 14 пациентов с ДМО могут быть дополнительно пролечены афлиберцептом в течение двух лет в рамках фиксированного бюджета. *Заключение.* Лечение ДМО с применением афлиберцепта позволяет сэкономить ресурсы системы ОМС по сравнению с использованием ранибизумаба.

Ключевые слова: диабетический макулярный отёк; ДМО; антиангиогенная терапия; анти-VEGF; ранибизумаб; афлиберцепт; интравитреальные инъекции; обязательное медицинское страхование

Для цитирования:

Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Смирнова В.О., Попова Е.А. Фармакоэкономический анализ применения антиангиогенной лекарственной терапии при лечении диабетического макулярного отёка // *Качественная клиническая практика*. — 2018. — №3. — С.45—55. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10050.

Pharmacoeconomic analysis of anti-angiogenic therapy for diabetic macular edema

Nedogoda S.V., Salasyuk A.S., Barykina I.N., Smirnova V.O., Popova E.A.

FGBOU VO “The Volgograd State Medical University of Public Health Ministry of the Russian Federation”, Volgograd

Abstract. *The purpose of the study* is to assess the economic consequences of the use of various anti-VEGF drugs in patients with diabetic macular edema (DME). *Materials and methods.* The cost-effectiveness analysis and budget impact analysis was conducted from the payer perspective (health insurance system). *Results.* In accordance to the results from RCT (Protocol T) aflibercept required a lower number of intravitreal injections (IVI) and laser coagulations for first year and it has tendency for lower number of IVI for the second year of treatment that resulted in lower costs for aflibercept therapy by 122,819 rubles (12.7 %) per patient within first 2 years (1st year – 66,632 rubles, 2nd year – 61,186 rubles) in comparison with ranibizumab. The cost-effectiveness analysis showed that aflibercept is a “cost-effective” method of treating patients with DME compared to ranibizumab in Pro Re Nata (PRN) mode. The budget impact analysis has shown savings for the health insurance system (12 million rubles) for the analyzed patient cohort (n = 100) with aflibercept in 2 years (1st year – 6.163 million rubles; 2nd year – 6.119 million rubles). The analysis of “lost opportunities” in a cohort of 100 patients showed that the use of aflibercept in DME can free up to 216 hospitalizations within 2 years (109 cases in the 1st year and 107 in the 2nd year). As a result, about 14 patients with DME can be additionally treated with aflibercept for two years within a fixed budget. *Conclusion.* Treatment of DME with aflibercept can save resources of health insurance system compared to use of ranibizumab.

Keywords: diabetic macular edema; DME; anti-angiogenic therapy; anti-VEGF; ranibizumab; aflibercept; intravitreal injections; compulsory medical insurance

For citations:

Nedogoda SV, Salasyuk AS, Barykina IN, Smirnova VO, Popova EA. Pharmacoeconomic analysis of anti-angiogenic therapy for diabetic macular edema. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2018;3:45—55. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10050.

Введение

Диабетическая ретинопатия (ДР) является одним из наиболее частых и опасных осложнений сахарного диабета (СД) и остаётся основной причиной слепоты среди населения трудоспособного возраста в большинстве развитых стран [1]. Число пациентов с СД неуклонно растёт, а прогнозируемое число пациентов с СД увеличится с 425 млн до 629 млн человек по всему миру к 2045 году [2], поэтому ДР представляет значительную медико-социальную проблему. В то же время, по данным *Zheng Y, et al.*, число пациентов с ДР может достигнуть 191 млн больных в мире к 2030 году [3].

Эпидемиология СД и ДР в Российской Федерации отражает общемировые тенденции. По данным Государственного регистра больных СД на 31 декабря 2017 года, число таких пациентов среди взрослого населения (по обращаемости в лечебные учреждения) составило около 4,5 млн человек [4], тогда как в 2010 году — около 3,1 млн человек [5]. В то же время, на конец 2016 г. распространённость ДР среди взрослых (18 лет и старше) с СД 1 типа составляет 33,3 %, а при СД 2 типа — 14,7 % [6]. При этом в 0,82 и 0,2 % случаев, соответственно, ДР приводит к формированию необратимой слепоты и тяжелой инвалидизации пациента [7].

Основным механизмом развития потери зрения у пациентов с ДР является формирование диабетического макулярного отёка (ДМО). Согласно данным популяционных исследований, распространённость ДМО варьирует от 4,2 до 7,9 % у пациентов с СД 1 типа и от 1,4 до 12,8 % у пациентов с СД 2 типа [8, 9]. Таким образом, при учёте официальных данных регистра пациентов СД, согласно которому около 4,5 млн человек страдают СД в РФ, численность популяции пациентов с ДМО может достигать 494,9 тыс. человек. Отдельно следует отметить, что вследствие того, что СД является системным заболеванием, то у 33—80 % пациентов с ДМО развивается билатеральное поражение сетчатки в зависимости от длительности СД [10, 11]. Основываясь на прогнозируемой численности пациентов с ДМО, от 658 до 891 тыс. глаз могут быть поражены данным заболеванием в Российской Федерации.

ДМО имеет неблагоприятный прогноз и может привести к потере зрения и слепоте [12]. При отсутствии лечения у 50 % пациентов в течение двух лет происходит значительное снижение остроты зрения [13, 14]. Качество жизни пациентов с СД значительно снижается при развитии ДМО [15]. Однако результаты исследований различных схем терапии показали, что своевременное лечение может повысить качество жизни пациента с ДМО [12, 16, 17]. Потеря зрения в результате ДМО ведёт не только к значительному снижению качества жизни, но и к тяжёлым экономическим последствиям [12]. Так, по данным

исследования по оценке бремени ДМО в 13 странах (*McLeod E, et al, 2015*), до 71 % общих затрат на пациентов с ДМО приходится на непрямые затраты, связанные с потерей трудоспособности пациента в связи с тяжестью заболевания [18]. При этом авторами было отмечено, что затраты на лечение заболевания с помощью лазерной коагуляции (ЛК) и анти-VEGF терапии составляют всего 17,9 % от общих затрат [18]. Стандартной терапией для лечения ДМО долгое время оставалась ЛК. В ранних клинических исследованиях ЛК показало себя эффективным методом лечения [19–25]. Тем не менее, клиническая эффективность ЛК ограничена и лишь замедляет процесс ухудшения зрения, но не улучшает его: в клиническом испытании ETDRS увеличение остроты зрения на 15 букв по шкале ETDRS отмечалось менее чем у 3 % пациентов [25]. Кроме того, ЛК обладает серьёзными побочными эффектами (дефекты поля зрения, нарушение цветового зрения, фиброз сетчатки, усиление макулярного отёка и др.) [19–24, 26].

Согласно ведущим зарубежным клиническим рекомендациям, лазерная коагуляция сетчатки больше не является стандартом терапии ДМО [26–28]. В настоящее время в качестве стандарта и первой линии терапии ДМО рассматривается применение препаратов из группы ингибиторов ангиогенеза (ИА) [26–28]. Данные препараты посредством интравитреальных инъекций вводятся непосредственно в стекловидное тело и позволяют значительно улучшить визо-функциональные и морфологические показатели сетчатки у пациентов с ДМО [29, 30]. Отдельно следует отметить, что согласно мнению экспертов, более высокие затраты на анти-VEGF терапию в сравнении с ЛК не должны перевешивать имеющиеся недостатки ЛК, и, таким образом, влиять на выбор терапии [26].

На данный момент только два препарата (ранибизумаб и афлиберцепт) из группы анти-VEGF препаратов имеют зарегистрированное показание для лечения ДМО в РФ [31, 32]. Первым ингибитором ангиогенеза, разрешённым к применению при ДМО в виде интравитреальных инъекций, был ранибизумаб [17]. Афлиберцепт был зарегистрирован в РФ в 2016 году и представляет собой человеческий, гибридный, водорастворимый белок, связывающий все изоформы VEGF-A, а также VEGF-B и PlGF (от англ. Placental Growth Factor, плацентарный фактор роста) [33].

Оба анти-VEGF препарата включены в перечень жизненно-необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВП) [34] и доступны при оказании медицинской помощи в рамках Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (ПГГ) за счёт средств обязательного медицинского страхования (ОМС) в круглосуточном и дневном стационаре [35].

На фоне возрастающей заболеваемости СД и роста численности пациентов с ДМО в условиях ограниченного бюджета появляется необходимость в

оптимизации расходов здравоохранения. В связи с чем, оценка экономических последствий применения различных схем терапии анти-VEGF препаратов у пациентов с ДМО является актуальной с точки зрения затрат системы ОМС, что и явилось целью данного исследования.

В соответствии с целью данной работы были определены следующие задачи исследования:

- Проведение сравнительной оценки эффективности и безопасности интравитреальных инъекций (ИВИ) на основе афлиберцепта и ранибизумаба;
- Анализ затрат;
- Анализ «затраты—эффективность»;
- Анализ «влияния на бюджет»;
- Анализ «упущенных возможностей»;
- Анализ чувствительности.

Материал и методы

Сравнительная оценка эффективности и безопасности

На первом этапе исследования в ходе информационного поиска был проведён анализ сравнительной эффективности и безопасности применения анти-VEGF препаратов у пациентов с установленным диагнозом ДМО. Поиск результатов опубликованных рандомизированных клинических исследований (РКИ) афлиберцепта и ранибизумаба был осуществлён в базах данных Medline/Pubmed, eLIBRARY, а также был проведён простой информационный поиск в Google с использованием следующих ключевых терминов: “afibercept”, “ranibizumab”, “anti-VEGF”, “diabetic macular edema”, “афлиберцепт”, “ранибизумаб”, “анти-VEGF препараты”, “диабетический макулярный отёк”.

По результатам поиска было найдено 1 050 статей, среди которых были отобраны РКИ и мета-анализы. Среди обнаруженных статей было выбрано одно РКИ (Protocol T), в ходе которого сравнивали эффективность и безопасность применения ранибизумаба, афлиберцепта и бевацизумаба у 660 пациентов с ДМО в режиме PRN (от лат. Pro Re Nata, по потребности) в течение первого и второго года лечения [36, 17]. В связи с тем, что указанное исследование является единственным РКИ, которое напрямую сравнивало эффективность и безопасность препаратов, оно было выбрано в качестве основного источника информации для сравнения используемых ресурсов здравоохранения при применении различных анти-VEGF препаратов. Выбор РКИ (Protocol T) был также обусловлен тем, что режим PRN, исследуемый в рамках данного РКИ, является наиболее широко применяемым режимом анти-VEGF препаратов в реальной клинической практике [37–39].

По протоколу исследования (Protocol T), пациентам проводили первую инъекцию афлиберцепта (2,0 мг), ранибизумаба (0,3 мг) или бевацизумаба (1,25 мг) в исследуемый глаз с ДМО. Затем пациент каждые 4 недели

(±1 неделя) приходил на мониторинговый визит, на котором определялась необходимость проведения интравитреальной инъекции на основании результатов визиометрии и оптической когерентной томографии [36, 17]. Так как бевацизумаб не имеет зарегистрированного показателя для лечения ДМО в РФ, далее результаты проведённого РКИ (Protocol T) будут описаны только в разрезе сравнения афлиберцепта и ранибизумаба.

Согласно результатам исследования (Protocol T), пациентам с ДМО было сделано 9 инъекций в группе афлиберцепта и 10 инъекций в группе ранибизумаба в течение первого года. При этом было отмечено, что эффективность лечения статистически значимо выше в группе лечения афлиберцептом, чем в группе ранибизумаба (табл. 1). Улучшение максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) на лечении афлиберцептом составило +13,3 буквы, а на ранибизумабе +11,2 буквы ($p=0,03$).

Таким образом, как видно из табл. 1, в первый год лечения афлиберцепт обеспечивал большую клиническую эффективность при наблюдаемой тенденции к меньшему числу требуемых инъекций. Тенденция к меньшему количеству требуемых инъекций в группе препарата афлиберцепт сохранялась на втором году лечения, а именно 5 инъекций в сравнении с 6 инъекциями на ранибизумабе [17, 36].

В ходе наблюдения в рамках РКИ (Protocol T) регистрировали случаи проведения ЛК у пациентов. Согласно полученным результатам потребность в ЛК в группе афлиберцепта была на 9 % ниже в первый год терапии и на 7 % ниже во второй год (см. табл. 1).

Согласно данным опубликованного Кокрейновского обзора, афлиберцепт и ранибизумаб имеют сравнительно одинаковую безопасность [16]. Вследствие чего, затраты на лечение возникающих нежелательных явлений не были учтены в анализе затрат.

Анализ затрат

Как уже было указано ранее, афлиберцепт и ранибизумаб включены в ПЖНВЛП и доступны для лечения пациентов в рамках ППГ за счёт средств ОМС в условиях дневного или круглосуточного стационара. В связи с этим анализ затрат учитывал только прямые медицинские затраты системы ОМС, связанные с лечением пациентов с ДМО, которым требуется применение анти-VEGF терапии:

- Затраты системы ОМС на госпитализацию для проведения ИВИ;
- Затраты системы ОМС на госпитализацию по случаям проведения ЛК.

Для оценки затрат системы ОМС на лечение анти-VEGF препаратами были взяты медианы числа инъекций афлиберцепта и ранибизумаба по данным опубликованного РКИ (Protocol T) [17, 36]. При этом следует отметить, что использование медиан не противоречит методологическим рекомендациям проведения анализа затрат [41].

Для расчёта затрат на госпитализацию за счёт средств ОМС в круглосуточном стационаре при проведении ИВИ был использован коэффициент затратоёмкости (КЗ) для КСГ № 177 «Операции на органе зрения (уровень 5)» равный 2,11 (табл. 2), а также норматив финансовых затрат на 1 случай госпитализации, утверждённый ППГ на 2018 год [35]. Таким образом, затраты системы ОМС на один случай госпитализации в круглосуточный стационар по причине интравитреального введения составили 63 112 руб. Аналогично был проведён расчёт затрат системы ОМС на один случай госпитализации для ИВИ в дневном стационаре с учётом соответствующего норматива финансовых затрат на 1 случай лечения в условиях дневных стационаров, КЗ для КСГ №75 «Операции на органе зрения (уровень 5)» (см. табл. 2) равный 3,84. Следовательно, затраты системы ОМС на один случай госпитализации в дневной стационар составили — 56 139 руб.

В модели было сделано допущение, что ИВИ проводится в дневном и круглосуточном стационаре в соотношении 1:1. Таким образом, средняя стоимость одного случая госпитализации по причине интравитреального введения в рамках программы ОМС составила 59 625 руб.

Дополнительно учитывались затраты системы ОМС для проведения ЛК. В рамках ОМС оказываются

два вида ЛК: панретинальная и фокальная. В связи с отсутствием опубликованных данных о распределении случаев панретинальной и фокальной ЛК у пациентов с ДМО, в ходе моделирования было сделано допущение, согласно которому применение панретинальной и фокальной ЛК проводилось в соотношении 1:1. Далее при расчётах оценивали размер тарифа на госпитализацию при проведении процедуры ЛК с учётом соответствующих КЗ для дневного и круглосуточного стационаров (см. табл. 2), а также частоты проведения ЛК у пациентов на соответствующем анти-VEGF препарате (табл. 1). Соотношение по оказанию процедуры ЛК как панретинальной так и фокальной, в рамках круглосуточного и дневного стационара было также принято как 1:1. В результате, средние затраты на лечение с применением процедуры ЛК составили 22 301 руб.

Анализ «затраты—эффективность»

По данным исследования (Protocol T), было выявлено, что афлиберцепт превосходит эффективность ранибизумаба в отношении улучшения МКОЗ. Вследствие чего, в качестве метода клиничко-экономического анализа был выбран анализ «затраты—эффективность», а критерием эффективности — показатель «улучшение МКОЗ» в течение 1-го и 2-го года терапии (табл. 1).

Таблица 1

Результаты рандомизированного клинического исследования (Protocol T) по группам терапии [36, 17]

Параметр	Афлиберцепт	Ранибизумаб
Размер подгруппы (число исследуемых глаз)	224	218
Первый год терапии анти-VEGF		
Число требуемых инъекций препаратов в 1-й год	9	10
Улучшение МКОЗ в 1-й год, число букв ($p=0,03$)	13,3	11,2
Доля пациентов, кому требовалась как минимум 1 процедура ЛК в 1-й год ($p<0,001$), %	37	46
Второй год терапии анти-VEGF		
Число требуемых инъекций препаратов во 2-й год	5	6
Улучшение МКОЗ во 2-й год, число букв ($p=0,47$)	12,8	12,3
Доля пациентов, кому требовалась как минимум 1 процедура ЛК на 2-м году ($p=0,046$), %	20	27

Примечания: анти-VEGF — vascular endothelial growth factor / фактор роста эндотелия сосудов; МКОЗ — максимально скорректированная острота зрения; ЛК — лазерная коагуляция; Дозировка 0,3 мг ранибизумаба не зарегистрирована на территории РФ, однако, по данным РКИ RISE и RIDE, дозировки ранибизумаба 0,3 мг и 0,5 мг имеют эквивалентную эффективность [40].

Таблица 2

Данные для проведения анализа затрат

Название процедуры	Дневной стационар		Круглосуточный стационар	
	КСГ№	КЗ	КСГ№	КЗ
Интравитреальное введение лекарственных препаратов	75	3,84	177	2,11
Панретинальная лазерная коагуляция	73	1,95	175	1,07
Фокальная лазерная коагуляция глазного дна	71	0,96	173	0,49

Примечания: КСГ — клиничко-статистическая группа, КЗ — коэффициент затратоёмкости.

Для проведения анализа «затраты—эффективность» был применён расчёт коэффициентов «затраты—эффективность» (cost-effectiveness ratio — CER), которые рассчитывали с помощью следующей формулы:

$$CER_i = \frac{Cost_i^t}{Eff_i^t}, \quad (1)$$

где: CER_i — соотношение «затраты/эффективность» при применении варианта терапии *i*;
Cost_i^t — средние расходы системы ОМС на одного пациента за *t*-период при применении соответствующего варианта терапии *i*;
Eff_i^t — значение критерия эффективности, измеренного за *t*-период при применении варианта терапии *i*.

Анализ «влияния на бюджет»

Анализ «влияния на бюджет» проводился с точки зрения затрат системы ОМС и учитывал только прямые медицинские затраты. Горизонт исследования составил 2 года и был обусловлен наличием данных о требуемой частоте интравитреального введения анти-VEGF препаратов только за первые два года терапии по данным сравнительного РКИ (Protocol T) [36, 17]. В связи с отсутствием опубликованных данных о численности популяции пациентов с ДМО в РФ для расчётов была использована симулируемая когорта размером 100 пациентов.

Анализ «влияния на бюджет» выполнялся по следующей формуле:

$$АВБ \text{ (руб.)} = C0 - C1, \quad (2)$$

где: АВБ (руб.) — разница в суммарных затратах системы ОМС при лечении с помощью афлиберцепта и ранибизумаба у выбранной когорты пациентов с ДМО, руб.;
C0 — суммарные затраты системы ОМС на когорту пациентов с ДМО, получающих лечение афлиберцептом, руб.;
C1 — суммарные затраты системы ОМС на когорту пациентов с ДМО, получающих лечение ранибизумабом, руб.

На основе результатов анализа «влияния на бюджет» с целью оценки полученного экономического эффекта был проведён анализ «упущённых возможностей». Было проанализировано, какое число пациентов можно дополнительно пролечить при использовании наиболее экономичной схемы терапии в рамках фиксированного бюджета. Расчёт анализа «упущённых возможностей» проводился на основе следующей формулы:

$$MFA = |АВБ| / Cost \quad (3)$$

где: MFA — результат анализа упущённых возможностей;
|АВБ| — модуль значения анализа «влияния на бюджет»;
Cost — затраты системы ОМС на лечение одного пациента за *t*-период.

Анализ чувствительности

Для изучения влияния изменчивости параметров проведённого анализа на результаты исследования проведён однофакторный многокомпонентный анализ чувствительности для афлиберцепта в сравнении с ранибизумабом. В качестве изменяющихся параметров, которые влияют на результат, были выбраны такие факторы, как: размер тарифа на случай госпитализации для проведения ИВИ и ЛК в дневном и в круглосуточном стационарах, частота проведения анти-VEGF терапии и др. Уровень неопределённости для всех исследуемых параметров был 20 %, то есть изменение базового значения параметра составляло ±20 %.

В результате анализа чувствительности были определены параметры, которые наиболее сильно влияли на конечный результат анализа «влияния на бюджет».

Результаты

В ходе проведения настоящего исследования была построена аналитическая модель принятия решений в MS Excel 2010, которая позволяет провести оценку экономических последствий лечения пациентов с ДМО с помощью различных схем анти-VEGF терапии.

Анализ затрат

Как было указано выше, в анализе затрат учитывали прямые медицинские затраты системы ОМС на госпитализации по причине ИВИ и ЛК у пациентов, применяющих различные варианты анти-VEGF терапии (афлиберцепт и ранибизумаб) исходя из стоимости случая оказания медицинской помощи в круглосуточном и дневном стационаре в рамках системы ОМС. Результаты анализа затрат представлены в табл. 3. Итоговые затраты системы ОМС на ведение одного пациента за 2 года с использованием афлиберцепта составляют 847 465 руб. (1-й год — 544 878 руб.; 2-й год — 302 586 руб.), затраты на лечение пациентов в группе ранибизумаба — 970 283 руб. (1-й год — 606 511 руб.; 2-й год — 363 773 тыс. руб.).

Таким образом, согласно табл. 3, лечение ДМО с применением афлиберцепта снижает прямые медицинские затраты системы ОМС на одного пациента в размере 122 819 руб. (12,7 %) в течение 2-х лет в срав-

нении с ранибизумабом. Экономия средств системы ОМС на терапии афлиберцептом обусловлена меньшим количеством инъекций и низким числом процедур ЛК среди пациентов в группе афлиберцепта.

Анализ «затраты—эффективность»

По данным исследования (Protocol T) было выявлено, что афлиберцепт превосходит эффективность ранибизумаба в отношении улучшения МКОЗ [17]. Вследствие чего были рассчитаны коэффициенты «затраты—эффективность» (табл. 4).

Результат анализа «затраты—эффективность» показал, что афлиберцепт обладает лучшим соотношением «затраты—эффективность» по сравнению с ранибизумабом в отношении улучшения МКОЗ независимо от времени наблюдения (1 или 2 года) (табл. 4).

Анализ «влияния на бюджет»

При проведении анализа «влияния на бюджет» был учтён размер симулируемой когорты равной 100 пациентам, горизонт исследования — 2 года, а также общее число случаев госпитализаций по причи-

не ИВИ и ЛК в зависимости от выбранной терапии (рис. 1). Как видно из рис. 1, в течение двух лет терапии афлиберцептом можно сэкономить до 216 случаев (100 случаев в первый год и 100 случаев во второй год за счёт ИВИ, а также 9 случаев в первый год и 7 случаев во второй год за счёт ЛК) госпитализаций по профилю офтальмология в рамках дневного и круглосуточного стационара.

Анализ «влияния на бюджет» показал, что затраты системы ОМС на лечение пациентов с ДМО ($n=100$) антиангиогенной терапией на основе афлиберцепта в течение 2-х лет составят 84,75 млн руб. Тогда как затраты системы ОМС на лечение ДМО ранибизумабом у 100 пациентов достигнут 97,03 млн руб. за 2 года (рис. 2).

Сокращение случаев госпитализаций для проведения ИВИ с применением афлиберцепта у пациентов с ДМО приводит к экономии средств системы ОМС в размере 11,93 млн руб. (рис. 3) в течение двух лет терапии при расчёте на 100 пациентов с ДМО (5,96 млн — в 1-й год, и 5,96 млн — во 2-й год), что отображено в табл. 5.

Таблица 3

Анализ затрат системы ОМС на 1 пациента при различных схемах анти-VEGF терапии, руб.

Структура затрат	1-й год	2-й год	Итого за 2 года
Афлиберцепт			
ИВИ	536 627	298 126	834 753
ЛК	8 251	4 460	12 711
Итого	544 878	302 586	847 465
Ранибизумаб			
ИВИ	596 252	357 751	954 004
ЛК	10 258	6 021	16 280
Итого	606 511	363 773	970 283
Экономия на афлиберцепте			
ИВИ	59 625	59 625	119 250
ЛК	2 007	1 561	3 568
Итого	61 632	61 186	122 819

Примечания: ИВИ — интравитреальное инъекции, ЛК — лазерная коагуляция. Источник: расчёты авторов.

Таблица 4

Оценка показателей «затраты—эффективность» для сравниваемых альтернатив

Период наблюдения	МНН	Затраты	Улучшение МКОЗ	Коэффициент «затраты—эффективность»
1-й год лечения	Афлиберцепт	544 878	13,3	40 968
	Ранибизумаб	606 511	11,2	54 153
2-й год лечения	Афлиберцепт	847 465	12,8	66 208
	Ранибизумаб	970 283	12,3	78 885

Примечание: МКОЗ — максимально корригированная острота зрения. Источник: расчёты авторов.

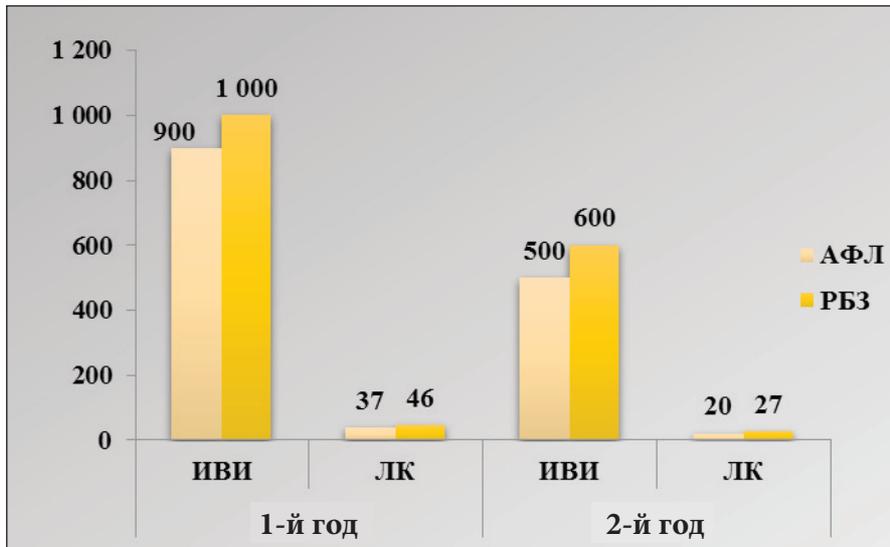


Рис. 1. Число случаев ИВИ и ЛК в зависимости от терапии в течение 1-го и 2-го года лечения анти-VEGF препаратами (у симулируемой когорты в 100 пациентов)

Примечания: АФЛ — афлиберцепт, РБЗ — ранибизумаб, ИВИ — интравитреальное инъекции, ЛК — лазерная коагуляция. *Источник:* расчёты авторов.

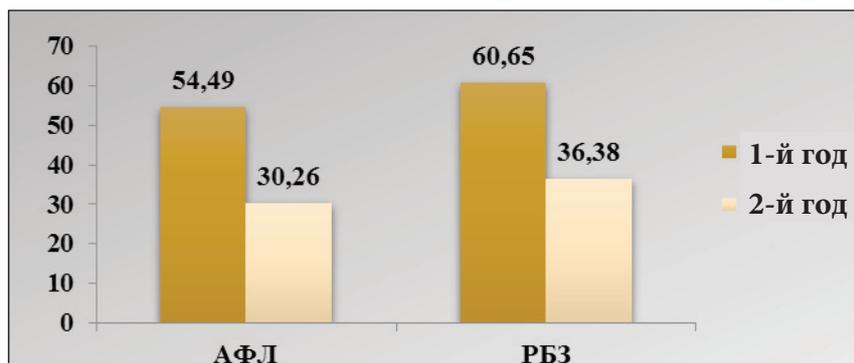


Рис. 2. Прямые затраты системы ОМС на ведение пациентов с ДМО по годам на различных вариантах антиангиогенной терапии (у симулируемой когорты в 100 пациентов), млн руб.

Примечания: АФЛ — афлиберцепт, РБЗ — ранибизумаб. *Источник:* расчёты авторов.

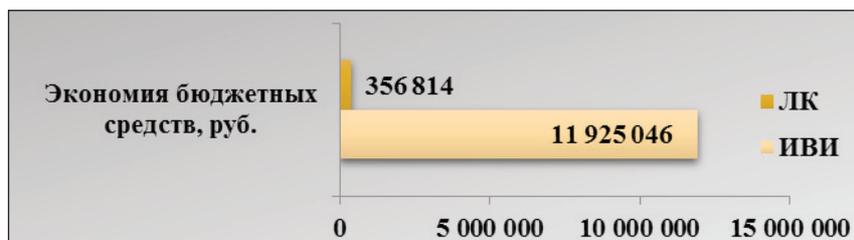


Рис. 3. Экономия денежных средств системы ОМС при использовании афлиберцепта в качестве антиангиогенной терапии в сравнении с ранибизумабом в течение 2-х лет (у симулируемой когорты в 100 пациентов), руб.

Примечания: ИВИ — интравитреальное инъекции, ЛК — лазерная коагуляция, АФЛ — афлиберцепт, РБЗ — ранибизумаб. *Источник:* расчёты авторов.

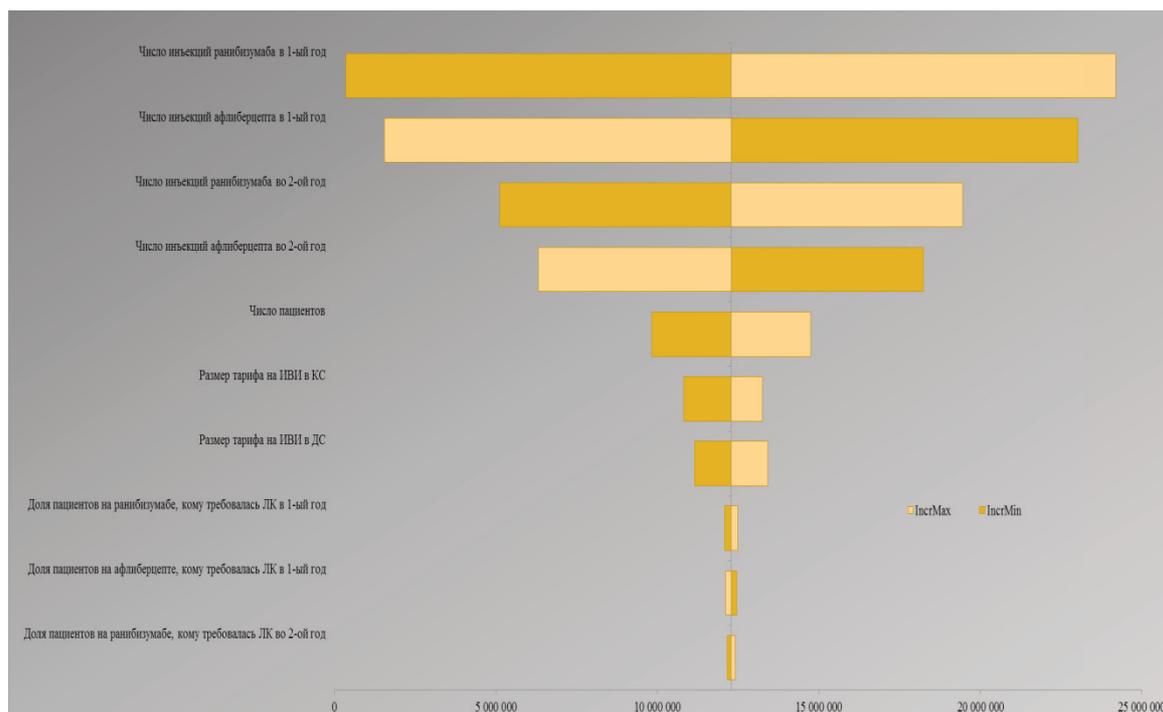


Рис. 4. Анализ чувствительности, руб.

Примечания: Incr max — значение экономии при максимальном значении соответствующего параметра, Incr min — значение экономии при минимальном значении соответствующего параметра; КС — круглосуточный стационар; ДС — дневной стационар; ИВИ — интравитреальные инъекции; ЛК — лазерная коагуляция. *Источник:* расчёты авторов.

Таблица 5

Результаты анализа «влияния на бюджет» по годам, руб.

Рассматриваемый период	Структура затрат	АФЛ	РБЗ	Экономия
1-й год	ИВИ	53 662 706	59 625 229	5 962 523
	ЛК	825 132	1 025 840	200 708
	Итого	54 487 837	60 651 068	6 163 231
2-й год	ИВИ	29 812 614	35 775 137	5 962 523
	ЛК	446 017	602 123	156 106
	Итого	30 258 631	36 377 260	6 118 629

Примечания: ИВИ — интравитреальные инъекции, ЛК — лазерная коагуляция, АФЛ — афлиберцепт, РБЗ — ранибизумаб. *Источник:* расчёты авторов.

В то же время, как показано на рис. 1, применение афлиберцепта сопровождается меньшей потребностью в проведении ЛК у пациентов с ДМО в сравнении с терапией ранибизумаба. Таким образом, антиангиогенная терапия на основе афлиберцепта продемонстрировала сокращение числа госпитализаций по причине ЛК в размере 9 случаев — в первый год, и 7 случаев — во второй год в сравнении с ранибизумабом (рис. 1). Следовательно, снижение частоты госпитализаций пациентов для проведения ЛК на терапии афлиберцептом позволит сэкономить до 356,81 тыс. руб. (рис. 3) в течение 2 лет (200,71 тыс. — в 1-й год, и 156,11 тыс. — во 2-й год; табл. 5).

Таким образом, как показано в табл. 5, применение афлиберцепта приводит к экономии средств системы ОМС в размере 6 163 231 руб. и 6 118 629 руб. в 1-й год и 2-й год лечения, соответственно, в сравнении с терапией ранибизумаба в рамках анализируемой когорты пациентов ($n=100$), а суммарная экономия составит 12 281 859 руб. за первые два года лечения.

Анализ «упущенных возможностей» показал, что использование афлиберцепта при ДМО, как было указано выше, может сэкономить до 216 случаев госпитализаций в течение 2-х лет по профилю офтальмология. Таким образом, с учётом требуемого количества ИВИ афлиберцепта, до 14 пациентов с ДМО могут

быть дополнительно пролечены афлиберцептом в течение двух лет в рамках фиксированного бюджета.

Анализ чувствительности

Для оценки устойчивости полученных результатов анализа «влияния на бюджет» был проведен однокритериальный анализ чувствительности. Как было указано ранее, уровень неопределенности был равен 20 %. Таким образом, выбранные параметры были изменены на ± 20 % от базового уровня (детерминированного уровня).

Было изучено влияние изменения следующих параметров:

1. Размер тарифа на ИВИ в условиях дневного стационара (ДС);
2. Размер тарифа на ИВИ в условиях круглосуточного стационара (КС);
3. Количество инъекций в 1-й год (Афлиберцепт);
4. Количество инъекций во 2-й год (Афлиберцепт);
5. Количество инъекций в 1-й год (Ранибизумаб);
6. Количество инъекций во 2-й год (Ранибизумаб);
7. Число пациентов с ДМО;
8. Доля пациентов с ЛК в 1-й год (Афлиберцепт);
9. Доля пациентов с ЛК во 2-й год (Афлиберцепт);
10. Доля пациентов с ЛК в 1-й год (Ранибизумаб);
11. Доля пациентов с ЛК во 2-й год (Ранибизумаб);
12. Размер тарифа на панретиальную ЛК в условиях ДС;
13. Размер тарифа на панретиальную ЛК в условиях КС;
14. Размер тарифа на фокальную ЛК в условиях ДС;
15. Размер тарифа на фокальную ЛК в условиях КС.

По результатам анализа чувствительности были выбраны 10 параметров, которые имели высокую степень влияния на конечный результат исследования, и построена диаграмма торнадо (рис. 4.).

Результаты анализа чувствительности выявили, что экономия при использовании афлиберцепта устойчива к изменению вводных параметров (изменение числа инъекций в первый и второй год лечения, доли пациентов, требующих ЛК, а также количества пациентов).

Выводы

1. В первый год лечения афлиберцепт обеспечивал большую клиническую эффективность при наблюдаемой тенденции к меньшему числу требуемых инъекций (афлиберцепт: число ИВИ — 9, МКОЗ — +13,3 букв; ранибизумаб: число ИВИ — 10, МКОЗ — +11,2 букв). Тенденция к меньшему количеству требуемых инъекций в группе препарата афлиберцепт сохранялась на 2 году лечения (афлиберцепт: число ИВИ — 5, МКОЗ — +12,8 букв; ранибизумаб: число ИВИ — 6, МКОЗ — +12,3 букв).

2. Анализ затрат показал, что применение афлиберцепта сокращает затраты системы ОМС на одного пациента с ДМО на 122 819 руб. по сравнению с ранибизумабом (экономия 1-го года — 61 632 руб., экономия 2-ого года — 61 186 руб.), что обусловлено меньшим количеством ИВИ и процедур ЛК среди пациентов в группе афлиберцепта.
3. Анализ «затраты—эффективность» показал, что применение афлиберцепта в качестве антиангиогенной терапии характеризуется лучшими значениями коэффициентов «затраты—эффективность» по всем выбранным критериям эффективности.
4. Анализ «влияния на бюджет» продемонстрировал экономию средств системы ОМС при использовании афлиберцепта в сравнении с антиангиогенной терапией на основе ранибизумаба в рамках анализируемой когорты пациентов ($n=100$) в течение 2-х лет:
 - Экономия средств системы ОМС за 1-й год при терапии афлиберцептом — 6 163 231 руб.
 - Экономия средств системы ОМС за 2-й год при терапии афлиберцептом — 6 118 629 руб.
 - Суммарная экономия за 2 года — 12 281 859 руб.
5. Анализ «упущенных возможностей» у когорты ($n=100$) продемонстрировал, что использование афлиберцепта при ДМО может высвободить до 216 случаев госпитализаций по профилю офтальмология в течение 2-х лет (109 случаев — в 1-й год, и 107 случаев — во 2-й год). В результате этого, около 14 пациентов с ДМО могут быть дополнительно пролечены афлиберцептом в течение двух лет в рамках фиксированного бюджета при использовании афлиберцепта в качестве антиангиогенной терапии вместо ранибизумаба.
6. Анализ чувствительности подтвердил устойчивость полученных результатов исследования к изменению величины тарифов на оказание медицинских услуг (ИВИ, ЛК), числа ИВИ, а также количества пациентов при условии, что анти-VEGF терапия будет проводиться только на один глаз. Таким образом, схема терапии больных с ДМО с применением афлиберцепта по сравнению с использованием ранибизумаба требует меньшего количества госпитализаций и приводит к экономии средств системы ОМС.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Данный фармакоэкономический анализ выполнен при поддержке (спонсорстве) Акционерного общества «Байер» (107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, строение 2). Акционерное общество «Байер» не оказывало какого-либо влияния на дизайн исследования, анализ и интерпретацию результатов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Недогода Сергей Владимирович
 Автор, ответственный за переписку

e-mail: nedogodasv@rambler.ru
 ORCID ID: 0000-0001-5981-1754
 SPIN-код: 7005-7846

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России

Саласюк Алла Сергеевна

ORCID ID: 0000-0002-6611-9165
 SPIN-код: 2651-2916

к. м. н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России

Барыкина Ирина Николаевна

ORCID ID: 0000-0002-7061-6164
 SPIN-код: 5894-7499

к. м. н., доцент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России

Смирнова Виктория Олеговна

ORCID ID: 0000-0002-0646-5824
 SPIN-код: 4601-9910

аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России

Попова Екатерина Андреевна

ORCID ID: 0000-0002-3498-7718
 SPIN-код: 6983-1086

аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России

Nedogoda Sergey

Corresponding author

e-mail: nedogodasv@rambler.ru
 ORCID ID: 0000-0001-5981-1754
 SPIN code: 7005-7846

D.M., professor, Head of the Department of Therapy and Endocrinology of the Faculty of Advanced Training of Physicians VolgSMU

Salasyuk Alla

ORCID ID: 0000-0002-6611-9165
 SPIN code: 2651-2916

Ph.D., assistant of the Department of Therapy and Endocrinology of the Faculty of Advanced Training of Physicians VolgSMU

Barykina Irina

ORCID ID: 0000-0002-7061-6164
 SPIN code: 5894-7499

Ph.D., associate professor of the Department of Therapy and Endocrinology of the Faculty of Advanced Training of Physicians VolgSMU

Smirnova Victoria

ORCID ID: 0000-0002-0646-5824
 SPIN code: 4601-9910

post-graduate student of the Department of Therapy and Endocrinology of the Faculty of Advanced Training of Physicians VolgSMU

Popova Ekaterina

ORCID ID: 0000-0002-3498-7718
 SPIN code: 6983-1086

post-graduate student of the Department of Therapy and Endocrinology of the Faculty of Advanced Training of Physicians VolgSMU

Литература / References

- Pearce I, et al. Association between diabetic eye disease and other complications of diabetes: implications for care. A systematic review. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Oct 2. DOI: 10.1111/dom.13550
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edition; 2017.
- Zheng Y, He M, Congdon N. The worldwide epidemic of diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol.* 2012 Sep-Oct;60(5):428–31. DOI: 10.4103/0301-4738.100542
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // *Сахарный диабет.* — 2018. — Т. 21. — №3. — С.144–159. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes mellitus.* 2018;21;3:144–159. (In Russ).] DOI: 10.14341/DM9686
- Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. (2015). National register of diabetes mellitus in Russian Federation. *Diabetes mellitus.* 2015;18(3):5–22. DOI: https://doi.org/10.14341/DM201535-22

- Aston Group. Программа клинко-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории РФ. Аналитический отчет за 2017 г. [Aston Group. *The program of clinical and epidemiological monitoring of diabetes in the territory of the Russian Federation.* Analytical report for 2017. (In Russ).]
- Dedov II, Shestakova MV, Suntsov YI, et al. Federal targeted programme “Prevention and Management of Socially Significant Diseases (2007-2012)”: results of the “Diabetes mellitus” sub-programme. *Diabetes mellitus.* 2013;16(2S):1–48. DOI: https://doi.org/10.14341/2072-0351-3879
- Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes care.* 2012; 35(3):556–64. DOI:10.2337/dc11-1909
- Acan D, Calan M, Er D, Arkan T, et al. The prevalence and systemic risk factors of diabetic macular edema: a cross-sectional study from Turkey. *BMC Ophthalmolog.* 2018;18(1):91. DOI: https://doi.org/10.1186/s12886-018-0753-y
- Elaraoud I, Attawan A, Quhill F. Case series investigating the efficacy and safety of bilateral fluocinolone acetonide (Iluvien®) in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmol Ther.* 2016 Jun;5(1):95–104. DOI: 10.1007/s40123-016-0045-7
- Giocanti-Auregan A, Tadayoni R, Grenet T, et al. Estimation of the need for bilateral intravitreal anti-VEGF injections in clinical practice. *BMC Ophthalmol.* 2016 Aug 9;16:142. DOI: 10.1186/s12886-016-0317-y

12. Chen E, Looman M, Laouri M, et al. Burden of illness of diabetic macular edema: literature review. *Curr Med Res Opin.* 2010 Jul;26(7):1587—97. DOI: 10.1185/03007995.2010.482503
13. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond).* 2015 Sep 30;2:17. DOI: 10.1186/s40662-015-0026-2.
14. Bandello F, Cunha-Vaz J, Chong NV, et al. New approaches for the treatment of diabetic macular oedema: recommendations by an expert panel. *Eye (Lond).* 2012 Apr;26(4):485—93. DOI: 10.1038/eye.2011.337
15. Hariprasad SM, Mieler WF, Grassi M, et al. Vision-related quality of life in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol.* 2008 Jan;92(1):89—92.
16. Virgili G, Parravano M, Evans JR, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Oct 16;10:CD007419. DOI: 10.1002/14651858.
17. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology.* 2016 Jun;123(6):1351—9. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.02.022
18. McLeod E, Lovato E, Wittrup-Jensen, KU, Muston DR. (2015). Cost of Illness, Diagnosis and treatment patterns for Diabetic Macular Edema across 13 Countries. *Value in Health.* 18(3), A181. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.03.1046>
19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group et al. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 2. *Ophthalmology.* 1987 Jul;94(7):761—74.
20. Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Research Group et al. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline. ETDRS report number 19. *Arch Ophthalmol.* 1995 Sep;113(9):1144—55.
21. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2008 Sep;115(9):1447—9, 1449.e1-10. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.06.015
22. Luttrull JK, Dorin G. Subthreshold diode micropulse laser photocoagulation (SDM) as invisible retinal phototherapy for diabetic macular edema: a review. *Curr Diabetes Rev.* 2012 Jul;8(4):274—284. DOI: 10.2174/157339912800840523
23. Lavinsky D, Cardillo JA, Melo LA, et al. Randomized clinical trial evaluating mETDRS versus normal or high-density micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Jun 17;52(7):4314—23. DOI: 10.1167/iovs.10-6828
24. Figueira J, Khan J, Nunes S, et al. Prospective randomised controlled trial comparing sub-threshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol.* 2009 Oct;93(10):1341—4. DOI: 10.1136/bjo.2008.146712
25. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch. Ophthalmol.* [Internet]. 1985;103(12):1796—806.
26. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica.* 2017;237(4):185—222. DOI: 10.1159/000458539
27. The Royal College of Ophthalmologists' clinical guidelines for diabetic retinopathy: a summary. *Eye (Lond).* 2013 Feb; 27(2): 285—287. DOI: 10.1038/eye.2012.287
28. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Diabetic Retinopathy. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology. 2017.
29. Korobelnik JF, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014 Nov;121(11):2247—54. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.006
30. Mitchell P, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011 Apr;118(4):615—25. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.01.031
31. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эйлеа (афлиберцепт). [Instrukciya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya medicinskogo primeneniya EHJlea (aflibercept) (In Russ.)]. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0bfff6c-97b4-486e-82df-5f7b43cc579b&t.
32. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Луцентис (ранибизумаб). [Instrukciya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya medicinskogo primeneniya Lucentis (ranibizumab) (In Russ.)]. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=910f363a-f4d6-4ac7-b92e-274cfda70261&t.
33. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis.* 2012;15(2):171—185. DOI 10.1007/s10456-011-9249-6.
34. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 23 октября 2017 года № 2323-п. [Order of the Government of the Russian Federation of 23 October 2017 № 2323-p. (In Russ.)]
35. Постановление Правительства Российской Федерации от 8 декабря 2017 г. № 1492 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов». [Decree of the Government of the Russian Federation of 8 December 2017 № 1492 «O Programme gosudarstvennyh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi na 2018 god i na planovyy period 2019 i 2020 godov» (In Russ.)]
36. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med.* 2015;372:1193—1203. DOI: 10.1056/NEJMoa1414264
37. Sugimoto M, Tsukitome H, Okamoto F, et al. Clinical preferences and trends of anti-vascular endothelial growth factor treatments for diabetic macular edema in Japan. *J Diabetes Investig.* 2018 Sep 11. DOI: 10.1111/jdi.12929
38. Ozkaya A, Ozveren M, Demircan A. The real life data of ranibizumab use among the diabetic macular edema patients in Turkey: Documenting the improvement with clinical optimization during three consecutive years. *Saudi J Ophthalmol.* 2018 Jul-Sep;32(3):175—179. DOI: 10.1016/j.sjopt.2018.04.005
39. Best AL, Fajnkuchen F, Nghiem-Buffet S, et al. Treatment Efficacy and Compliance in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Ranibizumab in a Real-Life Setting. *J Ophthalmol.* 2018 Apr 18;2018:4610129. DOI: 10.1155/2018/4610129
40. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology.* 2012 Apr;119(4):789—801. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.12.039
41. Приказ ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 29 декабря 2017 №185-од «Методические рекомендации по расчету затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов». [Order of FGBU «TSEKMP» of the Ministry of Health of Russia of 29 December 2017 №185-od «Metodicheskie rekomendacii po raschetu zatrat pri provedenii kliniko-ekonomicheskikh issledovanij lekarstvennyh preparatov» (In Russ.)]

Современные аспекты эпидемиологии врождённых аномалий развития: методологические вопросы и трансляция результатов исследований в клиническую практику

Решетько О.В., Луцевич К.А.

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов

Резюме. Достигнутые успехи в выявлении и характеристике факторов риска возникновения врождённых аномалий происходят в основном благодаря эпидемиологическим исследованиям, давшим многочисленные ассоциации между факторами риска и группами врождённых дефектов. Однако в клинической практике трансляция этих ассоциаций в качестве фактических причин остаётся весьма сложной. Характеристика и эпидемиологический анализ возможных факторов, в частности лекарственных средств, связанных с возникновением врождённых аномалий, имеют решающее значение для разработки профилактических мероприятий, оказывающих воздействие на распространённость дефектов. В дальнейшем уменьшению глобального бремени врождённых дефектов может способствовать интеграция исследований в области эпидемиологии, генетики и эпигенетики через персонализированные и популяционно ориентированные превентивные стратегии.

Ключевые слова: врождённые аномалии; классификация; методы исследования; причинно-следственная связь; тератогены; фактор риска; эпидемиология

Для цитирования:

Решетько О.В., Луцевич К.А. Современные аспекты эпидемиологии врождённых аномалий развития: методологические вопросы и трансляция результатов исследований в клиническую практику // *Качественная клиническая практика*. — 2018. — №3. — С.56—65. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10051.

Modern aspects of epidemiology of congenital anomalies of development: methodological issues and the translation of research findings into clinical practice

Reshetko O.V., Lutsevich K.A.

FSBEI HE V.I. Razumovsky Saratov SMU MOH Russia, Saratov

Abstract. Progress achieved in the identification and characterization of the risk factors for congenital anomalies occur mainly from epidemiological studies, which gave many associations between risk factors and groups of birth defects. However, in clinical practice the transmission of these associations as the actual reasons remains very difficult. Characteristics and epidemiological analysis of possible factors, including drugs, associated with the occurrence of congenital anomalies, are crucial for the development of prevention activities that have an impact on the incidence of defects. To further reduce the global burden of birth defects can help the integration of studies in epidemiology, genetics and epigenetics through personalized and population oriented preventive strategies.

Keywords: causality; case classification; congenital anomalies; epidemiology; research methods; risk factor; teratogens

For citations:

Reshetko OV, Lutsevich KA. Modern aspects of epidemiology of congenital anomalies of development: methodological issues and the translation of research findings into clinical practice. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2018;3:56—65. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10051.

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), примерно 300 000 новорождённых ежегодно умирают в течение первых 28 дней жизни из-за врождённых аномалий (пороков развития) [1]. По оценке сотрудничающего с ВОЗ фонда «March of Dimes», в мире ежегодно 7,4 млн младенцев рождаются с серьёзными врождёнными анома-

лиями, что вносит вклад в более чем 3,3 млн смертей среди детей в возрасте до 5 лет [2]. В мае 2010 г. 63-я сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения (World Health Assembly, WHA) приняла резолюцию WHA 63.17, подчеркнув важность наблюдения, исследования, профилактики и медицинского вмешательства в развитие врождённых аномалий, учитывая их влияние на младенческую и детскую заболеваемость и смертность [3]. Резолюция призвала

государства-члены «к предотвращению врождённых аномалий по мере возможности, проведению программ скрининга и обеспечению непрерывного ухода за детьми с врождёнными аномалиями и поддержки их семьям».

Врождённые аномалии (congenital anomalies) являются структурными или функциональными нарушениями какого-либо органа с самого рождения, включая метаболические расстройства, и имеют пренатальное происхождение. В литературе часто встречаются также такие термины, как «врождённые дефекты» (birth defects, congenital abnormalities) и «врождённые пороки развития» (ВПР; congenital malformations). При этом последний используется в большей степени в случаях нарушения формирования какой-либо ткани или системы (например, нервной) в I триместре беременности.

Представляющие собой разнородную группу нарушений дородового происхождения, они могут быть вызваны дефектами одного гена, хромосомными расстройствами, многофакторным наследованием, экологическими тератогенами или недостатком микроэлементов в организме [4]. Отмечается, что примерно две трети всех случаев врождённых аномалий не могут быть связаны с конкретной причиной, что ведёт к отсутствию возможности принятия мер для их профилактики [5]. При этом существует особая сложность подходов в популяции беременных к поиску превентивных мер возникновения врождённых дефектов у потомства, так как принципы благоприятного баланса выгод и рисков трудно достижимы, когда необходимо одновременно рассматривать интересы матери и плода [6].

За два последних десятилетия среди предполагаемых факторов риска широкое распространение получили: генетические (например, кодирующий интерферон-регулирующий транскрипционный фактор 6 ген *IRF6* в возникновении врождённых несиндромальных орофациальных расщелин), экологические и связанные с образом жизни матери (например, ожирение, сигаретный дым, алкоголь, потребление питательных веществ), причём принято выделять изменяемые (табакокурение) и неизменяемые (генетические полиморфизмы) риски [7].

Достигнутые успехи в выявлении и характеристике факторов риска возникновения врождённых аномалий обусловлены в основном благодаря эпидемиологическим исследованиям, давшим многочисленные ассоциации между факторами риска и группами врождённых дефектов. Однако в клинической практике трансляция этих ассоциаций в качестве фактических причин остаётся весьма сложной. В этой связи для уточнения до сих пор неизвестных причин необходимы более эффективные стратегии, которые могут включать интеграцию ключевых элементов этиологии, морфологии и патогенеза в эпидемиологических исследованиях; расширение

сотрудничества между исследователями; и более эффективные способы объективной оценки воздействия фактора риска на плод [5]. Таким образом, характеристика и эпидемиологический анализ возможных факторов, в частности лекарственных средств, связанных с возникновением врождённых аномалий, имеют решающее значение для разработки профилактических мероприятий, оказывающих воздействие на распространённость дефектов.

Изучение причинности и факторов риска/предупреждения структурных дефектов

В эпидемиологии врождённых аномалий развития важная роль отводится анализу этиологических факторов конкретных дефектов. Основная цель их изучения содействовать профилактике через обозначение причин и факторов риска, которые можно избежать или изменить [8]. При этом высказано предположение о вполне возможном возникновении врождённых аномалий в основном как стохастических (и неизбежных) событий, когда попытки по расследованию их причины могут оказаться безрезультатными [9]. Хотя с текущим набором знаний может быть предсказана и/или предотвращена только небольшая часть дефектов, считается, что вряд ли остальные пороки развития с невыясненной этиологией являются просто случайным событием, для чего требуется проведение дальнейших исследований [9].

Вследствие того, что формирование врождённых аномалий изначально многофакторное, присутствие тератогенного агента является необходимой, но не достаточной причиной, ставя вопрос о степени повышенного риска. Для описания тератогенного эффекта могут использоваться три вида риска: абсолютный, относительный (или отношение шансов) и атрибутивный (дополнительный риск в популяции) [10]. Если в клинической практике при консультировании беременных женщин удобно использовать понятие абсолютного риска, то в эпидемиологических исследованиях предпочтительно воспользоваться относительными рисками, которые можно легко рассчитать методом логистической регрессии и скорректировать для других модифицирующих тератогенный эффект факторов.

Популяционный атрибутивный риск — это дополнительная доля лиц в группе подвергающихся воздействию конкретным лечением во время беременности в популяции в целом. Данное понятие риска в отличие от других его видов зависит от частоты экспозиции неблагоприятного фактора в популяции и помогает разработать наиболее важные профилактические мероприятия [10]. Таким образом, во время как сосредоточенные на оценке связей между отдельными воздействиями и врождёнными аномалиями исследования обеспечивают понимание этиологии, другие, используемые для оценки про-

гностической способности факторов риска, могут помочь выявить в популяции группы риска.

Современные достижения в области клинической тератологии делают актуальным стремление понять причинно-следственную связь формирования структурных дефектов. В частности, заслуживает внимания обсуждение различия между хорошо установленными тератогенами и внешнесредовыми факторами риска, предрасполагающими к появлению врождённых аномалий или играющих роль в их причинности [11]. Тератогенные агенты обычно вызывают характерный профиль узнаваемых пороков развития у человека (как связанных, так и несвязанных с ростом заболевания или гибелью плода). С другой стороны, факторы риска, включающие демографические характеристики и отдельные воздействия, играют роль в предрасположенности к структурным дефектам, вписываясь в традиционную модель многофакторной причинно-следственной связи. В эпидемиологических исследованиях тератогены, как правило, имеют относительно высокие уровни отношения шансов (например, вальпроевая кислота и дефекты нервной трубки), в то время как факторы риска ведут к более умеренным ассоциациям (например, табакокурение и гастрошизис) [11]. В более общем смысле, тератоген является известной причиной возникновения врождённых дефектов развития, т. е., причинность окончательно установлена (независимо от масштабов риска) на основе клинического исследования, зачастую при поддержке экспериментальных моделей. С факторами риска доказательство слабее, больше неопределённости, и связь воздействия с формированием дефекта развития у плода, вероятно, больше зависит от других факторов (многофакторная модель) [11].

Классификация выявленных случаев врождённых аномалий в эпидемиологических исследованиях

Этиологическая неоднородность факторов риска формирования врождённых дефектов (случаев) может осложнять анализ их выявления и, следовательно, для успешного проведения эпидемиологических исследований важное значение имеет процедура определения случаев с последующей их классификацией [12]. Как правило, эпидемиологические исследования включают фенотипы больших врождённых дефектов, например, открытое в отличие от скрытого расщепление позвоночника, поэтому критерии исключения для малых дефектов должны быть сформулированы на уровне определения случаев [13]. Классификация выявленных случаев включает систематизацию фенотипов дефектов в значимые для анализа категории, когда в целях повышения статистической мощности фенотипические подгруппы часто объединяют в композитный фенотип. Однако обоснованность использования композитных фе-

нотипов может находиться под вопросом, когда у сгруппированных дефектов часто связанные между собой факторы риска не являются общими [14]. И особенно проблемной, в связи со сложностью, является классификация отдельных врождённых пороков сердца [15]. Врождённые аномалии могут быть сформированы как изолированные (одиночные) или в сочетании с дефектами других систем организма (множественные), при этом этиология может отличаться [16]. Множественные врождённые пороки развития принято подразделять по этиологическому принципу на:

- а) синдромы, связанные с хромосомными нарушениями;
- б) моногенные (менделирующие) синдромы;
- в) синдромы, связанные с эмбриопатиями;
- г) неклассифицированные комплексы множественных ВПР.

Необходимо установить: является ли врождённый дефект у младенца изолированным явлением, либо он часть нескольких не связанных между собой (этиологически и патогенетически) дефектов, представляющих тератологическую ассоциацию, или это компонент синдрома, обозначающего устойчивое сочетание двух или более пороков развития, выявляемых в разных системах организма [17]. Таким образом, понятия «ассоциация» и «синдром» позволяют объяснить связь между разными типами аномалий развития. Ещё одно понятие «секвенция» (последовательность) используется, когда основной дефект сопровождается другими большими дефектами, возникшими в разных органах, системах или частях тела, т. е. приводит к каскаду множественных дефектов [18]. Наконец, ещё одна группа неслучайной ассоциации (VATER/VACTERL) представлена моделями известных пороков развития, для которых отсутствует понимание причины происхождения, и их изучение может помочь в биологической достоверности результатов [19]. Объяснением неслучайной ассоциации врождённых дефектов могут быть сходства в эмбриогенезе и/или сроках формирования различных аномалий, что не позволяет предложить общую причину, такую как, например, воздействие лекарственного средства. Среди младенцев с несколькими дефектами некоторые модели могут быть определены, в частности, VATER ассоциация [19], и оценены по отношению к конкретным видам воздействия, потенциально ведущего к идентификации ранее непризнанных синдрома или фенотипа, как например, в случае эмбриопатии, связанной с воздействием иммунодепрессанта микофенолата мофетил [20]. Отсутствие стандартного процесса для определения и классификации врождённых аномалий (случаев) затрудняет сравнение результатов, полученных в различных эпидемиологических исследованиях. Следовательно, принятие стандартных вариантов определения случаев и методов для

их рассмотрения и классификации может облегчить репликацию полученных результатов в различных популяционных исследованиях [21].

Вклад эпидемиологии в определение факторов риска/предупреждения врождённых аномалий развития

Наибольшую трудность вызывает проведение исследований с целью выявления изменяемых факторов риска возникновения врождённых аномалий [21]. Следует отметить, что через формирование различных видов внутриутробных пороков развития плода наблюдается широко варьируемое распределение исходов беременности. Одним из возможных объяснений наблюдаемой связи между воздействием и исходом является причинно-следственная обусловленность, хотя также необходимо учитывать наличие и выраженность как случайных (random error), так и систематических ошибок (systematic error). Последние могут быть представлены предвзятостью (смещение; bias) или влиянием вмешивающихся факторов (конфаундинг; confounding) [22]. Если предвзятость является характерной чертой дизайна исследования, то конфаундинг — это биологическая сторона связи, и правильно спланированное исследование позволяет устранить или скорректировать его влияние. К примеру, результаты исследований врождённых аномалий, дизайн которых ограничивается живорождёнными, могут быть предвзятыми в случае связи определяемого фактора риска с мёртворождением или прекращением беременности (ошибка отбора; selection bias) [23]. Вместе с тем в эпидемиологических исследованиях врождённых дефектов часто необходимо рассмотреть вопрос о дополнительных воздействиях на плод материнского курения, приёма алкоголя и сопутствующих препаратов в рекреационных целях (например, психотропных средств по собственной инициативе) и с учётом конфаундинга скорректировать результаты [24].

За последние десятилетия эпидемиологией врождённых аномалий развития достигнуты определённые успехи в проведении большого количества наблюдательных исследований (observational study) и существенном улучшении дизайна, определении воздействия и исходов, которые стали более конкретными и этиологически значимыми, а также появлении такого аналитического метода, как моделирование [25]. Прогнозирующее моделирование используется с целью предсказания риска врождённых дефектов у потомства, в частности пороков развития нервной трубки. Показано, что на уже известные факторы риска может приходиться < 50 % случаев и в оставшемся большинстве случаев формирование разных фенотипов дефектов (например, спинномозговой грыжи и анэнцефалии) объясняется присутствием пока ещё неизвестных факторов, которые предстоит изучить [26, 27].

Эпидемиологические исследования со структурированным сбором данных и контрольными группами заменили сообщения о клинических случаях/сериях случаев, которые ранее доминировали в этой области [25]. Кроме того, дескриптивная (описательная) эпидемиология демонстрирует для конкретных дефектов совершенно разные примеры уровней их формирования, детализируя фенотипы и предполагая более однородную этиологию, хотя при этом частота возникновения случаев уменьшается.

Наиболее часто используемыми дизайнами эпидемиологических исследований врождённых аномалий, оценивающих связь между воздействием и исходом, являются когортный и случай—контроль. Однако когортные исследования факторов риска для конкретных фенотипов врождённых дефектов, как правило, не располагают достаточным количеством субъектов, за исключением очень распространённых воздействий. И здесь отдаётся предпочтение исследованиям случай—контроль в качестве обнаружения и подтверждения факторов риска [28—31]. Исследования случай—контроль сравнивают частоту интересующего воздействия у беременных матерей на младенцев с конкретными врождёнными дефектами (случаи) или без них (контроли). При этом критика таких исследований направлена на то, что они имеют отношение к изолированным врождённым дефектам, а не к синдромам или профилям. В исследованиях случай—контроль довольно сложно достоверно выяснить причину воздействия, которая может быть основана на материнском воспоминании, оценке медицинских/аптечных записей или страховых претензий, что может повлиять на результаты исследования, предполагая их предвзятость. Трудность точного измерения ретроспективной экспозиции усугубляется относительно коротким периодом органогенеза, что требует воспоминания эпизодических воздействий на уровне дня или недели, для чего были разработаны такие инструменты, как календари и буклеты. И наряду с улучшением сбора данных, сегодня имеется более глубокое понимание причинно-следственных моделей, позволяющее оценить риски без ошибочной поправки принимаемых за конфаундинг промежуточных переменных [32, 33].

Современный список последовательных, надёжных и биологически вероятных причин или факторов риска врождённых аномалий остаётся относительно небольшим [34, 35]. Талидомид, дефицит фолиевой кислоты, изотретиноин, вальпроевая кислота, карбамазепин, метотрексат, микофенолат мофетил; материнские инфекции — краснуха и ветряная оспа во время беременности; такие состояния организма матери, как плохо контролируемый предгестационный сахарный диабет; связанные с образом жизни матери факторы, как курение сигарет и использование высоких доз алкоголя на ранних сроках беременности; вспомогательные репродуктивные технологии,

всё это можно считать причинными факторами, основанными на доказательствах, которые включают в себя несколько крупномасштабных исследований, подробные определения исходов, рассмотрение гестационного срока воздействия и/или соответствующее математическое причинное моделирование. С другой стороны, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), кортикостероиды, ингибиторы протонного насоса, опиоиды, аспирин, простуда, цинк, кокаин, кофеин, триметоприм/сульфаметоксазол и низкие дозы алкоголя можно рассматривать только в качестве факторов риска с более слабой базой доказательств из-за противоречивых результатов исследований, недостаточности данных и/или отсутствия биологической достоверности [36].

Эпидемиология врождённых аномалий развития в постгеномную эру: генетико-эпидемиологические исследования

Эпидемиологические исследования позволяют идентифицировать генетические и внешнесредовые риски возникновения врождённых аномалий на популяционном уровне, а также в ряде случаев могут оценить взаимодействие генов и факторов окружающей среды. Большинство структурных врождённых дефектов развития формируется в начале эмбриогенеза, в течение первых 10 нед. гестации, с пространственно-временной последовательностью действий, когда требуется сложная координация миграции, пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток, что, в конечном итоге, определяет трёхмерные события в созревании и развитии эмбриона. При этом вовлечённые в сложную историю эмбрионального развития множественные гены и биологические пути восприимчивы к экзогенным воздействиям или состоянию материнского организма [37]. Этиология большинства врождённых аномалий представлена комплексными нарушениями, вызванных воздействием не полностью понятных сочетаний генетических и внешнесредовых факторов [38]. Между тем, в большинстве исследований этиологии врождённых дефектов у человека изучаются только генетические или внешнесредовые факторы и не рассматриваются взаимодействия между генами, различными факторами окружающей среды или между генетическими и внешнесредовыми факторами [39].

Наиболее распространённые типы врождённых аномалий, которые могут встречаться как изолированные состояния, либо являться симптомом наследственных синдромов, представлены орофациальными расщелинами, дефектами сердца, нервной трубки и конечностей [40]. Отмечается, что 10–20 % всех ВПР происходят в рамках самостоятельного синдрома [41], и таким образом, в большинстве случаев возникают изолированные формы, предполагая более важную роль в их формировании внеш-

несредовых факторов [42]. Тем не менее, врачи-дисморфологи, в первую очередь, должны быть готовы к диагностике синдромов: происходят ли они из-за лежащей в основе генетической вариации, либо в результате внешнесредового воздействия или состояния организма матери, таких как алкоголизм или диабет [42]. Значение изучения этих переменных стало необходимым после получения документального подтверждения, что внутриутробная экспозиция талидомидом не является основной причиной всех наблюдаемых пороков развития у младенцев [43].

Генетические факторы давно были признаны важной причиной формирования синдромальных и несиндромальных врождённых аномалий [28]. Несиндромальные врождённые дефекты определены как пороки развития, которые не связаны с известным или опознаваемым синдромом [44]. Этиология большинства таких врождённых дефектов остаётся не полностью понятной, и они, как считается, являются результатом сложного взаимодействия между генетическими, эпигенетическими, внешнесредовыми и связанными с образом жизни матери факторами [45]. Например, курение может изменять процессы развития и экспрессию ключевых генов развития, таких как *GATA4*, а влияние воздействия окружающей среды и образа жизни на развивающийся плод, в свою очередь, может зависеть от генетической восприимчивости матери и плода. Если ранние исследования этиологии несиндромальных врождённых дефектов были сосредоточены главным образом на изучении независимой роли внешнесредовых и связанных с образом жизни матери воздействий на фоне генетической предрасположенности, то в последнее время в формировании врождённых дефектов и многих других болезней человека уделяется повышенное внимание эпигенетической регуляции. Хотя исследования роли эпигенетики (изменения экспрессии генов или фенотипа клетки, вызванных механизмами, не связанными с изменениями нуклеотидной последовательности генома, но влияющими на уровень транскрипции генов) в формировании врождённых дефектов по-прежнему ограничены, они являются очень важными, поскольку могут помочь установить молекулярные основы взаимодействия генов и внешней среды [39].

Генетические исследования выявления этиологии несиндромальных врождённых дефектов в организме человека по большей части ограничиваются демонстрацией связи между аллельными вариантами генов и фенотипами дефектов. Такие исследования ассоциации являются наиболее легко сравнимыми с традиционными эпидемиологическими дизайнами случай—контроль. Популяционные выборки случаев и контролей или небольшие нуклеарные (ядерные) семьи (мать, отец и ребёнок), или те и другие включены в исследование, в котором сравниваются частоты конкретных генетических полиморфизмов

у затронутых и незатронутых лиц. Такие сравнения могут включать в себя исследуемых детей, а также одного или обоих родителей [45].

После того, как установлено, что генетические вариации влияют на возникновение конкретного врождённого дефекта, исследования предназначены для выявления и оценки «генов-кандидатов». Исследования ассоциативных генов-кандидатов врождённых дефектов основаны не только на результатах биологии развития, но также на полученных данных из эпидемиологических исследований. Например, подтверждение в начале 1990 годов, что периконцептуальное потребление фолиевой кислоты снижает риск дефектов нервной трубки [46]. Ранние генетические исследования были сосредоточены на тестировании ассоциации небольшого количества кандидатов однонуклеотидных полиморфных вариантов (single nucleotide polymorphism, SNP) с распространёнными дефектами. И для многих из этих исследований гены-кандидаты отбирались на основе модельного организма нормального и ненормального развития мыши [44]. Однако при отборе ассоциативных генов-кандидатов такой подход может быть уязвимым для случайного смещения, когда возможно, что значимая ассоциация обнаруживается по чистой случайности, вследствие чего важна репликация полученных результатов [44]. Опубликованные в последние годы обзоры исследований ассоциативных генов-кандидатов врождённых дефектов свидетельствуют, что в развитие дефектов орофациальных расщелин и нервной трубки, сердца и почек вовлечены сигнальные пути Wnt, BMP и Hedgehog, а также мутации в генах, кодирующие ключевые ферменты фолатного цикла [47—51].

Врождённые дефекты иногда группируются в семьи и имеют более высокий уровень рецидива среди полнородных сиблингов по сравнению с неполнородными. Это особенно верно для синдромальных врождённых дефектов, которые часто сегрегируются как аутомно-доминантные, аутомно-рецессивные или X-сцепленные признаки [52]. Напротив, генотип может играть только второстепенную роль во врождённых дефектах, вызванных воздействием на мать тератогенного фактора, например, изотретиноина [53]. Считается, что как обычные, так и редкие генетические варианты, способствуют риску несиндромальных врождённых дефектов. В отличие от исследований выявления гена-кандидата полногеномный поиск ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS) не ограничен предварительным знанием и связан с исследованием ассоциаций между геномными вариантами и фенотипическими признаками. При этом под исследованиями методом GWAS часто подразумевают только поиск новых генов, вовлечённых в формирование предрасположенности к полигенным заболеваниям. Однако лишь немногие GWAS-исследования были направле-

ны на изучение конкретных врождённых дефектов [54—60]. Сделаны выводы о полезности применения метода GWAS для выявления новых хромосомных регионов, связанных с формированием врождённых дефектов. Однако для большинства GWAS-исследований необходимо избегать статистических ошибок I-го типа, проводя тщательную проверку полученных результатов с подтверждением найденных ассоциаций в репликационной фазе исследования. Тем не менее, для идентификации генетических факторов риска существует необходимость всестороннего изучения генома для выявления новых областей нахождения генов, связанных с врождёнными дефектами [61]. В дополнение к полиморфизмам имеются доказательства, что число копий вариантов в геноме может играть важную роль в этиологии некоторых врождённых дефектов. Вариация числа копий генов (copy number variation, CNV) — это вид генетического полиморфизма, к которому относят различия индивидуальных геномов по числу копий хромосомных сегментов размером от 1 тыс. до нескольких млн пар оснований, возникающие в результате несбалансированных хромосомных перестроек, таких как делеции и дупликации (удвоение). Подавляющая часть CNV выявляется при помощи сравнительной геномной гибридизации и при полногеномном SNP-генотипировании [62]. Предполагается, что ассоциации CNV с врождёнными дефектами выступают непосредственно причиной фенотипов в отличие от полиморфизмов, которые часто являются просто региональными маркерами [63].

Дальнейшего изучения требует обусловленность действия внешнесредовых факторов, вызванная либо путём прямого тератогенного влияния на формирование врождённого дефекта, или опосредовано через нарушение трансляции гена путём изменения в метилировании, или другого эпигенетического механизма [42]. Однако комбинированные эффекты генетики и эпигенетики во внутриутробной среде и последующее развитие плода недостаточно изучены и требуют дальнейших исследований. Альтернативным объяснением могут быть соматические мутации генов онтогенеза, когда мозаичность также может произойти гораздо чаще, чем ожидалось у больных с синдромами [64]. Это означает, что изучать причины формирования пороков развития необходимо не только с помощью методов нового поколения секвенирования (next generation sequencing, NGS) ДНК, полученной из лейкоцитов, но также проводить исследования метилирования в масштабах генома и изолированной из других тканей ДНК. Уровень мозаичности может быть чрезвычайно низким, и чтобы это обнаружить требуются тщательно разработанные подходы [65].

При этом исследования, рассматривающие взаимодействие генетических и внешнесредовых факторов, требуют специального дизайна, особого сбора

данных и биологических образцов, помимо тех, которые необходимы для стандартного исследования только генетических или внешнесредовых факторов [66]. Кроме того, исследования, одновременно изучающие генетические и внешнесредовые факторы, обычно состоят из очень больших выборок и, таким образом, чрезвычайно дорогостоящие для выполнения [67, 68]. Эти вопросы могут быть ещё сложнее в ходе аналитического этапа ввиду необходимости рассмотрения сотен или тысяч комбинаций врождённого дефекта и экспозиции и сотен тысяч или миллионов генетических маркёров одновременно.

Методологические проблемы эпидемиологии врождённых аномалий: вектор в будущее

Несмотря на возросшее знание факторов риска, существует пробел в понимании причин формирования большинства врождённых дефектов. Кроме того, хотя суммарно врождённые дефекты широко распространены, некоторые из них — довольно редки и, вероятно, возникают при различных воздействиях, требующих отдельного изучения. В этой связи предлагается направить усилия учёных на получение и расширение знаний о непосредственном улучшении здоровья человека в рамках так называемой «консеквенциалистской эпидемиологии» (*consequentialist epidemiology*)¹ [25, 69]. С позиции общественного здравоохранения, кроме установления причин и изменяемых факторов риска врождённых дефектов, актуальными должны стать исследования с целью предотвращения или, по крайней мере, прогнозирования их возникновения [9]. По мере того, как эпидемиологические исследования не позволяют обнаружить причинные факторы для врождённых аномалий, противоречивость полученных результатов предполагает довольно сложный патогенез их развития [25]. В этой связи, чтобы понять нормальное и патологическое эмбриологическое развитие, необходимо провести метаболические, протеомические, геномные и эпигеномные исследования. Инструменты «омикс»-технологий быстро прогрессируют [70], однако в случае врождённых дефектов доступ к биомаркёрам ограничен сроком органогенеза в раннем эмбриональном периоде. По этой причине, в системе здравоохранения ключевыми факторами в предотвращении врождённых дефектов остаются планирование беременности и получение дородового ухода. Таким образом, признание характерных методологических трудностей в изучении формирования врождённых аномалий, когда первичная профилактика через понимание патогенеза и этиологии не представляется легко достижимой це-

лю, заставляет обратиться к парадигме «консеквенциалистской эпидемиологии» с её основной задачей улучшения здоровья [25].

Интерпретация и трансляция данных эпидемиологических исследований врождённых аномалий в клиническую практику

Предпринятый *Feldkamp ML, et al.* поиск в электронной базе данных PubMed выявил более 9000 англоязычных статей, опубликованных с 2010 по 2014 гг. и касающиеся причин и факторов риска развития структурных дефектов в организме человека, обратив внимание на три определяющие тенденции в научных работах [11]. Во-первых, показан рост использования лекарственных средств женщинами во время беременности, причём в I триместре более чем на 60 %, и приём 4 или более препаратов увеличился в три раза [71]. Во-вторых, среди женщин репродуктивного возраста чаще наблюдается ожирение до беременности, связанное с развитием широкого круга структурных дефектов у новорождённых (например, дефектов нервной трубки, аномалий сердечной перегородки, орофациальных расщелин) [72]. В-третьих, растущее количество работ с результатами, связанными со вспомогательной репродуктивной технологией, предполагает небольшое увеличение риска развития врождённых структурных аномалий, хотя в исследованиях имеются многочисленные ограничения [73, 74]. Эти новые тенденции, связанные с социальными изменениями в обществе, ведут к пониманию для будущих исследований потенциала внешнесредовых факторов риска. Некоторые из факторов риска изменяемые и несут возможность разработки стратегий для уменьшения их проявления, например, ожирение до беременности и табакокурение. Другие факторы, включая лекарственные средства, которые часто необходимы для лечения болезни матери (например, анти тиреоидные препараты при гиперфункции щитовидной железы), являются частично изменяемыми рисками, которые позволяют переход на наименее рискованный препарат в преемственный период [11, 36, 75].

Следует отметить, что при изучении этиологии врождённых дефектов незначительные модификации в исследованиях также могут быть увязаны с консеквенциалистской повесткой. К примеру, так как профилактическое потребление фолиевой кислоты в США ниже у латиноамериканской популяции, методом имитационного моделирования (симуляции) проведена оценка потенциального воздействия обогащённого фолиевой кислотой теста из маисовой муки на распространение дефекта нервной трубки [76]. Сравнительные исследования эффективности лечения, например, противоэпилептическими препаратами с известными или предполагаемыми профилями риска врождённых дефектов, также дают

¹ Под «консеквенциализмом» понимается группа моральных теорий, где критерием нравственной оценки является результат (консеквент) поведения.

возможность для получения значимых и переносимых в клиническую практику данных, позволяющих информировать врачей и пациенток о рисках и преимуществах вариантов лечения [77, 78]. Повышенные риски формирования определённых врождённых дефектов, связанных с препаратами, преобразуемыми в организме матери в N-нитрозамины, также могут быть уменьшены среди женщин с высоким потреблением витамина С, известного ингибитора процесса нитрозирования [79]. Наконец, в качестве примера может служить исследование связи вспомогательных репродуктивных технологий и дефектов нервной трубки, в котором почти весь приблизительно удвоенный риск опосредуется через многоплодную беременность, предполагая, что перенос меньшего количества эмбрионов позволит снизить риск [80]. Таким образом, с целью принятия обоснованного клинического решения важна оценка потенциальных тератогенных рисков. С консеквенциалистской точки зрения является оправданным дальнейшее наблюдение за меняющимся ландшафтом материнских экспозиций, в частности новыми комбинациями лекарственных средств для лечения ожирения, несущих потенциальные риски формирования врождённых аномалий у потомства [25, 81].

Вместе с тем, для большинства ежегодно выходящих на рынок новых лекарственных средств отсутствует достаточное количество клинических и эпидемиологических данных, чтобы определить тератогенный риск [82]. Временные тенденции распространённости определённых врождённых дефектов находятся под влиянием многочисленных факторов, и снижение воздействия одного фактора риска может быть компенсировано увеличением другого. Например, в США распространённость курения сигарет во время беременности, фактора риска для некоторых врождённых дефектов, снизилась с 18,4 % в 1990 г. [83] до 12,3 % в 2010 г. [84]. Однако, распространённость ожирения, другого признанного фактора риска для некоторых врождённых дефектов, резко возрос-

ло для женщин репродуктивного возраста с 12,0 % в 1991 г. [85] до 35,7 % в 2009—2010 гг. [86]. С другой стороны, хотя распространённость традиционного курения снизилась, введение и расширение использования электронных сигарет во время беременности ведёт к увеличению воздействия никотина [87].

Заключение

Несмотря на многочисленность факторов риска в контексте материнской и внутриутробной среды, имеющийся опыт свидетельствует только о незначительном числе пренатальных воздействий, для которых имеются данные количественной оценки связанных с ними рисков развития врождённых дефектов. Современные эпидемиологические исследования имеют важное значение для выявления и глубокого понимания значимости экологических факторов риска и их взаимодействия в возникновении врождённых аномалий у человека, хотя также необходимы трансляционные исследования и междисциплинарное сотрудничество. Полученные знания о причинах возникновения врождённых аномалий позволяют женщинам и их лечащим врачам принимать более обоснованные решения о рисках пренатальных воздействий, приводящие к снижению числа пострадавших от врождённых дефектов беременностей. В дальнейшем уменьшить глобальное бремя врождённых дефектов может помочь интеграция исследований в области эпидемиологии, генетики и эпигенетики через персонализированные и популяционно ориентированные превентивные стратегии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов. Луцевич К.А. — написание текста, редактирование; Решетько О.В. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Решетько Ольга Вилоровна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: reshetko@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-3107-7636

д. м. н., профессор, зав. кафедрой фармакологии
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского
Минздрава России, Саратов

Луцевич Константин Александрович

к. м. н., доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО
Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского
Минздрава России, Саратов

Reshetko Olga

Corresponding author

e-mail: reshetko@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-3107-7636

MD, professor, Head of Department of Pharmacology,
FSBEI HE V.I. Razumovsky Saratov SMU MOH Russia,
Saratov

Lutsevich Konstantin

PhD, Assistant Professor of Department of Pharmacology,
FSBEI HE V.I. Razumovsky Saratov SMU MOH Russia,
Saratov

Литература / References

1. who.int [Internet]. World Health Organization. Congenital anomalies, Fact Sheet 370, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2016 [cited 2018 Aug 29]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/>
2. Christianson AL, Howson CP, Modell B. The March of Dimes Global Report on Birth Defects: The Hidden Toll of Dying and Disabled Children. New York: March of Dimes Birth Defects Foundation, White Plains, 2006.
3. who.int [Internet]. World Health Assembly resolution 63.17: birth defects [updated May 21 2010; cited 2018 Aug 29]. Available from: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63-REC1/WHA63_REC1-P2-en.pdf.
4. WHO/CDC/ICBDSR. Birth defects surveillance: a manual for programme managers [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014 [cited 2018 Aug 29]. Available from: <http://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefectscount/documents/bd-surveillance-manual.pdf>.
5. Feldkamp ML, Carey JC, Byrne JLB, et al. Etiology and clinical presentation of birth defects: population based study. *BMJ*. 2017;357:j2249. DOI: 10.1136/bmj.j2249
6. Goodrum LA, Hankins GDV, Jermain D, Chanaud CM. Conference report: complex clinical, legal, and ethical issues of pregnant and postpartum women as subjects in clinical trials. *J Womens Health (Larchmt)*. 2003;12(9):857-867. DOI: 10.1089/15409903770948087
7. Włodarczyk B, Palacios A, Chapa C, et al. Genetic basis of susceptibility to teratogen induced birth defects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011;157C(3):215-226. DOI: 10.1002/ajmg.c.30314
8. Rasmussen SA, Erickson JD, Reef SE, Ross DS. Teratology: from science to birth defects prevention. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2009;85(1):82-92. DOI: 10.1002/bdra.20506
9. Hernandez-Diaz S, Oberg AS. Are epidemiological approaches suitable to study risk/preventive factors for human birth defects? *Curr Epidemiol Rep*. 2015;2(1):31-36. DOI: 10.1007/s40471-015-0037-5
10. Friedman JM. Big risks in small groups: the difference between epidemiology and counselling. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2009;85(8):720-724. DOI: 10.1002/bdra.20606
11. Feldkamp ML, Botto LD, Carey JC. Reflections on the etiology of structural birth defects: established teratogens and risk factors. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2015;103(8):652-655. DOI: 10.1002/bdra.23392
12. Rasmussen SA, Olney RS, Holmes LB, et al. Guidelines for case classification for the National Birth Defects Prevention Study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2003;67(3):193-201. DOI: 10.1002/bdra.10012
13. Holmes LB, Westgate MN. Inclusion and exclusion criteria for malformations in newborn infants exposed to potential teratogens. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011;91(9):807-812. DOI: 10.1002/bdra.20842
14. Lupo PJ, Symanski E, Waller DK, et al. Polytomous logistic regression as a tool for exploring heterogeneity across birth defect subtypes: an example using anencephaly and spina bifida. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010;88(8):701-705. DOI: 10.1002/bdra.20671
15. Botto LD, Lin AE, Riehle-Colarusso T, et al. Seeking causes: classifying and evaluating congenital heart defects in etiologic studies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007;79(10):714-727. DOI: 10.1002/bdra.20403
16. Correa A, Gilboa SM, Besser LM, et al. Diabetes mellitus and birth defects. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(3):237.e1-237.e9. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.06.028
17. Khoury MJ. Commentary: contributions of epidemiology to the study of birth defects in humans. *Teratology*. 1995;52(4):186-189. DOI: 10.1002/tera.1420520403
18. Jones KL, Jones MC, Del Campo M. (eds.) Smith's recognizable patterns of human malformation. 7th ed. Saunders: 2013. 1019 p.
19. Solomon BD, Bear KA, Kimonis V, et al. Clinical geneticists' views of VACTERL/VATER association. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(12):3087-3100. DOI: 10.1002/ajmg.a.35638
20. Perez-Aytes A, Ledo A, Boso V, et al. In utero exposure to mycophenolate mofetil: a characteristic phenotype? *Am J Med Genet A*. 2008;146A(1):1-7. DOI: 10.1002/ajmg.a.32117
21. Tinker SC, Gilboa S, Reefhuis J, et al. Challenges in studying modifiable risk factors for birth defects. *Curr Epidemiol Rep*. 2015;2(1):23-30. DOI: 10.1007/s40471-014-0028-y
22. Scialli AR. The National Birth Defects Prevention Study: how to communicate data. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014;19(3):170-176. DOI: 10.1016/j.siny.2013.09.007
23. Howards PP, Johnson CY, Honein MA, Flanders WD. Adjusting for bias due to incomplete case ascertainment in case-control studies of birth defects. *Am J Epidemiol*. 2015;181(8):595-607. DOI: 10.1093/aje/kwu323
24. Kallen B. The problem of confounding in studies of the effect of maternal drug use on pregnancy outcome. *Obstet Gynecol Int*. 2012;2012:148616. DOI: 10.1155/2012/148616
25. Werler MM. Congenital malformations and consequential epidemiology. *Curr Epidemiol Rep*. 2015;2(1):8-12. DOI: 10.1007/s40471-014-0029-x
26. Agopian AJ, Lupo PJ, Tinker SC, et al. Working towards a risk prediction model for neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012;94(3):141-146. DOI: 10.1002/bdra.22883
27. Agopian AJ, Tinker SC, Lupo PJ, et al. Proportion of neural tube defects attributable to known risk factors. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2013;97(1):42-46. DOI: 10.1002/bdra.23100
28. Yoon P, Rasmussen SA, Lynberg M, et al. The National Birth Defects Prevention Study. *Public Health Rep*. 2001;116(Suppl 1):32-40. DOI: 10.1093/phr/116.S1.32
29. Rodriguez-Pinilla E, Mejias C, Prieto-Merino D, et al. Risk of hypospadias in newborn infants exposed to valproic acid during the first trimester of pregnancy: a case-control study in Spain. *Drug Saf*. 2008;31(6):537-543. DOI: 10.2165/00002018-200831060-00008
30. Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Case-control studies for identifying novel teratogens. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011;157C(3):201-208. DOI: 10.1002/ajmg.c.30307
31. Poletta FA, Gili JA, Castilla EE. Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC): a model for health collaborative studies. *Public Health Genomics*. 2014;17(2):61-67. DOI: 10.1159/000356568
32. Hernán MA, Hernández-Díaz S, Werler MM, Mitchell AA. Causal knowledge as a prerequisite for confounding evaluation: an application to birth defects epidemiology. *Am J Epidemiol*. 2002;155(2):176-184. DOI: 10.1093/aje/155.2.176
33. Wilcox AJ, Weinberg CR, Basso O. On the pitfalls of adjusting for gestational age at birth. *Am J Epidemiol*. 2011;174(9):1062-1068. DOI: 10.1093/aje/kwr230
34. Holmes LB. Human teratogens: update 2010. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011;91(1):1-7. DOI: 10.1002/bdra.20748
35. Obican S, Scialli AR. Teratogenic exposures. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011;157C(3):150-169. DOI: 10.1002/ajmg.c.30310
36. Simeone RM, Feldkamp ML, Reefhuis J, et al. CDC Grand Rounds: understanding the causes of major birth defects — steps to prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(39):1104-1107. DOI: 10.15585/mmwr.mm6439a3
37. Srivastava D. Genetic regulation of cardiogenesis and congenital heart disease. *Annu Rev Pathol*. 2006;1:199-213. DOI: 10.1146/annurev.pathol.1.110304.100039
38. Zhu H, Kartiko S, Finnell RH. Importance of gene-environment interactions in the etiology of selected birth defects. *Clin Genet*. 2009;75(5):409-423. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2009.01174.x
39. Friedman JM. Using genomics for birth defects epidemiology: can epigenetics cut the GxE Gordian knot? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011;91(12):986-989. DOI: 10.1002/bdra.22875
40. Parker SE, Mai CT, Canfield MA, et al. Updated National Birth Prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010;88(12):1008-1016. DOI: 10.1002/bdra.20735
41. Carmichael SL. Birth defects epidemiology. *Eur J Med Genet*. 2014;57(8):355-358. DOI: 10.1016/j.ejmg.2014.03.002
42. Graham JM Jr, Hennekam RC. Genetics of common malformations. *Eur J Med Genet*. 2014;57(8):353-354. DOI: 10.1016/j.ejmg.2014.05.007
43. Martínez-Frías ML. Talidomida: 50 años después [The thalidomide experience: review of its effects 50 years later]. *Med Clin (Barc)*. 2012;139(1):25-32. DOI: 10.1016/j.medcli.2011.10.011. [Article in Spanish].
44. Webber DM, MacLeod SL, Bamshad MJ, et al. Developments in our understanding of the genetic basis of birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2015;103(8):680-691. DOI: 10.1002/bdra.23385
45. Hobbs CA, Chowdhury S, Cleves MA, et al. Genetic epidemiology and nonsyndromic structural birth defects: from candidate genes to epigenetics. *JAMA Pediatr*. 2014;168(4):371-377. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.4858
46. Houk V, Oakley G Jr, Erickson JD, et al. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR Recomm Rep*. 1992;41(RR-14):1-7.
47. Leslie EJ, Murray JC. Evaluating rare coding variants as contributing causes to non-syndromic cleft lip and palate. *Clin Genet*. 2013;84(5):496-500. DOI: 10.1111/cge.12018
48. Greene ND, Stanier P, Copp AJ. Genetics of human neural tube defects. *Hum Mol Genet*. 2009;18(R2):R113-129. DOI: 10.1093/hmg/ddp347
49. Gelb B, Brueckner M, Chung W, et al. The Congenital Heart Disease Genetic Network Study: rationale, design, and early results. *Circ Res*. 2013;112(4):698-706. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300297
50. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet*. 2011;12(3):167-178. DOI: 10.1038/nrg2933

51. Rana MS, Christoffels VM, Moorman AF. A molecular and genetic outline of cardiac morphogenesis. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013;207(4):588-615. DOI: 10.1111/apha.12061.
52. Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, Seidman CE. Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. *Circ Res*. 2013;112(4):707-720. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.300853
53. Rosa FW. Teratogenicity of isotretinoin. *Lancet*. 1983;2(8348):513.
54. van der Zanden LF, van Rooij IA, Feitz WF, et al. Common variants in DGKK are strongly associated with risk of hypospadias. *Nat Genet*. 2011;43(1):48-50. DOI: 10.1038/ng.721
55. Geller F, Feenstra B, Carstensen L, et al. Genome-wide association analyses identify variants in developmental genes associated with hypospadias. *Nat Genet*. 2014;46(9):957-963. DOI: 10.1038/ng.3063.
56. Birnbaum S, Ludwig KU, Reutter H, et al. Key susceptibility locus for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate on chromosome 8q24. *Nat Genet*. 2009;41(4):473-477. DOI: 10.1038/ng.333
57. Grant SF, Wang K, Zhang H, et al. A genome-wide association study identifies a locus for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate on 8q24. *J Pediatr*. 2009;155(6):909-913. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.06.020
58. Beaty TH, Ruczinski I, Murray JC, et al. Evidence for gene-environment interaction in a genome wide study of nonsyndromic cleft palate. *Genet Epidemiol*. 2011;35(6):469-478. DOI: 10.1002/gepi.20595
59. Garcia-Barceló MM, Yeung MY, Miao XP, et al. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for biliary atresia on 10q24.2. *Hum Mol Genet*. 2010;19(14):2917-2925. DOI: 10.1093/hmg/ddq196
60. Mangold E, Ludwig KU, Birnbaum S, et al. Genome-wide association study identifies two susceptibility loci for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Nat Genet*. 2010;42(1):24-26. DOI: 10.1038/ng.506
61. Olshan AF, Hobbs CA, Shaw GM. Discovery of genetic susceptibility factors for human birth defects: an opportunity for a National Agenda. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(8):1794-1797. DOI: 10.1002/ajmg.a.34103
62. Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, et al. Global variation in copy number in the human genome. *Nature*. 2006;444(7118):444-454. DOI: 10.1038/nature05329
63. Zhang F, Gu W, Hurler ME, Lupski JR. Copy number variation in human health, disease, and evolution. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2009;10:451-481. DOI: 10.1146/annurev.genom.9.081307.164217
64. Huisman SA, Redeker EJ, Maas SM, et al. High rate of mosaicism in individuals with Cornelia de Lange syndrome. *J Med Genet*. 2013;50(5):339-344. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-101477
65. Tapper WJ, Foulds N, Cross NC, et al. Megalencephaly syndromes: exome pipeline strategies for detecting low-level mosaic mutations. *PLoS One*. 2014;9(1):e86940. DOI: 10.1371/journal.pone.0086940
66. Glidewell J, Reefhuis J, Rasmussen SA, et al. Factors affecting maternal participation in the genetic component of the National Birth Defects Prevention Study — United States, 1997-2007. *Genet Med*. 2014;16(4):329-337. DOI: 10.1038/gim.2013.143
67. Dempfle A, Scherag A, Hein R, et al. Gene-environment interactions for complex traits: definitions, methodological requirements and challenges. *Eur J Hum Genet*. 2008;16(10):1164-1172. DOI: 10.1038/ejhg.2008.106
68. Burton PR, Hansell AL, Fortier I, et al. Size matters: just how big is BIG?: Quantifying realistic sample size requirements for human genome epidemiology. *Int J Epidemiol*. 2009;38(1):263-273. DOI: 10.1093/ije/dyn147
69. Galea S. An argument for a consequentialist epidemiology. *Am J Epidemiol*. 2013;178(8):1185-1191. DOI: 10.1093/aje/kwt172
70. Horgan RP, Clancy OH, Myers JE, Baker PN. An overview of proteomic and metabolomic technologies and their application to pregnancy research. *BJOG*. 2009;116(2):173-181. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2008.01997.x
71. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, et al. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(1):51.e1-51.e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.02.029
72. Correa A, Marcinkavage J. Pregnancy obesity and the risk of birth defects: an update. *Nutr Rev*. 2013;71(Suppl 1):S68—S77. DOI: 10.1111/nure.12058
73. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1803-1813. DOI: 10.1056/NEJMoa1008095
74. Okun N, Sierra S. Pregnancy outcomes after assisted human reproduction. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(1):64-83. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)30685-X
75. Alwan S, Chambers CD. Findings from the National Birth Defects Prevention Study: interpretation and translation for the clinician. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2015;103(8):721-728. DOI: 10.1002/bdra.23394
76. Tinker SC, Devine O, Mai C, et al. Estimate of the potential impact of folic acid fortification of corn masa flour on the prevention of neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2013;97(10):649-657. DOI: 10.1002/bdra.23158
77. Werler MM, Ahrens KA, Bosco JL, et al. Use of antiepileptic medications in pregnancy in relation to risks of birth defects. *Ann Epidemiol*. 2011;21(11):842-850. DOI: 10.1016/j.annepidem.2011.08.002
78. Hernandez-Diaz S, Smith CR, Shen A, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*. 2012;78(21):1692-1699. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182574f39
79. Shinde MU, Vuong AM, Brender JD, et al. Prenatal exposure to nitrosatable drugs, vitamin C, and risk of selected birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2013;97(8):515-531. DOI: 10.1002/bdra.23137
80. Benedum CM, Yazdy MM, Mitchell AA, Werler MM. Impact of periconceptual use of nitrosatable drugs on the risk of neural tube defects. *Am J Epidemiol*. 2015; 182(8):675-684. DOI: 10.1093/aje/kwv126
81. Kim GW, Lin JE, Blomain ES, Waldman SA. Antiobesity pharmacotherapy: new drugs and emerging targets. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(1):53-66. DOI: 10.1038/clpt.2013.204
82. Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011;157C(3):175-182. DOI: 10.1002/ajmg.c.30313
83. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Smoking during pregnancy--United States, 1990-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53(39):911-915.
84. Tong VT, Dietz PM, Morrow B, et al. Trends in smoking before, during, and after pregnancy — Pregnancy Risk Assessment Monitoring System, United States, 40 sites, 2000-2010. *MMWR Surveill Summ*. 2013;62(6):1-19.
85. Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, et al. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. *JAMA*. 1999;282(16):1519-1522. DOI: 10.1001/jama.282.16.1519
86. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity in the United States, 2009-2010. *NCHS Data Brief*. 2012;(82):1-8.
87. England LJ, Anderson BL, Tong VT, et al. Screening practices and attitudes of obstetricians-gynecologists toward new and emerging tobacco products. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(6):695.e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.05.041

Гепатотоксичность новых оральных антикоагулянтов: обзор литературы

Попова Н.С.¹, Филиппова А.В.¹, Галанкин Т.Л.¹, Колбин А.С.^{1,2}, Касимова А.Р.^{1,3}

¹ — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург

² — федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

³ — Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург

Резюме. Статья представляет собой обзор литературы, посвящённый анализу данных о гепатотоксичности новых оральных антикоагулянтов, полученных с помощью различных методов фармаконадзора. В обзор включено 35 источников: 24 статьи, 4 методических и регуляторных рекомендации, 3 публикации экспертных сообществ, 3 обзора регистрационных материалов по лекарственным средствам и 1 источник, представляющий собой выборку из реестра исследований.

Ключевые слова: новые оральные антикоагулянты; повреждение печени; фармаконадзор; сигналы по безопасности; литературный обзор

Для цитирования:

Попова Н.С., Филиппова А.В., Галанкин Т.Л., Колбин А.С., Касимова А.Р. Гепатотоксичность новых оральных антикоагулянтов: обзор литературы // *Качественная клиническая практика*. — 2018. — №3. — С.66—72. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10052.

Hepatotoxicity of new oral anticoagulants: literature review

Popova N.S.¹, Philippova A.V.¹, Gakankin T.L.¹, Kolbin A.S.^{1,2}, Kasimova A.R.^{1,3}

¹ — FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg

² — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint-Petersburg State University», Saint-Petersburg

³ — Russian research Institute of traumatology and orthopedics named after R. R. Vreden

Abstract. This article presents a literature review of hepatotoxicity of new oral anticoagulants which was obtained by different methods/options of pharmacovigilance. The overview includes 35 information sources: 24 articles, 4 methodic or regulatory guidelines, 3 expert group publications, 3 new drug application overviews and 1 source being clinical trial register search results. Upon the results of the literature review, it was concluded that pharmacovigilance methods analyzing data obtained within real world medical practice give more opportunities for safety signal management comparing to those analyzing only data obtained within randomized clinical trials.

Keywords: new oral anticoagulants; liver injury; pharmacovigilance; safety signals; literature review

For citations:

Popova NS, Philippova AV, Gakankin TL, Kolbin AS, Kasimova AR. Hepatotoxicity of new oral anticoagulants: literature review. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2018;3:66—72. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10052.

Введение

Понятие «лекарственно-индуцированное повреждение печени» (ЛИПП) включает широкий спектр явлений, начиная от асимптоматического увеличения трансаминаз в крови и заканчивая тяжёлой печёночной недостаточностью, требующей трансплантации [1]. За последние 50 лет ЛИПП является одной из ключевых причин повышения бдительности в отношении обращения лекарственных средства, включая такие

меры, как отказ в регистрации или прекращение действия регистрационного удостоверения [2].

Новые оральные антикоагулянты (НОАК) являются достойной альтернативой антагонистам витамина К при профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий [3]. Частота использования этих лекарственных средств (ЛС) в клинической практике непрерывно растёт, а значит детализация эффектов от их применения является неоспоримой необходимостью.

Целью работы является проведение обзора литературы рисков в отношении лекарственно индуцированного повреждения печени, ассоциированных с приёмом НОАК, на основании опубликованных материалов, находящихся в открытом доступе.

Материалы

В обзор литературы были включены статьи, имеющие открытый полнотекстовый доступ и иные материалы и нормативные документы, описывающие принципы работы с сигналами по безопасности, а также представляющие результаты мониторинга безопасности применения НОАК.

Методы

Поиск статей инициирован в поисковой системе PubMed (MEDLINE), в качестве ключевых слов использовали названия НОАК в комбинации с терминами «spontaneous reporting system», «drug reactions new oral anticoagulants», «drug-induced liver injury», «review» и «meta-analysis». Такой же поиск был проведён в материалах отечественных научных баз данных «eLIBRARY» и «КиберЛенинка».

Впоследствии значительная часть поиска представляла собой каскадное выявление релевантных рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) при работе со списками литературы в обнаруженных публикациях. Первым звеном каскадного поиска послужили 2 крупных систематических обзора [4, 5].

Результаты

По результатам поиска и отбора материала в обзор литературы было включено 24 статьи [1, 2, 4–7, 9, 13, 14, 19–24, 26, 28–35]. Дополнительно для обзора использованы 4 методических и регуляторных рекомендации [3, 8, 15, 27], 3 публикации экспертных сообществ [17–18, 25], 3 обзора регистрационных материалов по ЛС [10–12] и 1 источник [16], представляющий собой выборку из реестра исследований.

Результаты проведённого обзора литературы также продемонстрировали некоторые затруднения с самим определением термина «гепатотоксичность». Так, *Kullak-Ublick GA и соавт.* [6] в качестве критериев идиосинкразического лекарственно-индуцированного поражения печени предлагает лабораторные показатели. *Aithal GP и соавт.* [7] добавляет, что идиосинкразическое лекарственно-индуцированное поражение печени возникает вторично и не может быть обосновано механизмом действия лекарства, кроме того, авторы отмечают, что в большинстве руководств в качестве маркера гепатотоксичности рекомендуется рассматривать повышение уровня щелочной фосфатазы в 2 раза больше нормы.

В течение длительного времени основным способом профилактики тромботических осложнений у пациентов, имеющих предрасполагающие к образованию тромбозов состояния, был синтетический антагонист витамина К — варфарин. Механизм действия варфарина заключается в блокировании витамина К-эпоксидаз, в результате чего витамин К не может перейти в активную форму. Отсутствие активной формы витамина К не позволяет печени полноценно синтезировать факторы свёртывания крови, присутствие которых повышает риск тромботических осложнений. Основными представителями витамин К-зависимых факторам являются факторы свёртывания крови II, VII, IX и X [8].

Применение варфарина должно сопровождаться регулярным лабораторным контролем системы гемостаза, так как при недостаточном контроле высок риск развития кровотечений, которые могут представлять угрозу жизни. Тем не менее, контроль функционирования свёртывающей системы крови на фоне применения варфарина сопряжён с определёнными трудностями, в частности узким терапевтическим индексом варфарина, особенностью его фармакокинетики (длительный период достижения равновесной концентрации и длительный период полувыведения), а также наличием большого количества внешних и внутренних факторов, определяющих степень выраженности его фармакодинамического действия [9]. По изложенным причинам правильное и безопасное применение варфарина требует затрат большого количества ресурсов на обеспечение контроля, что не только снижает ожидаемый уровень комплаентности, но и ставит под угрозу безопасность пациента.

Однако за последние 10 лет отмечается значительный прогресс в разработке и внедрении в клиническую практику альтернативных варфарину пероральных антикоагулянтов. На мировой лекарственный рынок вышло несколько представителей новой группы ЛС — так называемые «новые оральные антикоагулянты». Отличительной особенностью НОАК является тот факт, что они не оказывают непосредственного влияния на процессы синтеза факторов свёртывания крови, следствием чего является значительное облегчение контроля над последствиями их применения: для восстановления исходных функциональных показателей свёртывающей системы крови необходимо значительно меньшее количество времени [10–12]. Представителями группы НОАК, применяющимися сегодня в клинической практике, являются — дабигатрана этексилат (Прадакса®) — прямой ингибитор тромбина, находящегося в кровотоке, — впервые в мире зарегистрирован на территории Европейского Союза (ЕС) в 2008 г. [10]; ривароксабан (Ксалерто®) — ингибитор фактора свёртывания крови Ха — впервые зарегистрирован в ЕС в 2008 г. [11] и аписабан (Эливикс®) —

ингибитор фактора свёртывания крови Ха — впервые зарегистрирован в ЕС в 2011 г. [12].

С появлением на рынке новой группы антикоагулянтов были связаны надежды на повышение безопасности ведения больных, которым показано проведение антитромботической терапии. В частности, НОАК ассоциировали с меньшим риском развития геморрагических осложнений. Результаты наблюдательного ретроспективного когортного исследования, проведённого на популяции итальянских пациентов, страдающих неклапанной фибрилляцией предсердий, с участием 137 800 пациентов, ранее не получавших какой-либо антикоагулянтной терапии, показали, что НОАК по сравнению с хорошо организованной терапией непрямыми антикоагулянтами (блокаторы витамина К) более эффективны и более безопасны, главным образом, за счёт снижения риска возникновения кровотечений [13]. *Lega J-C и соавт.* [14] в 2014 году представили результаты мета-анализа, целью которого была оценка безопасности применения НОАК по сравнению с варфарином у больных с различным медицинским анамнезом и различными сопутствующими заболеваниями на основании опубликованных данных рандомизированных клинических исследований III фазы. Авторы пришли к выводу о том, что НОАК обладают меньшим по сравнению с блокаторами витамина К риском возникновения осложнений в виде массивных кровотечений. Также отмечено относительное увеличение риска развития кровотечений при применении дабигатрана в сравнении с ривароксабаном и апиксабаном у больных с почечной недостаточностью.

Тем не менее, НОАК, только что прошедшие свой ранний пострегистрационный период, продолжают находиться в зоне повышенного внимания практикующих специалистов и регуляторных органов. В частности, ривароксабан на территории ЕС относят к группе лекарств, требующих дополнительного мониторинга безопасности, что подтверждает значок чёрного перевёрнутого треугольника на его характеристике по медицинскому применению [11, 15]. Согласно данным европейского реестра клинических исследований, ривароксабан проходит целый ряд пострегистрационных исследований безопасности (ПРИБ, *post-authorization safety study (PASS)*), направленных на уточнение рисков его применения у различных групп пациентов в различных клинических ситуациях [16].

Вопросы безопасности применения НОАК стали особенно актуальны после отзыва регистрационного удостоверения первого представителя этой группы — ксимелагатрана, который появился на мировом рынке в 2005 г. Однако за первый год применения ЛС в реальной клинической практике были накоплены достоверные сведения о том, что при применении данного средства длительностью выше 11 дней возникает высокий риск тяжёлого повреждения печени [17].

Доклинические исследования данного ЛС не смогли убедительно доказать его гепатотоксический потенциал. Гепатотоксичность, исходно проявляющаяся в более чем трёхкратном увеличении уровня печёночных ферментов в кровотоке и возникающая «очень часто», согласно классификации частоты нежелательных явлений (НЯ) Всемирной организации здравоохранения [18], была выявлена при прохождении программы клинического исследования у пациентов, получающих данное лекарство течение 35 и более дней [19].

Европейским руководством по НОАК 2013 г. был рекомендован ежегодный мониторинг функции печени у пациентов, принимающих соответствующие лекарства [20]. На основании указанной рекомендации появился ряд публикаций, авторы которых предприняли попытки объяснения гепатотоксического механизма НОАК. Исходные предположения о том, что гепатотоксический эффект определяется изоформами цитохрома P450, которые осуществляют его метаболизм, привели к ряду публикаций, исследующих вовлечённость различных изоформ цитохрома P450 в метаболизм НОАК. *Voukalis C и соавт.* [21] в 2016 г. опубликовали результаты обзора публикаций, посвящённых проблемам взаимодействия НОАК. Изоформа 3A4 цитохрома P450 во многом определяет метаболизм НОАК, главным образом, ривароксабана и эписабана [22]. Кроме того, метаболизм НОАК в значительной степени определяется функцией гликопротерина P, изменения функциональной активности которого могут отразиться на функциональной активности этих лекарств.

ЛС активного контроля в исследованиях новых оральных антикоагулянтов выступили, как правило, кумарины. Классическим представителем данной группы является варфарин, который используют в клинической практике с 1954 г. Известно, что варфарин метаболизируется изоформой цитохрома CYP2C9, однако, несмотря на локализацию данного фермента в печени, отмечаются лишь единичные случаи гепатотоксичности, ассоциированные с применением варфарина [23].

Дабигатран выводится почками в неизменённом виде. Однако этот факт сам по себе не гарантирует отсутствие влияния дабигатрана на функцию печени, хотя бы потому что Прадакса® представляет из себя дабигатрана этексилат, который превращается в организме в дабигатран после активного метаболизма в печени [10].

На основании представленного выше материала, можно предположить, что поражение печени, ассоциированное с применением НОАК, может быть связано с особенностями метаболизма этих лекарств при участии различных изоформ цитохрома P450. Тем не менее, несмотря на указанные предпосылки при проведении программы клинической разработки лекарств, сигнал по безопасности, связанный с

ЛИПП зачастую остаётся нераспознанным [2], так как в реальной жизни на систему взаимодействия ЛС и организма больного влияет большое количество факторов, которые невозможно учесть при проведении клинических исследований. В частности, ослабляющие защитные резервы печени, такие как сопутствующие заболевания или полипрагмазия [24], гепатотоксический потенциал некоторых ЛС в этой связи становится явным лишь на раннем пострегистрационном этапе.

Вопросы гепатоксичности, ассоциированной с применением НОАК, рассматривали различные авторы. Так, на раннем пострегистрационном этапе после выхода на рынок представителей группы НОАК (в обзор включены данные до сентября 2013 г.) *Caldeira D и соавт.* [4] провели метаанализ данных, полученных при проведении III фаз РКИ, результаты которых опубликованы в открытых научных источниках. В метаанализ авторы включили результаты 29 РКИ: дабигатран, аписабан, дарексабан, эдоксабан, ривароксабан. Средствами контроля выступали низкомолекулярные гепарины, антагонисты витамина К и плацебо.

Первичными точками ЛИПП для проведения данного метаанализа было выбрано: увеличение уровня печёночных трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с нормой в сочетании с увеличением концентрации общего билирубина более чем в 2 раза по сравнению с нормой. Был проведён метаанализ со случайными эффектами, а общая оценка была выражена при помощи относительного риска и 95 % доверительного интервала, гетерогенность данных оценивали при помощи индекса гетерогенности I^2 .

По результатам проведённого метаанализа, авторы заключили, что применение НОАК не ассоциируется с повышением риска лекарственно-индуцированного поражения печени по сравнению со средствами контроля. Данное заключение было распространено на каждый отдельный НОАК вне зависимости от того, с каким контролем его сравнивали. Более того, авторы заключили, что риск поражения печени у представителей НОАК ниже, чем у низкомолекулярных гепаринов [4].

Формирование представлений о безопасности применения лекарства происходит на основании данных РКИ [25], а также на основании информации, полученной методами фармаконадзора. Метод спонтанных сообщений (СС) представляет собой первичный источник информации для обнаружения сигналов по безопасности, в особенности в раннем пострегистрационном периоде [26, 27]. Также данный метод играет ключевую роль для выявления редких и отсроченных НЯ, выявление которых невозможно на этапе клинической разработки ввиду существенных ограничений им присущих. Основным ограничением клинических исследований считают ограничение во времени и слишком строгие критерии отбора субъектов исследования [28].

К НЯ, которые невозможно выявить на этапе клинической разработки относят отсроченные во времени явления, такие как развитие новых заболеваний, ассоциированных с хроническим воздействием лекарств и, как правило, связанным с его механизмом действия, а также НЯ, возникающие через длительное время после прекращения приёма лекарства — например, канцерогенное или тератогенное действие лекарственного вещества. Согласно общепринятой терминологии, описанные виды НЯ относят к типам С и D, соответственно [29].

Системы кумуляции и обработки СС представляют из себя первичный источник информации о сигналах по безопасности лекарств, который является особенно важным для недавно зарегистрированных медицинских технологий и для нежелательных реакций низкой частоты [26]. Базы данных СС позволяют заподозрить сигнал по безопасности на основании статистических диспропорций преобладания того или иного медицинского термина и определённом наборе данных, учитывающих иные релевантные факторы. Тем не менее, применяя статистические методы к анализу базы данных можно говорить только о «сигнале диспропорциональности», выявленном для пары «ЛС—нежелательная реакция», который в любом случае должен пройти клиническую оценку существующей причинно-следственной связи [27].

На основании информации, полученной при обработке данных СС, могут быть выявлены новые сигналы по безопасности, клиническое проявление которых становится возможным только после выхода лекарств в реальную клиническую практику [30, 31].

Методика выявления сигнала по безопасности с применением системы спонтанных сообщений построены на выявлении диспропорциональности — повышении относительного количества СС о возникновении проблемы безопасности для того или иного ЛС. Системе СС присущи систематические ошибки — в виду наличия неучтённых факторов так называемых «конфаундингов». Данному методу свойственны 2 вида конфаундинга. «Феномен маскировки» («masking error»): большее количество СС на чаще назначаемые лекарства. Соответственно, результат может отражать избыточную «популярность» ЛС по сравнению с аналогами [32]. Другим видом конфаундинга является «феномен соревнования» (competing error): искажение данных обусловлено «ожидаемостью» НЯ со стороны анализируемого лекарства, что ведёт к искажению экспертной оценки [33].

Суть метода диспропорциональности заключается в выявлении сигналов на основании превышения ожидаемых частот тех или иных НЯ для данного лекарства. Для этого используют коэффициент пропорциональных отношений (proportional reporting ratios, PPR), когда отношение событий для исследуе-

мого ЛС сравнивается с отношением тех же событий для всех лекарств в базе данных, и коэффициент отношения шансов (reporting odds ratios, ROR) в целом аналогичен PPR [34].

Систематический обзор проблем безопасности НОАК не выявил рисков, связанных с лекарственно-индуцированным поражением печени, однако *Raschi E и соавт.* (2015 г.) [5] предприняли попытку изучения этой проблемы с применением статистических методов. Статистические методы использовались авторами для выявления сигналов по безопасности, связанных с ЛИПП на основании анализа базы СС. В качестве базы данных СС была выбрана база открытого доступа UA-FDA Adverse Event Reporting System, FAERS (База сообщений о нежелательных реакциях Администрации по лекарственным средствам и продуктам питания Соединенных Штатов Америки).

В анализ включены следующие представители НОАК: дабигатран, ривароксабан, апиксабан. В качестве ЛС контроля авторы выбрали варфарин. В рамках проведения исследования авторы относили к ЛИПП как случаи незначительного повышения печёночных ферментов, так и случаи тяжёлой печёночной недостаточности.

В целях оценки безопасности НОАК авторы составили перечень предпочтительных терминов медицинского словаря для регуляторной деятельности (MedDRA) и провели первичный анализ несоответствия, представляющий из себя подсчёт коэффициента отношения шансов согласно формуле:

$$ROR = \frac{A/B}{C/D}$$

расшифровка которой представлена в таблице.

Таблица

Значения переменных при проведении первичного анализа несоответствия

Препараты	ЛИПП	Другие НЛР
НОАК	A	B
Варфарин	C	D

Примечания: НОАК — новые оральные антикоагулянты; ЛИПП — лекарственно-индуцированные поражения печени; НЛР — нежелательные лекарственные реакции.

Вторым шагом авторы провели подсчёт диспропорциональности с учётом анализа «случай—контроль» для случаев кровотечений при применении дабигатрана (для данного лекарства описан более высокий риск) и случаев использования сопутствующей терапии, повышающей риск ЛИПП при совместном применении с антикоагулянтами.

По результатам авторы заключили, что каких-либо статистически значимых рисков как при первичном, так и при вторичном анализе диспропорциональности не выявлено. Для ривароксабана выявлен риск ЛИПП при проведении первичного анализа, в

то время как при проведении вторичного, учитывающего сопутствующие факторы, анализа, выявлено, что в большинстве случаев ривароксабан сочетался с иными гепатотоксичными лекарствами, главным образом, статинами, парацетамолом и амиодароном. На основании выявленного сигнала авторы рекомендовали проведение пострегистрационных исследований безопасности, которые проводились бы с учётом сопутствующих факторов для каждого случая [5].

Выводы

После 10 лет применения НОАК в рутинной клинической практике, можно говорить, что развитие гепатотоксичности — это редкое и необычное нежелательное явление данной группы лекарств.

Анализ данных полученных на этапе пострегистрационного фармаконадзора, отражающих применение ЛС в условиях реальной клинической практики, позволил выявить сигнал по безопасности, связанный с гепатотоксическим потенциалом представителя группы — ривароксабана (Ксарелто®), а также выявить дополнительные факторы риска. На 2015 год задокументировано 775 случаев развития ЛИПП при применении ривароксабана, что не позволяет делать однозначные выводы о механизме их развития и непосредственной роли лекарств. Для большего понимания проблемы обо всех подозрительных случаях гепатотоксичности, связанных с ривароксабаном, следует сообщать в национальные службы фармаконадзора, чтобы улучшить понимание этой, потенциально опасной для жизни, реакции на лекарственное средство.

При анализе данных, полученных на этапе пострегистрационного фармаконадзора, отражающих применение ЛС в условиях реальной клинической практики, удалось не только выявить сигнал по безопасности, связанный с гепатотоксическим потенциалом представителя группы НОАК — ривароксабана, но и охарактеризовать его, выявив дополнительные факторы — применение сопутствующей терапии. Следует отметить, что система СС существенно уступает по качеству получаемых данных метааналитическому подходу. Но метаанализ ограничен условиями проведения рандомизированных клинических исследований и в данном случае оказался неспособным выявить риск ЛИПП в силу ограниченного по времени периода наблюдения за пациентами [35].

Таким образом, можно заключить, что анализ данных фармаконадзора позволил выявить риск со стороны НОАК в отношении повреждений печени. Более достоверные данные о риске ЛИПП могут быть получены, например, если будут выполнены исследования с большими выборками, учитывающие отсроченное время развития ЛИПП [35].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов. Попова Н.С., Филиппова А.В., Галанкин Т.Л., Колбин А.С., Касимова А.Р. — написание текста, редактирование; Филиппова А.В. — на-

писание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

Конфликт интересов: не заявлен.

Источник финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Филиппова Анастасия Владимировна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: a.v.filippova2012@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-3499-4608

SPIN-код: 3989-9803

Аспирант кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова

Filippova Anastasia

Corresponding author

e-mail: a.v.filippova2012@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-3499-4608

SPIN-code: 3989-9803

Post-graduate student, Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, First St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlova, St. Petersburg

Попова Наталия Сергеевна

ORCID ID: 0000-0001-8912-2060

SPIN-код: 3592-9814

Popova Natalya

ORCID ID: 0000-0001-8912-2060

SPIN-code: 3592-9814

Галанкин Тимофей Леонидович

ORCID ID: 0000-0002-8784-856X

SPIN-код: 7808-0586

к. м. н., заведующий лабораторией фармакоэпидемиологии и фармакокинетики Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова

Gakankin Timofey

ORCID ID: 0000-0002-8784-856X

SPIN-code: 7808-0586

Candidate of Medical Sciences, Head of the laboratory of pharmacoepidemiology and pharmacokinetics in the First St. Petersburg State Medical University named after acad. I.P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

Колбин Алексей Сергеевич

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург

Kolbin Alexey

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-code: 7966-0845

MD, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg; professor of the Department of Pharmacology, Medical Faculty, St. Petersburg State University, Russia, St. Petersburg

Касимова Алина Рашидовна

ORCID ID: 0000-0001-6284-7133

SPIN-код: 3131-4385

Kasimova Alina

ORCID ID: 0000-0001-6284-7133

SPIN-code: 3131-4385

Литература / References

- Hayashi PH, Fontana RJ. Clinical features, diagnosis, and natural history of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis.* 2014;34(2):134–44 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24879979> (дата обращения 20.01.2018). DOI: 10.1055/s-0034-1375955
- Lewis JH. Drug-Induced Liver Injury Throughout the Drug Development Life Cycle: Where We Have Been, Where We are Now, and Where We are Headed. Perspectives of a Clinical Hepatologist. *Pharm Med.* 2013;27:165–191.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. *Российский кардиологический журнал.* 2017;(7)7–86. DOI:10.15829/1560-4071-2017-7-7-86. [ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Russ J Cardiol* 2017;7(147):7–86 (In Russ).]. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-7-86>

- Caldeira D, Barra M, Santos AT, et al. Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2014;100(7):550–6 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24476812> (дата обращения 20.01.2018). DOI: 10.1136/heartjnl-2013-305288
- Raschi E, Poluzzi E, Koci A, et al. Liver injury with novel oral anticoagulants: assessing post-marketing reports in the US Food and Drug Administration adverse event reporting system. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(2):285–93 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25689417> (дата обращения 20.01.2018). DOI: 10.1111/bcp.12611
- Kullak-Ublick GA, Andrade RJ, Merz M, et al. Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment. *Gut.* 2017;66(6):1154–1164 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28341748> (дата обращения 07.02.2018). DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313369

7. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(6):806—15 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21544079> (дата обращения 07.02.2018). DOI: 10.1038/clpt.2011.58
8. Панченко Е.П., Кропачева Е.С. *Рекомендации по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза*. Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологий. — М.: 2009 [online]. URL: <http://athero.ru/Panchenko-atenu.htm> (дата обращения 20.01.2018). [Panchenko EP, Kropacheva ES. *Rekomendacii po antitromboticheskoj terapii u bol'ny'x so stabil'ny'mi proyavleniyami aterotromboza*. Institut klinicheskoy kardiologii im. A.L. Myasnikova FGU RKNPK Rosmedtexnologij. Moscow: 2009 (In Russ).]
9. Сычев Д.А., Антонов И.М., Загребин С.В., и др. Алгоритмы дозирования варфарина, основанные на результатах фармакогенетического тестирования: реальная возможность оптимизации фармакотерапии // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2007;2:59—66. [Sychev DA, Antonov IM, Zagrebina SV, Gasanov NA, Kukus VG. Warfarin dose regime approaches based on pharmacogenetics test results: real possibility to optimize the pharmacotherapy. *Rational Pharmacother. Card.* 2007;2:59—66. (In Russ).]
10. Boehringer Ingelheim International GmbH Pradaxa — EMEA/H/C/000829 -II/0103 // 2009. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf (дата обращения 20.01.2018)
11. Bayer Pharma AG Xarelto — EMEA/H/C/000944 -IB/0056/G // 2008. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf (дата обращения 20.01.2018)
12. Bristol-Myers Squibb / Pfizer EEIG Eliquis -EMEA/H/C/002148 -II/0047 // 2011. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf (дата обращения 20.01.2009).
13. Denas G, Gennaro N, Ferroni E, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulation with non-vitamin K antagonists compared to well-managed vitamin K antagonists in naïve patients with non-valvular atrial fibrillation: Propensity score matched cohort study. *Int J Cardiol.* 2017;249:198—203 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28935464> (дата обращения 20.01.2018). DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.09.029
14. Lega J-C, Bertoletti L, Gremillet C, et al. Consistency of Safety and Efficacy of New Oral Anticoagulants across Subgroups of Patients with Atrial Fibrillation. *PLoS ONE.* 2014;9(3):e91398 [online]. URL: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0091398> (дата обращения 20.01.2018). DOI:10.1371/journal.pone.0091398.
15. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). 2013 [online]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/04/WC500142282.pdf (дата обращения 20.01.2018).
16. EU Clinical Trials Register. Xarelto [online]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Xarelto> (дата обращения 20.01.2018).
17. European Medicines Agency. Press release AstraZeneca withdraws its application for Ximelagatran 36-mg film-coated tablets. 2006 [online]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/02/WC500074073.pdf (дата обращения 20.01.2018).
18. European Medicines Agency. Section 4.8: Undesirable effects SmPC training presentation. 2013 [online]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/01/WC500137021.pdf (дата обращения 20.01.2018).
19. Keisu M, Andersson TB. Drug-induced liver injury in humans: the case of ximelagatran. *Handb Exp Pharmacol.* 2010;(196):407—18 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20020269> (дата обращения 20.01.2018). DOI: 10.1007/978-3-642-00663-0_13
20. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J.* 2017;38(27):2137—2149 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27282612> (дата обращения 20.01.2018). DOI: 10.1093/eurheartj/ehw058
21. Voukalis C, Lip GY, Shantsila E. Drug-drug interactions of non-vitamin K oral anticoagulants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(12):1445—1461 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/271425255>. DOI: 10.1080/17425255.2016.1225037 (дата обращения 20.01.2018). DOI: 10.1080/17425255.2016.1225037
22. Raub TJ. P-glycoprotein recognition of substrates and circumvention through rational drug design. *Mol Pharm.* 2006;3(1):3—25 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16686365> (дата обращения 20.01.2018).
23. Ehrenforth S, Schenk JF, Scharrer I. Liver damage induced by coumarin anticoagulants. *Semin Thromb Hemost.* 1999;25(1):79—83 [online]. URL: <https://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-996428> (дата обращения 20.01.2018). DOI: 10.1055/s-2007-996428
24. Nordon C, Karcher H, Groenwold RH, et al. The «Efficacy-Effectiveness Gap»: Historical Background and Current Conceptualization. *Value Health.* 2016;19(1):75—81 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26797239> (дата обращения 20.01.2018). DOI: 10.1016/j.jval.2015.09.2938
25. High Level Pharmaceutical Forum 2005-2008. Final Conclusions and Recommendations of the Pharmaceutical Forum [online]. URL: http://www.bgpharma.bg/bulletin/read/edition/8/file/final_conclusions_en.pdf (Дата обращения 23.09.2017).
26. Coloma PM, Trifir? G, Patadia V. Postmarketing safety surveillance: where does signal detection using electronic healthcare records fit into the big picture? *Drug Saf.* 2013;36(3):183—97 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23377696> (дата обращения 20.01.2018). DOI: 10.1007/s40264-013-0018-x
27. European Medicines Agency. Guideline on the use of statistical signal detection methods in the eudravigilance data analysis system. 2008 [online]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/11/WC500011434.pdf (дата обращения 20.01.2018).
28. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2006;29(5):385—96 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16689555> (дата обращения 20.01.2018). DOI: 10.2165/00002018-200629050-00003
29. Зиганшина Л.Е., Решетникова И.Д., Фассахов Р.С. и др. *Нежелательные лекарственные реакции // Метод. рек. для врачей*. МинЗдрав Республики Татарстан. — Казань: 2005 [online]. URL: <https://www.google.ru/url?sa=t&rc=tj&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKewiT6dHt2efYAhVBWYwKHTY7AwEQFggoMAA&url=http%3A%2F%2Fkpfu.ru%2Fdocs%2F541556538%2FMethod.rekom..PDL.doc&usq=AovVawlibSwrn3p3-uQNVoXOX8ui> (дата обращения 20.01.2018) [Ziganshina LE, Reshetnikova ID, Fassakhov RS, et al. *Nezhelatel'ny'e lekarstvenny'e reakcii // Metod. rek. dlya vrachej*. MinZdrav Respubliki Tatarstan. Kazan': 2005 (In Russ).]
30. Hauben M, Aronson JK. Defining 'signal' and its subtypes in pharmacovigilance based on a systematic review of previous definitions. *Drug Saf.* 2009;32(2):99—110 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19236117> (дата обращения 20.01.2018). DOI: 10.2165/00002018-200932020-00003
31. Логиновская О.А., Романов Б.К., Колбин А.С., и др. Методы работы с сигналами в фармаконадзоре // *Качественная клиническая практика*. — 2017. — №3. — С.38—42. [Loginovskaya OA, Romanov BK, Kolbin AS, et al. Methods of working with pharmacovigilance signals. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2017;3:38—42. (In Russ).]
32. Wang HW, Hochberg AM, Pearson RK, et al. An experimental investigation of masking in the US FDA adverse event reporting system database. *Drug Saf.* 2010;33(12):1117—33 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21077702> (дата обращения 20.01.2018). DOI: 10.2165/11584390-000000000-00000
33. Salvo F, Leborgne F, Thiessard F, et al. A potential event-competition bias in safety signal detection: results from a spontaneous reporting research database in France. *Drug Saf.* 2013;36(7):565—72 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23673817> (дата обращения 20.01.2018). DOI: 10.1007/s40264-013-0063-5
34. Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2001;10(6):483—6 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11828828> (дата обращения 20.01.2018). DOI: 10.1002/pds.677
35. Галанкин Т.Л., Колбин А.С. Роль рандомизированных исследований в фармакоэпидемиологии // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2014;7(1):4—8. [Galankin TL, Kolbin AS. Role of randomized trials in pharmacoepidemiology. *Pharmacoeconomy. Modern pharmacoconomics and pharmacoepidemiology*. 2014;7(1):4—8. (In Russ).]



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

Изложенный материал основывается на современных регулирующих требованиях законодательства Российской Федерации и стран – участниц Евразийского экономического союза. Кропотливая работа авторского коллектива практикующих специалистов по клиническим исследованиям позволила сделать сложные понятия ясными в изложении и простыми для понимания читателем любого уровня опыта и подготовки.

Студентам, мониторам клинических исследований, стремящимся стать проектными менеджерами, и предназначено данное учебное пособие. Также книга будет интересна тем, кто непосредственно участвует в процессе разработки новых лекарственных средств: клиническим проектным менеджерам, специалистам по клиническим исследованиям, фармаконадзору, управлению данными, статистическому анализу, обеспечению качества, медицинским писателям, регистрации, представителям регуляторных и медицинских отделов, работающих в инновационных фармацевтических компаниях и контрактных исследовательских организациях. Представленные материалы будут полезны опытным врачам-исследователям, сотрудникам научно-исследовательских институтов и организаций, участвующих в поиске новых лекарственных веществ, организующих доклинические и клинические испытания, а также служащим уполномоченных органов здравоохранения, регулирующих их проведение.

Приобрести книгу

можно в офисе ООО «Издательство ОКИ»

тел.: +7 (910) 449-22-73

e-mail: eva88@list.ru

Выходные данные

Управление клиническими исследованиями / под общ. ред. Белоусова Д.Ю., Зырянова С.К., Колбина А.С. — 1-е изд. — М.: Буки Веди: Издательство ОКИ, 2017. — 676 с.: ил. ISBN 978-5-4465-1602-5

