ISSN 2588-0519

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

№ 1 2019

www.ClinVest.ru

Центр Фармакоэкономических Исследований

18 лет исследовательской работы

230 исследований | **220 публикаций** | **48 партнёров**

Комплексная клинико-экономическая оценка лекарственных средств для включения в ограничительные перечни

- **Оценка эффективности и безопасности**
  - **систематический обзор**
  - **мета-анализ**
  - **непрямые и смешанные сравнения, сетевой мета-анализ**
- **Разработка моделей принятия решений в MS Excel**
- **Локальная адаптация CORE-моделей**
- **Клинико-экономический анализ**
- **Анализ влияния на бюджет**
- **Подготовка Предложения на включение в ограничительные перечни**

Социальная премия Da.Signa

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

www.HealthEconomics.ru ✉ clinvest@mail.ru ☎ (910) 449-22-73

качественная клиническая практика

№1
2019 г.

Издательство ОКИ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Зырянов С.К.

Зам. главного редактора
Колбин А.С.

Научный редактор:
Белоусов Д.Ю.

Редакционная коллегия

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

Выпускающая группа

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

Дизайн и верстка: **Design2pro.ru**

Смирнова Людмила Борисовна
Корректор

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

Подписано в печать: 28.06.2019 г.
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

Журнал включен в перечень ВАК.

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-oki.ru; www.clinvest.ru
Тел.: +7 (910) 449-22-73

Сайты
PharmacoKinetica.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 Фармакогеномика

WEB-порталы
HealthEconomics.ru
Market-Access-Solutions.ru
Izdat-Oki.ru
Центр Фармакоэкономических Исследований
Market Access Solutions
Издательство ОКИ

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
Зырянов С.К. 3

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Экономические аспекты применения аналогов инсулина второго поколения при сахарном диабете 2-го типа
Белоусов Д.Ю., Карпов О.И. 4

Фиксированная и раздельная комбинация солифенацина и тамсулозина при нарушениях мочеиспускания, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы: выбор на основании сравнения цен и ценности
Толкушин А.Г., Смирнова А.В., Ермолаева Т.Н., Давыдовская М.В. 12

Фармакоэкономический анализ применения меполизумаба у омализумаб-резистентных пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой
Толкушин А.Г., Рогов В.А., Иванов Д.А., Погудина Н.Л. 19

Фармакоэкономический анализ применения современных пероральных сахароснижающих препаратов при недостаточном гликемическом контроле на метформине
Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е., Фадеев В.В. 27

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование безопасности (иммуногенности) и эффективности препаратов GP40041 и Хумулин® НПХ
Залевская А.Г., Мосикян А.А., Афонькина О.В., Драй Р.В. 53

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространённость назначений потенциально не рекомендованных лекарственных средств в практике ведения пациентов пожилого и старческого возраста
Аль-Раджави А., Зырянов С.К., Ушкалова Е.А., Бутранова О.И., Переверзев А.П. 65

Современные подходы к повышению эффективности антибактериальной терапии в перинатологии: локальный опыт
Казанова А.М., Зырянов С.К., Ивжиц М.А., Круглов А.Н., Куцая К.О., Ченкуров М.С. 74

РЕГИСТРЫ ПАЦИЕНТОВ

Анализ антитромботической терапии фибрилляции предсердий в международных и российских регистрах
Решетько О.В., Соколов А.В., Фурман Н.В. 83

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Современные подходы к выбору антибиотика для терапии внебольничной пневмонии у различных категорий пациентов
Зырянов С.К., Бутранова О.И. 97

качественная клиническая практика

№1
2019 г.

Издательство ОКИ

EDITOR-IN-CHIEF
Zyryanov S.K.

Deputy Editor-In-Chief
Kolbin A.S.

Scientific editor:
Belousov D.Yu.

Editorial Board

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

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

Design and layout: **Design2pro.ru**

Smirnova Lyudmila
press-corrector

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

Signed in print: 28.06.2019 r.
Printed by the printing office LLC Buki Vedi
115093, Moscow, Partiynyj 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

The journal is included in the list of Higher Attestation Commission (HAC) of Russian Federation.

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

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

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

CONTENTS

FROM THE EDITOR-IN-CHIEF
Zyryanov SK 3

PHARMACOECONOMICS

Economic aspects of second generation insulin analogs in diabetes mellitus type 2
Belousov DYu, Karpov OI 4

Fixed and separate combination of solifenacin and tamsulosin in urinary disorders associated with benign prostatic hyperplasia: a choice based on price and value comparison
Tolkushin AG, Smirnova AV, Ermolaeva TN, Davidovsky MV 12

Cost-effectiveness analysis of the use of mepolizumab in omalizumab-resistant patients with severe asthma
Tolkushin AG, Rogov VA, Ivanov DA, Pogudin NL 19

Pharmacoeconomic analysis of modern oral hypoglycemic agents with inadequate glycemic control on metformin
Kalashnikova MF, Belousov DYu, Cheberda AE, Fadeev VV 27

CLINICAL TRIALS

Evaluation of immunogenicity, efficacy and safety of GP40041 compared to Humulin® NPH in patients with type 2 diabetes mellitus

Zalevskaya AG, Mosikian AA, Afonkina OV, Drai RV 53

PHARMACOEPIDEMIOLOGY

Prevalence of potentially inappropriate medications among elderly patients in clinical practice
Al-Rajavi A, Zyryanov SK, Ushkalova EA, Butranova OI, Pereverzev AP 65

Modern approaches to improving the effectiveness of antibiotic therapy in perinatology: local experience
Kazanova AM, Zyryanov SK, Ivzhits MA, Kruglov AN, Kutsaya KO, Chenkurov MS 74

REGISTERS PATIENTS

Analysis of antithrombotic therapy of atrial fibrillation in international and Russian registries
Reshetko OV, Sokolov AV, Furman NV 83

LITERATURE REVIEW

Modern approaches to the rational choice of antibiotic for treatment of community-acquired pneumonia in various categories of patients
Zyryanov SK, Butranova OI 97

Дорогие друзья!

Вы держите в руках первый номер за 2019 год. И это — особенный номер! Наша с Вами работа по созданию и развитию журнала, укреплению его авторитета не прошла даром. Журнал уже давно признан профессиональным сообществом (и это произошло практически сразу после появления журнала на свет благодаря усилиям первого главного редактора, члена-корреспондента РАН, профессора Ю.Б. Белоусова), у него есть верные друзья и подписчики, но достаточно долгое время наше с вами печатное издание не могло попасть в перечень журналов, рекомендуемых ВАК для публикации основных результатов научно-квалификационных исследований. На это был целый ряд вполне объективных причин, с которыми, наконец-то удалось справиться.

Итак, с 1 квартала 2019 года, благодаря научному авторитету журнала, «Качественная клиническая практика» включена в перечень рецензируемых научных изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук. Прежде всего мы ждём на страницах нашего издания учёных, которые проводят научные исследования в области внутренних болезней, фармакологии и клинической фармакологии. Но, кроме того, уверен, что наша печатная трибуна будет интересна и специалистам других дисциплин, особенно в том случае, если предметом их научных интересов будет изучение различных характеристик новых лекарственных технологий.

Мы очень надеемся, что наш журнал будет удачной стартовой площадкой для тех, кто делает первые шаги в науке. Убеждён, что и уже состоявшиеся учёные со страниц нашего журнала смогут широко рассказать о своих достижениях.

Журнал по-прежнему разноплановый, он старается отражать всё самое новое и интересное, что происходит в безграничном мире лекарственной терапии. Данный номер — яркое тому доказательство. Прочитав его, вы узнаете о современных трендах в области антикоагулянтной терапии, проанализируете подходы к ведению пациентов с внебольничной пневмонией в разных странах мира, углубите свои познания в возрастной фармакологии. И, поверьте, ещё много чего важного и полезного ждёт вас на страницах этого номера.

Мы готовы к диалогу. Мы ждём ваших работ и очень ценим ваше мнение. И ещё раз спасибо за вашу поддержку. Только благодаря ей мы добились того, чем гордимся сегодня.

С уважением,
д.м.н., профессор
Сергей Кенсаринович Зырянов

Экономические аспекты применения аналогов инсулина второго поколения при сахарном диабете 2-го типа

Белоусов Д.Ю.[1], Карпов О.И.[2]

[1] — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва

[2] — АО «Санофи Россия», Москва

Резюме. На основании результатов прямого сравнения в исследовании BRIGHT и данных реальной практики назначений (опубликованные и агрегированные данные Федерального Регистра сахарного диабета Российской Федерации) проведено сравнение экономических параметров применения инсулина гларгин 300 ЕД/мл (ИГ-300) и инсулина деглудек 100 ЕД/мл (ИД-100) при сахарном диабете 2-го типа. Определены прямые расходы на инсулины, исходя из средних дозировок по результатам наблюдений, а также на лечение гипогликемических событий. Расчёты на основании исследования BRIGHT показали, что средние затраты на 24-недельное лечение ИД-100 на 77,3 % выше, чем для ИГ-300, главным образом, за счёт меньшей стоимости 1 ЕД ИГ-300. Частота гипогликемий была равной в обеих группах, поэтому её стоимость не учтена. С учётом дозировок установлено, что если средства, предусмотренные на лечение 100 человек ИД-100, направить на приобретение равноэффективного и «равнобезопасного» ИГ-300, то можно обеспечить лечение 158 человек. Экономические преимущества ИГ-300 подтверждаются расчётами реальной практики, как по прямым расходам, так и по параметру «стоимость/эффект», прирост которого в группе ИД-100 составил более 80 %. Стоимость меньшего количества тяжёлых гипогликемических событий при использовании инсулина деглудек 100 ЕД/мл в сравнении с инсулином гларгин 300 ЕД/мл, продемонстрированная в некоторых исследованиях реальной практики назначений, не компенсирует общих бóльших затрат на терапию инсулином деглудек 100 ЕД/мл, которая оказывается на 43,6—55,2 % дороже (в зависимости от вида анализа). Данные реальной практики назначений рассмотренных аналогов инсулина требуют дальнейшего анализа в разных по группах больных.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инсулин гларгин 300 ЕД/мл, инсулин деглудек 100 ЕД/мл, фармакоэкономика

Для цитирования:
Белоусов Д.Ю., Карпов О.И. Экономические аспекты применения аналогов инсулина второго поколения при сахарном диабете 2-го типа // *Качественная клиническая практика.* — 2019. — № 1. 4—11. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10053.

Economic aspects of second generation insulin analogs in Diabetes mellitus type 2

Belousov D.Yu.[1], Karpov O.I.[2]

[1] — LLC «Center for pharmacoeconomics research», Russia, Moscow

[2] — JSC «Sanofi Russia», Russia, Moscow

Abstract. The comparison of economic parameters of insulin glargine 300 UI/ml (GLA-300) and insulin degludec 100 UI/ml (DEG-100) has been performed based on data of the direct comparison in BRIGHT trial and real world evidences (published and data of the Federal Register of Diabetes without personal data of patients). Direct cost for medications calculated according to daily doses of insulins and duration of treatment as well as of cost of hypoglycemic events. Estimations based on BRIGHT trial shown direct cost for DEG-100 treatment higher than for GLA-300 on 77,3% due to less cost of 1 UI of GLA-300. Hypoglycemic events rate was equal in both groups and they cost did not include into analysis. GLA-300 can be used in 158 pts if finance, which allocated for a treatment of 100 pts by DEG-100 will transfer for GLA-300. Economic advantages of GLA-300 are confirmed by calculations of direct costs as well as cost/effective ratio in real world data collection. Cost of less hypoglycemic events in DEG-100 treatment demonstrated in some real world evidences does not compensate much higher expenditures in comparison with GLA-300 treatment. Therapy with DEG-100 more costly on 43,6-55,2 % (depending of type of analysis). Further analysis of GLA-300 and DEG-100 economics is needed for better decision makes in state purchases.

Keywords: diabetes mellitus type 2, insulin glargine 300 UI, insulin degludec 100 UI, pharmacoeconomics

For citations:
Belousov DYu, Karpov OI. Economic aspects of second generation insulin analogs in diabetes mellitus type 2. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;1:4—11. (In Russ). DOI:10.24411/2588-0519-2019-10053.

В настоящее время по данным Всемирной организации здравоохранения количество больных сахарным диабетом в мире достигло 425 млн человек, в основном за счёт роста диабета 2-го типа (СД2) [1]. При этом распространённость его составляет до 8,5 % в различных странах. 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 означает, что численность пациентов с СД2 в нашей стране не менее 6 млн человек [2]. Затраты на эффективный контроль СД2 намного меньше, чем на больного с неадекватным контролем диабета [3]. Государство несёт существенные потери из-за недополучения внутреннего валового продукта вследствие временной и стойкой утраты трудоспособности [4]. Действующие международные и отечественные руководства по лечению СД2 рекомендуют подход к фармакотерапии, направленный на достижение не только индивидуальной цели лечения, но и уменьшения побочных эффектов применения лекарственных препаратов, в первую очередь гипогликемий [5, 6]. В ряде стран с развитыми системами оказания медицинской помощи достигнуты определённые успехи в уменьшении числа макрососудистых осложнений СД2 [7]. Связано это не в последнюю очередь с внедрением новых технологий лечения, к числу которых можно отнести применение аналогов инсулина [8].

В настоящее время целесообразно рассматривать два поколения аналогов инсулина. Инсулины гларгин в концентрации 100 ЕД/мл и детемир относятся к первому поколению; к препаратам второго поколения следует отнести инсулин гларгин 300 ЕД/мл и инсулин деглудек (100 и 200 ЕД/мл). Инсулин гларгин в концентрации 300 ЕД/мл отличается от своего предшественника лучшей переносимостью, сохранением эффекта после перевода с инсулина гларгин 100 ЕД/мл, при этом стоимость лечения сокращается, что продемонстрировано в исследованиях реальной практики назначений в нашей стране [9]. Клинико-экономическая эффективность «переключения» с инсулина гларгин 100 ЕД/мл на инсулин гларгин 300 ЕД/мл при СД2 показана в различных возрастных группах, а также в группах больных с осложнениями и без таковых. Безопасность инсулина гларгин 300 ЕД/мл в сравнении с инсулином гларгин 100 ЕД/мл, оцененная прежде всего по числу гипогликемических состояний, доказана как в клинических испытаниях, так и в реальной жизни [10–13]. Немаловажно, что и при базал-болюсной терапии перевод с базального аналога инсулина гларгин 100 ЕД/мл на инсулин гларгин 300 ЕД/мл (прандиальный инсулин оставался тем же самым) также отмечалось снижение числа гипогликемических эпизодов, что увеличивает приверженность к проводимой инсулинотерапии, особенно при СД2 [14, 15]. При этом длительность предшествующего применения инсулина гларгин 100 ЕД/мл не оказывает влияния на результат переключения на инсулин гларгин 300 ЕД/мл [16].

Ещё одним отличием инсулина гларгина 300 ЕД/мл от его предшественника можно считать некоторую гибкость в режиме применения за 3 ч до или 3 ч после стандартного времени введения инсулина [17]. В этом отношении инсулин деглудек не отличается от инсулина гларгин 300 ЕД/мл и также даёт возможность применять его, не привязываясь к одному и тому же времени суток для проведения инъекции. Можно заметить ещё одно сходство с инсулином гларгин 300 ЕД/мл — после перевода больных с инсулина гларгин 100 ЕД/мл на инсулин деглудек, как и в случае с высококонцентрированным гларгином, уменьшается число гипогликемических состояний, что, несомненно, должно увеличивать приверженность больных к лечению [18]. Однако препараты имеют разные фармакологические свойства [19]. Открывающиеся новые возможности контроля с помощью этих современных аналогов инсулина требуют определения не только целевых групп для назначения этих препаратов, но и их фармакоэкономических параметров, которые должны способствовать правильному распределению ресурсов на их приобретение. При этом следует отметить, что если в отношении экономических результатов применения инсулина гларгин 300 ЕД/мл в отечественной научной литературе имеются некоторые сведения, то в отношении инсулина деглудек 100 ЕД/мл есть только модельные исследования, прогнозно оценивающие монетарные затраты общественного здравоохранения [20]. Имеющиеся модели влияния на бюджет применения этих инсулинов не позволяют быть уверенным в объективности получаемых прогнозных результатов по прямым и непрямым затратам прежде всего из-за вариабельности течения СД2. Сравнительный же экономический анализ этих двух аналогов инсулина применительно к отечественному здравоохранению отсутствует вовсе. Объясняется это просто — до последнего времени не было опубликованных сравнительных исследований, как рандомизированных клинических, так и реальной практики назначений. Сейчас такие данные появились, что позволяет провести предварительную фармакоэкономическую экспертизу двух технологий контроля СД2.

Цель: провести комплексную сравнительную фармакоэкономическую экспертизу применения инсулина гларгин 300 ЕД/мл и инсулина деглудек 100 ЕД/мл для контроля СД2 для условий отечественного здравоохранения, принимая во внимание прямые медицинские расходы, базирующуюся на данных как сравнительных клинических исследований, так и результатах реальной практики назначений.

Задачи, которые решались в процессе экспертизы:

- Поиск литературных данных сравнительных клинических исследований и опубликованных результатов анализа реальной практики назначений рассматриваемых препаратов;
- Анализ агрегированных данных Федерального Регистра сахарного диабета Российской Федерации, реализуемого ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России при технической поддержке ЗАО «Астон Консалтинг» (Москва) о больных СД2 в возрасте старше 18 лет, у которых зафиксировано применение рассматриваемых препаратов в 2017 г. Персональные данные больных при этом не запрашивались;
- Расчёт прямых медицинских затрат на рассматриваемые режимы применения с учётом их клинической эффективности.

Материалы и методы

Клиническая эффективность по контролю СД2 инсулина гларгин 300 ЕД/мл и инсулина деглудек 100 ЕД/мл, гипогликемические события, дозировки препаратов определены на основании:

- рандомизированного прямого сравнения (исследование BRIGHT) [21];
- сравнительных исследований реальной практики назначений [22, 23];
- агрегированных данных Федерального Регистра сахарного диабета Российской Федерации по больным СД2, получавших рассматриваемые инсулины.

Стоимость аналогов инсулина определялась по Государственному реестру предельных отпускных цен производителей лекарственных препаратов:

— для препарата инсулин гларгин 300 ЕД/мл использованы цены на препарат Туджео СолоСтар® (Производитель ЗАО «Санофи-авентис Восток», Российская Федерация), раствор для подкожного введения, 300 ЕД/мл, 1,5 мл — картриджи в шприц-ручках №3;

— для препарата инсулин деглудек 100 ЕД/мл использованы цены на препарат Тресиба ФлексТач (производитель А/О «Ново Нордиск», Дания), раствор для подкожного введения 100 ЕД/мл, 3 мл — картриджи в шприц-ручках №5 [24].

Стоимость гипогликемий определена по работе Колбин А.С. и соавт [20]. Применены общепринятые методы фармакоэкономического сравнительного анализа двух рассматриваемых технологий контроля СД2 [25].

Результаты

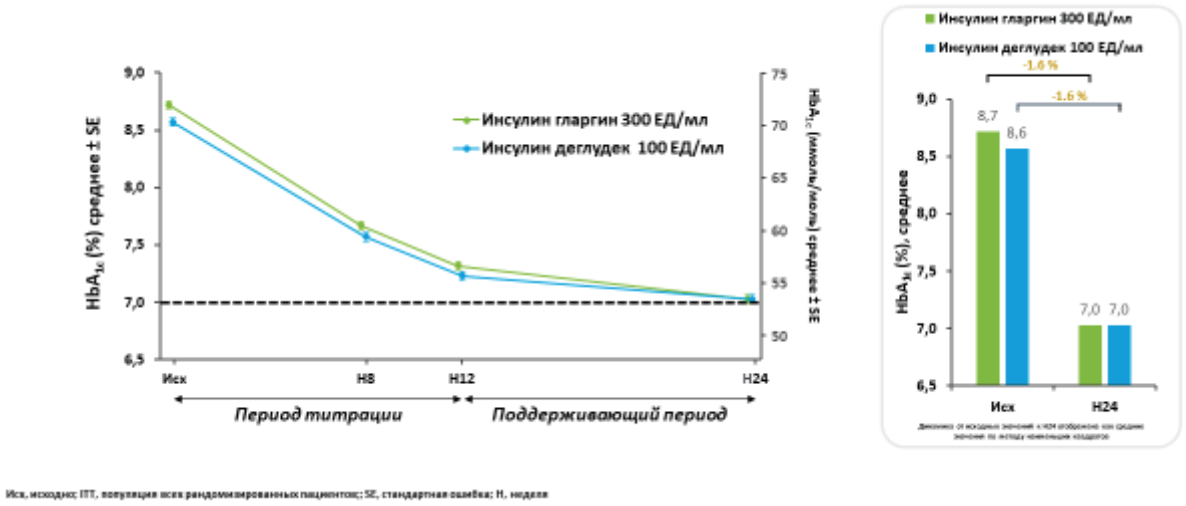
Экономические подсчёты на основании результатов прямого сравнения рассматриваемых технологий

В многоцентровом (158 центров, 16 стран), открытом рандомизированном исследовании (BRIGHT, регистрационный номер NCT02738151) продолжительностью 24 недели в двух параллельных группах принимали участие взрослые пациенты с СД2 (HbA_{1c} ≥ 7,5 % и ≤ 10,5 %), не контролируемым пероральными препаратами [21]. В двух примерно равных по числу участников группах — инсулин гларгин 300 ЕД/мл (n = 466) и инсулин деглудек 100 ЕД/мл (n = 463), популяция ITT 924 чел., были получены одинаковые результаты по контролю СД2 (средний уровень HbA_{1c}, количество больных, достигших целевого уровня HbA_{1c} в %) (табл. 1). Важно, что исходно группы не различались по половозрастному составу, длительности установления диагноза, массе тела и другим важнейшим параметрам, что позволило провести корректный сравнительный анализ эффективности и безопасности инсулинов.

Следует отметить, что в среднем по группам были получены удовлетворительные результаты по контролю СД2, что свидетельствует об эффективности обоих аналогов инсулина (рис. 1). Не было статистически достоверной разницы по количеству гипогликемических событий в группах (в сравнительных расчётах прямых затрат стоимость гипогликемий не учитывалась из-за отсутствия различий в их частоте по группам). Средние дозировки инсулинов к окончанию наблюдения различались — для достижения одинакового эффекта требовалось инсулина гларгин 300 ЕД/мл на 29,9 % в сутки больше в сравнении с инсулином деглудек 100 ЕД/мл.

Вследствие отсутствия статистически достоверной разницы в эффективности применявшихся режимов инсулинотерапии применён анализ минимизации затрат. Он показал следующее (табл. 1). Средние затраты на 24-недельное лечение инсулином деглудек 100 ЕД/мл оказались на 77,3% выше, чем для инсулина гларгин 300 ЕД/мл. С учётом рассмотренных дозировок установлено, что если деньги, предусмотренные на лечение 100 человек инсулином деглудек 100 ЕД/мл, направить на приобретение равноэффективного и «равнобезопасного» инсулина гларгин 300 ЕД/мл, то можно обеспечить лечение последним в течение 24 недель как минимум 158 человек.

Таким образом, экономические расчёты на основании данных прямого сравнения в рандомизированном клиническом исследовании свидетельствуют о меньших затратах на инсулин гларгин 300 ЕД/мл в сравнении с инсулином деглудек 100 ЕД/мл для пациентов с СД2, ранее не получавших инсулинотерапии.



Исх, исходно; ITT, популяция всех рандомизированных пациентов; SE, стандартная ошибка; Н, неделя

Рис. 1. Результаты исследования BRIGHT

Таблица 1

Контроль гликемии (популяция ITT)

Параметры	Инсулин гларгин 300 ЕД/мл (N = 462)	Инсулин деглудек 100 ЕД/мл (N = 462)
HbA_{1c} Исходно % 24-я неделя % Средние изменения через 24 недели по сравнению с исходными величинами ±СО %	 8,72±0,83 7,03±0,79 –1,64±0,04	 8,57±0,80 7,03±0,77 –1,59±0,04
Пациенты, достигшие целевого уровня HbA_{1c} <7,0 % (<53 ммоль/моль), *n* (%) ОШ (95 % ДИ)	225 (48,7) 1,19 (0,91–1,54)	206 (44,9)
Пациенты, достигшие целевого уровня HbA_{1c} без подтверждённой (≤70 мг/дл) гипогликемии, *n* (%) ОШ (95 % ДИ)	62 (13,4) 1,05 (0,71–1,55)	60 (13,0)
Пациенты, достигшие целевого уровня HbA_{1c} без подтверждённой (<54 мг/дл) гипогликемии, *n* (%) ОШ (95 % ДИ)	194 (42,0) 1,20 (0,92–1,57)	175 (37,9)
Стоимость упаковки (руб.)	Туджео СолоСтар, 1350 ЕД — 2 558,33 руб.	Тресиба ФлексТач, 1500 ЕД — 6 508, 07 руб.
Стоимость ЕД (руб.)	1,90	4,34
Средние дозировки (ЕД/сут)	50,5±25,6	39,2±23,3
Средняя стоимость на 24 нед. лечения* (руб.)	16 119,60	28 581,50
Разница в стоимости сравниваемых технологий (анализ минимизации стоимости на 1 больного за 24 недели) (руб., %)	–9 461,90 руб. (–43,6%)	

Примечания: HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ДИ — доверительный интервал; ОШ— отношение шансов; СО — стандартное отклонение; * — по конечной дозировке к финалу наблюдения.

Экономические подсчёты на основании результатов сравнения рассматриваемых технологий в реальной зарубежной практике

В исследовании CONFIRM [23] ретроспективно проанализированы электронные записи по 4 056 больным, распределённым на две равные по численности группы в зависимости от применявшихся рассматриваемых в данной работе аналогов инсулина. По данным анализа, имелась достоверная разница в динамике снижения HbA_{1c} в течение 180 дней от старта терапии в пользу инсулина деглудек 100 ЕД/мл (–1,5 % в сравнении с инсулином гларгин 300 ЕД/мл –1,2 %; p = 0,029). К сожалению, данные по числу больных, достигших целевых уровней гликемического контроля СД2, не представлены. Финальные дозировки препаратов практически не отличались (табл. 2). Имелись статистически значимые различия в числе гипогликемических событий: в когорте с использованием инсулина деглудек

100 ЕД/мл статистически значимо их число было меньше. Пропорция пациентов, у которых был хотя бы один эпизод гипогликемии, была также меньше при использовании инсулина деглудек 100 ЕД/мл (ОШ 0,64, $p < 0,01$).

Общие рассчитанные расходы применения аналогов инсулина были меньше в случае инсулина гларгин 300 ЕД/мл в 2,2 раза (табл. 2). При расчёте параметра CER в качестве критерия эффективности за неимением других показателей использована динамика снижения HbA_{1c} (суррогатная точка). CER рассчитан как отношение стоимости применения соответствующего аналога инсулина к проценту снижения HbA_{1c} в каждой из групп. Прирост CER в группе инсулина деглудек 100 ЕД/мл составил более 80 %, что свидетельствует о большей затратности его применения в сравнении с инсулином гларгин 300 ЕД/мл. Если допустить, что в течение горизонта времени наблюдения каждый больной, получивший инсулин гларгин, имел эпизод гипогликемии, то в этом случае частота такого же события в группе инсулина деглудек 100 ЕД/мл была достоверно меньше. Потенциальные расходы на гипогликемию в группе инсулина деглудек 100 ЕД/мл должны быть ниже на 30 %. Общие же прямые медицинские расходы (стоимость препарата и стоимость гипогликемических событий) были на 11 846,12 руб. в расчёте на 1 пациента меньше для инсулина гларгин 300 ЕД/мл.

Таким образом, в данном анализе определяющим прямые медицинские расходы является не гипогликемия, а стоимость препарата, которая выше у инсулина деглудек 100 ЕД/мл. Для сопоставимого экономического эффекта с инсулином гларгин 300 ЕД/мл стоимость инсулина деглудек 100 ЕД/мл за 1 ЕД должна быть ниже зарегистрированной на 37,3 %, т. е. 2,74 руб.

В ретроспективном исследовании [22] продемонстрированы равные клинические результаты двух сравниваемых технологий контроля СД2, применявшихся в течение 12 месяцев. В двух когортах больных (по 1 592 человека) сравнивалась динамика снижения HbA_{1c} и количество гипогликемий. Оказалось, что эффект, оцененный по HbA_{1c}, был одинаковым, также статистически незначимые различия были обнаружены по количеству гипогликемических событий (табл. 3). К сожалению, данные по дозировкам в этой работе не представлены. Тем не менее, если рассмотреть их в других исследованиях реальной практики, то для инсулина гларгин 300 ЕД/мл они варьируют от 24 до 31 ЕД/сут [9, 26], а для инсулина деглудек 100 ЕД/мл — 28–30 ЕД/сут [27, 28]. Расчёты, основанные на допущении использования вышеприведенных дозировок в реальной практике, показывают, что лечение инсулином деглудек 100 ЕД/мл более затратно, чем инсулином гларгин 300 ЕД/мл, поскольку при практически равных суточных дозировках стоимость одной ЕД у них различается.

Экономические подсчёты на основании результатов сравнения рассматриваемых технологий в реальной практике назначений в России

Экономический анализ обезличенных данных из Федерального Регистра сахарного диабета Российской Федерации по препаратам инсулин гларгин 300 ЕД/мл (231 запись) и инсулин деглудек 100 ЕД/мл (6 618 записей) был осуществлён для определения затрат на проводимое лечение. Данные по уровню HbA_{1c} были признаны годными для анализа, поскольку в 2017 г. оба препарата только начали активно применяться и значения лабораторных показателей максимально приближены к результатам проводимого лечения. Безусловно, по представленным данным возможно определить лишь тенденции в контроле СД2, поэтому сравнительный экономический анализ проводится с известной долей допущений: нет сведений о частоте гипогликемий, также неясно, находится ли пациент в режиме титрации или получает уже стабильную дозу, группы также несопоставимы по числу участников, что отражает распределение данных препаратов в госзакупках в рассматриваемый период.

Дозы препаратов не различались, медианные значения HbA_{1c} также были сопоставимы (табл. 4). Для подтверждения сходного эффекта этих инсулинов введен параметр «число больных с удовлетворительным контролем заболевания», т. е. тех, у кого уровень HbA_{1c} менее 7,0 %. Пропорция больных, достигших целевых значений контроля СД2, была больше в группе анализа инсулина деглудек 100 ЕД/мл, хотя следует иметь в виду несопоставимость групп по численности. Тем не менее, медианные значения суточных дозировок монотерапевтического применения рассматриваемых препаратов были одинаковыми, что с учётом разницы в стоимости 1 ЕД давало экономические преимущества инсулину гларгин 300 ЕД/мл. Для уточнения валидности полученных результатов определены параметры CER для каждой стратегии. Если рассматривать разницу в прямых затратах на год лечения, то она по результатам этого анализа составляет 55,2 %, если же рассматривать стоимость достижения одного процента эффекта, то она меньше, но разница всё равно остаётся значимой в пользу инсулина гларгин 300 ЕД/мл (табл. 4).

Обсуждение

Современные концепции эффективного лечения СД2 предусматривают эффективную профилактику развития макро- и микрососудистых осложнений, что должно в конечном итоге повлиять на показатели инвалидности и смертности. Вместе с тем, необходимо понимать, какие ресурсы должны быть задействованы для контроля заболевания и в каком объёме. Имеющиеся опции подразумевают индиви-

Таблица 2

Результаты экономического сравнения двух вариантов инсулинотерапии на основании данных исследования CONFIRM [23]

	Инсулин гларгин 300 ЕД/мл	Инсулин деглудек 100 ЕД/мл
Количество больных	749	671
Эффективность Динамика снижения HbA_{1c} (%)	–1,22	–1,48 ($p < 0,01$)
Дозировка (ЕД/сут)	43,1	41,6
Стоимость ЕД (руб.)	1,90	4,34
Стоимость применения (руб.)	14 740,30	32 497,92
CER (руб.)	12 082,1	21 958,05
Прирост CER (%)	–	+81,7 %
Частотный фактор гипогликемии	1,0	0,7
Стоимость гипогликемии (руб.)	19 703,90	13 792,10
Прогнозная стоимость применения и гипогликемии (руб./пациент)	34 443,90	46 290,02
Расчётная разница между стоимостью программ (руб.)	–11 846,12	

Таблица 3

Результаты экономического сравнения двух вариантов инсулинотерапии на основании данных исследования [22]

	Инсулин гларгин 300 ЕД/мл	Инсулин деглудек 100 ЕД/мл
Количество больных	1 529	1 529
Эффективность Динамика снижения HbA_{1c} (%)	–0,63	–0,58 ($p = 0,48$)
Эффективность Больные, достигшие целевого уровня HbA_{1c} (%)	742 (46,6 %)	727 (45,7 %) ($p > 0,05$)
Частотный фактор гипогликемии, требующей госпитализации / пациент / год	0,016	0,019
Стоимость гипогликемии (руб./ пациент/год)	315,26	374,37
Стоимость ЕД (руб.)	1,90	4,34
Количество ЕД при одинаковой стоимости	2,28	1,0

Таблица 4

Экономические параметры лечения больных СД2 базальными аналогами инсулина

	Инсулин гларгин 300 ЕД/мл	Инсулин деглудек 100 ЕД/мл
Количество больных (n)	6 618	231
Возраст (медиана, годы)	64,3	61,6
Доза (медиана, ЕД/сут)	28,8	26,4
HbA_{1c} (медиана, %)	7,80	7,46
Больные с удовлетворительным контролем СД2 (*n*, %)	2 112 (31,9 %)	101 (43,7 %) ОШ 1,65 (ДИ 1,27–2,16, $p < 0,05$)
Доза у больных с удовлетворительным контролем (медиана, ЕД/сут)	27,6	27,0
Стоимость 1 ЕД (руб.)	1,90	4,34
Стоимость применения на 1 год (руб./ пациент с удовлетворительным контролем)	19 140,60	42 770,70
Разница в стоимости (руб./пациент, %)	–23 630,10 (–55,2 %)	
Параметр CER (руб.)	60 001,88	97 873,45
Разница CER (руб., %)	–37 871,57 (–38,7 %)	

дуализацию фармакотерапии, однако заметим, что, по нашему мнению, вероятно, единственным фармакологическим «протезом» для больных группы высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, у которых контроль заболевания не удаётся достичь на фоне пероральных сахароснижающих препаратов и агонистов рецепторов ГПП-1, является инсулин. Было подсчитано, что эффективные методы контроля заболевания инсулинами в сочетании с сопутствующей терапией (гиполипидемической, антигипертензивной, нефропротективной и т. д.) обеспечивают рациональное расходование региональных бюджетов здравоохранения [29]. Базальные аналоги инсулина имеют неоспоримые клинические и фармакоэкономические преимущества перед человеческими инсулинами (инсулин НПХ), несмотря на меньшую стоимость последних в пересчёте на единицу активности. Трудности управления СД2 человеческими инсулинами, связанные как с частотой гипогликемий, так и с необходимостью как минимум два раза в день делать инъекции и определять уровень глюкозы в крови, не позволяют в полной мере обеспечивать предупреждение прогрессирования заболевания и в конечном итоге приводит к увеличению затрат здравоохранения [30, 31].

Аналоги инсулина первого поколения назначаются дифференцированно, клинико-экономические результаты, как расчётные по моделям, так и, что важно, полученные по данным реальной практики назначений, в нашей стране хорошо известны [32]. Проведённый нами предварительный экономический анализ аналогов инсулина второй генерации — инсулина гларгин 300 ЕД/мл и инсулина деглудек 100 ЕД/мл — первый в отечественной практике — показывает возможности эффективного расходования средств на контроль СД2.

Выводы

1. Инсулин гларгин 300 ЕД/мл имеет экономические преимущества перед инсулином деглудек 100 ЕД/мл для контроля СД2 в условиях российского здравоохранения, оцененные в прямых медицинских затратах.

2. Стоимость меньшего количества тяжёлых гипогликемических событий при использовании инсулина деглудек 100 ЕД/мл в сравнении с инсулином гларгин 300 ЕД/мл, продемонстрированное в некоторых исследованиях реальной практики назначений, не компенсирует общих больших затрат на терапию инсулином деглудек 100 ЕД/мл, которая оказывается на 43,6–55,2 % дороже (в зависимости от вида анализа).

3. Данные реальной практики назначений рассмотренных аналогов инсулина требуют дальнейшего анализа в равных по численности группах больных.

Ограничения исследования: данные реальной практики назначений в Российской Федерации могут содержать систематическую ошибку, обусловленную неодновременным заполнением данных в Регистре, а также различными по численности группами больных. Эффективность контроля СД2 оценена по критерию HbA_{1c}<7,0 %, а не по критериям Консенсуса Российской ассоциации эндокринологов вследствие небольшой выборки по препарату инсулин деглудек 100 ЕД/мл.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. О.И.Карпов, д.м.н., профессор — сотрудник АО «Санофи Россия», руководитель группы по экономике здравоохранения.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белоусов Дмитрий Юрьевич
Автор, ответственный за переписку
e-mail: clinvest@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-2164-8290
SPIN-код: 6067-9067
ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Россия, Москва, www.HealthEconomics.ru
генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований»

Карпов Олег Ильич
д. м. н., профессор — сотрудник АО «Санофи Россия», руководитель группы по экономике здравоохранения

Belousov Dmitry
Corresponding author
e-mail: clinvest@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-2164-8290
SPIN code: 6067-9067
LLC "Center for Pharmacoeconomics Research", Russia, Moscow, www.HealthEconomics.ru
General Director of LLC "Center for Pharmacoeconomics Research"

Karpov Oleg
MD, professor, employee of JSC "Sanofi Russia", the head of the group on the Economics of healthcare

Литература / References

1. URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes, (дата обращения 16.01.2019).

2. 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, Kalashnikova MF, Belousov DY. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(6):518-527. (In Russ).]

3. 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. 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 *(forsight-m2dm)*. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(6):403–419. (In Russ).] DOI: 10.14341/DM9278

4. 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.

5. *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. [*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

6. Nicolucci A, Prosperini G, Buzzetti R, et al. A multistep approach for the stratification of the risk of severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes // *Minerva Endocrinol*. 2018;43(4):501–510. DOI: 10.23736/S0391-1977.18.02850-X.

7. Gregg EW, Sattar N, Ali MK. The changing face of diabetes complications. // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(6):537–547. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30010-9.

8. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Achieving glycaemic control with concentrated insulin in patients with Type 2 Diabetes // *Drugs*. 2019:1–14 https://doi.org/10.1007/s40265-018-1048-6.

9. Белоусов Д.Ю., Карпов О.И. Оценка затрат при переводе больных сахарным диабетом с инсулина гларгин 100 ЕД/мл на инсулин гларгин 300 ЕД/мл в реальной клинической практике // *Качественная клиническая практика*. — 2017. –№ 3. — С. 14–15. [Belousov DU, Karpov OI.Evaluation of direct cost in case of insulin GLA-100rgine-100 switching to insulin GLA-100rgine-300 in diabetes mellitus in real clinical practice. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2017:3:14–15. (In Russ).] DOI.org/10.1007/s40265-018-1048-6

10. Riddle MC, Bolli GB, Ziemen M, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1) // *Diabetes Care*. 2014;37(10):2755–2762. DOI.org/10.2337/dc14-0991

11. Yki-Jarvinen H, Bergenstal R, Ziemen M, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2) // *Diabetes Care*. 2014;37(12):3235–3243.

12. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naive people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes. Metab. 2015;17(4):386–394. DOI: 10.1111/dom.12438*

13. Wiesli P, Schories M. Improved glycemic control with insulin glargine 300 U/mL (Toujeo®) in patients with Type 2 Diabetes: Real-World Effectiveness in Switzerland. *Diabetes Ther*. 2018;9(6):2325-2334. DOI: org/10.6084/m9.figshare.7117718

14. Oriot P, Jérémie W, Buysschaert M. Outcomes of glycemic control in type 1 diabetic patients switched from basal insulin glargine 100 U/ml to glargine 300 U/ml in real life. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2018;13(3):167–171. DOI: 10.1080/17446651.2018.1469405

15. Okajima F, Nakamura Y, Yamaguchi Y, et al. Basal-bolus insulin therapy with gla-300 during hospitalization reduces nocturnal hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled study. *Diabetes Ther*. 2018;9(3):1049–1059. DOI: 10.1007/s13300-018-0419-z

16. Bonadonna RC, Renard E, Cheng A, et al. Switching to insulin glargine 300 U/mL: Is duration of prior basal insulin therapy important? *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;142:19–25. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.03.041

17. Riddle MC, Bolli GB, Home PD, et al. Efficacy and safety of flexible versus fixed dosing intervals of Insulin Glargine 300 U/mL in people with Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(4):252–257. DOI: 10.1089/dia.2015.0290.

18. Lane WS, Weatherall J, Gundgaard J, Pollock RF. Insulin degludec versus insulin glargine U100 for patients with type 1 or type 2 diabetes in the US: a budget impact analysis with rebate tables. *J Med Econ*. 2018;21(2):144–151. DOI: 10.1080/13696998.2017.1384383.

19. Heise T, Nørskov M, Nosek L, et al. Insulin degludec: Lower day-to-day and within-day variability in pharmacodynamic response compared with insulin glargine 300 U/mL in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(7):1032–1039. DOI: 10.1111/dom.12938

20. Колбин А.С., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Сравнительная фармакоэкономическая оценка лечения сахарного диабета 2-го типа инсулинами деглудек и гларгин в составе базис-болюсной инсулинотерапии // *Проблемы эндокринологии*. — 2017. — Т. 63. — № 5. — С. 307–319.[Kolbin AS, Shestakova MV, Galstyan GR. Comparative pharmacoeconomic evaluation of the treatment of type 2 diabetes mellitus with insulin degludec and insulin glargine in basal-bolus insulin therapy. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(5):307–319]. URL: https://doi.org/10.14341/probl2017635307-319.

21. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, et al. More similarities than differences testing insulin glargine 300 units/ml versus insulin degludec 100 units/ml in insulin-naive type 2 diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care*. 2018;41(10):2147–2154. URL: https://doi.org/10.2337/dc18-0559.

22. Sullivan SD, Bailey TS, Roussel R, et al. Clinical outcomes in real-world patients with type 2 diabetes switching from first- to second-generation basal insulin analogues: Comparative effectiveness of insulin glargine 300 units/mL and insulin degludec in the DELIVER D+ cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:2148–2158. DOI. org/10.1111/dom.13345.

23. Tibaldi J, Hadley-Brown M, Leibl A, et al. A comparative effectiveness study of degludec and insulin glargine 300 U/ml in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019:1–9. DOI:10.1111/dom.13616

24. URL: http://grls.rosminzdrav.ru (дата обращения 17.01. 2019).

25. *Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений* // Ред. В.Б.Герасимов, А.Л. Хохлов, О.И.Карпов. — М.: Медицина; 2005. [*Farmakoehkonomika i farmakoehpidemiologiya — praktika priemlemykh reshenij*. Red. VB Gerasimov, AL KHokhlov, OI Karpov. — Moscow: Meditsina; 2005. (In Russ).]

26. Аметов А.С., Невольникова А.О, Мишра О.А., Голубева Л.Б. Клинические аспекты применения инсулина гларгин 300 ЕД/мл у пациентов с сахарным диабетом типа 2: от научных исследований к клинической практике // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. — 2018. — Т. 7. – №3. — С. 39–54. [Ametov AS, Nevolnikova AO, Mishra OA, Golubeva LB. Clinical aspects of the use of insulin glargine (300 ED/ml) in patients with type 2 diabetes: from research to outpatient practice. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2018;7(3):39–54. (In Russ).] DOI: 10.24411/2304-9529-2018-13004

27. Landstedt-Hallin L, Gundgaard J, Ericsson Å, Ellfors-Zetterlund S. Cost-effectiveness of switching to insulin degludec from other basal insulins: evidence from Swedish real-world data. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(4):647–655. DOI: 10.1080/03007995.2016.1277194

28. Ponzani P, Berra C, Di Lelio A, et al. Impact of Insulin Degludec in Type 2 Diabetes: Real-World Data on Effectiveness and Safety. *Diabetes Ther*. 2018;9(6):2209–2218. DOI: 10.1007/s13300-018-0511-4

29. Попович Л.Д., Потапчик Е.Г., Светличная С.В. Оценка экономических выгод от реализации эффективных программ борьбы с сахарным диабетом 2-го типа // Препринт WP8/2018/01. Государственное и муниципальное управление. — М.: 2018. [Popovich LD, Potapchik EG, Svetlichnaya SV. Ocenka ehkonomicheskih vygod ot realizacii ehffektivnyh programm bor'by s saharnym diabetom 2-go tipa. Preprint WP8/2018/01. Gosudarstvennoe i municipal'noe upravlenie. Moscow: 2018. (In Russ).]

30. Freemantle N, Chou E, Frois C, et al. Safety and efficacy of insulin glargine 300 u/mL compared with other basal insulin therapies in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(2):e009421. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009421

31. Омельяновский В.В., Шестакова М.В., Авксентьева М.В. и др. Экономические аспекты сахарного диабета в отечественной практике // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. –2015; — 4. — 22. — С. 43–60. [Omelyanovsky VV, Shestakova MV, Avxentyeva MV. The Economic Aspects of Diabetes Mellitus in the National Practice. *Medicinskie tekhnologii. Ocenka i vybor*. 2015;4(22):43–60. (In Russ).]

32. Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. Базальные аналоги инсулина в контроле сахарного диабета 2 типа — экономические аспекты // *Качественная клиническая практика*. — 2014. — № 1. — С. 3–13.[Belousov DU, Afanasyeva EV. Basal insulin analogues in the diabetes mellitus type 2 control — economic aspects. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2014;1: 3–13. (In Russ).]

Фиксированная и раздельная комбинация солифенацина и тамсулозина при нарушениях мочеиспускания, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы: выбор на основании сравнения цен и ценности

Толкушин А.Г., Смирнова А.В., Ермолаева Т.Н., Давыдовская М.В.

ГБУ «НПЦ КИОМТ ДЗМ», Москва

Аннотация. *Актуальность.* Ранее проведённые клинико-экономические исследования комбинированного лекарственного препарата (ЛП) солифенацин + тамсулозин продемонстрировали его преимущества. При этом не был проведён анализ цен и относительной ценности фиксированной и не фиксированной комбинации ЛП, эффективность и безопасность которых сопоставимы. *Цель.* Определить последствия применения фиксированной комбинации солифенацина и тамсулозина у пациентов, которым рекомендовано назначение этих ЛП. *Методы.* Анализ цен ЛП солифенацин + тамсулозин с контролируемым высвобождением (Везомни), солифенацин (Везикар), тамсулозин с контролируемым высвобождением (Омник Окас) и тамсулозин с модифицированным высвобождением (несколько зарегистрированных торговых наименований ЛП) проведён на основании информации из нескольких источников: 1 — регистр предельных отпускных цен производителей ЖНВЛП, 2 — данные о средних ценах в аптеках Москвы (по состоянию на 15.02.2018 г.), 3 — средневзвешенные цены государственных закупок за 2018 год по данным мониторинга фармацевтического рынка. Для определения баллов относительной ценности лекарственных препаратов был проведён опрос экспертов: 1 — для определения значений критериев по рассматриваемым лекарственным препаратам — врачей-урологов; 2 — для определения веса критериев — лиц, участвующих в принятии решения о выборе и закупках лекарственных препаратов. *Результаты.* Выявлено, что стоимость эквивалентной курсовой дозы ЛП Везомни на 40-42 % ниже по сравнению с комбинацией ЛП Везикар и Омник Окас. По сравнению с не фиксированной комбинацией солифенацина с тамсулозином в лекарственной форме с модифицированным высвобождением не было выявлено значимых различий по уровню цен. При этом относительная ценность фиксированной комбинации на 5-6 процентных пунктов выше по сравнению с не фиксированными комбинациями, преимущественно за счёт удобства использования. *Заключение.* Использование фиксированной комбинации ЛП солифенацин + тамсулозин может привести к экономии бюджетных средств при росте уровня относительной ценности.

Ключевые слова: солифенацин; тамсулозин; клинико-экономический анализ; цена; ценность; фармакоэкономическое исследование; доброкачественная гиперплазия предстательной железы; симптомы нижних мочевых путей

Для цитирования:
Толкушин А.Г., Смирнова А.В., Ермолаева Т.Н., Давыдовская М.В. Фиксированная и раздельная комбинация солифенацина и тамсулозина при нарушениях мочеиспускания, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы: выбор на основании сравнения цен и ценности // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №1. — С.12—18. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10060.

Fixed and separate combination of solifenacin and tamsulosin in urinary disorders associated with benign prostatic hyperplasia: a choice based on price and value comparison

Tolkushin AG, Smirnova AV, Ermolaeva TN, Davidovsky MV

PBI «SPC CTAMT DZM», Moscow

Abstract. *Objective.* To determine the consequences of the use of a fixed combination of solifenacin and tamsulosin in patients whom recommended the prescription of these drugs. *Methods.* Analysis of prices of drugs solifenacin + tamsulosin controlled release (Vasomni), solifenacin (Vesicare), tamsulosin controlled release (Omnic Okas) and tamsulosin modified-release (several registered trade names of the drug) conducted on the basis of information from several sources: 1 — the register of maximum ex-works prices of manufacturers of vital and essential medicines, 2 — data on average prices in pharmacies of Moscow (as of 15.02.2018), 3 — weighted average prices of public procurement for 2018 according to the monitoring of the pharmaceutical market. To determine the points of relative value of drugs, a survey of experts was conducted: 1 — to determine the values of the criteria for the drugs under consideration — urologists; 2 — to determine the weight of the criteria — persons involved in the decision-making on the selection and purchase of drugs. *Results.* We found that the cost of the equivalent course dose of Vesomni was on 40-42 % lower than the combination of drugs Vesicar and Omnik Okas. Compared with the non-fixed combination of solifenacin with tamsulosin in a drug form with modified release, no significant differences in price levels were found. At the same time, the relative value of a fixed combination is 5-6 percentage points higher compared to non-fixed combinations, mainly due

to ease of use. *Conclusion.* Use of a fixed combination of solifenacin + tamsulosin can lead to budget savings with an increase in the level of relative value.

Keywords: solifenacin; tamsulosin; clinical and economic analysis; price; value; pharmacoeconomic study; benign prostatic hyperplasia; lower urinary tract symptoms

For citations:
Tolkushin AG, Smirnova AV, Ermolaeva TN, Davidovsky, MV. Fixed and separate combination of solifenacin and tamsulosin in urinary disorders associated with benign prostatic hyperplasia: a choice based on price and value comparison. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2019;1:12—18. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10060.

Введение

Сопоставление цены и ценности лекарственных препаратов — современная парадигма выбора в условиях фиксированного бюджета и роста потребности в современных инновационных лекарственных препаратах, которая заключается в том, что более высокая стоимость лекарственного препарата должна компенсироваться его дополнительной ценностью [1]. При этом, если стоимость лекарственных препаратов является достаточно очевидной и легко определяемой величиной, то проведение анализа ценности имеет более сложный, комплексный характер. Относительная ценность лекарственных препаратов включает две группы критериев:

- критерии собственно лекарственного препарата;
- критерии значимости целевой популяции пациентов.

При проведении сравнительного анализа ценности лекарственных препаратов, которые применяются у одной и той же популяции пациентов, вторая группа критериев не будет иметь значения, но следует сосредоточить внимание на критериях собственно лекарственного препарата. В особенности на тех из них, которые будут различаться.

Выбор лекарственного препарата для лечения пациентов с симптомами нижних мочевых путей (СНМП) вследствие доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) ограничен лекарственными препаратами и из групп альфа-адреноблокаторов (напр. тамсулозин), ингибиторов 5-альфа-редуктазы (напр. финастерид) и антагонистов мускариновых рецепторов (напр. солифенацин), а также включает лекарственный препарат десмопрессин и растительные препараты. В случаях неэффективности монотерапии рекомендуется сочетание альфа-адреноблокаторов с ингибиторами 5-альфа-редуктазы или антагонистами мускариновых рецепторов. Причем ингибиторы 5-альфа-редуктазы назначаются пациентам с умеренными и тяжёлыми СНМП и увеличенным объёмом простаты (>40 см^3), а антагонисты мускариновых рецепторов — пациентам с умеренными и тяжёлыми СНМП с преобладанием симптомов накопления мочи (напр. увеличение частоты мочеиспусканий, наличие императивных позывов, ноктурия, ургентность) [2]. Терапия ДГПЖ должна проводиться длительное время, так как заболевание носит хронический прогрессирующих характер, и возможно возвращение симптомов.

С целью сокращения риска несоблюдения режима применения лекарственных препаратов могут применяться фиксированные комбинации лекарственных препаратов в одной таблетке (капсуле), а также лекарственные формы с модифицированным высвобождением. Единственной фиксированной комбинацией альфа-адреноблокатора с модифицированным высвобождением с антагонистом мускариновых рецепторов в настоящее время является лекарственный препарат солифенацин + тамсулозин (Везомни).

Проведённые российские клинико-экономические исследования Везомни продемонстрировали его превосходство по сравнению с не фиксированными комбинациями солифенацина и тамсулозина [3, 4].

При выборе между Везомни и его компонентами, не фиксированными в одной капсуле, важно обратить внимание на сопоставимость эффективности и безопасности, различия в удобстве применения. В ходе исследования необходимо оценить относительное значение критерия удобства применения, а также относительное значение этого критерия ценности при использовании фиксированной и не фиксированной комбинации. При близости сравниваемых лекарственных технологий по показателям ценности выбор определяет сравнение стоимости терапии.

Материалы и методы

Для проведения полноценного анализа стоимости лекарственных препаратов использовали комплекс источников информации о ценах, включая данные мониторинга фармацевтического рынка (за 2018 год), средние цены в аптеках г. Москвы (по данным портала pharmindex.ru по состоянию на 15.02.2018 г.), а также зарегистрированные предельные отпускные цены производителей жизненно-необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП; по данным портала grls.rosminzdrav.ru). Так как лекарственная терапия ДГПЖ прово-

дится длительно на постоянной основе, а также для релевантного сопоставления эквивалентного объёма таблеток в упаковке, в анализе использовали стоимость упаковок лекарственных препаратов, содержащих по 30 таблеток (табл. 1).

При рассмотрении ассортиментных позиций тамсулозина для адекватного сравнения может быть выбрана лекарственная форма с контролируемым высвобождением (ОКАС), потому что в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Везомни указано следующее: «Исследование биодоступности при многократном приёме показало, что фармакокинетика при приёме Везомни сопоставима с фармакокинетикой при одновременном приёме солифенацина и тамсулозина ОКАС в аналогичной дозировке». Таким образом, для основного сценария анализа использовали тамсулозин с контролируемым высвобождением (Омник Окас). В качестве альтернативного сценария рассматривали тамсулозин с модифицированным высвобождением (несколько торговых наименований).

Для определения относительной ценности лекарственных препаратов, применяемых в одинаковой клинической ситуации, достаточно рассмотреть критерии ценности собственно лекарственных препаратов, которые включают:

- Влияние на продолжительность жизни;
- Влияние на качество жизни;
- Удобство использования;
- Безопасность;
- Предотвращение затрат в будущем.

С целью определения относительной ценности на этапе проведения предварительного анализа использовали мнение ведущих экспертов урологов г. Москвы, согласованное с главным урологом г. Москвы. Для системного сбора информации были разработаны анкеты-опросники: отдельно для сбора информации об уровне значимости критериев для принятия решения о выборе лекарственных препаратов, а также о значении критериев для каждого рассматриваемого лекарственного препарата в шкале от 0 до 100 (табл. 4). В дальнейшем, полученные значения показателей могут быть откорректированы при увеличении количества опрошенных экспертов и включении экспертов из других регионов РФ.

Для расчёта значений показателя (балла) относительной ценности (V) значение каждого критерия оценки для лекарственного препарата умножали на удельный вес (значимость) критерия, а также делили на количество критериев и приводили преобразование к шкале от 0 до 100, разделив на 100.

$$V = \frac{1}{5}\sum \frac{k_i * \gamma_i}{100}$$

где: *V — общий показатель относительной ценности лекарственного препарата;*
5 — количество критериев;
k — значение i-го критерия для лекарственного препарата;
γ — удельный вес i-го критерия;
100 — параметр преобразования к шкале от 0 до 100.

Таблица 1

Цены лекарственных препаратов (в руб.)

ЛП (МНН, форма)	ТН	Дозировка	Цены ЖНВЛП	Розничные цены*	Цены госзакупок**
Солифенацин+ тамсулозин с контролируемым высвобождением	Везомни	6 мг + 0,4 мг №30	нет	1 603	1 534
Солифенацин	Везикар	5 мг №30	969	780	798
		10 мг №30	971	1 166	1 056
Тамсулозин с контролируемым высвобождением	Омник Окас	0,4 мг №30	1 400	1 613	1 495
Тамсулозин с модифицированным высвобождением	Тамсулозин-OBL		477	479	365
	Омник		627	784	463
	Гландин		456	333	нет
	Фокусин		375	481	469

Примечания: * — по состоянию на 15.02.2019; ** — средневзвешенное значение за 2018 г.

Результаты

Стоимость лекарственных препаратов

Как видно из представленных в таблице 1 данных, определение единой цены не фиксированной в одной таблетке комбинации солифенацина и тамсулозина затруднено наличием нескольких ассортиментных позиций лекарственных препаратов и их возможных сочетаний, а также разбросом значений цен.

Так, в частности, солифенацин в не фиксированной комбинации может быть представлен дозировкой 5 и 10 мг, а в фиксированной комбинации — только 6 мг. Для того, чтобы доза солифенацина в не фиксированной комбинации составила в среднем 6 мг, необходимо соотношение доз 5 мг: 10 мг как 10:1, то есть на 10 суточных доз по 5 мг должна приходится 1 суточная доза по 10 мг в среднем на всех пациентов. Однако по данным мониторинга фармацевтического рынка соотношение доз 5 мг: 10 мг составляло примерно 2,5: 1; 5: 1 и 6: 1 в сегментах розничных продаж, ДЛО и других госзакупок кроме ДЛО соответственно. Кроме этого, по данным проведённых клинических исследований, фиксированная комбинация превосходила по некоторым критериям эффективности не фиксированную комбинацию, в которой доза солифенацина была 5 мг и была полностью сопоставимой с не фиксированной комбинацией, в которой доза солифенацина была 10 мг [5]. Таким образом, для базового сценария анализа использовали солифенацин в не фиксированной комбинации по 10 мг. При сравнении лекарственного препарата Везомни с не фиксированной комбинацией тамсулозина с солифенацином в дозе 5 мг или в соотношении доз 5 и 10 мг необходим расширенный анализ относительной ценности сравниваемых лекарственных препаратов. В частности, необходимо будет учесть различия в эффективности.

Таблица 2

Результаты сравнения цен. Основной сценарий анализа (в руб.)

ЛП	Цены ЖНВЛП	Розничные цены	Цены госзакупок
Везомни	нет (1 426*)	1 603	1 534
Омник Окас + Везикар	2 371	2 779	2 551
Разница, абс.	нет (945*)	1 176	1 017
%	нет (40**)	42	40

Примечания: * — рассчитанное ожидаемое значение; ** — ожидаемый показатель.

Как видно из представленных в табл. 2 результатов сравнения цен эквивалентных доз (на 30 сут.), стоимость Везомни была ниже на 40-42 % в зависимости от источника информации о ценах. Рассчитанное на основании зарегистрированных цен ЖНВЛП для не фиксированной комбинации, ожидаемое значение цены Везомни для получения показателя экономии бюджета на лекарственные препараты на 40 % составило 1 426 руб.

Лекарственные формы тамсулозина с модифицированным высвобождением были рассмотрены как варианты альтернативных сценариев с оценкой их сравнительной ценности. Лекарственные формы тамсулозина с пролонгированным действием не рассматривали в ходе данного этапа комплексной научно-исследовательской работы, посвящённой методологии анализа сопоставления цен и ценности лекарственных препаратов. При этом, по данным мониторинга фармацевтического рынка, лекарственные препараты Глансин, Тамсулозин-OBL и Фокусин значительно уступают по количеству в структуре потребления как в розничном сегменте, так и в сегменте государственных закупок лекарственному препарату Омник. Лекарственный препарат Глансин полностью отсутствовал в госзакупках. В ходе рассмотрения альтернативного сценария анализа определяли среднее взвешенное значение стоимости в расчёте на 30 дней терапии (табл. 3).

В результате анализа по альтернативному сценарию установлено, что стоимость Везомни в розничном сегменте на 15 % ниже стоимости не фиксированной комбинации солифенацина и тамсулозина с модифицированным высвобождением. В сегменте госзакупок средние цены сопоставимы (разница — 1 %). При расчёте по ценам ЖНВЛП, при использовании рассчитанной ранее цены Везомни — экономия при его использовании составляет 8 %.

Таким образом, можно заключить, что Везомни превосходит не фиксированную комбинацию, потому что приводит к экономии затрат бюджета при сопоставимой или большей эффективности и ценности, связанной с меньшим количеством потребляемых таблеток.

Таблица 3

Результаты рассмотрения альтернативного сценария (лекарственные формы тамсулозина с модифицированным высвобождением)

ЛП	Весовая доля, %	Цены ЖНВЛП	Розничные цены	Цены госзакупок
Тамсулозин-OBL	2,5	1 448	1 645	1 421
Омник	76,6	1 598	1 950	1 519
Глансин	0,1	1 427	1 499	нет
Фокусин	20,7	1 346	1 647	1 525
Средневзвешенное значение		1 542	1 879	1 516
Экономия при использовании Везомни	абс.	116*	276	-18
	%	8*	15	-1

Примечание: * — рассчитано на основании полученного ранее значения ожидаемой цены Везомни.

Ценность лекарственных препаратов

Как видно из представленных в таблице 4 результатов, наибольшее значение имеет влияние на продолжительность жизни, а наименьшее — удобство использования. Остальные критерии имеют промежуточное значение.

При сравнении лекарственных препаратов выявлено, что по влиянию на продолжительность жизни сравниваемы препараты не различаются. При этом влияние лекарственных препаратов для лечения СНМП при ДГПЖ на увеличение продолжительности жизни пациентов минимально. Наибольшее различие было отмечено по критерию удобства использования. По другим критериям оценки сравниваемые лекарственные препараты не имели существенных различий. Однако, по мнению опрошенных экспертов, некоторые различия наблюдаются по уровню влияния на качество жизни и безопасность использования лекарственных препаратов.

Рассчитанное значение показателя ценности (V) для Везомни, комбинации Везикар + Омник Окас и комбинации Везикар + тамсулозин с модифицированным высвобождением составило 38, 33 и 32 соответственно. Таким образом, применение фиксированной комбинации позволяет увеличить уровень общей ценности на 5-6 процентных пункта.

Сопоставление цены и ценности

Полученные на предыдущих этапах анализа цен и ценности лекарственных препаратов результаты объединяли для того, чтобы сделать заключение о предпочтительном выборе терапии (рис. 1).

Как видно из представленной иллюстрации, Везомни превосходил комбинацию Везикар + Омник Окас как по ценности, так и по цене, а комбинацию Везикар + тамсулозин с модифицированным высвобождением — только по ценности. Стоимость эквивалентного курса терапии была сопоставима.

Таблица 4

Результаты многокритериального анализа относительной ценности лекарственных препаратов солифенацина и тамсулозина в виде фиксированных и не фиксированных комбинаций

Критерии	Удельный вес критериев (от 0 до 100)	Значение критериев для лекарственных препаратов		
		Везомни	Везикар+ Омник Окас	Везикар+ тамсулозин с модифицированным высвобождением
Влияние на продолжительность жизни (0 — отсутствует; 100 — полное возвращение к ожидаемой продолжительности жизни)	85	11	11	11
Влияние на качество жизни (0 — отсутствует; 100 — полное восстановление качества жизни здорового человека)	74	62	59	54
Удобство использования (0 — крайне сложно использовать, ежедневные длительные внутривенные инфузии, внутрисуставные или интралюмбальные инъекции; 100 — крайне просто использовать, всего одна таблетка на весь курс лечения)	47	90	56	55
Безопасность, частота и тяжесть нежелательных побочных явлений (0 — 100 % вероятность крайне тяжёлых НЯ; 100 — полное отсутствие НЯ)	71	84	80	74
Предотвращение затрат в будущем (0 — не влияет на предотвращение потребления ресурсов в будущем; 100 — полностью предотвращает потребление ресурсов, связанных с заболеванием в будущем — в том числе посещения врача амбулаторно, вызов СМП, госпитализации, хирургические вмешательства, инвалидность, прием медикаментов)	63	52	51	50

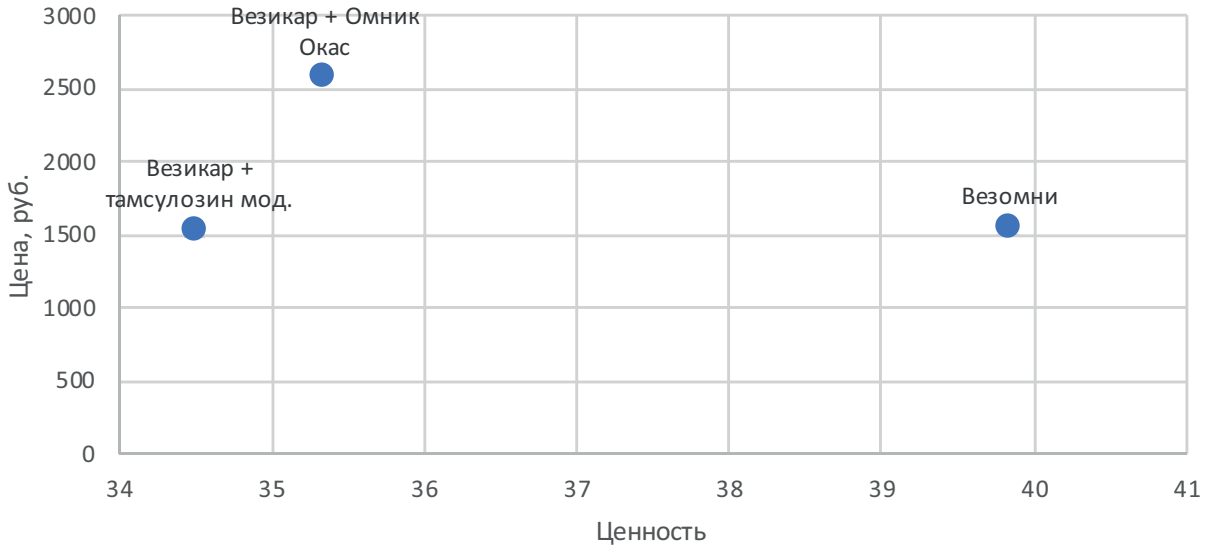


Рис. 1. Результаты сопоставления цены и ценности рассматриваемых лекарственных препаратов (цена по данным о госзакупках)

Следует отметить, что показатели как цены, так и ценности являются подвижными и могут меняться и пересматриваться во времени.

Наибольшим колебаниям подвержены цены лекарственных препаратов, например, в ходе конкурентной борьбы. Однако и показатели ценности могут меняться. Например, по причине коррекции удельных весов критериев ценности вследствие пересмотра государственно-политических приоритетов или при появлении новых данных об эффективности и безопасности лекарственных препаратов.

Заключение

Использование фиксированной комбинации солифенацина и тамсулозина у пациентов с СНМП на фоне ДГПЖ, которым показано применение комбинированной терапии этими лекарственными препаратами, позволит сократить затраты и увеличит ценность проводимой терапии для системы здравоохранения в целом. Таким образом, предпочтительный выбор рассматриваемого комбинированного лекарственного препарата по сравнению с его компонентами в раздельных лекарственных препаратах обоснован.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: проведённый анализ был поддержан компанией АО «Астеллас Фарма» — производителем лекарственных препаратов Везомни, Везикар, Омник и Омник Окас.

Участие авторов. Толкушин А.Г. — написание текста, Ермолаева Т.Н. — редактирование; Смирнова А.В. — написание текста, Давыдовская М.В. — финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Толкушин Александр Геннадьевич
Автор, ответственный за переписку
e-mail: tolkushin@inbox.ru
ORCID ID: 0000-0002-6803-4763
к. ф. н., ведущий научный сотрудник, ГБУ «НПЦ КИОМТ ДЗМ», Москва

Смирнова Анна
м. н. с. ГБУ «НПЦ КИОМТ ДЗМ», Москва

Ермолаева Татьяна Николаевна
ORCID ID: 0000-0003-0960-7194
Начальник отдела оценки медицинских технологий, ГБУ «НПЦ КИОМТ ДЗМ», Москва

Tolkushin Alexander
Corresponding author
e-mail: tolkushin@inbox.ru
ORCID ID: 0000-0002-6803-4763
Candidate of Pharmaceutical Sciences, Senior scientific researcher PBI «SPC CTAMT DZM», Moscow

Smirnova Anna
Junior scientific researcher PBI «SPC CTAMT DZM», Moscow

Ermolaeva Tatyana
ORCID ID: 0000-0003-0960-7194
Head of the deparment of medical thechnology assessment, PBI «SPC CTAMT DZM», Moscow

Давыдовская Мария Вафаевна
ORCID ID: 0000-0002-8294-0893
д. м. н., профессор, Зам. директора по науке, ГБУ «НПЦ КИОМТ ДЗМ», Москва

Davydovskaya Maria
ORCID ID: 0000-0002-8294-0893
MD, DSc, professor, Deputy head on Science, PBI «SPC CTAMT DZM», Moscow

Литература / References

1. Толкушин А.Г., Давыдовская М.В., Ягудина Р.И. Концепция определения равновесной цены инновационных лекарственных препаратов на основе их реальной ценности — Value-based pricing // *Ремедиум*. — 2017. — №12. — С.6—14. [Tolkushin AG, Davydovskaya MV, Yagudina RI. The concept of determining the equilibrium price of innovative drugs based on their real value — value-based pricing. *Remedium*. 2017;12:6—14. (In Russ).] DOI: 10.21518/1561-5936-2017-12-6-14.

2. Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарь Д.Ю. *Урология. Российские клинические рекомендации*. — М.: Медфорум; 2018. [Alyaev YuG, Glybochko PV, Pushkar' DYu. *Urologiya. Rossijskie klinicheskie rekomendacii*. Moscow: Medforum; 2018. (In Russ).]

3. Зырянов С.К., Дьяков И.Н. Фармакоэкономическая целесообразность применения комбинированного препарата Везомни по сравнению с комбинацией тамсулозина и солифенацина в виде монопрепаратов // Качественная клиническая практика. 2018;1:35—40. [Zyryanov SK, Dyakov IN. Farmakoehkonomicheskaya celesoobraznost primeneniya kombinirovannogo preparata Vezomni po sravneniyu s kombinaciej tamsulozina i solifenacina v vide monopreparatov. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* 2018;1:35—40. (In Russ).] DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10036.

4. Авксентьев Н.А., Фролов М.Ю. Фармакоэкономическое исследование применения препарата Везомни (тамсулозин с контролируемым высвобождением + солифенацин) при нарушениях мочеиспускания, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы // *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. — 2016. — Т.9. — №2 — С.3—10. [Avxentyev NA, Frolov MYu. Pharmacoeconomic analysis of Vesomni (solifenacin and controlled release tamsulosin) treatment of storage symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2016;2:3—10 (In Russ).] DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.2.003-010.

5. Romancik M, Pandian S, Drake MJ. Tamsulosin/solifenacin fixed-dose combination tablet for the treatment of male lower urinary tract symptoms. *Drugs of Today*. 50(12):803—811. DOI: 10.1358/dot.2014.50.12.2247444.

Фармакоэкономический анализ применения меполизумаба у омализумаб-резистентных пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой

Толкушин А.Г.[1], Рогов В.А.[2], Иванов Д.А.[3], Погудина Н.Л.[4]

[1] — ГБУ «НПЦ КИОМТ» ДЗМ, Москва

[2] — ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

[3] — ФГАОУ ВО РУДН МОН РФ, Москва

[4] — НИК «Разумный выбор», Москва

Резюме. *Цель.* Определить клинические и экономических последствия применения лекарственного препарата меполизумаб у пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой (ТБА) и неэффективностью терапии лекарственным препаратом омализумаб. *Методы.* Было проведено сравнительное клинико-экономическое исследование и анализ «влияния на бюджет» использования меполизумаба или омализумаба у омализумаб-рефрактерных пациентов с ТБА. Источником информации об эффективности служили результаты опубликованных клинических исследований, о стоимости лекарственных препаратов — предельные отпускные цены производителей жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и инструкции по применению лекарственных препаратов, о стоимости медицинских услуг — нормативы финансовых затрат на единицу оказания медицинской помощи, указанные в программе государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи на территории Российской Федерации, а также коэффициенты относительной затратоёмкости по клинико-статистическим группам. *Результаты.* По результатам многоцентрового открытого исследования OSMO применение меполизумаба у пациентов с неэффективностью терапии омализумабом приводило к снижению частоты клинически значимых обострений и обострений, требующих госпитализации (1,18 и 0,19 случая/год соответственно) по сравнению с 12 месяцами до скрининга (3,26 и 0,63 события/год соответственно). В результате анализа затрат выявлено, что переключение на меполизумаб приводит к существенной экономии: сумма прямых медицинских затрат составила 865 217 и 1 666 401 руб. на одного пациента в год. Анализ «влияния на бюджет» продемонстрировал экономию средств системы ОМС при лечении с применением меполизумаба в рамках анализируемой когорты пациентов (n=18) на 2,8 млн рублей в первый год и 12,7 млн рублей через 5 лет. Анализ «упущённых возможностей» показал, что использование меполизумаба может позволить пролечить дополнительно 3 человека за 1 год терапии и 15 человек за пять лет внедрения анализируемого ЛП. *Заключение.* Применение меполизумаба у пациентов с ТБА, резистентной к применению омализумаба, позволит сократить расходы бюджета и приведёт к увеличению эффективности проводимого лечения.

Ключевые слова: тяжёлая бронхиальная астма; меполизумаб; омализумаб; генно-инженерные биологические препараты; эозинофильная астма

Для цитирования:

Толкушин А.Г., Рогов В.А., Иванов Д.А., Погудина Н.Л. Фармакоэкономический анализ применения меполизумаба у омализумаб-резистентных пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой // *Качественная клиническая практика.* — 2019. — №1. — С.19—26. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10061.

Cost-effectiveness analysis of the use of mepolizumab in omalizumab-resistant patients with severe asthma

Tolkushin AG[1], Rogov VA[2], Ivanov DA[3], Pogudin NL[4]

[1] — SBI «SPC CTAMT» DZM, Moscow

[2] — Volgograd state medical University, Ministry of health of Russia, Volgograd

[3] — RUDN University, Moscow

[4] — IRC «Smart choice», Moscow

Abstract. *Objective.* To determine the clinical and economic consequences of the drug mepolizumab in patients with severe bronchial asthma (SBA) and the ineffectiveness of omalizumab. *Methods.* We conducted cost-effectiveness and budget impact analysis of the use of mepolizumab or omalizumab in omalizumab-refractory patients with SBA. Source of information about the effectiveness were the results of published clinical studies; the cost of drugs — maximum ex-works prices of manufacturers of vital and essential medicinal products and instructions for use of drugs; the cost of medical services — program of state guarantees of free medical assistance on the territory of the Russian Federation, as well as the coefficients of relative cost intensity for clinical-statistical groups. *Results.* According to the results of a multicenter open study OSMO, the use of mepolizumab in patients

with ineffective omalizumab therapy led to a decrease in the frequency of clinically significant exacerbations and exacerbations requiring hospitalization (1.18 and 0.19 cases / year, respectively) compared to 12 months before screening (3.26 and 0.63 events / year, respectively). Result of the cost analysis showed that switching to mepolizumab leads to significant savings: the sum of direct medical costs was 865 217 and 1 666 401 RUB per patient per year, respectively. Budget impact analysis demonstrated savings in the CHI system in the treatment with mepolizumab within the analyzed cohort of patients (*n*=18) by 2.8 million rubles in the first year and 12.7 million rubles in 5 years. Analysis of «missed opportunities» showed that the use of mepolizumab can allow to treat an additional 3 people for 1 year of therapy and 15 people for five years of implementation of the analyzed drug. *Conclusion*. The use of mepolizumab in patients with SBA resistant to omalizumab, will reduce budget costs and will increase the effectiveness of treatment.

Keywords: severe bronchial asthma; mepolizumab; omalizumab; genetically engineered biological drugs; eosinophilic asthma

For citations:

Tolkushin AG, Rogov VA, Ivanov DA, Pogudin NL. Cost-effectiveness analysis of the use of mepolizumab in omalizumab-resistant patients with severe asthma. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;1:19—26. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10061.

Введение

Научные достижения последнего десятилетия включают исследование гетерогенности бронхиальной астмы (БА), выделение молекулярно-патофизиологических предпосылок развития заболевания, влияющих на прогноз течения, отклика на терапию и позволяющих дифференцировать клинико-фармакологические подходы к лечению. Основной цели лечения БА, достижение контроля над заболеванием, удаётся достичь у большего количества пациентов при применении стандартной ступенчатой терапии, однако 20-30 % пациентов остаются рефрактерными к ней [1, 2]. Пациенты, вынужденные более половины прошедшего года принимать системные глюкокортикостероиды (сГКС) или иную терапию соответственно четвертой-пятой ступени и не достигшие контроля, имеют тяжёлую бронхиальную астму (ТБА) [3].

Несмотря на малочисленность (5-10 %) популяции пациентов с ТБА, на их ведение приходится большая часть затрат ресурсов здравоохранения [4, 5].

При обострении БА пациенты обращаются за неотложной помощью, часто нуждаются в госпитализации, включая медицинскую помощь в условиях реанимационного отделения, проведение интубации трахеи, искусственной вентиляции лёгких [3].

Фармакотерапия пациентов с ТБА является сложной, комплексной задачей. Краеугольным камнем современной персонализированной терапии ТБА является применение биологической таргетной терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [6]. Раскрытие молекулярно-патофизиологических механизмов развития заболевания позволило выделить ключевые точки приложения биологической терапии. В настоящее время в России доступны лекарственные препараты, действующие на 2 разных механизма развития БА:

- ингибиторы иммуноглобулина Е (IgE; например омализумаб);
- ингибиторы интерлейкина-5 (ИЛ-5, например меполизумаб) [7].

IgE вырабатывают В-лимфоциты в результате стимуляции при первичном контакте аллергенпрезентирующих клеток с Т-лимфоцитами. Далее IgE фиксируется на поверхности эффекторных клеток (сенсибилизация) и повторный контакт с антигеном приводит к дегрануляции эффекторных клеток, высвобождению гистамина, провоспалительных ферментов, продукции и высвобождению лейкотриенов, простагландинов и дальнейшей эскалации воспалительного ответа [8].

ИЛ-5, являясь гемопоэтином, оказывает влияние на созревание эозинофилов в костном мозге, стимулирует транспорт эозинофилов в очаг воспаления, при контакте с α-цепью специфических рецепторов, экспрессируемых на поверхности эозинофилов ИЛ-5, активирует эти клетки [9], стимулирует увеличение длительности их жизненного цикла. ИЛ-5 продуцируется лимфоцитами Т-хелперами второго типа (ILC2s), в цитокиновом каскаде с интерлейкином 4 (ИЛ-4) и интерлейкином 13 (ИЛ-13), а также другими клетками [10], в том числе самими эозинофилами. Эозинофильное воспаление является одним из факторов ремоделирования стенок бронхов, так как в околобронхиальных тканях происходит накопление эозинофилов, повышение склонности эозинофилов к адгезии и дегрануляции [11], накопление медиаторов воспаления, деструкция тканей активированными эозинофилами [12]. При ТБА часто наблюдают повышение концентрации эозинофилов, а его наличие имеет связь с риском тяжёлых обострений [13, 14]. Избыточное эозинофильное воспаление дыхательных путей, проявляющееся эозинофилией мокроты и крови, является одной из ключевых причин тяжёлого неконтролируемого течения астмы. Стандартные фармакотерапевтические стратегии, включающие назначение высоких доз ГКС и/или омализумаба, не позволяют контролировать имеющиеся симптомы или снижать потенциальный риск обострений. Также они не обеспечивают положительные клинически значимые исходы лечения у больных тяжёлой эозинофильной астмой. Вышеопи-

санное эозинофильное воспаление дыхательных путей, наблюдаемое у 55 % больных тяжёлой астмой и обусловливающее симптомы и отсутствие контроля при аллергической и неаллергической формах заболевания, опосредовано активностью ИЛ-5. Поэтому у больных с неаллергической эозинофильной астмой, а также у части пациентов с атопической астмой и высоким уровнем эозинофилов в крови и мокроте воспаление также не поддаётся лечению препаратом антител к IgE (омализумаб) [15]. Наличием данного механизма можно объяснить неэффективность омализумаба у около 40 % пациентов с тяжёлой и среднетяжёлой неконтролируемой астмой [16].

Являясь элементами воспалительного ответа при ТБА, IgE и ИЛ-5 могут быть по-разному выраженными в зависимости от индивидуальных особенностей пациента, что обусловливает целесообразность таргетной персонализированной терапии. Так, в частности, терапия омализумабом показана при доказанном повышении уровня IgE (30-1500 МЕ/мл), а терапия меполизумабом показана при выраженной периферической эозинофилии (число эозинофилов в периферической крови больше или равно 150 клеток/мкл на момент начала терапии или больше или равно 300 клеток/мкл наблюдавшееся в течение предыдущих 12 месяцев) [2].

Омализумаб широко применяется в клинической практике и включён в Перечень жизненно-необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Однако эффективность омализумаба у пациентов с неконтролируемой астмой оценивается как отличная только у 64,3 % пациентов [16].

У части пациентов с наличием как атопического, так и эозинофильного компонентов (пересечение фенотипов ТБА) применение омализумаба не позволяет добиться контроля над БА. С появлением меполизумаба целесообразно рассмотреть возможность переключения таких пациентов с омализумаба на новый препарат при условии оправданности и обоснованности данного выбора в условиях фиксированного бюджета на лекарственную терапию [30, 31].

Целью нашей работы являлось определение клинических и экономических последствий применения меполизумаба при тяжёлой аллергической эозинофильной бронхиальной астме у взрослых пациентов, не достигших контроля при терапии омализумабом.

Материал и методы

Для оценки клинических и экономических последствий использования меполизумаба в случаях неэффективности омализумаба было проведено целенаправленное клинико-экономическое исследование (КЭИ), дополненное анализом «влияния на бюджет» (АВБ).

В ходе КЭИ и АВБ рассматривали целевую популяцию взрослых пациентов с тяжёлой эозинофильной бронхиальной астмой и уровнем IgE 300 МЕ/мл и более, имеющих показания к назначению как омализумаба, так и меполизумаба.

Для сравнительного КЭИ была выбрана клиническая ситуация выбора между переходом на меполизумаб или отсутствием возможности перехода на другой ГИБП в случаях развития неэффективности проводимой терапии омализумабом. При проведении АВБ рассматривали затраты до и после перехода на меполизумаб (рис. 1). Отмену проводимой терапии омализумабом без переключения на меполизумаб не рассматривали так как она может привести к фатальным последствиям, то есть в аналитической модели пациенты продолжали приём омализумаба, даже если ТБА не удается контролировать.

В качестве критерия отсутствия контроля бронхиальной астмы рассматривали критерий, который был использован в РКИ: наличие двух и более клинически значимых обострений в течение 52 недель.

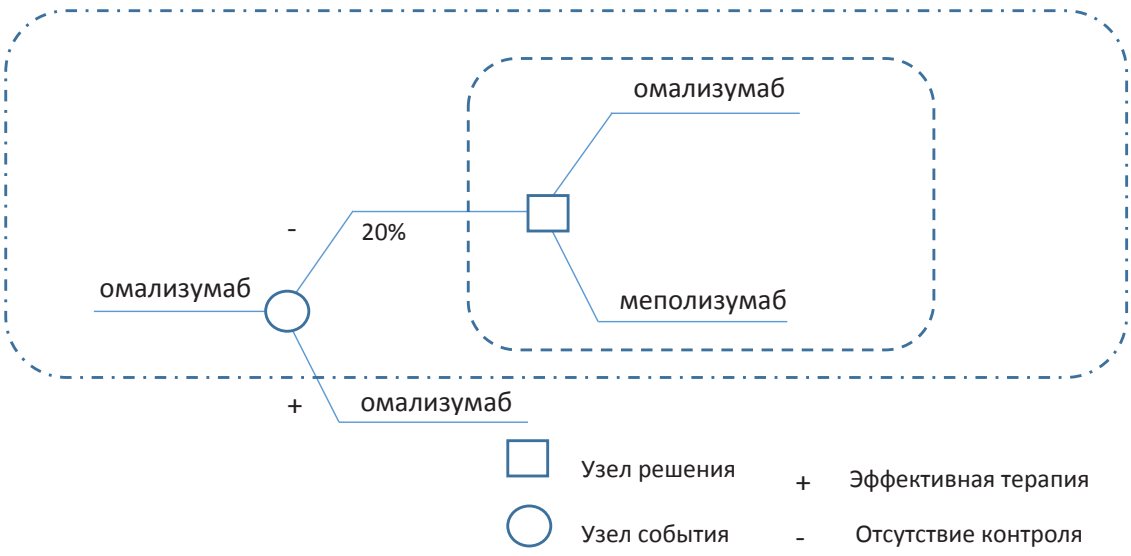


Рис. 1. Модель дерева решений для КЭИ и АВБ

Для всех рассматриваемых вариантов сравнения был проведён анализ эффективности (и безопасности) и анализ затрат.

Источником информации об эффективности (и безопасности) служили результаты опубликованных рандомизированных клинических исследований (РКИ), которые были обнаружены в ходе научного информационного поиска по базам данных Medline/Pubmed, eLIBRARY, который был дополнен простым информационным поиском в Google, с использованием комбинаций поисковых слов: "mepolizumab", "severe asthma", "omalizumab", "effectiveness". Из обнаруженного массива РКИ были отобраны те, в которых рассматривалось переключение с омализумаба на меполизумаб.

Анализировали только прямые медицинские затраты. При этом стоимость базовой терапии ИГКС/ДДБА, в связи с отсутствием данных о различиях, принималась равнозначной. В связи с тем, что частота развития нежелательных явлений (НЯ) при использовании сравниваемых альтернатив не отличалась, стоимость купирования НЯ признавалась равнозначной [31]. Делали допущение, что частота обострений в случае продолжения (отсутствия пересмотра) терапии будет оставаться стабильной.

Для расчёта затрат на лекарственную терапию были использованы режимы дозирования, рекомендованные в инструкциях к применению препаратов:

- меполизумаб 100 мг 1 раз в 4 недели (1 флакон);
- омализумаб — в зависимости от уровня IgE и массы тела пациента. Для взрослых пациентов с массой тела от 70 до 150 кг и уровнем IgE более 300 МЕ/мг возможно использование следующих режимов — табл. 1.

С учётом распределения уровня IgE по данным регистра ТБА (рис. 2) при условии отсутствия данных о распределении массы тела пациентов с ТБА было сделано консервативное допущение о применении шести флаконов омализумаба каждые 4 недели терапии.

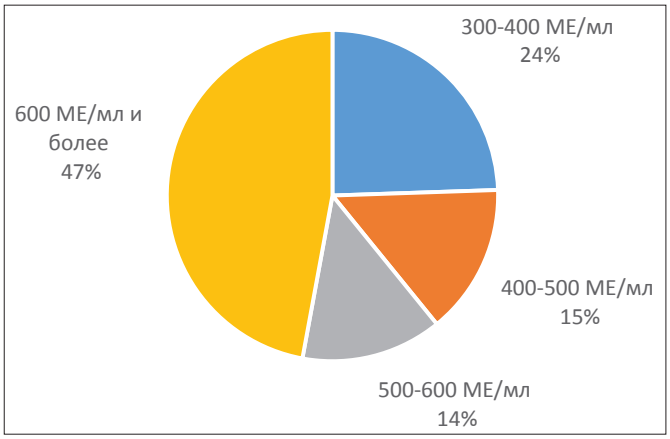


Рис. 2. Распределение пациентов, включенных в регистр ТБА по уровню IgE (уровень отсечения: не менее 300 МЕ/мл)

Информация о ценах лекарственных препаратов была получена из Государственного реестра предельных отпускных цен производителей ЖНВЛП (по состоянию на 29 сентября 2018 г.). Для меполизумаба использовали цену, которая может быть зарегистрирована производителем в случае включения лекарственного препарата в перечень ЖНВЛП. К ценам были добавлены НДС (10 %) и средняя оптовая надбавка (12 % по данным farmcom.info) (табл. 2).

Таблица 1

Режимы применения омализумаба у пациентов с массой тела от 70 до 150 кг и уровнем IgE более 300 МЕ/мг

Режим применения	Кол-во флаконов на 4 недели*	Характеристика пациентов	
		Уровень IgE, МЕ/мл	Масса тела, кг
600 мг каждые 4 недели	4	300-400	70-90
375 мг каждые 2 недели	6 (5**)	400-500	70-90
450 мг каждые 2 недели	6	300-400	90-125
		500-700	70-80
		500-600	80-90
525 мг каждые 2 недели	8* (7**)	300-400	125-150
		400-500	90-125
		600-700	80-90
		700-800	70-80
600 мг каждые 2 недели	8	400-500	125-150
		500-600	90-125
		700-800	80-90
		800-900	70-80

Примечания: * — при условии утилизации остатков; ** — при условии сохранения и разделения остатков ЛП во флаконе.

Для расчёта прямых медицинских затрат на ведение пациентов с обострением ТБА были использованы коэффициенты затратоёмкости (КЗ), предусмотренные системой оплаты по клинико-статистическим группам (КСГ) [32], и базовая стоимость госпитализации больного в круглосуточный стационар (КС; 32 082,20 руб.) или в дневной стационар (ДС; 19 266,10 руб.) в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 10 декабря 2018 г. № 1506 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов» [33].

Под обострением понимался случа вызова скорой медицинской помощи (СМП) с последующей госпитализацией или назначением курса с ГКС (преднизолон длительностью 5 дней) с последующим амбулаторным визитом к врачу [2, 34]. Средняя стоимость одной таблетки преднизолона по 5 мг (с учётом НДС и оптовой торговой надбавки) составила 0,513 руб., а стоимость курса терапии — 31 руб. Стоимость вызова СМП и амбулаторного посещения для КЭИ и АВБ соответствовала к нормативу финансовых затрат по программе государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи и составляла 2 314 руб. и 1 314,8 руб. соответственно.

Для проведения АВБ принимали допущение, что часть наивных пациентов, которым будет назначен омализумаб, столкнётся с его неэффективностью. Учитывая данные о частоте неэффективности омализумаба в популяции РФ по данным Регистра пациентов с тяжёлой БА в РФ [35] — 20 %, было сделано предположение, что у 20 % из целевых наивных пациентов применение омализумаба окажется неэффективным, и им целесообразно будет назначение меполизумаба. Таким образом, в рамках Программы государственных гарантий и в соответствии с алгоритмом выбора иммунобиологического препарата для пациентов с тяжёлой БА, в частности аллергической [3], эти пациенты в рамках фиксированного бюджета могут быть переведены на терапию меполизумабом.

Число пациентов для проведения АВБ рассчитывалось согласно Регистру пациентов с тяжёлой БА в РФ [35] и частоте встречаемости оверлап-фенотипа (с уровнем IgE 300—1 000 МЕ/мл и количеством эозинофилов в крови ≥300 клеток / мкл) и составило 18 человек.

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

$$MFA = |АВБ|/Cost \quad (1)$$

где: MFA — упущенные возможности (чел.);
|АВБ| — модуль значения анализа «влияния на бюджет» (руб.);
Cost — затраты системы ОМС на лечение одного пациента за t-период (руб./чел.)

Затраты дисконтировали на 5 % в год.

Для изучения влияния изменчивости параметров проведённого анализа на результаты исследования проведён однофакторный анализ чувствительности. В качестве изменяющихся параметров, которые влияют на результат, были выбраны такие факторы, как: стоимость упаковки ЛП, количество пациентов. Уровень неопределённости для всех исследуемых параметров был 20 %, то есть изменение базового значения параметра составляло ±20 %.

Результаты

Допущение о равной эффективности лекарственных препаратов омализумаб и меполизумаб у пациентов, которым может быть назначен как один, так и второй лекарственный препарат или их комбинация, сделанное на основании сетевых метаанализов, проанализированных нами ранее [19], не является справедливым для клинических ситуаций потери контроля над ТБА на фоне омализумаба. Так, в частности описаны случаи эффективного использования меполизумаба в случаях фатальной астмы, когда омализумаб уже не помогает [36]. Кроме этого, в клиническом исследовании OSMO, обнаруженного в ходе информационного научного поиска, было выявлено, что переключение на меполизумаб пациентов, которые имели 2 и более клинически значимых обострения в год на фоне омализумаба, приводило к значительному сокращению частоты обострений и улучшению функции внешнего дыхания [37]. В это многоцентровое открытое исследование были включены 145 пациентов, которые соответствовали критериям включения (приём омализумаба в течении более 4 месяцев на фоне комбинированной терапии ТБА, а также наличие двух и более обострений в год). В результате исследования показано, что клинически значимые обострения и обострения, требующие госпитализации, были менее частыми при применении меполизумаба (**1,18 и 0,19 случая/год соответственно**) по сравнению с периодом 12 месяцев до включения в исследование (**3,26 и 0,63 события/год соответственно**), что свидетельствует о снижении риска обострений на 64 и 69 %, соответственно (p<0,001 для всех). Содержание эозинофилов в крови снизилось на 76 % по сравнению с исходным уровнем. В целом у 124 (86 %) пациентов наблюдались НЯ; 16 (11 %) испытывали СНЯ. Количество предотвращённых клинически значимых обострений составило 2,08 случая на одного пациента в год.

Таблица 2

Стоимость ЛП

МНН	Торговое наименование	Предельная цена производителя (без надбавки и НДС)	Цена регистрации с учётом НДС (10 %) и оптовых надбавок (12 %)
Меполизумаб	Нукала, 100 mg, N1, п/к	52 265,00	64 390,48 ₽
Омализумаб	Ксолар 150 mg, N1, п/к	16 806,56	20 705,68 ₽

Таблица 3

КСГ, применяемые при расчёте прямых затрат

№ КСГ	Наименование КСГ	КЗ	Код профиля	Профиль	Условие оказания помощи
204	Астма, взрослые	1,11	23	Пульмонология	КС
93	Болезни органов дыхания	0,9	23	Пульмонология	ДС

Таблица 4

Затраты на терапию пациента с омализумаб-резистентной тяжёлой БА в течении года после переключения на меполизумаб (руб.)

Лечебная тактика	Затраты на фармако-терапию	Затраты на введение ЛП (амбулаторные посещения врача)	Затраты на госпитализацию при обострениях	Затраты на амбула-торную помощь при обострениях	Сумма затрат всего
Продолжить омализумаб	1 615 043	17 092	22 435	11 830	1 666 401
Переключить на меполизумаб	837 07 6	17 092	6 766	4 282	865 217

Таблица 5

Результаты анализа «влияния на бюджет»

	Текущая практика	Меполизумаб	Разница
Общая сумма прямых затрат на 1 год, руб.	29 070 777,42	26 270 096,40	2 800 681,02
% снижения затрат			9,63
Количество дополнительно пролеченных пациентов на меполизумабе за 1 год			3
	Текущая практика	Меполизумаб	Разница
Общая сумма прямых затрат на 5 лет, руб.	132 154 315,25	119 422 557,96	12 731 757,29
% снижения затрат			9,63
Количество дополнительно пролеченных пациентов на меполизумабе за 5 лет			15

Помимо этого, применение меполизумаба у омализумаб-резистентных пациентов изучали в *post-hoc* анализе 2 РКИ меполизумаба — MENSA (NCT01691521) и SIRIUS (NCT01691508) [31]. Данные РКИ были выбраны в связи с возможностью извлечения данных о пациентах, у которых омализумаб был неэффективен. Критерием неэффективности считалось наличие >2 обострений в течение года. В данный анализ было включено 576 пациентов из MENSA и 135 из SIRIUS. В MENSA меполизумаб снижал частоту обострений на 57 % у пациентов с резистентностью к омализумабу и на 47 % у наивных пациентов по сравнению с плацебо. В SIRIUS меполизумаб также приводил к аналогичному снижению частоты обострений по сравнению с плацебо в обеих подгруппах. Количество НЯ было сопоставимо независимо от предшествующего использования омализумаба. Таким образом, этот *post-hoc* анализ продемонстрировал большую эффективность меполизумаба у омализумаб-резистентных пациентов, чем у омализумаб-наивных пациентов, что также подтверждает клиническое преимущество использования меполизумаба в рассматриваемой клинической ситуации у целевого контингента пациентов.

На основании полученных результатов о частоте клинически значимых обострений и обострений, требующих госпитализации пациента, по описанной методике КЭИ были рассчитаны прямые медицинские затраты на фармакотерапию, введение лекарственного препарата в амбулаторных условиях, обострения, требующие и не требующие госпитализации, а также суммы затрат на одного пациента в год (табл. 4). Экономия затрат при переключении с омализумаба на меполизумаб составила 801 184 руб.,

или 48 %. Причём экономия достигалась как за счёт стоимости лекарственного препарата, так и за счёт предотвращения обострений ТБА. Доля затрат на фармакотерапию превышала 95 % в структуре прямых медицинских затрат.

Сопоставление суммы прямых медицинских затрат и показателей эффективности, полученных на предыдущих этапах анализа, демонстрирует явное превосходство меполизумаба: экономия затрат при повышении эффективности.

Принимая во внимание то, что по данным регистра ТБА 49,3 % пациентов было госпитализировано 2 и более раз из-за ухудшения состояния, переключение с омализумаба на меполизумаб может оказаться перспективным.

Согласно полученным результатам, переключение на меполизумаб 18 пациентов с резистентностью к омализумабу обеспечивает прямую экономию государственного бюджета 2 800 тыс. руб. уже в первый год и 12 731 тыс. руб. через 5 лет. Проведённый анализ показывает, что применение лекарственного препарата меполизумаб позволяет повысить доступность ГИБП с получением существенной экономии (табл. 5).

Анализ «упущенных возможностей», который показал, что использование меполизумаба может позволить пролечить дополнительно 3 человека за 1 год терапии и 15 человек за 5 лет внедрения анализируемого ЛП.

Таким образом, внедрение меполизумаба в терапию пациентов с тяжёлой БА приведёт к оптимизации расходования средств бюджета здравоохранения и позволит дополнительно обеспечить лекарственным препаратом пациентов.

Для оценки устойчивости полученных результатов анализа «влияния на бюджет» был проведён однофакторный анализ чувствительности. Результаты анализа чувствительности выявили, что экономия при использовании меполизумаба устойчива к изменению вводных параметров (стоимости препаратов сравнения).

Выводы

Переключение пациентов с омализумаба на меполизумаб в случаях потери контроля над ТБА (более двух обострений в год) на фоне проводимой терапии приводит к экономии затрат бюджета, повышению эффективности и позволяет обеспечить таргетной терапией значительно большее количество пациентов с ТБА.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов. Толкушин А.Г. — написание текста, Рогов В.А — проведение расчётов анализа, Иванов Д.А. — редактирование, Погудина Н.Л. — финальное утверждение рукописи.

Конфликт интересов. Автор отрицает наличие конфликта интересов при подготовке данной статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Толкушин Александр Геннадьевич
Автор, ответственный за переписку
e-mail: tolkushin@inbox.ru
ORCID ID: 0000-0002-6803-4763
к. ф. н., ведущий научный сотрудник,
ГБУ «НПЦ КИОМТ ДЗМ», Москва

Рогов Владимир Александрович
к. ф. н., старший преподаватель, кафедра управления и экономики фармации, ВолГМУ

Иванов Дмитрий Андреевич
ORCID ID: 0000-0001-7527-5840
аспирант кафедры клинической фармакологии, РУДН, Москва

Погудина Наталья Леонидовна
к. э. н., генеральный директор, Независимая исследовательская компания «РАЗУМНЫЙ ВЫБОР», Москва

Tolkushin Alexander
Corresponding author
e-mail: tolkushin@inbox.ru
ORCID ID: 0000-0002-6803-4763
Candidate of Pharmaceutical Sciences, Senior scientific researcher PBI «SPC CTAMT DZM», Moscow

Rogov Vladimir
Candidate of Pharmaceutical Sciences, senior lecturer, Department of management and Economics of pharmacy, VSMU

Ivanov Dmitry
ORCID ID: 0000-0001-7527-5840
Post-graduate student, RUDN, Moscow

Pogudina Natalia
Candidate of economical sciences, CEO, Smart Choice independent research company, Moscow

Литература / References

1. "Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018."

2. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. МОО Россйиское респираторное общество and Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, "Бронхиальная астма. Клинические рекомендации," 2018. [Ministerstvo Zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. MOO Rossjiskoe respiratornoe obshchestvo and Rossijskaya associaciya allergologov i klinicheskih immunologov, «Bronhial'naya astma. Klinicheskie rekomendacii», 2018. (In Russ).]

3. Ассоциация аллергологов и клинических иммунологов Ассоциация русскоговорящих специалистов в области респираторной медицины. Российское респираторное общество, "Согласительный документ Тяжелая бронхиальная астма», 2018.[Associaciya allergologov i klinicheskih immunologov Associaciya russkogovoryashchih specialistov v oblasti respiratornoj mediciny. Rossijskoe respiratornoe obshchestvo, "Soglasitel'nyj dokument Tyazhelaya bronhial'naya astma». (In Russ).]

4. Chung KF, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma TASK FORCE REPORT ERS/ATS GUIDELINES ON SEVERE ASTHMA Executive Summary. *Eur Respir J*. 2014;43:343—373.

5. Jarjour NN, et al. Severe Asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012;185(4):356—362.

6. G Pelaia et al. Role of biologics in severe eosinophilic asthma — focus on reslizumab. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2016;12:1075—1082.

7. Ненашева Н.М. Биологическая терапия бронхиальной астмы: настоящее и будущее // *Cons. Medicum*. — 2016. — №11. — С.30—38. [Nenasheva N.M. Biological therapy of asthma: present and future. *Cons. Medicum*. 2016;11:30—38. (In Russ).]

8. Pepper A.N, Renz H, Casale TB, Garn H. Biologic Therapy and Novel Molecular Targets of Severe Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017;5(4):909—916.

9. Sanderson CJ. Interleukin-5, eosinophils, and disease. *Blood.* 1992;79(12):3101—9.

10. Yu S, Kim HY, Chang Y-J, DeKruyff RH, Umetsu DT. Innate lymphoid cells and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014;133(4):943—950.

11. Weltman JK, Karim AS. IL-5: biology and potential therapeutic applications. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2000;9(3):491—496.

12. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat. Immunol.* 2015;16(1):45—56.

13. Green RH, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9347):1715—1721.

14. Ненашева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии // *Практическая пульмонология*. — 2014. — №2. — С.2—11. [Nenasheva NM. Fenotipy bronhial'noj astmy i vybor terapii. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2014;2:2—11. (In Russ).].

15. Li J, et al. The efficacy and safety of reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: A systematic review and meta-analysis. *J. Asthma*. 2017;54(3):300—307.

16. Nowak D. Management of asthma with anti-immunoglobulin E: a review of clinical trials of omalizumab. *Respir. Med.* 2006;100(11):1907—1917.

17. Yancey SW, et al. Meta-analysis of asthma-related hospitalization in mepolizumab studies of severe eosinophilic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017;139(4):1167—1175.

18. Liu Y, Zhang S. Li D-W, Jiang S-J. Efficacy of Anti-Interleukin-5 Therapy with Mepolizumab in Patients with Asthma: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *PLoS One*. 2013;27:8(3):e59872.

19. Cockle SM, et al. Comparative effectiveness of mepolizumab and omalizumab in severe asthma: An indirect treatment comparison. *Respir. Med.* 2017;123:140—148.

20. Farah CS, et al. Mepolizumab improves small airway function in severe eosinophilic asthma. *Respir. Med.* 2019;148:49—53.

21. Basu A, et al. Economic analysis of the phase III MENSA study evaluating mepolizumab for severe asthma with eosinophilic phenotype. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 2017;17(2):121—131.

22. Shimoda T, et al. Efficacy and safety of mepolizumab in Japanese patients with severe eosinophilic asthma. *Allergol. Int.* 2017;66:445—451.

23. Albers FC, et al. Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: The IDEAL study. *J. Asthma.* 2018;55(2):152—160.

24. Колбин А.С., Климко Н.Н., Андреев Б.В. Клинико-экономическое обоснование применения Ксолара (омализумаб) при бронхиальной астме // *Качественная клиническая практика*. — 2008. — №2. — С.53—61. [Kolbin AS, Klimko NN, Andreev BV. Kliniko-ehkonomicheskoe obosnovanie primeneniya Ksolara (omalizumab) pri bronhial'noj astme. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2008;2: 53—61. (In Russ).].

25. Ortega HG, et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371(13). DOI: 10.1056/NEJMoa1403290

26. Cazzola M, Matera MG, Levi-Schaffer F, Rogliani P. Safety of humanized monoclonal antibodies against IL-5 in asthma: focus on reslizumab. *Expert Opin. Drug Saf.* 2018;17(4); 429—435.

27. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. *Chest*. 2016;150(4):789—798.

28 Куликов А.Ю. и др. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата реслизумаб в лечении тяжелой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей // *Пульмонология*. — 2018. — Т.28. — №1. — С.50—60. [Kulikov AYu, et al. Pharmacoeconomic analysis of therapy with reslizumab in severe eosinophilic asthma. *Pul'monologiya*. 2018;28(1):50—60. (In Russ). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-50-60.

29. Russell R, Brightling CE. Anti-IL-5 for Severe Asthma: Aiming High to Achieve Success. *Chest*. 2016:150(4):766—768.

30. Albers FC, Bourdin A, Price R, et al. Effect of Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma Patients with History of Omalizumab Treatment. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015;135(2): AB383.

31. Magnan A, et al. Treatment response with mepolizumab in severe eosinophilic asthma patients with previous omalizumab treatment. *Allergy.* 2016;71(9):1335—44.

32. Фонд обязательного медицинского страхования Министерство здравоохранения РФ, "Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств ОМС на 2019 г. (протокол заседания от 12 ноября 2018 г. № 66/11/15).[Fond obyazatel'nogo medicinskogo strahovaniya Ministerstvo zdravoohraneniya RF, "Metodicheskie rekomendacii po sposobam oplaty medicinskoj pomoshchi za schet sredstv OMS na 2019 g. (protokol zasedaniya ot 12 noyabrya 2018 g. № 66/11/15) (In Russ).]

33. Подготовлен Минздравом России 10.12.2018 г., "Постановления Правительства Российской Федерации 'О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов. [Podgotovlen Minzdravom Rossii 10.12.2018 g., "Postanovleniya Pravitel'stva Rossijskoj Federacii 'O Programme gosudarstvennyh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi na 2019 god i na planovyj period 2020 i 2021 godov. (In Russ).]

34. Российское респираторное общество, "Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы." 2016. [Rossijskoe respiratornoe obshchestvo, "Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu bronhial'noj astmy." 2016. (In Russ).]

35. Белевский А.С., Вишнева Е.А., Ильина Н.И., и др. Наблюдательная программа «Общероссийский регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (пилотный проект на примере Москвы)» // *Практическая пульмонология*. — 2017. — №1. — С.44—50. [Belevskij A.S., Vishneva E.A., Il'ina N.I., i dr. Nablyudatel'naya programma «Obshcherossijskij registr pacientov s tyazheloj bronhial'noj astmoj (pilotnyj proekt na primere Moskvy)». *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2017;1:44—50. (In Russ).]

36. Menzella F, et al. Near-fatal asthma responsive to mepolizumab after failure of omalizumab and bronchial thermoplasty. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2017;13:1489—1493.

37. Galkin D, et al. L30 Efficacy and Safety of Mepolizumab in Uncontrolled Patients with Severe Eosinophilic Asthma Following a Switch from Omalizumab (OSMO Study): Exacerbation and Safety Outcomes. 2018.

Фармакоэкономический анализ применения современных пероральных сахароснижающих препаратов при недостаточном гликемическом контроле на метформине

Калашникова М.Ф.[1], Белоусов Д.Ю.[2], Чеберда А.Е.[2], Фадеев В.В.[1]

[1] — *ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова МЗ РФ», Москва*

[2] — *ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва*

Аннотация. *Цель.* На основании фармакоэкономического анализа применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) и ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4) определить оптимальную тактику фармакотерапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) при недостаточном гликемическом контроле на метформине. *Методология.* На основании данных российского многоцентрового наблюдательного эпидемиологического исследовании ФОРСАЙТ-СД2, а также данных, полученных путём анализа и синтеза опубликованных ранее результатов рандомизированных контролируемых исследований, посвящённых оценке эффективности, безопасности и влиянию на большие сердечно-сосудистые события применения комбинированной терапии метформином с иНГЛТ-2 или иДПП-4, проведено Марковское моделирование клинических исходов течения СД2 с временным горизонтом 7 лет. На основании полученных данных об исходах терапии проведён анализ «затраты-эффективность» различных представителей двух новых групп пероральных сахароснижающих препаратов. Рассчитаны показатели эффективности затрат (CER) с учётом добавленных лет жизни (LYG) и добавленных лет качественной жизни (QALY). *Результаты.* Наибольшая выживаемость за 7 лет терапии наблюдается у пациентов, принимавших алоглиптин и эмпаглифлозин. Наименьшими общими прямыми медицинскими затратами за 7 лет лечения обладает линаглиптин (511 830 руб.) и канаглифлозин (663 571 руб.). Наибольший индекс полезности по опроснику EQ-5D получен в группе иДПП-4 при приёме вилдаглиптина (0,496); в группе иНГЛТ-2 у дапаглифлозина (0,489) и канаглифлозина (0,489). Наибольшим LYG на пациента в группе иДПП-4 обладает алоглиптин (0,65 года); в группе иНГЛТ-2 — эмпаглифлозин (0,51 года). Наибольший QALY у алоглиптина (0,32) и эмпаглифлозина (0,25). Результаты анализа показали, что наименьшими дисконтированными показателями CER_{LYG} обладают алоглиптин (937 921 руб.) и эмпаглифлозин (1 645 559 руб.). Результаты анализа показали, что наименьшими дисконтированными показателями CER_{QALY} обладают алоглиптин (1 918 522 руб.) и эмпаглифлозин (3 369 349 руб.). Проведённый анализ чувствительности подтвердил, что увеличение цены эмпаглифлозина и алоглиптина на 25 % и/или уменьшение доли пациентов, достигших целевого уровня HbA_{1c} на 25 % при приёме эмпаглифлозина и алоглиптина, не привело к смене наиболее затратно-эффективной стратегии. *Выводы.* Полученные результаты фармакоэкономического анализа позволили выявить наиболее затратно-эффективные стратегии лечения: наименьшими показателями CER_{LYG} и CER_{QALY}обладали алоглиптин и эмпаглифлозин. У пациентов с СД2 с недостаточным гликемическим контролем на метформине добавление эмпаглифлозина или алоглиптина является наиболее затратно-эффективными стратегиями лечения.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; анализ затраты-эффективность; дапаглифлозин; канаглифлозин; эмпаглифлозин; алоглиптин; ситаглиптин; саксаглиптин; вилдаглиптин; линаглиптин; добавленные годы жизни; добавленные годы качественной жизни

Для цитирования:
Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е., Фадеев В.В. Фармакоэкономический анализ применения современных пероральных сахароснижающих препаратов при недостаточном гликемическом контроле на метформине // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №1. — С.27—52. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10062.

Pharmacoeconomic analysis of modern oral hypoglycemic agents with inadequate glycemic control on metformin

Kalashnikova MF[1], Belousov DYu[2], Cheberda AE[2], Fadeev VV[1]

[1] — First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

[2] — LLC "Center for Pharmacoeconomics Research", Moscow

Abstract. *The aim.* Based on a pharmacoeconomic analysis (PHe) of the use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (iSGLT2) and dipeptidyl peptidase-4 (iDPP-4) inhibitors to determine the optimal treatment strategy in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) with inadequate glycemic control in metformin. *Methodology.* PE based on the clinical data obtained in the Russian multicenter observational epidemiological study FORSIGHT-T2DM and data obtained by analyzing and synthesizing

previously published results of randomized controlled trials. Based on the obtained by Markov modeling outcomes we conduct a cost-effectiveness analysis with a calculation of cost-effectiveness ratio (CER). The time horizon was 7 years. *Results*. The highest survival rate observed in patients taking alogliptin and empagliflozin. The lowest total direct medical costs was on linagliptin (511,830 rubles) and canagliflozin (663,571 rubles). The highest utility index according to the EQ-5D questionnaire in iDPP-4 group was on vildagliptin (0.496), in iSGLT2 group on dapagliflozin (0.489) and canagliflozin (0.489). The highest life years gained (LYG) in iDPP-4 group was on alogliptin (0.65 years); in iSGLT2 group on empagliflozin (0.51 year). The highest quality adjusted life years (QALY) was on alogliptin (0.32) and empagliflozin (0.25). The results of PHe showed that the lowest discounted CER_{LYG} was on alogliptin (937 921 rubles) and empagliflozin (1 645 559 rubles). The lowest discounted CER_{QALY} was on alogliptin (1 918 522 rubles) and empagliflozin (3 369 349 rubles). The sensitivity analysis confirmed that increasing the price of empagliflozin and alogliptin by 25 % and / or reducing the proportion of patients who reached the target of HbA_{1c} level by 25 % when taking empagliflozin or alogliptin did not change the most cost-effectiveness strategy. *Conclusion*. The results of this PE showed that alogliptin and empagliflozin have the lowest CER_{LYG} and CER_{QALY}. In patients with inadequate glycemic control on metformin add-on empagliflozin or alogliptin is the most cost-effective treatment strategies.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; cost-effectiveness analysis; dapagliflozin; canagliflozin; empagliflozin; alogliptin; sitagliptin; saxagliptin; add-on metformin; vildagliptin; linagliptin; LYG; QALY

For citations:

Kalashnikova MF, Belousov DYu, Cheberda AE, Fadeev VV. Pharmacoeconomic analysis of modern oral hypoglycemic agents with inadequate glycemic control on metformin. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;1:27—52. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10062.

Актуальность

По данным Международной федерации сахарного диабета (IDF), в настоящее время в мире более 425 млн человек страдают сахарным диабетом (СД), и к 2045 г. прогнозируется удвоение показателя его распространённости [1]. По данным Федерального регистра сахарного диабета (ФРСД) на 31.12.2017 г. общая численность пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) в Российской Федерации (РФ) составляла 4 145 408 человек [2]. В то же время результаты первого национального эпидемиологического исследования NATION, проведённого в 2013—2015 гг., продемонстрировали, что реальная распространённость СД2 среди населения в 2 раза выше и составила 5,4 %, причём более чем у 50 % больных СД ранее не был диагностирован [3].

Данные экономических расчётов 2014 г., полученные на основании наблюдательного эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2 [4], в котором приняло участие более 2000 пациентов из 45 городов России, свидетельствуют, что в РФ общие прямые медицинские затраты на лечение заболевания, его осложнений и сопутствующих заболеваний на 1 пациента в год составили 105 337 руб., прямые немедицинские затраты — 24 518 руб., а непрямые затраты — 149 754 руб. Бремя СД2 в РФ в 2014 г. составило 279 609 руб. на 1 пациента в год, большую часть затрат (53,5 %) составляют потери внутреннего валового продукта вследствие нетрудоспособности пациентов. Прямые медицинские затраты составляют 37,7 %, из которых 57 % приходится на лечение осложнений СД и сопутствующих заболеваний, тогда как на долю сахароснижающей терапии приходится всего 10 %.

В соответствии с Национальными рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по лечению СД2, при исходном уровне HbA_{1c} **7,6—9,0 %** или при недостаточном гликемическом контроле на метформине лечение рекомендуется проводить комбинацией двух неинсулиновых сахароснижающих препаратов (НССП), относящихся к новым группам, включая применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) и ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4) (**2-я линия терапии**), воздействующих на различные звенья патогенеза заболевания [5]. Приоритет должен быть отдан лекарственным препаратам (ЛП) с минимальным риском развития гипогликемий. Кроме того, с целью персонализации терапии при выборе различных комбинаций НССП необходимо учитывать результаты проведённых рандомизированных клинических исследований (РКИ) и их влияние на большие сердечно-сосудистые события (БССС). При уровне HbA_{1c} более **9,0 %,** характеризующимся наличием выраженной глюкозотоксичности, необходимо назначение базального инсулина или комбинации инсулина с НССП **(3-я линия терапии).** В дальнейшем возможна отмена инсулинотерапии. Если в «дебюте» заболевания определяется уровень HbA_{1c} более 9 %, но при этом отсутствуют выраженные клинические симптомы декомпенсации, можно начать лечение с комбинации 2 или 3 НССП, воздействующих на различные патогенетические механизмы развития гипергликемии.

При формировании и реализации программ возмещения стоимости услуг и ЛП для принятия обоснованных решений необходима комплексная и взаимосвязанная оценка клинической и экономической эффективности, безопасности и качества жизни в отношении медицинских технологий, используемых в лечебном процессе для их более широкого внедрения в отечественную клиническую практику. Для этого применяют моделирование исходов лечения пациентов с СД2, которое позволяет произвести сравнительный анализ клинической эффективности терапии, исходов заболева-

ния и финансовых затрат при применении различных представителей группы иНГЛТ-2 и иДПП-4 [6, 7].

Цель

На основании сравнительного фармакоэкономического анализа применения иНГЛТ-2 и иДПП-4 определить оптимальную тактику фармакотерапии пациентов с СД2 при неадекватном гликемическом контроле в рамках Программы государственных гарантий (ПГГ) бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Задачи

- Проведение информационного поиска полнотекстовых статей РКИ, систематических обзоров, мета-анализов и сетевых мета-анализов, посвящённых оценке клинической эффективности, безопасности и влиянию на большие сердечно-сосудистые события различных представителей новых групп НССП, включающих иНГЛТ-2 и иДПП-4 у пациентов с СД2 с недостаточным гликемическим контролем при проведении монотерапии метформином.
- Выбор целевой популяции пациентов с СД2 для проведения моделирования.
- Разработка фармакоэкономической модели в MS Excel терапии больных СД2 иНГЛТ-2 и иДПП-4 в качестве препаратов 2-й линии, учитывающей данные об их клинической эффективности, безопасности и полезности.
- Расчёт прямых медицинских затрат на лечение пациентов с СД2 в рамках ПГГ бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.
- Фармакоэкономическая оценка влияния иНГЛТ-2 и иДПП-4 на добавленные годы жизни и добавленные годы качественной жизни.
- Проведение анализа «затраты-эффективность» и анализа чувствительности полученных результатов.

Методология

Фармакоэкономический анализ был проведён согласно Методическим рекомендациям по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата (ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России) [7]. Все экономические расчёты были выполнены в рублёвых ценах 2018 года в программе MS Excel, доступны и «прозрачны» для анализа.

Анализ литературных источников. Для оценки клинической эффективности и безопасности применения иНГЛТ-2 и иДПП-4 у пациентов с СД2 был проведён информационный поиск систематических обзоров, мета-анализов и РКИ в двух базах данных Cochrane Control Trials Registry и PubMed, двумя исследователями. Поисковый запрос был сформулирован таким образом, чтобы в найденной публикации встречались ключевые слова: «*type 2 diabetes mellitus (сахарный диабет 2-го типа)*», «*DPP-4 inhibitors (ингибиторы ДПП-4)*», «*SGLT-2 inhibitors (ингибиторы НГЛТ-2)*», «*dapagliflozin (дапаглифлозин)*», «*canagliflozin (канаглифлозин)*», «*empagliflozin (эмпаглифлозин)*», «*alogliptin (алоглиптин)*», «*sitagliptin (ситаглиптин)*», «*saxagliptin (саксаглиптин)*», «*vildagliptin (вилдаглиптин)*», «*linagliptin (линаглиптин)*», «*add-on therapy (добавленная терапия)*», «*systematic review (систематический обзор)*», «*meta-analysis (мета-анализ)*» «*network meta-analysis (сетевой мета-анализ)*», «*randomised controlled trial (рандомизированное контролируемое исследование)*».

Поскольку в рекомендациях РАЭ (2017 г.) [5] клиническая эффективность терапии оценивается через 6 мес. (24-26 недель от начала лечения) и через год (52 недели от начала лечения), для дальнейшего анализа были отобраны РКИ, мета-анализы и сетевые мета-анализы, в которых оценивались данные контрольные временные точки эффективности терапии, т. е. достижения целевого уровня HbA_{1c} ≤7,5 %, и проводился анализ безопасности терапии или частоты развития нежелательных явлений (НЯ). Для оценки риска развития БССС проанализирована частота нефатального инфаркта миокарда (ИМ), нефатального инсульта, смерти от сердечно-сосудистых причин, госпитализации в связи с сердечной недостаточностью (СН), госпитализации в связи с острым коронарным синдромом (ОКС). Рассчитана средняя кумулятивная длительность воздействия ЛП на 1 пациента с СД2, выраженная в количестве лет, в выборке пациентов, получавших изучаемую терапию в РКИ (англ. *intent-to-treatment population,* ITT-популяция). Анализ и синтез результатов РКИ, посвящённых БССС, позволили рассчитать ежегодный риск их развития при приёме различных ЛП из группы иНГЛТ-2 и иДПП-4, при их добавлении к метформину.

Позиция исследования. Анализ проводился с точки зрения системы здравоохранения РФ, в рамках ПГГ бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Целевая аудитория. Оценка влияния на состояние здоровья пациентов и стоимость лечения СД2 и осложнений были рассчитаны с точки зрения лиц, причастных к лечению диабета или лиц, принимающих решение в здравоохранении на федеральном и региональном уровне о лекарственном обеспечении населения, врачей-эндокринологов, врачей-терапевтов, врачей-клинических фармакологов, главных специалистов, специалистов по экономике здравоохранения, членов формулярных комитетов, организаторов здравоохранения и других.

Целевая популяция. В анализ включены взрослые пациенты старше 18 лет с СД2, которым терапия

метформином совместно с диетой и физическими упражнениями не обеспечивает необходимого гликемического контроля — уровень HbA_{1c} 7,6-9,0 %.

Основные исходные эпидемиологические, демографические и анамнестические данные были взяты из наблюдательного эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2 [8], а также из Федерального регистра больных сахарным диабетом в РФ, 2017 г. [2], Госкомстата РФ [9] и других источников [10, 11]. Объединённые данные показаны в табл. 1.

Количество анализируемых пациентов. Для целей анализа «затраты-эффективность» мы взяли когорту больных СД2 из исследования ФОРСАЙТ-СД2 [8] с недостаточным гликемическим контролем при проведении монотерапии метформином (т. е. при уровне HbA_{1c} 7,5-9,0 %, которым рекомендуется сразу начинать лечение с комбинации двух препаратов [5]) — **61,7 %** (**1 243 человека** из 2 014 больных, вошедших в исследование) и экстраполировали их на каждую моделируемую гипотетическую группу пациентов по каждой альтернативной стратегии лечения.

Описание модели. Фармакоэкономическое исследование проводилось по стандартным методикам: анализ затрат, анализ «затраты-эффективность» и анализ чувствительности сравниваемых схем терапии. В разработанной Марковской модели были использованы результаты клинических исследований, оценивающих эффективность и безопасность препаратов сравнения. Модель рассчитывает показатели «затраты-эффективность» (CER) для каждого конкретного препарата и состоит из 3 линий терапии, предоставляя 7-летние экономические оценки и влияние на здоровье больных СД2. На протяжении курса лечения в модели оценивается динамика качества жизни, связанного со здоровьем (англ. *health related quality of life*, HRQoL) в разных медицинских статусах. Показатель CER оценён посредством расчёта добавленных лет жизни (англ. *life years gained*, LYG) и добавленных лет качественной жизни (англ. *quality adjusted life years*, QALY).

Таблица 1

Исходные данные: эпидемиологические, демографические, анамнестические, факторы риска

Показатели	Оба пола	Женщины	Мужчины	Источник
Эпидемиологические и демографические данные				
Медиана возраста, годы	60	61	59	[8]
Распределение по полу, %	100	67,9	32,1	[8]
Медиана длительности СД2, годы	7,0	8,0	6,0	[8]
Медиана роста, м	164			[8]
Употребляют алкоголь, %	71			[10]
Курят, %	32	32	44	[11]
Индекс массы тела, кг/м^2	31,6			[8]
Анамнез				
Нарушение сердечного ритма	0,294	0,330	0,220	[8]
Заболевания периферических сосудов		0,450	[8]	
Стенокардия	0,273			[8]
Инфаркт миокарда	0,102			[8]
Хроническая сердечная недостаточность	0,163			[8]
Инсульт головного мозга	0,700			[8]
Ампутации	0,110			[8]
Потеря зрения	0,000			[8]
Терминальная ХПН (СКФ <15 мл/мин)	0,000			[8]
Модифицируемые факторы риска				
HbA_{1c}, %	7,9	8,14	7,53	[8]
Общий холестерин, ммоль/л	5,12			[2]
ХС-ЛПНП, ммоль/л	1,52			[2]
ХС-ЛПВП, ммоль/л	3,06			[2]
Медиана САД, мм рт. ст.	130	135	130	[8]
Медиана массы тела, кг	85			[8]

Примечания: САД — систолическое артериальное давление; ХПН — хроническая почечная недостаточность.

Были рассмотрены 8 стратегий фармакотерапии больных СД2 с недостаточным гликемическим контролем на метформине (2-я линия интенсификации терапии) (табл. 2). Пациенты из исследования ФОРСАЙТ-СД2 входили в модель и в дополнение к метформину получали один из препаратов, относящихся к группе иНГЛТ-2 или иДПП-4. Через 24—26 нед. у них проводилась оценка риска возникновения НЯ. Было сделано допущение, что к 24—26-й нед. лечения у пациентов разовьются все НЯ, требующие смены терапии: в таком случае иНГЛТ-2 заменялся на препарат из группы иДПП-4 (алоглиптин), иДПП-4 — на препарат из группы иНГЛТ-2 (дапаглифлозин) (табл. 2). К концу 52-й недели применения различных стратегий лечения оценивали долю пациентов, достигших целевого уровня HbA_{1c}, и производилась оценка риска развития осложнений СД2 (исходов) с применением 1-летнего риска в каждом цикле Марковской модели — всего 6 циклов по одному году.

При достижении целевого уровня HbA_{1c} пациенты продолжали курс лечения на 2-й линии терапии до конца горизонта моделирования. При неэффективности данной схемы терапии пациенты переходили на 3-ю линию интенсификации терапии, в которой к предшествующим двум препаратам добавлялся базальный инсулин, и продолжали терапию до окончания горизонта моделирования (табл. 2). Оценка эффективности и безопасности 3-й линии терапии не производилась, однако учитывался риск смерти при СД2 по данным ФРСД, составивший 0,0247 [2].

Схематичное представление фармакоэкономической модели показано на рисунке.

Стратегии лечения. По данным ФРСД в 2017 г. доля иНГЛТ-2 в количественном выражении в структуре фармакотерапии СД2 составляла всего 0,48 %, внутри группы дапаглифлозин занимает 69 %, эмпаглифлозин — 20 %, канаглифлозин — 11 %; иДПП-4 в количественном выражении — 2,99 %, внутри группы: вилдаглиптин — 61 %, саксаглиптин — 9 %, ситаглиптин — 13 %, линаглиптин — 7 %, алоглиптин — 9 % [2].

Согласно данным аналитической компании IQVIA «Аудит розничных цен» за 1-е полугодие 2018 г. [12] препаратами из группы иНГЛТ-2, иДПП-4 и аналогов ГПП-1 было пролечено около 177 тыс. больных СД2 (табл. 3). Согласно данным ФРСД на конец 2017 г., когорта пациентов с СД2 с недостаточным гликемическим контролем (HbA_{1c} >7,0 %) достигает 47,8 % [2]. Таким образом, только 8,7 % пациентов получают лечение новыми, рекомендованными РАЭ во 2-й линии терапии при неэффективности монотерапии метформином.

Стоимость стратегий лечения. Для расчёта стоимости фармакотерапии СД2 иНГЛТ-2 и иДПП-4 нами были использованы цены из базы данных аналитической компании IQVIA «Аудит розничных цен» за 1-е полугодие 2018 г. [12]; цены на инсулины были взяты из Государственного реестра предельных отпускных цен [13] с учётом 10 % НДС и 10 % оптовой торговой надбавки (дата обращения: 4.03.2018 г.). Стоимости препаратов сравнения показаны в табл. 4.

Так как стоимость фиксированных комбинаций метформина и иДПП4 превышает суммарные затраты на терапию двумя отдельно назначаемыми НССП, а также сделанного допущения о равной эффективности фиксированных и свободных комбинаций,

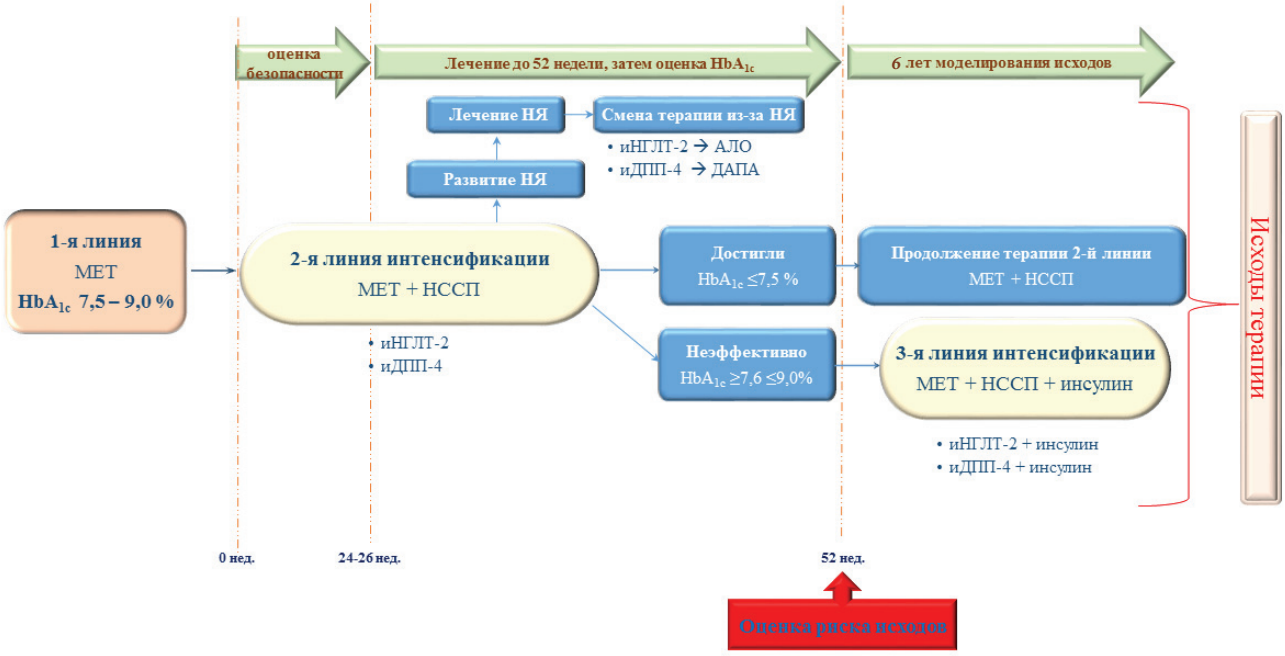


Рис. Схема фармакоэкономической модели терапии больных СД2 иНГЛТ-2 и иДПП-4 в качестве препаратов 2-й линии при их добавлении к метформину

Примечания: НССП — неинсулиновые сахароснижающие препараты, МЕТ — метформин

для дальнейших расчётов мы использовали суммарную стоимость двух монопрепаратов при переходе на 2-ю линию. При неэффективности этой стратегии лечения больные переходили на 3-ю линию интенсификации терапии — к лечению добавлялся базальный инсулин (табл. 5).

Показатели безопасности:

- частота выбывания из-за непереносимости лечения или развития НЯ;
- частота развития НЯ:
- суммарное количество желудочно-кишечных (ЖК) симптомов (диарея, тошнота, рвота, запор);
- инфекции мочевыводящих путей;
- инфекции верхних дыхательных путей;
- инфекции половых органов (кандидоз);
- тяжёлой гипогликемии (подтверждённое снижение концентрации глюкозы крови ≤2,8 ммоль/л с наличием или отсутствием симптомов гипогликемии).

Таблица 2

Стратегии терапии СД2 при недостаточном гликемическом контроле на метформине

№	Стратегия во 2-й линии	При смене терапии из-за развития НЯ	При неэффективности (3-я линия — интенсификация)
иНГЛТ-2			
1	МЕТ + Дапа	МЕТ + Ало	МЕТ + Дапа + БИ
2	МЕТ + Кана		МЕТ + Кана + БИ
3	МЕТ + Эмпа		МЕТ + Эмпа + БИ
иДПП-4			
4	МЕТ + Ало	МЕТ + Дапа	МЕТ + Ало + БИ
5	МЕТ + Вилда		МЕТ + Вилда + БИ
6	МЕТ + Лина		МЕТ + Лина + БИ
7	МЕТ + Сакса		МЕТ + Сакса + БИ
8	МЕТ + Сита		МЕТ + Сита + БИ

Примечания: Дапа — дапаглифлозин; Кана — канаглифлозин; Эмпа — эмпаглифлозин; Ало — алоглиптин; Вилда — вилдаглиптин; Лина — линаглиптин; Сакса — саксаглиптин; Сита — ситаглиптин; МЕТ — метформин; БИ — базальный инсулин.

Таблица 3

Объём розничных продаж за первое полугодие 2018 г.

Торговое название	Международное непатентованное наименование	Упаковок, шт.	Пролечено в мес., чел.
Форсига®	Дапаглифлозин	150 825	25 138
Инвокана®	Канаглифлозин	3 697	616
Джардинс™	Эмпаглифлозин	93 329	15 555
Випидия®	Алоглиптин	121 897	20 316
Галвус®	Вилдаглиптин	526 583	43 882
Тражента®	Линаглиптин	46 390	7 732
Онглиза®	Саксаглиптин	21 670	3 612
Янувия®	Ситаглиптин	76 059	12 677
Кселевия®		1 674	279
Трулисити®	Дулаглутид	9 759	1 627
Ликсумия®	Ликсисенатид	7	1
Виктоза®	Лираглутид	23 684	6 326
Баета® Лонг	Эксенатид	142	326
Галвус Мет®	Вилдаглиптин + Метформин	1 427	33 271
Комбоглиз Пролонг®	Саксаглиптин + Метформин	11 139	1 857
Янумет®	Ситаглиптин + Метформин	2 585	4 074
Велметия®		2 593	11
ВСЕГО:		**1 538 556**	**177 297**

Таблица 4

Средние розничные цены на препараты сравнения

Торговое название	МНН	Режим дозирования	Стоимость уп., руб.	Стоимость 1 мг (ЕД), руб.	Доза, мг/сут. (ЕД/сут.)	Стоимость в сут., руб.			
метформин в монотерапии									
Много (342 по ТН и формами выпуска)	Метформин	-	-	0,009	2000	17,66			
иНГЛТ-2									
Форсига® 10 мг №30	Дапаглифлозин	1 раз/сут.	2 480,13	8,27	10	82,67			
Инвокана® 100 мг №30	Канаглифлозин	1 раз/сут.	3 852,17	1,28	100	128,41			
Джардинс™ 10 мг №30	Эмпаглифлозин	1 раз/сут.	2 900,38	9,67	10	96,68			
иДПП-4									
Випидия® 25 мг №28	Алоглиптин	1 раз/сут.	1 243,78	1,78	25	44,42			
Галвус® 50 мг №28	Вилдаглиптин	2 раз/сут.	832,72	0,59	100	59,48			
Тражента® 5 мг №30	Линаглиптин	1 раз/сут.	1 694,00	11,29	5	56,47			
Онглиза® 5 мг №30	Саксаглиптин	1 раз/сут.	2 065,76	13,77	5	68,86			
Янувия® 100 мг №28	Ситаглиптин	1 раз/сут.	1 660,15	0,59	100	59,29			
Кселевия® 100 мг №28			1 625,22	0,58	100	58,04			
фиксированные комбинации метформина с иДПП-4*									
Галвус Мет® 50 мг + 1000 мг №30	Вилдаглиптин + Метформин	2 раз/сут.	1 649,38	1,10	100	109,96			
Комбоглиз Пролонг® 5 мг + 1000 мг №28	Саксаглиптин + Метформин	1 раз/сут.	3 650,40	13,04	5	65,19			
Янумет® 50 мг + 1000 мг №56	Ситаглиптин + Метформин	2 раз/сут.	3 042,17	1,09	100	108,65			
Велметия® 50 мг + 1000 мг №56	Ситаглиптин + Метформин	2 раз/сут.	3 137,17	1,12	100	112,04			
инсулины длительного действия и их аналоги									
Лантус® СолоСтар®	Гларгин	1 раз/сут.	несколько	2,44	26	63,40	51,6%#	57,03	34,23
Левемир®	Детемир	1 раз/сут.	несколько	1,69		43,90	33,0%#		
Туджео® СолоСтар®	Гларгин	1 раз/сут.	несколько	2,29		59,54	14%#		
Тресиба® ФлексТач®	Деглудек	1 раз/сут.	6 508	5,62		146,12	1%#		
инсулины средней продолжительности действия и их аналоги									
Инсуман Базал	Изофан	несколько раз/сут.	1 296	1,05	22,8	23,94	21%#	11,43	
Хумулин НПХ			несколько	0,70		15,96	20%#		
Протафан НМ			несколько	0,47		10,72	30%#		

Примечания: МНН — международное непатентованное название; # — Федеральный регистр сахарного диабета, 2017 г. [1].

Оценка исходов. Согласно рекомендациям РЭА (2017 г.) [2] выбор индивидуальных целей лечения СД2 зависит от уровня HbA_{1c}, возраста больного, наличия тяжёлых осложнений и риска развития гипогликемии, поэтому целевыми значениями анализируемых стратегий лечения было выбрано достижение уровня HbA_{1c} ≤7,5 ммоль/л с темпом снижения >1,0 % за 6 мес. наблюдения.

В исследовании UKPDS было показано, что декомпенсация СД2 приводила к повышению риска развития микро- и макрососудистых осложнений СД2 [14], тогда как достижение и удержание целевого уровня HbA_{1c} способствует снижению риска развития ИМ, инсульта, ХСН и сердечно-сосудистой смерти, а также слепоты, нефропатии, диабетической стопы (необходимость ампутации) и других осложнений СД2, что отразится в количестве добавленных лет жизни (LYG), которые в свою очередь, опосредованно влияют на качество жизни, связанного

Таблица 5

Стоимость стратегий лечения в сутки

№№	Стратегия лечения	Стоимость, руб./сут.
	1-я линия	
	Метформин моно	17,66
	При неэффективности метформина — интенсификация терапии → переход на 2-ю линию — комбинация 2 препаратов	
	метформин + иНГЛТ-2	
•	метформин + дапаглифлозин	100,33
•	метформин + канаглифлозин	146,07
•	метформин + эмпаглифлозин	114,34
	метформин + иДПП-4	
•	метформин + алоглиптин	62,08
•	метформин + вилдаглиптин	77,14
•	метформин + линаглиптин	74,13
•	метформин + саксаглиптин	86,52
•	метформин + ситаглиптин	75,71
	Смена терапии во 2-й линии при развитии НЯ	
	метформин + ~~иНГЛТ-2~~ → метформин + алоглиптин	
	метформин + ~~иДПП-4~~ → метформин + дапаглифлозин	
	При неэффективности 2-й линии — интенсификация терапии → переход на 3-ю линию	
	метформин + иНГЛТ-2 + базальный инсулин	
1.	метформин + дапаглифлозин + базальный инсулин	134,57
2.	метформин + канаглифлозин + базальный инсулин	180,30
3.	метформин + эмпаглифлозин + базальный инсулин	148,58
	метформин + иДПП-4 + базальный инсулин	
4.	метформин + алоглиптин + базальный инсулин	96,32
5.	метформин + вилдаглиптин + базальный инсулин	111,38
6.	метформин + линаглиптин + базальный инсулин	108,36
7.	метформин + саксаглиптин + базальный инсулин	120,75
8.	метформин + ситаглиптин + базальный инсулин	109,94

со здоровьем (HRQoL) и количество добавленных лет качественной жизни (QALY), которые рекомендуется использовать в качестве клинического (основного) исхода [15, 16] в фармакоэкономических исследованиях сахароснижающих препаратов.

Для расчёта показателя QALY за единицу измерения HRQoL принимают полезность для здоровья, так называемый, ***индекс полезности***. Полезность или утилитарность (*utility*) выражает «состояние здоровья» (англ. *health state*, $H_{(st)}$) человека, которое определяется его предпочтениями, и измеряется значениями от 0 до 1, где 0 обычно равносильно смерти, а 1 — состоянию наилучшего здоровья. В данном исследовании на протяжении курса лечения в модели оценивалась динамика показателей HRQoL в разных медицинских состояниях здоровья. Исходный индекс HRQoL у пациентов с СД2 был взят из эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2 (для расчёта применялся опросник Euro Quality of Life-5 Dimensions, EQ-5D): индекс полезности HRQoL составил **0,503** [17]. Для сравнения: индекс в полезности HRQoL в российской популяции в целом составил **0,87** (исследование ЭССЕ-РФ, 2012-2013 гг.) [18]. Индексы HRQoL других заболеваний и медицинских состояний, рассчитанные по опроснику EQ-5D, были взяты из ряда других исследований [19, 20, 21] и представлены в табл. 6.

Сумма ($\Sigma_{H(st)}$) изменённых 12 индексов полезности ($H_{(st)}$), получаемых на протяжении всего горизонта моделирования, и исходного индекса полезности ($H_{(st0)}$) у пациентов с СД2, полученного в исследовании ФОРСАЙТ-СД2, говорит об индексе полезности фармакотерапии в изучаемой когорте пациентов. Умножая полученный итоговый индекс полезности ($\Sigma_{H(st)}$) на количество добавленных лет жизни (LYG) с учётом ожидаемой продолжительности жизни, мы

Таблица 6

Индексы полезности по опроснику EQ-5D

Состояние здоровья	Медицинское состояние	Индекс полезности [ссылка]
$H_{(st0)}$	Исходный у пациентов с СД2	0,503 [17]
$H_{(st1)}$	Ишемическая болезнь сердца (стенокардия)	-0,042 [19]
$H_{(st2)}$	Инфаркт миокарда	-0,047 [19]
$H_{(st3)}$	Хроническая сердечная недостаточность	-0,05 [19]
$H_{(st4)}$	Инсульт	-0,06 [19]
$H_{(st5)}$	Потеря зрения	-0,045 [19]
$H_{(st6)}$	Нефропатия	-0,038 [19]
$H_{(st7)}$	Ампутация пальца или стопы	-0,095 [19]
$H_{(st8)}$	Тяжёлая гипогликемия	-0,047 [20]
$H_{(st9)}$	Желудочно-кишечные симптомы и состояния (включают: тошноту, рвоту и диарею, запор)	-0,034 [19]
$H_{(st10)}$	Инфекционно-воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей	-0,025 [19]
$H_{(st11)}$	Инфекционно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей	-0,07 [21]
$H_{(st12)}$	Инфекционно-воспалительные заболевания половых органов	-0,038 [19]

Таблица 7

Ожидаемая продолжительность жизни когорты больных исследования ФОРСАЙТ-СД2

Показатели	Оба пола	Женщины	Мужчины	Источник
Медиана возраста больных СД2 в ФОРСАЙТ-СД2, годы	60	61	59	[8]
Распределение по полу в ФОРСАЙТ-СД2, %	100	67,9	32,1	[8]
Ожидаемая продолжительность жизни при рождении, годы	68,75	72,38	63,78	[9]
Годы дожития популяции в ФОРСАЙТ-СД2, годы	6,8			

получим индекс QALY. Ниже приведены используемые нами формулы расчёта.

$$\Sigma_{H(st)} = H_{(st0)} + H_{(st1)} + H_{(st2)} + \cdots\cdots H_{(st12)}$$

где $\Sigma H_{(st)}$ — *сумма индексов полезности в разных состояниях здоровья* ($_{st0...12}$);
$H_{(st)}$ — *индекс полезности в разных состояниях здоровья* ($_{st}$).

$$QALY = \Sigma_{H(st)} \times LYG$$

где $\Sigma H_{(st)}$ — *сумма индексов полезности в разных состояниях здоровья* ($_{st0...12}$);
LYG — *количество добавленных лет жизни с учётом ожидаемой продолжительности жизни.*

Временной горизонт. Ожидаемая продолжительность жизни при рождении (т. е. ожидаемые годы дожития в определённом состоянии в процессе старения населения) была взята из данных Федеральной службы государственной статистики РФ [9]. Так рождённые в 1961-1962 гг. мужчины доживут до 63,78 года, женщины до 72,38 года, в среднем — 68,75 года. Учитывая, долю женщин в исследовании ФОРСАЙТ-СД2 — 67,9 %, средний возраст женщин — 61 год, мужчин — 59 лет, средний показатель «годы дожития» составит ***6,8 года*** (табл. 7) [8]. Соответственно, временной горизонт моделирования исходов в данном исследовании ограничен ***7 годами анализа***.

Стоимости медицинских услуг. Данный фармакоэкономический анализ проводится с точки зрения системы здравоохранения (плательщиком являются бюджет РФ или бюджет субъекта РФ, и/или Фонд обязательного медицинского страхования, ФОМС) и рассматривает лишь прямые медицинские затраты, которые рассчитывались на основе территориальной ПГГ бесплатного оказания медицинской помощи в г. Москве за 2018 г. (табл. 8) [22].

Таблица 8

Стоимости медицинских услуг за 2018 г. [22]

Медицинские статусы	Стоимость, руб.
Сахарный диабет 2-го типа (неосложнённый)	14 506,40
Инфаркт миокарда	43 717,61
Хроническая сердечная недостаточность	62 347,82
Инсульт головного мозга	120 297,40
ЖК симптомы (включают: тошноту, рвоту, диарею, запор)	16 094,56
Инфекции мочевыводящих путей	35 509,12
Инфекции верхних дыхательных путей	30 996,45
Инфекции половых органов (кандидоз)	10 324,55
Тяжёлая гипогликемия	24 914,22
Смертельный исход	98 270,50

Применяемые методы фармакоэкономического анализа. Ввиду хронического течения СД2 в фармакоэкономическом анализе применяли Марковское моделирование. В разработанной математической модели были использованы результаты сравнения эффективности и безопасности лекарственных средств.

Анализ прямых медицинских затрат. Были просчитаны прямые медицинские затраты в рамках ПГГ, включающие следующие стоимости:

- основной фармакотерапии препаратами сравнения;
- ведения пациентов с неосложнённым СД2;
- лечения НЯ;
- лечения БССС.

Анализ «затраты-эффективность» (англ. *cost-effectiveness analysis*) проведён на основании сравнения прямых медицинских затрат и показателей LYG и QALY для 8 стратегий лечения. Эффективной стратегией считалась та, у которой был наименьший показатель «затраты-эффективность» (cost-effectiveness ratio, CER), рассчитанный по следующей формуле:

$$CER_{QALY\ (или\ LYG)} = DC \div Ef$$

где $CER_{QALY\ (LYG)}$ — *показатель «затраты-эффективность» или стоимость 1 QALY (или LYG), руб.;*

DC — *прямые медицинские затраты на лечение 1 больного с СД2;*

Ef — *эффективность терапии, выраженная в QALY (или LYG).*

Дисконтирование прямых медицинских затрат, эффективности и исходов проводилось по ставке дисконтирования равной 3,5 % в год [23].

Анализ чувствительности. Для проведения анализа чувствительности были синхронно увеличены цены на доминантную стратегию в каждой группе препаратов и уменьшена его эффективность на 25 % (целевой уровень HbA_{1c}), и показано влияние этих изменений на показатель CER.

Окончательные данные выражены в LYG, QALY, CER_{LYG}, CER_{QALY}.

Результаты

Сравнение эффективности и безопасности иНГЛТ-2 при их добавлении к метформину

Для оценки клинической эффективности и безопасности применения иНГЛТ-2 у пациентов с СД2 был проведён информационный поиск РКИ, систематических обзоров, мета-анализов и сетевых мета-анализов в базах данных Cochrane Control Trials Registry и PubMed. Поисковый запрос был сформулирован таким образом, чтобы в найденной публикации, встречались ключевые слова: «*type 2 diabetes mellitus*», «*SGLT-2 inhibitors*», «*dapagliflozin*», «*canagliflozin*», «*empagliflozin*», «*add-on therapy*», «*systematic review*», «*meta-analysis*», «*network meta-analysis*», «*randomised controlled trial*».

Были отобраны исследования длительностью от 24 до 52 недель.

В результате информационного поиска нами были отобраны один сетевой мета-анализ (СМА) и 12 РКИ, в которых изучалась эффективность и безопасность добавления иНГЛТ-2 (дапаглифлозина, канаглифлозина и эмпаглифлозина) к метформину при недостаточном гликемическом контроле при проведении монотерапии метформином (табл. 9 и 10).

Так, в СМА *Mearns ES, et al.* (2015 г.), было включено 62 РКИ и 25 сахароснижающих препаратов (в том числе дапаглифлозин, канаглифлозин и эмпаглифлозин), и оценена эффективность и безопасность применения их у пациентов с неконтролируемым СД2 только на метформине [24]. В СМА были включены РКИ длительностью от 24 до 52 недель (табл. 9 и 10).

Дапаглифлозин. В РКИ, проведённом *Bailey CJ, et al.* (2010 г.), к 24-й нед. уровень HbA_{1c} снизился на 0,84 % в группе дапаглифлозина в дозе 10 мг/сут, целевого уровня достигли 40,6 % пациентов с СД2 [25] (табл. 9). Не было подтверждённых гипогликемий (т.е. снижение концентрации глюкозы крови ≤2,8 ммоль/л с или без симптомов гипогликемии); отмена препарата из-за развития НЯ зафиксирована в 3 % случаев; среди других НЯ наиболее часто встречались: инфекции половых органов (кандидоз) — в 9 % случаев, инфекции мочевыводящих путей — 7 %, дыхательных путей — 2 % (табл. 10).

В РКИ, проведённом *Matthaei S, et al.* (2013 г.), к 52-й нед. уровень HbA_{1c} снизился на 0,8 % в группе дапаглифлозина в дозе 10 мг/сут, целевой уровень достигли 27,3 % пациентов [26] (табл. 9). Не было тяжёлых случаев гипогликемий, отмена препарата из-за развития НЯ зафиксирована в 1,8 % случаев; среди НЯ наиболее часто встречались: инфекции половых органов (кандидоз) — в 10,1 % случаев, инфекции мочевыводящих путей — 10,1 %, дыхательных путей — 8,3 % (табл. 10).

В СМА уровень HbA_{1c} снизился на 0,48 % (табл. 9); среди НЯ в 1,28 % случаев были зафиксированы инфекции мочевыводящих путей [24] (табл. 10).

Из РКИ DECLARE-TIMI 58 (2018 г.) было включено в анализ 8582 ITT-популяции пациентов с СД2 [27]. В среднем на одного пациента кумулятивная длительность воздействия препарата составила 4,2 года. Было выявлено 393 нефатальных ИМ, 235 нефатальных инсультов, 212 госпитализации из-за СН, 245 смерти от СС причин. Количество БССС и ежегодный абсолютный риск их развития при приёме дапаглифлозина представлены в табл. 8.

Отдельно авторами было проанализировано число пациентов с установленным диагнозом атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ). Было выявлено 279 нефатальных ИМ, 137 нефаталь-

ных инсультов, 151 госпитализация из-за СН, 153 смерти от СС причин. Для дальнейшего анализа эффективности дапаглифлозина по влиянию на вторичную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), для сравнения с аналогичными исходами при применении канаглифлозина и эмпаглифлозина, была взята данная выборка пациентов с СД2. Количество БССС и ежегодный абсолютный риск их развития при приёме дапаглифлозина у лиц с установленным диагнозом АССЗ представлены в табл. 12.

Канаглифлозин. В РКИ, проведённом *Lavalle-González FJ, et al.* (2013 г.) [28], к 26-й нед. уровень HbA_{1c} снизился на 0,62 %, целевой уровень достигли 45,5 % пациентов (табл. 9).

В РКИ, проведённом *Wilding JP, et al.* (2013 г.) [29], к 26-й нед. уровень HbA_{1c} снизился на 0,85 %; целевой уровень достигли 43,2 % пациентов (табл. 9).

В этом же исследовании, к 52-й нед. уровень HbA_{1c} снизился на 0,74 %; целевой уровень достигли 39,4 % пациентов (табл. 10). Подтверждённых случаев гипогликемий было зафиксировано у 0,6 % пациентов; отмена препарата из-за развития НЯ зафиксирована в 7 % случаев; среди НЯ наиболее часто встречались: инфекции половых органов (кандидоз) — в 16,4 % случаев, инфекции мочевыводящих путей — 8,3 % (табл. 10) [29].

В РКИ, проведённом *Cefalu WT, et al.* (2013 г.) [30], к 52-й нед. уровень HbA_{1c} снизился на 0,82 % в группе пациентов, получавших канаглифлозин в дозе 100 мг/сут. (табл. 9). Подтверждённых случаев гипогликемий зафиксировано у 6 % пациентов; отмена препарата из-за развития НЯ была у 5 % пациентов; среди НЯ наиболее часто встречались: инфекции мочевыводящих путей — 6 %, инфекции половых органов (кандидоз) — 3,73 % (табл. 10).

В вышеупомянутом РКИ, проведённом *Lavalle-González FJ, et al.* (2013 г.) [28], к 52-й нед. уровень HbA_{1c} снизился на 0,73 %, целевой уровень достигли 41,4 % пациентов (табл. 9). Подтверждённых случаев гипогликемий было зафиксировано у 4,2 % пациентов; отмена препарата из-за развития НЯ зафиксирована в 5,2 % случаев; среди НЯ наиболее часто встречались: инфекции половых органов (кандидоз) — в 8,42 % случаев, инфекции мочевыводящих путей — 7,9 % (табл. 10).

В СМА уровень HbA_{1c} снизился на 0,72 % (табл. 9); среди НЯ в 8,03 % случаев были зафиксированы инфекции половых органов (кандидоз), в 1,25 % случаев — инфекции мочевыводящих путей (табл. 10) [24].

Из РКИ CANVAS, проведённом *Neal B, et al.* (2015 г.), было включено в анализ 5795 ITT-популяции больных с СД2 (таблица S6 в приложении к публикации онлайн) [31]. В среднем на одного больного кумулятивная длительность воздействия препарата составила 3,61 года. Было выявлено 374 нефатальных ИМ, 274 нефатальных инсультов, 243 госпитализации из-за СН, 453 смерти от СС причин. Количество БССС и ежегодный абсолютный риск их развития у канаглифлозина показаны в табл. 12.

В опубликованном *Mahaffey KW, et al.* (2018 г.), дополнении к результатам РКИ CANVAS Program, посвящённом оценке эффективности канаглифлозина по влиянию на первичную и вторичную профилактику сердечно-сосудистых осложнений приведены дифференцированные данные о БССС, произошедших среди лиц с наличием факторов риска ССЗ и с уже имеющимися АССЗ. Из РКИ CANVAS Program, было включено в анализ 3756 ITT-популяции пациентов с СД2 с наличием ССЗ для оценки вторичной профилактики исходов [32]. Из БССС было выявлено 304 нефатальных ИМ, 209 нефатальных инсультов, 198 госпитализаций из-за СН, 362 смерти от СС причин. Количество БССС и ежегодный абсолютный риск их развития у пациентов, принимавших канаглифлозин, представлены в табл. 12.

Эмпаглифлозин. В РКИ, проведённом *Häring HU, et al.* (2014 г.) [31], к 24-й нед. уровень HbA_{1c} снизился на 0,7 %; целевой уровень достигли 37,7 % пациентов (табл. 9). Подтверждённых случаев гипогликемий, требующих медицинской помощи, зафиксировано не было; отмена препарата из-за развития НЯ у 0,9 % пациентов; среди НЯ наиболее часто встречались: инфекции половых органов (кандидоз) — в 3,7 % случаев, верхних дыхательных путей — 5,5 %, мочевыводящих путей — 5,1 % (табл. 10) [33].

В РКИ, проведённом *Søfteland E, et al.* (2017 г.) [34], эмпаглифлозин в дозе 10 мг к 24-й нед. снижал уровень HbA_{1c} на 0,79 %; целевой уровень достигли 37 % пациентов (табл. 9). Подтверждённых случаев гипогликемий зафиксировано не было. Отмена препарата из-за развития НЯ зафиксирована в 1,8 % случаев, инфекции мочевыводящих путей — 7,1 % (табл. 10).

В РКИ, проведённом *DeFronzo RA, et al.* (2015 г.) [35], эмпаглифлозин в дозе 10 мг/сут к 52-й нед. снижал уровень HbA_{1c} на 0,66 %, целевой уровень достигли 32 % пациентов (табл. 9). Подтверждённых случаев гипогликемий было зафиксировано у 1,4 % пациентов; отмена препарата из-за развития НЯ у 6,4 %, среди НЯ наиболее часто встречались: инфекции мочевыводящих путей — 9,3 %, верхних дыхательных путей и половых органов (кандидоз) — в 7,9 % случаев, соответственно (табл. 10).

В СМА уровень HbA_{1c} снизился на 0,51 % (табл. 9); среди НЯ в 7,9 % случаев были зафиксированы инфекции верхних дыхательных путей, в 6,84 % — половых органов (кандидоз), в 0,86 % — мочевыводящих путей (табл. 10) [24].

Из РКИ EMPA-REG OUTCOME (2015 г.) было включено в анализ 4687 ITT-популяции пациентов с СД2 [36]. В среднем на одного пациента кумулятивная длительность воздействия препарата составила 3,1 года. Было выявлено 213 нефатальных ИМ, 150 нефатальных инсультов, 133 госпитализации из-за ОКС, 172 смерти от СС причин. Количество БССС

Таблица 9

Эффективность применения иНГЛТ-2 [24-26, 28-30, 33-35]

Препарат	ФИО 1 автора, год (вид работ) [ссылка]	Недель	HbA_{1c}, %	Достигли $HbA_{1c}^{\#}$, %
Дапа 10 мг	Bailey, 2010 (РКИ) [25]	24	-0,84	40,60
	Matthaei, 2015 (РКИ) [26]	52	-0,80	27,30
	Mearns, 2015 (СМА) [24]	24-52	-0,48	-
	Взяли для анализа*	***52***	***-0,48***	***27,30***
Кана 100 мг	Lavalle-González, 2013 (РКИ) [28]	26	-0,62	45,50
	Wilding, 2013 (РКИ) [29]	26	-0,85	43,20
	В среднем 26 нед.		***-0,74***	***44,35***
	Wilding, 2013 (РКИ) [29]	52	-0,74	39,40
	Cefalu, 2013 (РКИ) [30]	52	-0,82	54,00
	Lavalle-González, 2013 (РКИ) [28]	52	-0,73	41,40
	В среднем 52 нед.		***-0,76***	***44,93***
	Mearns, 2015 (СМА) [24]	24-52	-0,72	-
	Взяли для анализа*	***52***	***-0,72***	***44,93***
Эмпа 10 мг	Häring, 2014 (РКИ) [33]	24	-0,70	37,70
	Søfteland, 2017 (РКИ) [34]	24	-0,79	37,00
	В среднем 24 нед.		***-0,77***	***33,67***
	DeFronzo, 2015 (РКИ) [35]	52	-0,66	32,00
	Mearns, 2015 (СМА) [24]	52	-0,69	-
	Взяли для анализа*	***52***	***-0,69***	***32,00***

Примечания: СМА — сетевой мета-анализ; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; * — приоритет СМА, если нет, то средний показатель по РКИ; Дапа — дапаглифлозин; Кана — канаглифлозин; Эмпа — эмпаглифлозин; # — HbA_{1c} ≤7 %; **жирным** шрифтом выделены показатели, которые были взяты для дальнейшего анализа.

Таблица 10

Безопасность применения иНГЛТ-2 [24-26, 28-30, 33-35]

Препарат	ФИО 1 автора, год (вид работ) [ссылка]	Недель	Тяжёлая гипогликемия, %	ЖК симптомы**, %	Инфекции			Отмена из-за НЯ, %
					мочевыводящих путей, %	верхних дыхательных путей, %	половых органов (кандидоз), %	
Дапа 10 мг	Bailey, 2010 (РКИ) [25]	24	0,00	-	7,00	2,00	9,00	3,00
	Matthaei, 2015 (РКИ) [26]	52	0,00	-	10,10	8,30	10,10	1,80
	Mearns, 2015 (СМА) [24]	24-52	0,97	-	1,28	-	-	-
	Взяли для анализа*	***52***	***0,97***	***-***	***1,28***	***8,30***	***10,10***	***1,40***
Кана 100 мг	Wilding, 2013 (РКИ) [29]	52	0,60	-	8,30	-	16,40	7,00
	Cefalu, 2013 (РКИ) [30]	52	6,00	-	6,00	-	3,73	5,00
	Lavalle-González, 2013 (РКИ) [28]	52	4,20	-	7,90	-	8,42	5,20
	В среднем 52 нед.	***52***	***3,60***	***-***	***7,40***	***-***	***9,52***	***5,73***
	Mearns, 2015 (СМА) [24]	24-52	0,91	-	1,25	-	8,03	-
	Взяли для анализа*	***52***	***0,91***	***-***	***1,25***	***-***	***8,03***	***5,73***
Эмпа 10 мг	Häring, 2014 (РКИ) [33]	24	0,00	-	5,10	5,50	3,70	0,90
	Søfteland, 2017 (РКИ) [34]	24	0,00	-	7,10	-	-	1,80
	В среднем	***24***	***0,00***	***-***	***7,10***	***7,30***	***3,20***	***1,80***
	DeFronzo, 2015 (РКИ) [35]	52	1,40	4,30	9,30	7,90	7,90	6,40
	Mearns, 2015 (СМА) [24]	24-52	0,51	-	0,86	-	6,84	-
	Взяли для анализа*	***52***	***0,51***	***4,30***	***0,86***	***7,90***	***6,84***	***6,40***

Примечания: СМА — сетевой мета-анализ; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; НЯ — нежелательные явления; Дапа — дапаглифлозин; Кана — канаглифлозин; Эмпа — эмпаглифлозин; * — приоритет СМА, если нет, то средний показатель по РКИ; ** — сумма доли ЖК симптомов, в %: диарея, тошнота, рвота, запор; жирным шрифтом выделены показатели, которые были взяты для дальнейшего анализа.

и ежегодный абсолютный риск их развития у эмпаглифлозина показаны в табл. 12.

Обобщённые данные основных результатов СМА и РКИ, взятые для дальнейшего фармакоэкономического анализа, приведены в табл. 11, из которой видно, что в группе иНГЛТ-2 канаглифлозин наиболее эффективно снижает уровень HbA_{1c}, и на нём большее количество больных достигнут целевого уровня HbA_{1c}.

Таблица 11

Обобщённые данные по эффективности и безопасности добавления иНГЛТ-2 к метформину в течение 52 недель лечения (2-я линия интенсификации терапии)

МЕТ + иНГЛТ-2			
Препараты	**Дапа**	**Кана**	**Эмпа**
Достигли целевого уровня[#] HbA_{1c}, %	27,3	**44,93**	32
Снижение уровня HbA_{1c}, %	– 0,48	– **0,72**	– 0,69
Отмена из-за НЯ, %	1,4	**5,73**	6,4
Тяжёлая гипогликемия, %	**0,97**	0,91	0,51
ЖК симптомы[*], %	—	—	4,3
Инфекции почек и мочевыводящих путей, %	**1,28**	1,25	0,86
Инфекции верхних дыхательных путей, %	**8,3**	—	7,9
Инфекции половых органов (кандидоз), %	**10,1**	8,03	6,84

Примечания: МЕТ — метформин; Дапа — дапаглифлозин; Кана — канаглифлозин; Эмпа — эмпаглифлозин; [#] — HbA_{1c} ≤7 %; НЯ — нежелательные явления; ЖК — желудочно-кишечные симптомы[*] (диарея, тошнота, рвота, запор).

Сравнение эффективности и безопасности иДПП-4 при их добавлении к метформину

Для оценки клинической эффективности и безопасности применения иДПП-4 у пациентов с СД2 был проведён информационный поиск мета-анализов и РКИ в базах данных Cochrane Control Trials Registry и PubMed. Поисковый запрос был сформулирован таким образом, чтобы в найденной публикации, встречались ключевые слова: «*type 2 diabetes mellitus*», «*DPP — 4 inhibitors*», «*alogliptin*», «*sitagliptin*», «*saxagliptin*», «*vildagliptin*», «*linagliptin*», «*add-on therapy*», «*systematic review*», «*meta-analysis*», «*network meta-analysis*», «*randomised controlled trial*».

В результате информационного поиска нами были отобраны один СМА [24] и 15 РКИ [28, 35, 37—52], в которых изучалась эффективность и безопасность добавления иДПП-4 (алоглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин, саксаглиптин и ситаглиптин) к метформину при недостаточном гликемическом контроле метформина в монотерапии.

В СМА *Mearns ES, et al.* (2015 г.) [24], оценили эффективность и безопасность добавления алоглиптина, вилдаглиптина, линаглиптина, саксаглиптина и ситаглиптина у пациентов с неконтролируемым СД2 при приёме метформина. Результаты анализа представлены в табл. 13 и 14.

Алоглиптин. В РКИ, проведённом *Nauck MA, et al.* (2009 г.) [37], к 26-й нед. уровень HbA_{1c} снизился на 0,6 % в группе пациентов, получавших алоглиптин в дозе 25 мг/сут; целевого уровнядостигли 44 % пациентов (табл. 13).

Таблица 12

Количество больших сердечно-сосудистых событий в рандомизированных контролируемых исследованиях при добавлении иНГЛТ-2 к метформину [27, 32, 36]

Показатели / БССС события	**Дапа**	**Кана**	**Эмпа**
Кумулятивная длительность воздействия на 1 пациента (в среднем), годы	4,2	2,4	3,1
ITT-популяция пациентов с наличием АССЗ, чел.	3474	3756	4687
Нефатальный инфаркт миокарда, чел.	279	304	213
Нефатальный инсульт, чел.	137	209	150
Госпитализация из-за ОКС, чел.	0	0	133
Госпитализация из-за СН, чел.	151	198	126
Смерть от сердечно-сосудистых причин, чел.	153	362	172
Ежегодный абсолютный риск развития БССС при добавлении иНГЛТ-2 к метформину на 1 пациента с СД2			
Нефатальный ИМ	0,0191	0,0337	0,0147
Нефатальный инсульт	0,0094	0,0232	0,0103
Госпитализация из-за ОКС	0	0	0,0092
Госпитализация из-за СН	0,0103	0,022	0,0087
Смерть от сердечно-сосудистых причин	0,0105	0,0402	0,0118

Примечания: РКИ — рандомизированные контролируемые исследования; ITT-популяция (intent-to-treatment) — выборка пациентов по назначенному лечению (включены в анализ все рандомизированные пациенты из РКИ); иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортёра 2-го типа; Дапа — дапаглифлозин; Кана — канаглифлозин; Эмпа — эмпаглифлозин; БССС — большие сердечно-сосудистые события; ИМ — инфаркт миокарда; ОКС — острый коронарный синдром; СН — сердечная недостаточность; [*] — данные не представлены ; АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 13

Эффективность применения иДПП-4 [24, 28, 35, 37-39, 41-43, 45, 47, 48, 50, 51]

Препарат	ФИО 1 автора, год (вид работ) [ссылка]	Недель	HbA_{1c}, %	Достигли $HbA_{1c}^{\#}$, %
Ало 25 мг	Kaku, 2017 (РКИ) [38]	24	-0,49	35
	Nauck, 2009 (РКИ) [37]	26	-0,6	44
	В среднем 24-26 нед.	***25***	***-0,55***	***39,5***
	Seino, 2012 (РКИ) [39]	52	-	-
	Mearns, 2015 (СМА) [24]	24-52	-0,57	-
	Взяли для анализа*	***52***	***-0,57***	***39,5***
Вилда 100 мг	Goodman M, 2009 (РКИ) [41]	24	-0,66	27,4
	Ferrannini, 2009 (РКИ) [42]	52	-0,44	54,1
	Filozof, 2010 (РКИ) [43]	52	-0,81	31,9
	В среднем 52 нед.	***52***	***-0,63***	***43***
	Mearns, 2015 (СМА) [24]	24-52	-0,63	-
	Взяли для анализа*	***52***	***-0,63***	***43***
Лина 5 мг	Taskinen, 2011 (РКИ) [45]	24	-0,49	26
	DeFronzo, 2015 (РКИ) [35]	52	-0,7	28,6
	Mearns, 2015 (СМА) [24]	24-52	-0,64	-
	Взяли для анализа*	***52***	***-0,64***	***28,6***
Сакса 5 мг	DeFronzo, 2009 (РКИ) [47]	24	-0,69	43,5
	Göke, 2010 (РКИ) [48]	52	-0,74	42,6
	Mearns, 2015 (СМА) [24]	24-52	-0,51	-
	Взяли для анализа*	***52***	***-0,51***	***42,6***
Сита 100 мг	Charbonnel, 2006 (РКИ) [50]	24	-0,65	47
	Arechavaleta, 2011 (РКИ) [51]	30	-0,47	52,4
	Lavalle-González, 2013 (РКИ) [28]	52	-0,73	50,6
	Mearns, 2015 (СМА) [24]	24-52	-0,64	-
	Взяли для анализа*	***52***	***-0,64***	***50,60***

Примечания: СМА — сетевой мета-анализ; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; * — отбирались исследования длительностью 52 нед.; приоритет отдавался мета-анализам, если их нет, то средний показатель по РКИ; Ало — алоглиптин; Вилда — вилдаглиптин; Лина — линаглиптин; Сакса — саксаглиптин; Сита — ситаглиптин; # — HbA_{1c} ≤7%.

В РКИ, проведённом *Kaku K, et al.* (2017 г.) [38], к 24-й нед. уровень HbA_{1c} снизился на 0,49 % в группе пациентов, получавших алоглиптин в дозе 25 мг/сут; целевого уровня достигли 35 % больных (табл. 13).

В РКИ, проведённом *Seino Y, et al.* (2012 г.) [39], к 52-й нед. в группе пациентов, получавших алоглиптин в дозе 25 мг/сут, подтверждённых случаев гипогликемий зафиксировано не было; не было отмены препарата из-за развития НЯ; среди НЯ, наиболее часто встречались ЖК симптомы — 7,6 %, инфекции верхних дыхательных путей встречались в 4,1 % случаев (табл. 14).

В СМА, проведённом *Mearns ES, et al.* (2015 г.) [24], уровень HbA_{1c} снизился на 0,57 % (табл. 13). Подтверждённые случаи гипогликемии были зафиксированы у 0,16 % пациентов; среди НЯ наиболее часто встречались инфекции мочевыводящих путей — 1,06 % (табл. 14).

Из РКИ EXAMINE (2013 г.) было включено в анализ 2701 ITT-популяции больных с СД2 [40]. В среднем на одного больного кумулятивная длительность воздействия препарата составила 1,5 года. Было выявлено 187 нефатальных ИМ, 29 нефатальных инсультов, 89 смертей от СС причин. Количество БССС и ежегодный абсолютный риск их развития у алоглиптина показаны в табл. 16.

Вилдаглиптин. В РКИ, проведённом *Goodman M, et al.* (2009 г.) [41], к 24-й нед. уровень HbA_{1c} снизился на 0,66 % в группе пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 100 мг утром, целевой уровень достигли 27,4 % пациентов (табл. 13). Подтверждённых случаев гипогликемий не было зафиксировано; отмена препарата из-за развития НЯ зафиксирована в 0,84 % случаев; среди НЯ наиболее часто встречались инфекции верхних дыхательных путей — 0,4 % (табл. 14).

Таблица 14

Безопасность применения иДПП-4 [24, 28,35, 37-39, 41-43, 45, 47, 48, 50, 51]

Препарат	ФИО 1 автора, год (вид работ) [ссылка]	Недель	Тяжёлая гипогликемия, %	ЖК симптомы**, %	Инфекции			Отмена из-за НЯ, %
					мочевыводящих путей, %	верхних дыхательных путей, %	половых органов, %	
Ало 25 мг	Kaku, 2017 (РКИ) [38]	24	-	-	-	-	-	-
	Nauck, 2009 (РКИ) [37]	26	0,00	13,00	3,00	2,00	-	1,90
	Seino, 2012 (РКИ) [39]	52	0,00	7,60	-	4,10	-	0,00
	Mearns, 2015 (СМА) [24]	24-52	0,16	-	1,06	-	-	-
	Взяли для анализа*	***52***	***0,16***	***7,60***	***1,06***	***4,10***	**-**	***1,90***
Вилда 100 мг	Goodman, 2009 (РКИ) [41]	24	-	4,40	-	0,40	-	0,84
	Ferrannini, 2009 (РКИ) [42]	52	-	9,50	-	5,70	-	5,00
	Filozof, 2010 (РКИ) [43]	52	1,18	5,10	-	2,00	-	6,70
	В среднем 52 нед.	***52***	***1,18***	***7,30***	**-**	***3,85***	**-**	***5,85***
	Mearns, 2015 (СМА) [24]	24-52	0,75	-	0,90	-	-	-
	Взяли для анализа*	***52***	***0,75***	***7,30***	***0,90***	***3,85***	**-**	***5,85***
Лина 5 мг	DeFronzo, 2015 (РКИ) [35]	24	2,30	9,30	11,40	3,00	2,30	3,00
	Taskinen, 2011 (РКИ) [45]	52	0,40	2,90	3,10	2,90	-	1,50
	Mearns, 2015 (СМА) [24]	24-52	0,46	-	0,95	-	0,77	-
	Взяли для анализа*	***52***	***0,46***	***2,90***	***0,95***	***2,90***	***0,77***	***1,50***
Сакса 5 мг	DeFronzo, 2009 (РКИ) [47]	24	0,50	10,40	5,20	4,70	-	3,10
	Göke, 2010 (РКИ) [48]	52	0,00	5,10	-	-	-	4,20
	Mearns, 2015 (СМА) [24]	24-52	0,88	-	1,19	-	-	-
	Взяли для анализа*	***52***	***0,88***	***5,10***	***1,19***	***4,70***	**-**	***4,20***
Сита 100 мг	Charbonnel, 2006 (РКИ) [50]	24	1,30	2,40	-	-	-	2,40
	Arechavaleta, 2011 (РКИ) [51]	30	0,45	-	-	-	-	1,90
	Lavalle-González, 2013 (РКИ) [28]	52	4,70	-	6,30	-	1,91	4,40
	Mearns, 2015 (СМА) [24]	24-52	1,30	-	0,96	-	2,33	-
	Взяли для анализа*	***52***	***1,30***	***2,40***	***0,96***	**-**	***2,33***	***4,40***

Примечания: СМА — сетевой мета-анализ; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; НЯ — нежелательные явления; * отбирались исследования длительностью 52 нед.; приоритет отдавался мета-анализам, если их нет, то средний показатель по РКИ; Ало — алоглиптин; Вилда — вилдаглиптин; Лина — линаглиптин; Сакса — саксаглиптин; Сита — ситаглиптин; ** — сумма % ЖК симптомов: диарея, тошнота, рвота, запор.

В РКИ, проведённом *Ferrannini E, et al.* (2009 г.) [42], к 52-й нед. уровень HbA_{1c} снизился на 0,44 % в группе пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 50 мг 2 раза в день, целевой уровень достигли 54,1 % пациентов (табл. 13). Подтверждённых случаев гипогликемий зафиксировано не было; отмена препарата из-за развития НЯ была в 5 % случаев; среди НЯ наиболее часто встречались инфекции верхних дыхательных путей — 5,7 % (табл. 14).

В аналогичном исследовании, проведённом *Filozof C, et al.* (2010 г.) [43], к 52-й нед. уровень HbA_{1c} снизился на 0,81 %; целевой уровень достигли 31,9 % пациентов (табл. 13). Подтверждённые случаи гипогликемии зафиксировано у 1,18 % пациентов; отмена препарата из-за развития НЯ у 6,7 % пациентов; среди НЯ наиболее часто встречались инфекции верхних дыхательных путей — 2 % (табл. 14).

В СМА [24] уровень HbA_{1c} снизился на 0,63 % (табл. 13). Подтверждённые случаи гипогликемии зафиксированы у 0,75 % пациентов; среди НЯ наиболее часто встречались инфекции мочевыводящих путей — 0,9 % (табл. 14).

В проведённый *McInnes G, et al.* (2015 г.) мета-анализ было включено 9599 ITT-популяции пациентов с СД2 [44]. В среднем на одного пациента кумулятивная длительность воздействия вилдаглиптин в анализируемых РКИ составила 0,96 года. Было выявлено 38 нефатальных ИМ, 24 нефатальных инсультов, 25 случаев смерти от сердечно-сосудистых причин. Количество БССС и рассчитанный ежегодный абсолютный риск их развития при приёме вилдаглиптина представлены в табл. 16.

Линаглиптин. В РКИ, проведённом *Taskinen MR, et al.* (2011 г.) [45], к 24-й нед. уровень HbA_{1c} снизил-

ся на 0,49 % в группе пациентов, получавших линаглиптин в дозе 5 мг/сут; целевой уровень достигли 26 % пациентов (табл. 13). Подтверждённых случаев гипогликемий было зафиксировано в 0,4 % случаев; отмена препарата из-за развития НЯ зафиксирована в 1,5 % случаев; среди НЯ наиболее часто встречались инфекции мочевыводящих — 3,1 % и дыхательных путей — 2,9 % (табл. 14).

В вышеупомянутом РКИ, проведённом *DeFronzo RA, et al.* (2015 г.) [35], к 52-й нед. уровень HbA_{1c} снизился на 0,7 % в группе пациентов, получавших линаглиптин в дозе 5 мг/сут; целевой уровень достигли 28,6 % пациентов (табл. 13). Подтверждённые случаи гипогликемии зафиксированы у 2,3 % пациентов; отмена препарата из-за развития НЯ в 3 % случаев; среди НЯ наиболее часто встречались инфекции мочевыводящих — 11,4 %, дыхательных путей — 3 % и половых органов — 2,3 % (табл. 14).

В СМА, проведённом *Mearns ES, et al.,* (2015 г.) [24], уровень HbA_{1c} снизился на 0,64 % (табл. 13). Подтверждённые случаи гипогликемии зафиксированы у 0,46 % пациентов; среди НЯ наиболее часто встречались инфекции мочевыводящих путей — 0,95 % и половых органов — 0,77 % (табл. 14).

Из РКИ CARMELINA было включено в анализ 3494 пациентов с СД2 (ITT-популяция) [46]. В среднем на одного пациента кумулятивная длительность воздействия препарата составила 2,2 года. Было выявлено 156 нефатальных ИМ, 65 нефатальных инсультов, 22 госпитализации из-за ОКС, 209 госпитализаций из-за СН, 255 смертей от СС причин. Количество БССС и ежегодный абсолютный риск их развития у линаглиптина показаны в таблице 11.

Саксаглиптин. В РКИ, проведённом *DeFronzo RA, et al.* (2009 г.) [47], к 24-й нед. уровень HbA_{1c} снизился на 0,69 % в группе пациентов, получавших саксаглиптин в дозе 5 мг/сут; целевого уровня достигли 43,5 % пациентов (табл. 13). Подтверждённые случаи гипогликемии зафиксированы у 0,5 % пациентов; отмена препарата из-за развития НЯ — в 3,1 %; среди НЯ наиболее часто встречались инфекции почек и мочевыводящих путей — 5,2 %, дыхательных путей — 4,7 % (табл. 14).

В РКИ, проведённом *Göke B, et al.* (2010 г.) [48], к 52-й нед. уровень HbA_{1c} снизился на 0,74 % в группе пациентов, получавших саксаглиптин в дозе 5 мг/сут; целевого уровня HbA_{1c} достигли 42,6 % пациентов (табл. 13). Подтверждённых случаев гипогликемии не было зафиксировано; отмена препарата из-за развития НЯ зафиксирована в 4,2 % случаев; другие НЯ не были отмечены (табл. 14).

В СМА [24] уровень HbA_{1c} снизился на 0,51 % (табл. 13). Подтверждённые случаи гипогликемии зафиксированы у 0,88 % пациентов; среди НЯ наиболее часто встречались инфекции мочевыводящих путей — 1,19 % (табл. 14).

Из РКИ SAVOR-TIMI 53 (2013 г.) [49] было включено в анализ 8240 модифицированной ITT-популяции пациентов с СД2 (таблица S5 в приложении к публикации онлайн). В среднем на одного пациента кумулятивная длительность воздействия препарата составила 2,05 года. Было выявлено 234 нефатальных ИМ, 135 нефатальных инсультов, 89 госпитализации из-за ОКС, 256 госпитализации из-за СН, 203 смерти от СС-причин. Количество БССС и ежегодный абсолютный риск их развития при приёме саксаглиптина представлены в табл. 16.

Ситаглиптин. В РКИ, проведённом *Charbonnel B, et al.* (2006 г.) [50], к 24-й нед. уровень HbA_{1c} снизился на 0,65 % в группе пациентов, получавших ситаглиптин в дозе 100 мг/сут; целевой уровень достигли 47 % пациентов (табл. 13). Подтверждённые случаи гипогликемии зафиксированы у 1,3 % пациентов; отмена препарата из-за развития НЯ — в 2,4 % случаев; среди НЯ в 2,4 % случаев были зафиксированы желудочно-кишечные симптомы (табл. 14).

В РКИ, проведённом *Arechavaleta R, et al.* (2011 г.) [51] к 30-й нед. уровень HbA_{1c} снизился на 0,47 % в группе пациентов, получавших ситаглиптин в дозе 100 мг/сут; целевого уровня достигли 52,4 % пациентов (табл. 13). Подтверждённые случаи гипогликемии зафиксированы у 0,45 % пациентов; отмена препарата из-за развития НЯ в 13,9 % случаев; другие НЯ не отмечены (табл. 14).

В вышеупомянутом РКИ, проведённом *Lavalle-González FJ, et al.* (2013 г.) [28], к 52-й нед. уровень HbA_{1c} снизился на 0,73 % в группе пациентов, получавших ситаглиптин в дозе 100 мг/сут; целевой уровень достигли 50,6 % пациентов (табл. 13). Подтверждённые случаи гипогликемии зафиксированы у 4,7 % пациентов; отмена препарата из-за развития НЯ — в 4,4 % случаев; среди НЯ наиболее часто встречались инфекции мочевыводящих путей — 6,3 % и половых органов — 1,91 % (табл. 14).

В СМА, проведённом *Mearns ES, et al.,* (2015 г.) [24], уровень HbA_{1c} снизился на 0,64 % (табл. 13). Подтверждённые гипогликемии зафиксированы в 1,3 % случаев; среди НЯ наиболее часто встречались инфекции мочевыводящих путей — 0,96 % и половых органов — 2,33 % (табл. 14).

Из РКИ TECOS (2015 г.) было включено в анализ 7332 ITT-популяции пациентов с СД2 [52]. В среднем на одного пациента кумулятивная длительность воздействия препарата составила 3 года. Было выявлено 285 нефатальных ИМ, 147 нефатальных инсультов, 116 госпитализации из-за ОКС, 228 госпитализации из-за СН, 380 смерти от СС причин. Количество БССС и ежегодный абсолютный риск их развития при приёме ситаглиптина представлены в табл. 16.

Обобщённые данные основных результатов СМА и РКИ, взятые для дальнейшего фармакоэкономического анализа, приведены в табл. 15, из которой видно, что в группе иДПП-4 ситаглиптин наиболее эффективно снижает уровень HbA_{1c}, и на нём боль-

шее количество пациентов достигнут целевого уровня HbA_{1c}. Тяжёлая гипогликемия наблюдалась также редко, как и при приёме иНГЛТ-2 от 0,16 % пациентов при приёме алоглиптина до 1,3 % при приёме ситаглиптина.

Отмена ЛП из-за развития НЯ наиболее часто наблюдалась при приёме вилдаглиптина (5,85 % пациентов), реже всего отмена ЛП происходила при приёме линаглиптина (1,5 % пациентов). Среди всех НЯ наиболее часто наблюдались побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта — при приёме алоглиптина (7,6 % пациентов) и вилдаглиптина (7,3 % пациентов). На втором месте по частоте возникновения были инфекционно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей с максимальной частотой 4,7 % при приёме саксаглиптина и минимальной при приёме линаглиптина — 2,9 %.

Сравнительный анализ результатов РКИ, посвящённых сердечно-сосудистым исходам позволил рассчитать ежегодный абсолютный риск развития БССС для пяти представителей группы иДПП-4. Обобщённые результаты представлены в табл. 16.

Таблица 15

Обобщённые данные по эффективности и безопасности добавления к метформину иДПП-4 в течение 52 недель лечения (2-я линия интенсификации терапии)

Препараты	**МЕТ + иДПП-4**				
Показатели	**Ало**	**Вилда**	**Лина**	**Сакса**	**Сита**
Достигли целевого уровня[#] HbA_{1c}, %	39,50	43,00	28,60	42,60	**50,60**
Снижение уровня HbA1c, %	-0,57	-0,63	-0,64	-0,51	**-0,64**
Отмена из-за НЯ, %	1,90	5,85	1,50	4,20	4,40
Тяжёлая гипогликемия, %	0,16	0,75	0,46	0,88	1,30
ЖК симптомы*, %	7,60	7,30	2,90	5,10	2,40
Инфекции мочевыводящих путей, %	1,06	0,90	0,95	1,19	0,96
Инфекции верхних дыхательных путей, %	4,10	3,85	2,90	4,70	-
Инфекции половых органов (кандидоз), %	-	-	0,77	-	2,33

Примечания: МЕТ — метформин; Ало — алоглиптин; Вилда — вилдаглиптин; Лина — линаглиптин; Сакса — саксаглиптин; Сита — ситаглиптин; [#] — HbA_{1c} ≤7%; [*] — ЖК — желудочно-кишечные симптомы (диарея, тошнота, рвота, запор).

Таблица 16

Количество больших сердечно-сосудистых событий по данным РКИ, посвящённых оценке влияния на сердечно-сосудистые исходы, и рассчитанный ежегодный абсолютный риск развития событий при добавлении иДПП-4 к метформину [40, 44, 47, 49, 52]

Показатели / БССС	**Ало**	**Вилда[*]**	**Лина**	**Сакса**	**Сита**
Кумулятивная длительность воздействия на 1 пациента (в среднем), годы	1,5	0,96	2,2	2,05	3
ITT-популяция пациентов, чел.	2701	9599	3494	8240	7332
Нефатальный ИМ	187	38	156	234	285
Нефатальный инсульт	29	24	64	135	147
Госпитализация из-за ОКС	89	0	22	89	116
Госпитализация из-за СН	0	0	209	256	228
Смерть от сердечно-сосудистых причин	0	25	255	203	380
Ежегодный абсолютный риск развития при добавлении иДПП-4 к метформину на 1 пациента с СД2					
Нефатальный ИМ	0,0462	0,0041	0,0203	0,0139	0,013
Нефатальный инсульт	0,0072	0,0026	0,0083	0,008	0,0067
Госпитализация из-за ОКС	0,022	0	0,0029	0,0053	0,0053
Госпитализация из-за СН	0	0	0,0272	0,0152	0,0104
Смерть от сердечно-сосудистых причин	0	0,0027	0,0332	0,012	0,0173

Примечания: РКИ — рандомизированные контролируемые исследования; БССС — большие сердечно-сосудистые события; ITT-популяция — включены в анализ все рандомизированные пациенты из РКИ; Ало — алоглиптин; Вилда — вилдаглиптин; Лина — линаглиптин; Сакса — саксаглиптин; Сита — ситаглиптин; БССС— большие сердечно-сосудистые события, ОКС — острый коронарный синдром; СН-сердечная недостаточность; ИМ — инфаркт миокарда; [*] — данные по оценке влияния вилдаглиптина на сердечно-сосудистые исходы взяты на основании проведенного мета-анализа.

Таблица 17

Сравнительная эффективность препаратов при назначении в течение 52 недель по данным анализа РКИ, МА, СМА

Препараты	МЕТ + иНГЛТ-2			МЕТ + иДПП-4				
Усреднённые показатели	**Дапа**	**Кана**	**Эмпа**	**Ало**	**Вилда**	**Лина**	**Сакса**	**Сита**
Достигли целевого уровня HbA_{1c}, чел.	339	**558**	398	491	534	355	529	**629**
Достигнутый уровень HbA_{1c}, %	7,4	7,2	7,2	7,3	7,3	7,3	7,4	7,3
Не достигли целевого уровня HbA_{1c} (перейдут на 3-ю линию), чел.	886	613	765	728	636	869	661	559

Примечания: РКИ — рандомизированные контролируемые исследования, МА — мета-анализ, СМА — сетевой мета-анализ; МЕТ — метформин; Кана — канаглифлозин; Эмпа — эмпаглифлозин; Ало — алоглиптин; Вилда — вилдаглиптин; Лина — линаглиптин; Сакса — саксаглиптин; Сита — ситаглиптин; **красным** цветом выделено наибольшее число пациентов, достигших целевой показатель HbA_{1c} внутри группы.

Таблица 18

Сравнительная безопасность препаратов при назначении в течение 52 недель по данным анализа РКИ, МА, СМА

Препараты	МЕТ + иНГЛТ-2				МЕТ + иДПП-4			
Нежелательные явления	**Дапа**	**Кана**	**Эмпа**	**Ало**	**Вилда**	**Лина**	**Сакса**	**Сита**
Тяжёлая гипогликемия, чел.	**12**	11	6	2	9	6	11	**16**
Отменят из-за НЯ и других причин, чел.	17	71	**80**	24	**73**	19	52	55
ЖК* симптомы, чел.	0	0	53	94	91	36	63	30
Инфекции мочевыводящих путей, чел.	16	16	11	13	11	12	15	12
Инфекции верхних дыхательных путей, чел.	103	0	98	51	48	36	58	0

Примечания: РКИ — рандомизированные контролируемые исследования, МА — мета-анализ, СМА — сетевой мета-анализ; МЕТ — метформин; Дапа — дапаглифлозин; Кана — канаглифлозин; Эмпа — эмпаглифлозин; Ало — алоглиптин; Вилда — вилдаглиптин; Лина — линаглиптин; Сакса — саксаглиптин; Сита — ситаглиптин; ЖК — желудочно-кишечные симптомы (диарея, тошнота, рвота, запор); **красным** цветом выделено наибольшее число пациентов, у которых произойдёт отмена лекарственного препарата из-за развития нежелательных явлений внутри каждой группы.

Таблица 19

Смоделированное количество исходов через 7 лет терапии

Препараты	МЕТ + иНГЛТ-2			МЕТ + иДПП-4				
События	**Дапа**	**Кана**	**Эмпа**	**Ало**	**Вилда**	**Лина**	**Сакса**	**Сита**
Нежелательные явления (допущение: разовьются в течение первых 52 недель)								
Тяжёлая гипогликемия, чел.	12	11	6	2	9	6	11	16
ЖКТ симптомы, чел.	0	0	53	94	91	36	63	30
Инфекции мочевыводящих путей, чел.	16	16	11	13	11	12	15	12
Инфекции дыхательных путей, чел.	103	0	98	51	48	36	58	0
Инфекции половых органов, чел.	126	100	85	0	0	10	0	29
Большие сердечно-сосудистые события (7 лет терапии)								
Нефатальный ИМ, чел.	40	112	42	138	20	43	48	53
Нефатальный инсульт, чел.	17	65	26	19	12	15	24	24
Госпитализация из-за ОКС, чел.	1	3	21	55	3	6	16	18
Госпитализация из-за СН, чел.	19	62	23	2	6	47	43	36
Смерть от СС причин, чел.	19	109	29	2	13	57	35	57
Смерть от любых причин, чел.	123	82	91	93	86	98	88	82
Выживет, чел.	**1101**	**1051**	**1122**	**1148**	**1144**	**1088**	**1120**	**1104**

Примечания: МЕТ — метформин; Дапа — дапаглифлозин; Кана — канаглифлозин; Эмпа — эмпаглифлозин; Ало — алоглиптин; Вилда — вилдаглиптин; Лина — линаглиптин; Сакса — саксаглиптин; Сита — ситаглиптин.

Результаты моделирования исходов

Применение в течение 52 недель (1 года) препаратов сравнения в когорте пациентов с СД2 из исследования ФОРСАЙТ-СД2 с недостаточным гликемическим контролем при приёме метформина (табл. 1) приведёт к следующим результатам (табл. 17):

- исходя из обозначенных целевых значений лечения когорты пациентов СД2 в исследовании ФОРСАЙТ-СД2 все препараты приводили к достижению целевого уровня HbA_{1c} ≤7,5 ммоль/л;
- наибольшее количество пациентов, достигших целевого уровня HbA_{1c}, наблюдается в группе: иДПП-4 — при приёме ситаглиптина — 629 чел., иНГЛТ-2 — при приёме канаглифлозина — 558 чел. (см. табл. 17).

Наибольшее количество подтверждённых тяжёлых гипогликемий наблюдается в группе (табл. 18):

- иДПП-4 у ситаглиптина,
- иНГЛТ-2 у дапаглифлозина.

Сменят терапию из-за развития НЯ больше всего в группе (табл. 18):

- иДПП-4 у вилдаглиптина,
- иНГЛТ-2 у эмпаглифлозина.

Пациенты, которые не достигли целевого уровня HbA_{1c} (табл. 17), а также те, у кого препарат был отменён из-за развития НЯ и сменили стратегию лечения (табл. 18) входили в 6-летнюю Марковскую модель прогнозирования риска развития больших сердечно-сосудистых событий, с применением однолетнего абсолютного риска развития событий (табл. 12 для иНГЛТ-2; табл. 16 для иДПП-4). Наибольшее число выживших пациентов с СД2 через 7 лет терапии в изучаемой когорте будет наблюдаться при приёме комбинаций метформина с эмпаглифлозином (1 122 чел.) и метформином с алоглиптином (1 148 чел.). Смоделированные исходы у препаратов сравнения через 7 лет терапии показаны в табл. 19.

Анализ прямых медицинских затрат

При анализе прямых медицинских затрат за 7 лет терапии учитывались затраты на основную фармакотерапию сравниваемыми препаратами, ведение больных с неосложнённым СД2, стоимость препаратов замены из-за неэффективности и развития НЯ, лечение НЯ и сердечно-сосудистых событий. Как видно из табл. 20 наименьшими общими прямыми медицинскими затратами обладает в группе иНГЛТ-2 — канаглифлозин (663 571 руб.), в группе иДПП-4 — линаглиптин (511 830 руб.).

Расчёт индексов полезности

Сумма индексов полезности ($H_{(st1...12)}$) 12 медицинских состояний по опроснику EQ-5D и исходного индекса полезности ($H_{(st0)}$) через 7 лет терапии наибольшая в группе иДПП-4 у вилдаглиптина (0,496), в группе иНГЛТ-2 у дапаглифлозина (0,489) и канаглифлозина (0,489) (табл. 21).

Расчёт количества добавленных лет жизни

Учитывая годы дожития в когорте пациентов, вошедших в исследование ФОРСАЙТ-СД2 (в среднем 6,8 года) (см. табл. 7), влияния смерти от сердечно-сосудистых причин и от любых причин (см. табл. 21), были рассчитаны добавленные годы жизни (LYG) по каждой сравниваемой стратегии лечения. Как видно из представленной табл. 22, наибольший показатель LYG в группе иДПП-4 — у алоглиптина (0,65 года); в группе иНГЛТ-2 — у эмпаглифлозина (0,51 года).

Расчёт добавленных лет качественной жизни

Произведение полученных индексов полезности ($\Sigma_{H(st)}$) на количество добавленных лет жизни (LYG) с учётом ожидаемой продолжительности жизни даёт нам индекс полезности QALY. Как видно из представленной табл. 23, наибольший индекс *QALY* в группе иДПП-4 — у алоглиптина (0,32 года); в группе иНГЛТ-2 — у эмпаглифлозина (0,22 года).

Таблица 20

Общие прямые медицинские затраты, руб.

Стратегия терапии	Препарат	ВСЕГО на когорту ФОРСАЙТ-СД2	ВСЕГО на 1 пациента
МЕТ + иНГЛТ-2	Дапа	1 048 243 813	843 563
	Кана	**824 578 897**	**663 571**
	Эмпа	1 049 483 167	844 561
МЕТ + иДПП-4	Ало	761 748 499	613 009
	Вилда	814 959 466	655 830
	Лина	**636 019 921**	**511 830**
	Сакса	840 059 193	676 029
	Сита	630 839 907	507 662

Примечания: МЕТ — метформин; Дапа — дапаглифлозин; Кана — канаглифлозин; Эмпа — эмпаглифлозин; Ало — алоглиптин; Вилда — вилдаглиптин; Лина — линаглиптин; Сакса — саксаглиптин; Сита — ситаглиптин; **красным** цветом выделены препараты внутри каждой группы ССП, у которых получены наименьшие общие прямые медицинские затраты.

Таблица 21

Суммарные индексы полезности по опроснику EQ-5D через 7 лет терапии

Медицинские статусы (состояния здоровья)	МЕТ + иНГЛТ-2			МЕТ + иДПП-4				
	Дапа	Кана	Эмпа	Ало	Вилда	Лина	Сакса	Сита
Тяжёлая гипогликемия	-0,567	-0,531	-0,298	-0,093	-0,438	-0,269	-0,514	-0,759
ЖКТ симптомы	0	0	-1,817	-3,211	-3,084	-1,225	-2,155	-1,014
Инфекции почек и мочевыводящих путей	-0,398	-0,388	-0,267	-0,329	-0,280	-0,295	-0,370	-0,298
Инфекции дыхательных путей	-7,220	0,000	-6,872	-3,566	-3,349	-2,523	-4,088	0,000
Инфекции половых органов	-4,769	-3,792	-3,230	0	0	-0,364	0	-1,100
Нефатальный инфаркт миокарда, чел.	-1,876	-5,267	-1,982	-6,5	-0,957	-2,001	-2,269	-2,482
Нефатальный инсульт, чел.	-1,009	-3,885	-1,539	-1,154	-0,721	-0,91	-1,460	-1,449
Госпитализация из-за ОКС, чел.	-0,035	-0,145	-1,000	-2,605	-0,148	-0,263	-0,748	-0,866
Госпитализация из-за СН, чел.	-0,927	-3,105	-1,150	-0,091	-0,281	-2,333	-2,161	-1,786
Смерть от СС причин, чел.	0	0	0	0	0	0	0	0
Смертность от любых причин, чел.	0	0	0	0	0	0	0	0
$\Sigma_{H(st)}$ по EQ-5D	-0,014	-0,014	-0,015	-0,014	-0,007	-0,008	-0,011	-0,008
H(st) по EQ-5D	**0,489**	**0,489**	0,488	0,489	**0,496**	0,495	0,492	0,495

Примечания: $\Sigma H_{(st)}$ — сумма индексов полезности в разных состояниях здоровья; H(st) — индекс полезности; ЖК — желудочно-кишечный тракт (симптомы включают: тошноту, рвоту и диарею); МЕТ — метформин; Дапа — дапаглифлозин; Кана — канаглифлозин; Эмпа — эмпаглифлозин; Ало — алоглиптин; Вилда — вилдаглиптин; Лина — линаглиптин; Сакса — саксаглиптин; Сита — ситаглиптин; **красным** цветом выделены наибольшие суммы индексов полезности внутри каждой группы.

Таблица 22

Добавленные годы жизни (LYG)

Показатели	МЕТ + иНГЛТ-2			МЕТ + иДПП-4				
	Дапа	Кана	Эмпа	Ало	Вилда	Лина	Сакса	Сита
Возраст пациента, годы	60							
Ожидаемые годы дожития (средняя муж/жен)	6,80							
Целевая популяция, чел.	1 243							
Выживут через 7 лет терапии, чел.	1 101	1 051	**1 122**	**1 148**	1 144	1 008	1 120	1 104
Годы дожития на всю популяцию	492	157	638	812	784	405	623	513
LYG на 1 больного, годы	**0,40**	**0,13**	**0,51**	**0,65**	**0,63**	**0,33**	**0,50**	**0,41**

Примечания: LYG — добавленные годы жизни; МЕТ — метформин; Дапа — дапаглифлозин; Кана — канаглифлозин; Эмпа — эмпаглифлозин; Ало — алоглиптин; Вилда — вилдаглиптин; Лина — линаглиптин; Сакса — саксаглиптин; Сита — ситаглиптин.

Таблица 23

Добавленные годы жизни с поправкой на качество (QALY)

Показатели	МЕТ + иНГЛТ-2			МЕТ + иДПП-4				
	Дапа	Кана	Эмпа	Ало	Вилда	Лина	Сакса	Сита
LYG на 1 больного, годы	0,46	0,37	**0,51**	**0,65**	0,63	0,60	0,50	0,41
Индекс полезности (H(st)) по EQ-5D	0,490	**0,493**	0,488	0,489	0,496	**0,498**	0,492	0,495
QALY, лет	**0,22**	**0,18**	**0,25**	**0,32**	**0,31**	**0,30**	**0,25**	**0,20**

Примечания: LYG — добавленные годы жизни; QALY — добавленные года жизни с поправкой на качество; МЕТ — метформин; Дапа — дапаглифлозин; Кана — канаглифлозин; Эмпа — эмпаглифлозин; Ало— алоглиптин; Вилда — вилдаглиптин; Лина — линаглиптин; Сакса — саксаглиптин; Сита — ситаглиптин; **красным** цветом выделены препараты внутри каждой группы с наибольшими показателями добавленных лет жизни (LYG) и наибольшим индексом полезности (QALY).

Анализ «затраты-эффективность»

При проведении анализа изучаемых стратегий терапии в популяции ФОРСАЙТ-СД2 через 7 лет существующей (текущей) терапии останутся в живых 1 028 пациентов с СД2. Используя ранее полученные значения прямых медицинских затрат, LYG и QALY был произведён расчёт показателя эффективности затрат (CER). Результаты анализа «затраты-эффективность» (табл. 24) показал, что:

- наименьшими показателями CER_{LYG} обладает в группе иНГЛТ-2 — эмпаглифлозин (1 645 559 руб.); в группе иДПП-4 — алоглиптин (937 921 руб.);
- наименьшими показателями CER_{QALY} обладают в группе иНГЛТ-2 — эмпаглифлозин (3 369 349 руб.); в группе иДПП-4 — алоглиптин (1 918 522 руб.).

Дисконтирование

Стоимость лекарственных препаратов была дисконтирована по ставке дисконта равной 3,5 % в год за период 7 лет для исследуемой когорты пациентов (согласно рассчитанной по результатам моделирования ожидаемой продолжительности жизни пациентов). С учётом дисконтирования, результаты анализа «затраты-эффективность» представлены в табл. 25.

Таблица 24

Результаты анализа «затраты-эффективность» на 1 пациента с СД2 (временной горизонт — 7 лет)

Показатель на 1 пациента	МЕТ + иНГЛТ-2			МЕТ + иДПП-4				
	Дапа	Кана	Эмпа	Ало	Вилда	Лина	Сакса	Сита
Прямые затраты, руб.	843 563	**663 571**	844 561	613 009	655 830	**511 830**	676 029	507 662
LYG, годы	0,4	0,13	**0,51**	**0,65**	0,63	0,33	0,5	0,41
QALY, годы	0,19	0,06	**0,25**	**0,32**	0,31	0,16	0,25	0,2
CER_{LYG}, руб.	2 129 538	5 244 753	**1 645 559**	**937 921**	1 039 177	1 569 178	1 348 990	1 229 185
CER_{QALY}, руб.	4 350 614	10 720 462	**3 369 349**	**1 918 522**	2 097 019	3 171 296	2 742 279	2 482 450

Примечания: CER — показатель «затраты-эффективность»; LYG — добавленные годы жизни; QALY — добавленные года жизни с поправкой на качество; МЕТ — метформин; Дапа — дапаглифлозин; Кана — канаглифлозин; Эмпа — эмпаглифлозин; Ало — алоглиптин; Вилда — вилдаглиптин; Лина — линаглиптин; Сакса — саксаглиптин; Сита — ситаглиптин; **красным** цветом выделены препараты внутри каждой группы с наибольшими показателями добавленных лет жизни (LYG) и наибольшим индексом полезности (QALY).

Таблица 25

Результаты анализа «затраты-эффективность» с учётом дисконтирования

Анализ	Дапа	Кана	Эмпа	Ало	Вилда	Лина	Сакса	Сита
CER_{LYG}, руб.	1 980 055	4 876 597	**1 530 049**	**872 083**	966 232	1 459 029	1 256 297	1 142 902
CER_{QALY}, руб.	4 045 223	9 967 939	**3 132 837**	**1 783 852**	1 949 819	2 948 686	2 549 784	2 308 195

Примечания: Дапа — дапаглифлозин; Кана — канаглифлозин; Эмпа — эмпаглифлозин; Ало — алоглиптин; Вилда —вилдаглиптин; Лина — линаглиптин; Сакса — саксаглиптин; Сита — ситаглиптин.

Таблица 26

Анализ чувствительности, руб.

CER (дисконт.)	Метформин + иНГЛТ-2			Метформин + ДПП-4				
	Дапа	Кана	Эмпа	Ало	Вилда	Лина	Сакса	Сита
увеличение стоимости эмпаглифлозина и алоглиптина на 25 %								
CER_{LYG}	2 087 199	4 886 846	**1 532 871**	**906 265**	970 135	1 460 966	1 257 827	1 147 389
CER_{QALY}	4 264 117	9 988 887	**3 138 615**	**1 853 771**	1 957 696	2 952 600	2 556 959	2 317 256
уменьшение доли пациентов, достигших целевого уровня HbA_{1c} на 25 % при приёме эмпаглифлозина и алоглиптина								
CER_{LYG}	1 980 055	4 876 597	**1 474 478**	**882 865**	966 232	1 459 029	1 254 297	1 142 902
CER_{QALY}	4 045 223	9 967 939	**3 019 187**	**1 798 505**	1 949 819	2 948 686	2 549 784	2 308 195
одновременное увеличение стоимости эмпаглифлозина и алоглиптина на 25 % и уменьшение у эмпаглифлозина, алоглиптина, доли достигших целевого уровня HbA_{1c} на 25 %								
CER_{LYG}	2 087 199	4 886 846	**1 477 271**	**916 588**	970 135	1 460 966	1 257 827	1 147 389
CER_{QALY}	4 264 117	9 988 887	**3 019 187**	**1 867 203**	1 957 694	2 952 600	2 556 959	2 317 256

Примечания: Дапа — дапаглифлозин; Кана — канаглифлозин; Эмпа — эмпаглифлозин; Ало — алоглиптин; Вилда — вилдаглиптин; Лина — линаглиптин; Сакса — саксаглиптин; Сита — ситаглиптин.

Анализ чувствительности

Для оценки зависимости результатов исследования от изменения входных параметров и для подтверждения полученных результатов, был проведён анализ чувствительности, путём увеличения стоимости эмпаглифлозина и алоглиптина на 25 % и уменьшения доли пациентов, достигших целевого уровня HbA_{1c} на 25 % при приёме эмпаглифлозина и алоглиптина.

В табл. 26 представлены результаты проведённого анализа чувствительности, которые демонстрируют, что увеличение цены эмпаглифлозина и алоглиптина на 25 % и/или уменьшение доли пациентов, достигших целевого уровня HbA_{1c} на 25 % при приёме эмпаглифлозина и алоглиптина, не привело к смене наиболее затратно-эффективной стратегии.

Обсуждение полученных результатов

Огромные экономические расходы и социальный ущерб, связанные с высокой распространённостью СД2, большой частотой развития сосудистых осложнений, ранней инвалидизацией и смертностью пациентов являются основанием для проведения фармакоэкономического анализа применения новых дорогостоящих групп сахароснижающих препаратов, включающих иНГЛТ-2 и иДПП-4 у пациентов СД2, которым терапия метформином оказывается недостаточно эффективной для достижения оптимального гликемического контроля.

Сердечно-сосудистые заболевания устойчиво занимают первое место в структуре причин смерти пациентов с СД2, составляя 55,4 % по данным ФРСД [2]. Однако пока в нашей стране в структуре лекарственной терапии СД2 будут преобладать низкозатратные ПССП, к которым относятся производные сульфонилмочевины и метформин, на фоне сохраняющейся клинической инерции в отношении проведения своевременной интенсификации терапии, а также низкой частоты назначения гиполипидемической терапии для достижения целевых показателей уровня липопротеинов низкой плотности, эффективность оказания медицинской помощи не будет достаточной для предупреждения осложнений, увеличения продолжительности и качества жизни пациентов с СД2.

И хотя среди новых классов препаратов доля применения иДПП-4, иНГЛТ-2 и аГПП-1 в составе двойных и тройных комбинаций постепенно возрастает, частота их назначения остаётся низкой, составляя около 8,7 %, согласно данным отчёта аналитической компании IQVIA «Аудит розничных цен» за 1-е полугодие 2018 г. [12].

В опубликованном 05.10.2018 г. обновлённом совместном консенсусе ADA/EASD [53], посвящённом лечению гипергликемии при СД2, были учтены результаты проведённых РКИ, мета-анализов и систематических обзоров, которые доказали статистически значимый эффект эмпаглифлозина [36] и канаглифлозина [31, 32] на снижение риска развития больших сердечно-сосудистых событий (нефатального ИМ, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых осложнений), включая снижение частоты госпитализаций при СН и ОКС у пациентов с СД2. Препарат дапаглифлозин также статистически значимо снижал риск сердечно-сосудистой смерти и частоту госпитализаций по причине СН [27]. Полученные данные о плейотропных эффектах ряда сахароснижающих препаратов должны учитываться при проведении фармакоэкономических расчётов как число предотвращённых БССС, а выбор сахароснижающей терапии должен определяться наличием или отсутствием сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек, риском гипогликемии, а также её влиянием на избыточную массу тела.

В проведённом фармакоэкономическом исследовании были рассмотрены 8 стратегий фармакотерапии СД2, с учётом эффективности, безопасности и влияния на большие сердечно-сосудистые события в соответствии с данными, полученными в РКИ и результатами МА и СМА по каждому из анализируемых препаратов.

В качестве основных критериев эффективности лечения для анализа были выбраны клинические (основные) исходы — количество добавленных лет жизни (LYG), которые, в свою очередь, опосредованно влияют на качество жизни, связанного со здоровьем (HRQOL), и количество добавленных лет качественной жизни (QALY), которые рекомендованы Американской диабетологической ассоциацией для проведения подобных фармакоэкономических исследований сахароснижающих препаратов. Во многих ранее проведённых фармакоэкономических исследованиях авторы использовали уровень HbA_{1c} в качестве показателя эффективности, который в настоящее время принято рассматривать как «суррогатный» исход наряду с изменением концентрации уровня глюкозы натощак, и поэтому не может являться основным аргументом в пользу принятия решений о целесообразности возмещения затрат на сахароснижающие препараты.

Несмотря на то, что общие прямые медицинские затраты за 7 лет смоделированной терапии оказались наименьшими в группе иДПП-4 — у пациентов, принимавших линаглиптин (511 830 руб.), в группе иНГЛТ-2 — канаглифлозин (663 571 руб.), дальнейшие фармакоэкономические расчёты позволили определить иные наиболее затратно-эффективные стратегии лечения.

Сумма индексов полезности 12 медицинских состояний по опроснику EQ-5D и исходного индекса полезности (H(st0)), рассчитанная для когорты пациентов, вошедших в исследование ФОРСАЙТ-СД2, на протяжении 7-летнего горизонта моделирования,

оказалась наибольшая при приёме вилдаглиптина (0,496), дапаглифлозина (0,489) и канаглифлозина (0,489). На основании полученных значений прямых медицинских затрат, LYG и QALY был произведён расчёт показателей эффективности затрат с учётом добавленных лет качественной жизни, который показал, что наименьшими показателями CER_{LYG} и CER_{QALY} обладают алоглиптин и эмпаглифлозин. Проведённый анализ чувствительности не приводил к смене затратно-эффективной стратегии лечения.

Таким образом, благодаря созданию математической модели расчёта исходов СД2 при применении 8 стратегий лечения инновационными сахароснижающими препаратами, продемонстрирована возможность проведения независимого сравнительного анализа «затраты-эффективность», результаты которого могут стать полезным инструментом для региональных специалистов эндокринологов при выборе наиболее затратно-эффективных стратегий лечения пациентов с СД2 при формировании программ, направленных на улучшение финансирования лекарственного обеспечения пациентов с СД2.

Огромные экономические расходы и социальный ущерб, связанные с высокой распространённостью СД2, большой частотой развития сосудистых осложнений, ранней инвалидизацией и смертностью при этом заболевании [1], обусловливают важность учёта результатов проведённого фармакоэкономического анализа. Разработанная модель оценки эффективности затрат при применении новых групп сахароснижающих препаратов может использоваться главными специалистами и руководителями клиник в качестве аргумента при принятии решений о включении наиболее затратно-эффективных препаратов в ограничительные перечни, включая Перечень ЖНВЛП.

Основные выводы

- Доля пациентов, достигших целевого уровня HbA_{1c} на 52-й неделе лечения, наибольшая в группе иДПП-4 у ситаглиптина — 50,6 %; в группе иНГЛТ-2 у канаглифлозина — 44,93 %.
- Наибольшее снижение уровня HbA_{1c} на 52-й неделе лечения в группе иНГЛТ-2 у канаглифлозина — 0,72 %; в группе иДПП-4 у ситаглиптина и линаглиптина — 0,64 %.
- Наибольшая выживаемость за 7 лет лечения наблюдается у пациентов, получающих терапию алоглиптином и эмпаглифлозином.
- Наименьшими общими прямыми медицинскими затратами за 7 лет лечения обладает в группе иДПП-4 — линаглиптин (511 830 руб.), в группе иНГЛТ-2 — канаглифлозин (663 571 руб.).
- Наибольший индекс полезности по опроснику EQ-5D в группе иДПП-4 у вилдаглиптина (0,496), в группе иНГЛТ-2 у дапаглифлозина (0,489) и канаглифлозина (0,489).
- Наибольший показатель добавленных лет жизни на 1 пациента (LYG) в группе иДПП-4 — у алоглиптина (0,65 года); в группе иНГЛТ-2 — эмпаглифлозина (0,51 год).
- Наибольший индекс полезности (QALY) в группе иДПП-4 — у алоглиптина (0,32); в группе иНГЛТ-2 — у эмпаглифлозина (0,25).
- Результаты анализа «затраты-эффективность» показали, что наименьшими дисконтированными показателями эффективности затрат (CER_{LYG}) обладают в группе иДПП-4 — алоглиптин (937 921 руб.) в группе иНГЛТ-2 — эмпаглифлозин (1 645 559 руб.).
- Результаты анализа «затраты-эффективность» показали, что наименьшими дисконтированными показателями эффективности затрат (CER_{QALY}) обладают в группе иДПП-4 — алоглиптин (1 918 522 руб.); в группе иНГЛТ-2 — эмпаглифлозин (3 369 349 руб.).
- Проведённый анализ чувствительности подтвердил, что увеличение цены эмпаглифлозина и алоглиптина на 25 % и/или уменьшение доли пациентов, достигших целевого уровня HbA_{1c} на 25 % при приёме эмпаглифлозина и алоглиптина, не привело к смене наиболее затратно-эффективной стратегии.
- Таким образом, проведённый фармакоэкономический анализ продемонстрировал, что применение алоглиптина или эмпаглифлозина у пациентов с СД2 с недостаточным гликемическим контролем при приёме метформина является наиболее затратно-эффективной стратегией лечения в течение 7-летнего горизонта моделирования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование работы. Данное фармакоэкономическое исследование было выполнено в рамках написания диссертационной работы.

Конфликт интересов. Калашникова М.Ф. принимала участие в разработке дизайна исследования, модели, анализе данных, расчётах и интерпретации результатов, написании текста статьи, редактировании, финальном утверждении рукописи, и декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е. являются сотрудниками ООО «Центр фармакоэкономических исследований», которые обеспечивали разработку модели, анализ данных, расчёты и интерпретации результатов, написание текста статьи. ООО «Центр фармакоэкономических исследований» не являлось спонсором исследования, не состояло в финансовых отношениях с другим членом авторского коллектива. Фадеев В.В. принимал участие в редактировании и финальном утверждении рукописи и декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е. — анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста статьи; Калашникова М.Ф., Фадеев В.В. — финальный анализ результатов и редактирование текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Калашникова Марина Фёдоровна
Автор, ответственный за переписку
e-mail: marina_kalash@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-7924-8687
SPIN-код: 3777-4087
к. м. н., доцент, кафедра эндокринологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова МЗ РФ», Москва

Белоусов Дмитрий Юрьевич
ORCID ID: 0000-0002-2164-8290
SPIN-код: 6067-9067
генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Россия, Москва, www.HealthEconomics.ru

Чеберда Алексей Евгеньевич
ORCID ID: 0000-0001-8201-7321
SPIN-код: 6912-3783
к. м. н., MBA, исполнительный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Россия, Москва, www.HealthEconomics.ru

Фадеев Валентин Викторович
ORCID ID: 0000-0002-2504-7468
SPIN-код: 6825-8417
д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии №1 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова МЗ РФ», Москва

Kalashnikova Marina
Corresponding author
e-mail: marina_kalash@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-7924-8687
SPIN-code: 3777-4087
PhD, assistant professor, Department of endocrinology, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Belousov Dmitry
ORCID ID: 0000-0002-2164-8290
SPIN-code: 6067-9067
General Director of LLC «Center for Pharmacoeconomics Research», Russia, Moscow, www.HealthEconomics.ru

Cheberda Alexey
ORCID ID: 0000-0001-8201-7321
SPIN-code: 6912-3783
PhD, MBA, Executive Director, LLC «Center for Pharmacoeconomics Research», Russia, Moscow, www.HealthEconomics.ru

Fadeev Valentin
ORCID ID: 0000-0002-2504- 7468
SPIN-code: 6825-8417
MD, PhD, professor, Chief of the Department of endocrinology №1, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Литература / References

1. IDF Diabetes Atlas [Electronic resource]. — 8th edition. — International Diabetes Federation, 2017. — URL: http://www.diabetesatlas.org/key-messages.html.

2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. 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, Zheleznyakova AV, Isakov MA. 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. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144-159. (In Russ).] DOI: 10.14341/DM9686.

3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространённость сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т19. — №2. — С.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.

4. 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. — Т20. — №6. — С.403-419. [Dedov II, Kalashnikova MF, Belousov DYu, 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 (forsight-т2dm). *Diabetes Mellitus*. 2017;20(6):403-419 (In Russ).] DOI: 10.14341/DM9278.

5. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом* / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 8-й выпуск. — М.: УП ПРИНТ; 2017. [*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.

6. Mount Hood 4 Modeling Group. Computer modeling of diabetes and its complications: a report on the Fourth Mount Hood Challenge Meeting. *Diabetes care*. 2007;30(6):1638-46.

7. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата (новая редакция). Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от «29» декабря 2018 г. № 242-од. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://clck.ru/GqdJz. [Metodicheskie rekomendacii po provedeniyu sravnitel'noj kliniko-ekonomicheskoj ocenki lekarstvennogo preparata (novaya redakciya). Utverzhdeny prikazom FGBU «CEKKMP» Minzdrava Rossii ot «29» dekabrya 2018 g. № 242-od. (In Russ).]

8. Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., и др. Фармакоэпидемиологические аспекты мониторинга здоровья пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты Российского наблюдательного многоцентрового

эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД 2 // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т19. — №6. — С.443-456. [Dedov II, Kalashnikova MF, Belousov DYu, et al. Assessing routine healthcare pattern for type 2 diabetes mellitus in Russia: the results of pharmacoepidemiological study (FORSIGHT-DM2). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(6):443-456 (In Russ).] DOI: 10.14341/DM8146.

9. Федеральная служба государственной статистики РФ. Ожидаемая продолжительность жизни при рождении. [Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki RF. Ozhidaemaya prodolzhitel'nost' zhizni pri rozhdenii. (In Russ).] Доступно по: http://www.gks.ru/bgd/regl/B17_16/IssWWW.exe/Stg/2.7.xls.

10. Употребление алкоголя. ЛЕВАДА-ЦЕНТР, 2017 г. [Upotreblenie alkogolya. LEVADA-CENTR/ (In Russ).] Доступно по: https://www.levada.ru/2017/05/18/upotreblenie-alkogolya/

11. Курение в России: мониторинг. ВЦИОМ, 2017 г. (In Russ).] Доступно по: https://wciom.ru/index.php?id=236&uid=1439

12. Розничные продажи лекарств в России. [Roznichnye prodazhi lekarstv v Russia. (In Russ).] https://www.iqvia.com/ru-ru/locations/russia (1-ое полугодие 2018).

13. Государственный реестр предельных отпускных цен. [Gosudarstvennyj reestr predel'nyh otpusknyh cen. (In Russ).] Доступно по: http://www.grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx.

14. Stratton IM. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ. 2000;321 7258):405-412.

15. Мосикян А.А., Курылев А.А., Колбин А.С. Анализ критериев эффективности при проведении фармакоэкономических исследований гипогликемических лекарственных средств. Данные ограничительных списков РФ в 2014-2016 годах // *Качественная клиническая практика*. — 2017. — №3. — С.16-22. [Mosikian AA, Kurilev AA, Kolbin AS. Analysis of eff ectiveness criteria in pharmacoeconomic studies of hypoglycemic drugs proposed for inclusion into the essential drug list in 2014-2016 in Russia. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2017;3:16-22. (In Russ).]

16. Govan L, Wu O, Lindsay R, Briggs A. How Do Diabetes Models Measure Up? A Review Of Diabetes Economic Models and ADA Guidelines. *JHEOR*. 2015;3(2):132-52.

17. Kalashnikova M, Gerasimov A, Belousov D, et al. Analysis of health-related quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus: results of an epidemiological study FORSIGHT-T2DM. Presented at 20th European Congress of Endocrinology. Barcelona, Spain. 19-22 May 2018. Endocrine Abstracts (2018) 56 GP91 | DOI: 10.1530/endoabs.56.GP91.

18. Концевая А.В., Шальнова С.А., Баланова Ю.А., и др. От имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Качество жизни российской популяции по данным исследования ЭССЕ-РФ // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2016. — Т15. — №5. — С.84-90. [Kontsevaya AV, Shalnova SA, Balanova YuA. Life quality of the Russian population by the data from ESSE-RF study. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2016;15(5):84-90. (In Russ).] http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-84-90.

19. Sullivan PW, Ghushchyan VH. EQ-5D Scores for Diabetes-Related Comorbidities. *Value in health*. 2016;19(8):1002-1008. https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.05.018.

20. Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, et al. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:1523-34. https://doi.org/10.1185/030079906X115757.

21. Sundh J, Johansson G, Larsson K, et al. Comorbidity and health-related quality of life in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease attending Swedish secondary care units. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2015;10:173-183. DOI:10.2147/COPD.S74645.

22. Постановление Правительства Москвы от 23 декабря 2016 г. №935-ПП «О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в городе Москве на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов». [Postanovlenie Pravitel'stva Moskvy ot 23 dekabrya 2016 g. №935-PP «O Territorial'noj programme gosudarstvennyh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi v gorode Moskve na 2018 god i na planovyj period 2019 i 2020 godov» (In Russ).] Доступно по: http://www.mgfoms.ru/medicinskie-organizacii/tarifi

23. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований // *Фармакоэкономика*. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. — 2009. — Т.2. — №4. — С.10-13. [Yagudina R, Kulikov A, Serpik V. Discounting for pharmacoeconomic evaluation. *Farmakoekonomika*. 2009;2(4):10-13. (In Russ).]

24. Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, et al. Comparative Efficacy and Safety of Antidiabetic Drug Regimens Added to Metformin Monotherapy in Patients with Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Apr 28;10(4):e0125879. DOI: 10.1371/journal.pone.0125879. eCollection 2015.

25. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010 Jun 26;375(9733):2223-33. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60407-2.

26. Matthaei S, Bowering K, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S, Johnsson E. Durability and tolerability of dapagliflozin over 52 weeks as add-on to metformin and sulphonylurea in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab. 2015 Nov;17(11):1075-84. DOI: 10.1111/dom.12543.*

27. *Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med*. 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.

28. Lavalle-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia*. 2013;56:2582-92.

29. Wilding JP, Charpentier G, Hollander P, González-Gálvez G, Mathieu C, Vercruysse F, Usiskin K, Law G, Black S, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. *Int J Clin Pract*. 2013 Dec;67(12):1267-82. DOI: 10.1111/ijcp.12322.

30. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;382:941-50.

31. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes for the CANVAS Program Collaborative Group. *N. Engl. J. Med*. 2017;377: 644-657. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.

32. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation*. 2018;137(4):323-334.

33. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. EMPA-REG MET Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2014 Jun;37(6):1650-9. DOI: 10.2337/dc13-2105.

34. Søfteland E, Meier JJ, Vangen B, et al. Empagliflozin as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Linagliptin and Metformin: A 24-Week Randomized, DoubleBlind, Parallel-Group Trial. *Diabetes Care*. 2017;40:201-209. DOI: 10.2337/dc16-1347.

35. DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, et al. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. Diabetes Care. 2015;38:384—93.

36. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2015;373:2117-2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.

37. Nauck MA, Ellis GC, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. For the Alogliptin Study 008 Group. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract, January*. 2009;63(1):46-55. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2008.01933.x.

38. Kaku K, Sumino S, Katou M, Nishiyama Y, Kinugawa Y. Randomized, double-blind, phase III study to evaluate the efficacy and safety of once-daily treatment with alogliptin and metformin hydrochloride in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Mar;19(3):463-467. DOI: 10.1111/dom.12837.

39. Seino Y, Miyata Y, Hiroi S, et al. Efficacy and safety of alogliptin added to metformin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension study. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Oct;14(10):927-36. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2012.01620.x.

40. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. For the EXAMINE Investigators. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327-1335. DOI: 10.1056/NEJMoa1305889.

41. Goodman M, Thurston H, Penman J. Efficacy and tolerability of vildagliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. *Horm Metab Res*. 2009 May;41(5):368-73. DOI: 10.1055/s-0028-1104604.

42. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2009;11:157-166.

43. Filozof C, Gautier JF. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. *Diabet. Med*. 2010;27:318-326.

44. McInnes G, Evans M, Del Prato S, Stumvoll M, Schweizer A, Lukashevich V, Shao Q, Kothny W. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Nov;17(11):1085-92. DOI: 10.1111/dom.12548. Epu.b 2015 Sep. 10.

45. Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type-2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:65-74. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01326.x.

46. Rosenstock J, Perkovic V, Alexander JH, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the CArdiovascular safety and Renal Microvascular outcomE study with LINAgliptin (CARMELINA®): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in patients with type 2 diabetes and high cardio-renal risk. *Cardiovascular Diabetology*. 2018;17-39 DOI:HYPERLINK «https://doi.org/10.1186/s12933-018-0682-3»10.1186/s12933-018-0682-3.

47. DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, et al. Saxagliptin 014 Study Group. The Efficacy and Safety of Saxagliptin When Added to Metformin Therapy in Patients With Inadequately Controlled Type 2 Diabetes With Metformin Alone. *Diabetes Care*. 2009 Sep;32(9):1649-55. doi: 10.2337/dc08-1984.

48. Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist Å, Gause-Nilsson I. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type-2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2010;64:1619-1631.

49. Scirica BM. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus / BM Scirica, DL Bhatt, E Braunwald, et al. *N. Engl. J. Med.* 2013;369:1317-1326. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684.

50. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care*. 2006 Dec;29(12):2638-43. DOI: 10.2337/dc06-0706.

51. Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*. 2011 Feb;13(2):160-8. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01334.x.

52. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al., For the TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373:232-242 DOI: 10.1056/NEJMoa1501352.

53. Davies MJ, et al. European Association for the Study of Diabetes. ADA, American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2018. Sep. — https://doi.org/10.2337/dci18-0033.

Многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование безопасности (иммуногенности) и эффективности препаратов GP40041 и Хумулин® НПХ

Залевская А.Г.[1,2], Мосикян А.А.[3], Афонькина О.В.[3], Драй Р.В.[3]

[1] — СПБ ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», Санкт-Петербург, Россия

[2] — ФГБУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

[3] — ГК «ГЕРОФАРМ», г. Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. *Обоснование.* Лекарственный препарат (ЛП) GP40041 является биоаналогом оригинального ЛП Хумулин® НПХ, зарегистрирован и разрешён к применению в Российской Федерации с 2004 г. В связи с изменением нормативных требований к программе разработки биоаналоговых инсулинов человека были проведены дополнительные клинические испытания (КИ), в том числе данное сравнительное исследование иммуногенности. *Цель.* Продемонстрировать сопоставимую иммуногенность, безопасность и эффективность лекарственных препаратов GP40041 и Хумулин® НПХ. *Методы.* 1:1 рандомизировали 201 пациента с сахарным диабетом 2-го типа: 103 пациента получали GP40041, 98 — Хумулин® НПХ. Исследование состояло из этапа титрации (4 недели) и этапа терапии стабильными дозами (24 недели). Первичная конечная точка — концентрация антител к инсулину человека и изменение этого показателя по сравнению с исходным значением на 12-й и 24-й неделе лечения. Конечные точки эффективности: изменение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), изменение потребности в инсулине относительно исходных значений на 24-й неделе лечения и гликемии натощак на 12-й и 24-й неделе относительно исходного уровня. *Результаты.* Не было получено статистически значимых различий по показателям иммуногенности между группами GP40041 и Хумулин® НПХ ни в одной из временных точек. Динамика HbA_{1c} и доз инсулина статистически не различались между группами. Оба препарата хорошо переносились. Количество нежелательных явлений было сопоставимо между группами. Количество эпизодов гипогликемии между группами не отличалось, все они были лёгкими и возникали преимущественно в дневное время. *Заключение.* В настоящем исследовании продемонстрирована сопоставимая иммуногенность, безопасность и эффективность препарата GP40041 и Хумулин® НПХ.

Ключевые слова: НПХ-инсулин; сахарный диабет; инсулин; HbA_{1c}; иммуногенность; биоаналог; клиническое исследование

Для цитирования:
Залевская А.Г., Мосикян А.А., Афонькина О.В., Драй Р.В. Многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование безопасности (иммуногенности) и эффективности препаратов GP40041 и Хумулин® НПХ // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №1. — С.53—64. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10063.

Evaluation of immunogenicity, efficacy and safety of GP40041 compared to Humulin® NPH in patients with type 2 diabetes mellitus

Zalevskaya AG[1,2], Mosikian AA[3], Afonkina OV[3], Drai RV[3]

[1] — Multidisciplinary City Hospital No. 2, St.-Petersburg, Russia

[2] — Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St.-Petersburg, Russia

[3] — Geropharm, Pharmaceutical Company, St.-Petersburg, Russia

Abstract. *Background.* GP40041 is a biosimilar to Humulin® NPH. GP40041 is registered and administrated in Russia since 2004. However, due to changes in the regulatory requirements for biosimilar insulin development programme, we have conducted additional clinical trials of GP40041 including a comparative clinical trial of immunogenicity of biosimilar GP40041 and reference drug Humulin® NPH. *Aims.* To demonstrate a non-inferior immunogenicity, and comparable safety and efficacy of GP40041 compared to Humulin® NPH. *Materials and methods.* 201 patients with T2DM were recruited at 14 centers. We randomly assigned patients 1:1 to receive Humulin® NPH (98 patients, the active control group) or GP40041 (103 patients). The trial included 2 parallel groups of T2DM patients, who received insulin for 28 weeks: 4 weeks of titration period and 24 weeks of treatment period. The primary endpoint was the anti-insulin antibody concentration and its change at Week 12 and 24 as compared to baseline. The secondary endpoint was change in glycated hemoglobin (HbA_{1c}) level, insulin daily dose and fasting plasma glucose (FPG) concentrations at Week 24 as compared to baseline. *Results.* There was no statistically significant difference in terms of immunogenicity endpoints between GP40041 and Humulin® NPH groups. There was no difference in the change of HbA_{1c} level and insulin dose after treatment between both groups. Both drugs were well tolerated. Adverse effects were comparable between

treatment groups. All hypoglycemic episodes were light and the most of the episodes were registered during daytime. Frequency of hypoglycemic episodes was comparable between GP40041 and Humulin® NPH groups. *Conclusions.* GP40041 is comparable to Humulin® NPH in T2DM patients in terms of immunogenicity, safety and efficacy.

Keywords: insulin NPH; insulin; diabetes mellitus; HbA_{1c}; immunogenicity; biosimilar; clinical trial

For citations:
Zalevskaya AG, Mosikian AA, Afonkina OV, Drai RV. Evaluation of immunogenicity, efficacy and safety of GP40041 compared to Humulin® NPH in patients with type 2 diabetes mellitus. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2019;1:53—64. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10063.

Введение

Прогресс медицинских технологий и увеличение их доступности позволили значительно снизить смертность по всему миру: наибольший успех был достигнут в борьбе с инфекционными заболеваниями, несколько меньший — в борьбе со злокачественными новообразованиями и сердечно-сосудистой смертностью. Однако на фоне общей положительной динамики прослеживается негативная тенденция: увеличение смертности от сахарного диабета (СД) — рост на 9,0 % за период с 1990 по 2013 гг., и хронической болезни почек (ХБП) — рост на 36,9 % за период с 1990 по 2013 гг. При этом в структуре причин смертности от ХБП наибольший прирост (на 106,5 % за период с 1990 по 2013 гг.) демонстрирует диабетическая нефропатия, одно из осложнений СД [1]. В 2017 г. количество людей, страдающих СД, достигло 425 млн чел., что составляет 8,8 % взрослого населения планеты [2]. При этом в структуре СД среди взрослого населения (≥20 лет) преобладает сахарный диабет 2-го типа (СД2) — 87-91% [3].

Все эти десятилетия также развивалась терапия СД: появлялись новые классы препаратов: тиазолидиндионы — в конце 1990-х гг., агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 — в 2005 г. [4], ингибиторы дипептидилпептидазы-4 — в 2006 г., ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа — в 2012 г. [5]; были разработаны рекомендации по ведению пациентов, ключевым пунктом которых является индивидуальная гликемическая цель [6, 7]. Тем не менее в США 48 % пациентов с СД имеют уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) >7 %, а 13 % имеют HbA_{1c} >9 % [8, 9]. С целью достижения оптимального уровня HbA_{1c} специалисты начинают раньше включать в комбинированную терапию препараты инсулина. Всё это привело к тому, что в 2015 г. около 30 % пациентов с СД2 получали комбинированную терапию, одним из компонентов которой был инсулин [10].

Начинать инсулинотерапию у пациентов с СД2 предпочтительнее с базальных инсулинов, так как режим их дозирования более прост, а относительный риск нежелательных реакций меньше, чем у прандиальных инсулинов [11, 12]. В Российской Федерации (РФ) зарегистрировано множество препаратов инсулина, из которых в качестве базального могут применяться как генно-инженерные инсулины человека (ГИИЧ), так и аналоги человеческого инсулина длительного действия. Однако последние имеют существенно более высокую стоимость, что объясняет наибольший спрос в развивающихся странах на генно-инженерные человеческие НПХ-инсулины [13].

НПХ-инсулины долгое время были стандартом базального инсулина. Более современные аналоги длительного действия сравнивались именно с этим инсулином и показали идентичную ему эффективность в отношении достижения целевых значений гликированного гемоглобина [14, 15]. НПХ-инсулин — это нерастворимый инсулин, полученный путём кокристаллизации инсулина с цинком в присутствии полиаргининового протамина в равном соотношении при нейтральном pH. Такая модификация инсулина позволяет замедлить его всасывание из подкожной клетчатки и, соответственно, увеличить время действия препарата [16].

ГИИЧ — это биологические лекарственные препараты. Лекарственный препарат (ЛП) GP40041 является биоаналогом оригинального ЛП Хумулин® НПХ, зарегистрирован и разрешён к применению в РФ с 2004 г. В связи с изменением нормативных требований к программе разработки инсулинов человека для подтверждения биоподобности оригинальным препаратам [17] для ЛП GP40041 были проведены дополнительные клинические испытания (КИ), в том числе данное сравнительное исследование иммуногенности биоаналога и оригинального ЛП. Исследования иммуногенности необходимы при регистрации любого биологического ЛП, в том числе биоаналогового, поскольку биологические ЛП являются белками и способны вызывать образование антител, потенциально влияющих на безопасность и эффективность ЛП. Для доказательства не большей иммуногенности биоаналогов инсулина по сравнению с оригинальными ЛП инсулина достаточно проведения КИ длительностью 6 месяцев для каждого участника КИ [17].

В сравнительных исследованиях иммуногенности биоаналогового и оригинального инсулинов дополнительно изучается сравнительная эффективность исследуемых ЛП. Однако эта конечная точка является второстепенной, поскольку HbA_{1c} (наиболее часто используемая конечная точка эффективности) считается недостаточно чувствительным для выявле-

ния потенциальных клинически значимых различий между двумя инсулинами, а сопоставимая эффективность доказывается в КИ с использованием метода эугликемический гиперинсулинемический клэмп на основании значительно более чувствительных данных фармакодинамики.

Цель

Продемонстрировать, что иммуногенность и эффективность лекарственных препаратов GP40041, суспензия для подкожного введения, 100 МЕ/мл (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия), и Хумулин® НПХ, суспензия для подкожного введения, 100 МЕ/мл («Лилли Франс», Франция), сопоставима.

Методы

Дизайн исследования. Многоцентровое, открытое, рандомизированное, с активным контролем исследование не меньшей эффективности и безопасности в параллельных группах (2 равные группы с рандомизацией 1:1). Схема дизайна исследования представлена на рис. 1.

Критерии соответствия. *Критерии включения.* В исследование были включены пациенты, подписавшие информированное согласие, мужского и женского пола, с подтверждённым диагнозом СД2, которым показана терапия препаратами инсулина НПХ, уровень HbA_{1c} у которых ≥6,5 %, но ≥12 %, индекс массы тела (ИМТ) от 18 до 35 кг/м^2 включительно. Все включённые пациенты подтвердили согласие применять адекватные методы контрацепции.

Критерии невключения. (1) Лица младше 18 лет на момент подписания информированного согласия. (2) Беременные и кормящие женщины. (3) Лица с необходимостью приёма системных или ингаляционных глюкокортикостероидов, а также любых других препаратов, оказывающих влияние на уровень гликемии. (4) Пациенты, применяющие иммуносупрессивные препараты. (5) Пациенты, имеющие положительные результаты тестов на следующие инфекции: гепатит B, C, ВИЧ -1/2, *Treponema pallidum*. (6) Пациенты, страдающие аллергическими заболеваниями либо (7) имеющие гиперчувствительность к компонентам сравниваемых препаратов. (8) Пациенты с гемоглобинопатией, гемолитической анемией или иными факторами, могущими повлиять на оценку уровня HbA_{1c}. (9) Пациенты с тяжёлыми соматическими заболеваниями, которые могут повлиять на контроль гликемии или препятствовать завершению исследования. (10) Пациенты, имеющие тяжёлые осложнения СД. (11) Пациенты, участвующие в другом клиническом исследовании менее чем за 3 месяца до начала скрининга. (12) Пациенты с острым психическим расстройством или обострением хронического психического заболевания. (13) Пациенты, имевшие наркотическую, лекарственную зависимость, токсикоманию. (14) Пациенты, у которых был получен положительный результат теста на наличие наркотических веществ в моче.

Условия проведения. Исследование было проведено на базе 14 клинических центров, расположенных на территории РФ.

Продолжительность исследования. Исследование состояло из трёх этапов: скрининг (до 2 недель), титрация дозы инсулина (4 недели), лечение стабильными дозами (24 недели + 1 неделя). Таким образом, общая продолжительность исследования для пациента не превышала 31 недели. Схема проведения исследования представлена на рис. 1.

Описание медицинского вмешательства. После рандомизации участников в одну или другую группу лечения для каждого участника начинался период титрации дозы инсулина и затем — период лечения стабильными дозами инсулина. В период титрации

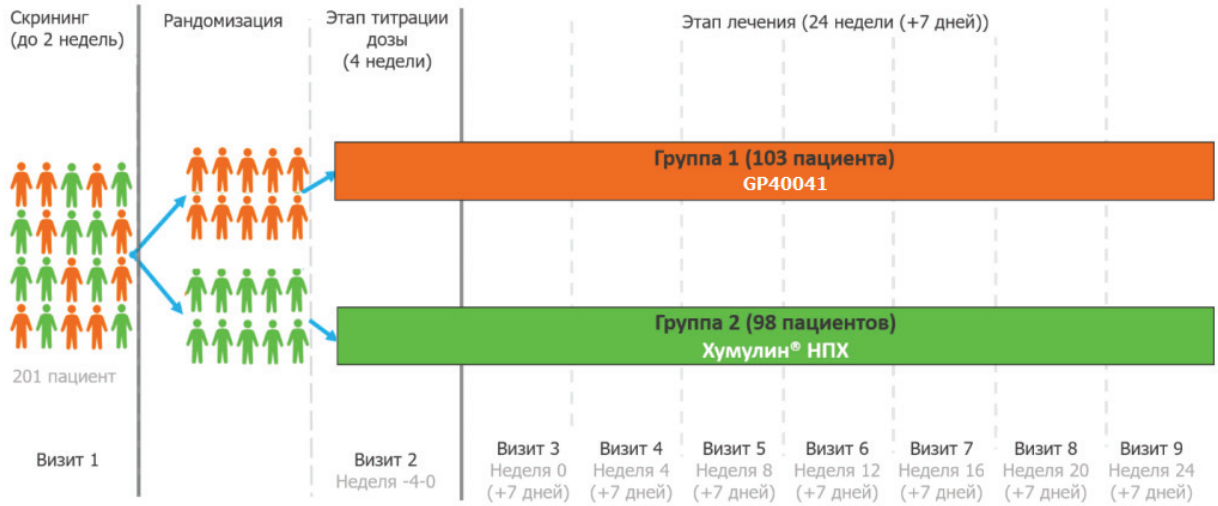


Рис. 1. Схема проведения исследования

(в течение 4 недель) проводился подбор дозы инсулина для достижения оптимального уровня гликемического контроля в соответствии с индивидуальной целью лечения пациента, основываясь на измерениях уровня глюкозы натощак и перед ужином. На протяжении всего периода титрации пациенты продолжали получать пероральную сахароснижающую терапию в той же дозе, в какой получали до включения в исследование. По завершении периода титрации пациенты получали исследуемый препарат инсулина в стабильной дозе в течение 24 недель. Пациенты ежедневно регистрировали введённые дозы исследуемого препарата инсулина и уровень гликемии (не менее чем четырёхкратное определение посредством самоконтроля глюкометром). В течение периода лечения стабильными дозами, не считая визита рандомизации, пациенты 6 раз (1 раз в 4 недели) амбулаторно посещали исследовательский центр, где оценивались жизненно важные показатели, заполнение дневника самоконтроля и регистрировались нежелательные явления. На 3-м, 6-м и 9-м визитах были выполнены лабораторные исследования: клинический, биохимический анализ крови, общий анализ мочи. На 6-м и 9-м визитах также проводилась оценка уровня HbA_{1c}, концентрации антител к инсулину, удовлетворённости лечением (посредством заполнения опросников TRIM-D Device и ITSQ).

Условия досрочного прекращения терапии. Пациент мог досрочно прекратить участие в исследовании, если (1) пациент отозвал информированное согласие; (2) у него развилось серьёзное нежелательное явление, определённо или вероятно связанное с приёмом исследуемых лекарственных препаратов (по шкале ВОЗ); (3) он не соответствовал критериям включения/невключения; (4) у него были зафиксированы нарушения протокола и значительные отклонения от протокола; (5) у него возникла необходимость применения препаратов, которые могут затруднить интерпретацию полученных в ходе исследования данных; (6) он отказывается следовать процедурам протокола; (7) у пациентки женского пола наступила беременность.

Основной исход исследования. Первичной конечной точкой иммуногенности в настоящем исследовании являлась концентрация антител к инсулину человека и изменение показателя по сравнению с исходными величинами на 12-й и 24-й неделе лечения.

Дополнительно в рамках оценки иммуногенности были проанализированы:

- доля пациентов по группам, у которых были достигнуты критерии иммунного ответа;
- доля пациентов по группам, у которых были достигнуты критерии клинически значимого иммунного ответа.

Критериями возникновения иммунного ответа будут считаться следующие события:

- Появление концентрации антител к инсулину человека >10 Е/мл — для пациентов без антител на визите 1 (<10 Е/мл);
- Увеличение концентрации антител к инсулину человека на 30 % — для пациентов с наличием антител на визите 1 (>10 Е/мл).

Критерии клинически значимого иммунного ответа:

- Повышение концентрации антител к инсулину человека в 4 раза и более по сравнению с исходным уровнем на визите 1;
- Появление антител к инсулину человека (>10 Е/мл) у тех пациентов, у которых антитела не регистрировались исходно.

Дополнительно производилась оценка влияния образования антител на изменение уровня HbA_{1c} и дозу инсулина.

Дополнительные исходы исследования. Оценка эффективности проводилась по следующим показателям: (1) изменение HbA_{1c} относительно исходных значений через 24 недели инсулинотерапии; (2) изменение уровня глюкозы плазмы натощак относительно исходного уровня на визите 3, 6 и 9; (3) изменение в средней суточной дозе инсулина (ЕД и ЕД/кг) на заключительном визите относительно начала периода лечения.

Также оценивалась удовлетворённость лечением инсулином и удобство использования исследуемых шприц-ручек: удовлетворённость лечением инсулином оценивалась по общему уровню удовлетворённости по данным опросника ITSQ, удовлетворённость использованием шприц-ручек Ринастра® и КвикПен™ оценивалась по общему уровню удовлетворённости по данным опросников ITSQ и TRIM-D Device.

Вторичными точками безопасности являлись: (1) частота возникновения эпизодов гипогликемии (уровень глюкозы плазмы <3,9 ммоль/л) — данная конечная точка была дополнительно проанализирована по степени тяжести эпизодов, наличию симптомов и времени начала эпизода; (2) изменение среднего значения ИМТ относительно исходного уровня; (3) частота и тяжесть возникновения нежелательных явлений; (4) частота возникновения местных реакций в месте инъекций; (5) изменения жизненно важных показателей относительно исходного уровня; (6) изменения показателей лабораторных анализов относительно исходного уровня.

Методы регистрации исходов. Физикальный осмотр и лабораторно-инструментальное обследование пациентов производились по стандартным протоколам.

Суточная доза инсулина (ЕД) была определена путём сложения доз для утренней и вечерней инъекций, определённых врачом-исследователем. Соотношение суточной дозы инсулина и массы тела пациен-

та определяло суточную дозу инсулина на кг массы тела (ЕД/кг).

Общий балл удовлетворённости лечением по данным опросника ITSQ рассчитывался по формуле:

Общий балл удовлетворенности использованием шприц-ручек Ринастра® и КвикПен™ рассчитывался по формуле:

Этическая экспертиза. Условием для проведения клинического исследования являлось Разрешение №162 МЗ РФ от 04.03.2016 г. и одобрение исследования Советом по этике (Заключение заседания Совета по этике № 118 от 02.02.2016 г.). Все основные документы исследования также были представлены в Независимые этические комитеты исследовательских центров, согласно установленным процедурам таких комитетов.

Величина выборки. В настоящее время не установлено правило расчёта размера выборки для проведения сравнительных исследований иммуногенности инсулинов. С целью подтверждения не худшей иммуногенности достигать высокую мощность исследования нет необходимости. Однако размер такого исследования должен однозначно исключить клинически значимое повышение иммуногенности [17]. Тем не менее, в мировой практике принято рассчитывать размер выборки для таких КИ, основываясь на желании доказать гипотезу не меньшей эффективности по показателю изменения HbA_{1c} [17].

Рассчитанное количество пациентов должно обеспечить выявление различия в 0,4 % по уровню HbA_{1c} между группами лечения. Расчёт необходимого количества пациентов был проведён для доказательства гипотезы не меньшей эффективности в следующих предположениях: стандартное отклонение изменения уровня HbA_{1c} относительно исходного по данным схожих исследований равно 1,1 [18], граница не меньшей эффективности — 0,4 %, уровень значимости — 5 % (α, односторонний), мощность — 80 % (1-β) [19].

Рандомизация. Все пациенты, подходящие под критерии соответствия, подверглись стратификационной рандомизации по следующим критериям: по значению гликированного гемоглобина во время скрининга (HbA_{1c} 6,5–7,5 %; HbA_{1c} 7,6–9,0 %; HbA_{1c} >9 %) и по предшествующей терапии инсулином (инсулин-наивные и получавшие ЛП инсулина до включения в исследование).

Рандомизация производилась блочным методом в две группы в соотношении 1:1. Рандомизационный список формировался централизовано. Рандомизационный номер назначался пациенту системой IWRS (interactive web response system) автоматически во время визита рандомизации в ответ на запрос. В соответствии с рандомизационным номером пациенту выдавали тестируемый препарат или препарат сравнения.

Маскирование. Исследование было открытым, маскирование не было предусмотрено.

Статистический анализ. Ковариационный анализ (ANCOVA) был выполнен для изменения уровня HbA_{1c} по отношению к исходным показателям. В качестве ковариант был выбран исходный уровень показателя HbA_{1c}, в качестве факторов — тип лечения (препарат) и исследовательский центр. Был использован 5 % уровень значимости.

Для анализируемых показателей эффективности и безопасности оценивалась значимость изменений на 24-й неделе относительно исходного уровня внутри каждой группы:

- Сопоставимость исследуемых групп для количественных данных определяли с помощью t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна-Уитни, в зависимости от результатов проверки соблюдения нормальности распределения в каждой из исследуемых групп; для t-критерия Стьюдента в случае неоднородности дисперсий в группах (оцениваемой при помощи теста Ливайна) применяли поправку в расчёте числа степеней свободы по методу Аспина-Уэлча.
- Сравнение категориальных данных исследуемых групп осуществляли с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Для анализа динамики категориальных дихотомических переменных использовали критерий Мак-Немара.

В ходе планирования рандомизации было решено отказаться от стратификации по центру в силу избыточного числа стратификационных факторов. Однако фактор центра был учтён при анализе и включён в модели ANOVA и ANCOVA.

Сравнительный анализ эффективности двух препаратов GP40041 и Хумулин® НПХ проводили на популяции, в отношении которой имелось намерение провести лечение (ITT-популяция); кроме этого, эффективность также изучали на популяции «по протоколу» (PP-популяция).

Анализ безопасности проводили на популяции для анализа безопасности (Safety Analysis Set, SAF): все рандомизированные пациенты, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата и имеющие хотя бы одно измерение по точкам безопасности после рандомизации.

Результаты

Объекты (участники) исследования. Для доказательства не большей иммуногенности препарата GP40041 по сравнению с препаратом Хумулин® НПХ требовалось 186 пациентов (по 93 в каждой группе). В связи с процентом выбывания на скрининге, значительно превышавшем запланированные 10 %, а также в связи с тем, что при первоначальном расчёте размера выборки не было учтено возможное досрочное выбывание пациентов из исследования был подан запрос на увеличение количества скринирован-

ных и рандомизированных пациентов. 21.06.2017 г. Департаментом государственного регулирования обращения лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ было разрешено дополнительно скринировать 53 пациента с общим запланированным числом скринированных пациентов 258 человек (с учётом 20 % выбывания на этапе скрининга) и рандомизированных — 207 человек (с учётом 10 % выбывания во время проведения исследования).

Всего были скринированы 235 человек. Скрининг не прошли 34 человека. В исследование был рандомизирован 201 пациент (103 пациента в группу GP40041, 98 пациентов в группу Хумулин® НПХ).

Пациенты были сопоставимы по возрасту (средний возраст составил 62,46 ± 9,01 и 63,58 ± 7,87 года в группах GP40041 и Хумулин® НПХ соответственно, p = 0,348), полу (p = 0,244), наличию или отсутствию предшествующей инсулинотерапии (p = 0,589), наличию антител на скрининге (p = 0,369) и другим характеристикам. Подробная информация по исходным характеристикам групп приведены в табл. 1.

191 пациент (96 (93,20 %) из группы GP40041 и 95 (96,94 %) из группы Хумулин® НПХ) полностью завершил исследование. Причинами досрочного прекращения участия в исследовании были возникновение «нежелательного явления» (3 пациента), «решение субъекта» (2 пациента), «отзыв информированного согласия» (1 пациент), отклонение от протокола и «решение исследователя» (2 пациента), нарушение протокола (1 пациент), «состояние, которое может значительно усложнить контроль гликемии» (1 пациент). Блок-схема с описанием движения пациентов, принявших участие в исследовании, отражена на рис. 2.

Основные результаты исследования. В PP-популяцию для иммуногенности не вошли 15 субъектов (11 и 4 из групп GP40041 и Хумулин® НПХ соответственно). Причинами исключения пациентов из PP-популяции для анализа иммуногенности стали: выбывание из исследования (10 пациентов), использование других препаратов инсулина (2 пациента), использование иммуносупрессивной терапии (1 пациент), нарушение графика визитов (2 пациента).

Таблица 1

Исходные демографические, антропометрические и анамнестические характеристики пациентов

Параметр (среднее ± стд.откл.)	GP40041 (N=103)	Хумулин® НПХ (N=98)	p-value
Возраст, годы	62,46 ± 9,01	63,58 ± 7,87	0,348
Пол			0,244
мужской, n (%)	24 (23,3)	31 (31,63)	
женский, n (%)	79 (76,7)	67 (68,37)	
Вес, кг	84,46 ± 12,92	85,88 ± 11,28	0,406
Рост, см	165,76 ± 8,15	166,81 ± 8,55	0,374
ИМТ, кг/м^2	30,67 ± 3,66	20,84 ± 3,06	0,853
Длительность СД, годы	11,39 ± 6,02	10,79 ± 5,53	0,742
Предшествующая инсулинотерапия*, n (%)	122 (85,9)	123 (88,5)	0,589
Есть	70 (68,0)	71 (72,4)	
Нет	33 (32,0)	27 (27,6)	
Суточная доза инсулина (ЕД)	32,0 ± 20,2	31,3 ± 16,4	0,841
Антитела к инсулину (10 и более ЕД/мл)			0,369
Имеются АТ, n (%)	4 (3,9)	1 (1,0)	
Отсутствуют АТ, n (%)	99 (96,1)	97 (99,0)	
Алкоголь			0,077
Да, n (%)	10 (9,71)	18 (18,37)	
Нет n (%)	92 (89,32)	76 (77,55)	
Употреблял ранее, n (%)	1 (0,97)	4 (4,08)	
Курение			0,240
Да, n (%)	8 (7,77)	9 (9,18)	
Нет, n (%)	92 (89,32)	81 (82,65)	
Курил ранее, n (%)	3 (2,91)	8 (8,16)	

Примечание: * — никто из пациентов, получавших инсулин ранее, не использовал бычий или свиной инсулин.

Динамика концентрации антиинсулиновых антител:

Не было получено статистически значимых различий в концентрациях антител между группами GP40041 и Хумулин® НПХ ни в одной из точек:

- 2,81 [95 % ДИ: 2,11-3,51] Е/мл и 2,01 [95 % ДИ: 2,11-3,51] Е/мл, соответственно — на скрининге (p = 0,064);
- 3,56 [95 % ДИ: 2,63-4,50] Е/мл и 3,43 [95 % ДИ: 1,38-5,48] Е/мл, соответственно — через 12 недель (p = 1,000);
- 4,57 [95 % ДИ: 2,14-7,00] Е/мл и 3,48 [95 % ДИ: 1,52-5,53] Е/мл, соответственно — через 24 недели (p = 0,176).

Разница средних изменений концентрации антиинсулиновых антител к 24-й неделе по сравнению со скринингом составила 0,27 [95 % ДИ: -2,22; 2,76] Е/мл и не была клинически значимой.

При выполнении ковариационного анализа параметра безопасности «изменение концентрации антител» на множестве ITT-популяции (табл. 2) было установлено, что значимый вклад в наблюдаемую вариабельность данных вносит исходный уровень концентрации антител (p < 0,001) и фактор клинического центра. Вклад факторов «препарат» и «визит» являлся статистически незначимым (p = 0,871, p = 0,222 соответственно). Результаты анализа подтверждают отсутствие различий в иммуногенности препаратов GP40041 и Хумулин® НПХ и о стабильности концентрации антител к инсулину в крови между визитами. Результаты, полученные при проведении ковариационного анализа на популяции PP-иммуногенность, совпадают с результатами при анализе на ITT-популяции.

Частота развития иммунного ответа не различалась между группами ни через 12 недель (6 пациентов из 103 в группе GP40041 и 2 пациента из 96 в группе Хумулин® НПХ, p = 0,279), ни через 24 недели (4 пациента из 103 в группе GP40041 и 3 пациента из 96 в группе Хумулин® НПХ, p = 1,000).

Рис. 2. Информация о пациентах, принявших участие в клиническом исследовании

Таблица 2

Результаты ковариационного анализа (ANCOVA) для изменения концентрации антиинсулиновых антител, ITT-популяции

Источник вариации	Сумма квадратов	Среднее квадратичное	F-критерий	p-value
Исходный уровень антиинсулиновых антител	3066,867	3066,867	666,824	0,001
Препарат	0,493	0,493	0,107	0,744
Клинический центр	48,139	4,012	0,872	0,576
Визит	0,022	0,022	0,006	0,940
Пересечение: Препарат и Визит	0,063	0,063	0,016	0,900
Ошибка	1547,802	4,264	---	---

Частота развития клинически значимого иммунного ответа также не различалась между группами ни через 12 недель (5 пациентов из 103 в группе GP40041 и 2 пациента из 96 в группе Хумулин® НПХ, p = 0,444), ни через 24 недели (2 пациента из 103 в группе GP40041 и 3 пациента из 96 в группе Хумулин® НПХ, p = 0,683).

Для изучения потенциального влияния образования антиинсулиновых антител на эффективность лечения *post-hoc* был произведён ковариационный анализ ANCOVA. Ковариатами, включёнными в модель ковариационного анализа для переменной «изменение уровня гликированного гемоглобина к визиту 9», были «исходное значение HbA_{1c}», «изменение концентрации антиинсулиновых антител к визиту 9» или «концентрация антиинсулиновых антител на визите 9». Модель также включала факторы «препарат», «клинический центр». Ковариатами, включёнными в ковариационный анализ для переменной «изменение дозы инсулина на визите 9 относительно исходного уровня», были «изменение концентрации антиинсулиновых антител к визиту 9» или «концентрация антиинсулиновых антител на визите 9» и «препарат».

Изменение концентрации антиинсулиновых антител к визиту 9 не влияло ни на изменение уровня гликированного гемоглобина (p = 0,298), ни на изменение дозы инсулина на протяжении исследования (p = 0,992). Абсолютное значение концентрации антиинсулиновых антител на визите 9 также не влияло ни на изменение уровня гликированного гемоглобина (p = 0,478), ни на изменение дозы инсулина (p = 0,407). Другие факторы в каждом из проведенных анализов также не являлись статистически значимыми.

Дополнительные результаты исследования

Динамика HbA_{1c}. Результаты анализа приведены для ITT-популяции. На момент скрининга HbA_{1c} в группе GP40041 составлял 8,87 ± 1,24 %, в группе Хумулин® НПХ — 8,95 ± 1,37 %. На 6 визите HbA_{1c} в группе GP40041 составлял 7,78 ± 0,9 %, в группе Хумулин® НПХ — 7,63 ± 1,14 %. На визите 9 HbA_{1c} в группе GP40041 составлял 7,70 ± 0,99 %, в группе Хумулин® НПХ — 7,60 ± 1,02 %. Снижение HbA_{1c} относительно исходного уровня на визитах 6 и 9 было статистически значимым (p>0,001) и сравнимым между группами как через 12 недель на визите 6 (p = 0,310), так и через 24 недели на визите 9 (p = 0,647). Динамика уровня HbA_{1c} приведена в табл. 3.

В PP-популяцию для эффективности не вошли 22 субъекта (12 и 10 из групп GP40041 и Хумулин® НПХ соответственно). Причинами исключения пациентов из PP-популяции для анализа эффективности стали: выбывание из исследования (10 пациентов), нарушение режима введения препарата, или рекомендаций врача, или использование сопутствующей терапии, препятствующей анализу (9 пациентов), нарушение графика визитов (3 человека). При анализе на популяции PP-эффективность также не было получено различий между группами в снижении концентрации HbA_{1c} на визитах 6 (p = 0,230) и 9 (p = 0,384).

По результатам ковариационного анализа (ANCOVA) значимый вклад в наблюдаемую вариабельность вносил исходный уровень HbA_{1c} (p>0,001), а вклад факторов «препарат» и «клинический центр» является статистически незначимым (p = 0,270, p = 0,209 соответственно).

Таблица 3

Изменение уровня HbA_{1c} (%), ITT-популяция

Визит	Статистика	GP40041 (N=103)		Хумулин® НПХ (N=98)		p-value (между группами)
		Результат	Изменение от ИУ	Результат	Изменение от ИУ	
Скрининг	n	103	НП	98	НП	0,877
	Среднее	8,87		8,95		
	95 % ДИ	[8,62, 9,11]		[8,68, 9,22]		
	стд., откл.	1,24		1,37		
Визит 6 (12 неделя)	n	97	97	96	96	0,310
	Среднее	7,78	-1,09	7,63	-1,32	
	95 % ДИ	[7,60, 7,96]	[-1,33, -0,85]	[7,40, 7,86]	[-1,59, -1,05]	
	стд., откл.	0,90	1,20	1,14	1,35	
	p-value		<0,001		<0,001	
Визит 9 (24 неделя)	n	96	96	95	95	0,647
	Среднее	7,70	-1,16	7,60	-1,35	
	95 % ДИ	[7,50, 7,90]	[-1,41, -0,92]	[7,39, 7,80]	[-1,62, -1,07]	
	стд., откл.	0,99	1,21	1,02	1,36	
	p-value		<0,001		<0,001	

Примечания: ИУ — исходный уровень; ДИ — доверительный интервал; НП — не применимо.

Дополнительно был проведен анализ доли пациентов, достигших значения $HbA_{1c} \leq 7,0$ % к завершающему визиту (визит 9). Исходно в группе GP40041 было 8 (7,8 %) пациентов с $HbA_{1c} \leq 7,0$ %, в группе Хумулин® НПХ — 7 (7,1 %) пациентов (p = 1,000). Эффективность лечения в группах была сопоставима: к визиту 9 в группе GP40041 было 27 (26,2 %) пациентов с $HbA_{1c} \leq 7,0$ %, в группе Хумулин® НПХ — 33 (33,7 %) пациентов (p = 0,407).

Динамика уровня гликемии натощак. Оценку изменения уровня глюкозы в плазме крови натощак проводили путём межгруппового сравнения значений изменений относительно исходного уровня. Изменение уровня глюкозы плазмы натощак относительно исходного уровня на визите 3, 6 и 9 не выявило значимых различий между группами GP40041 и Хумулин® НПХ на ITT-популяции (для фактора «препарат» p = 0,796). При проведении анализа на популяции PP-эффективность были получены аналогичные данные (для фактора «препарат» p = 0,777).

При анализе источников вариации для изменения уровня глюкозы в плазме крови натощак (RM ANOVA) статистически значимым был фактор «визит» (p<0,001). Это связано с высокой вариабельностью показателя с течением времени. Тем не менее, при сравнении средних значений уровня гликемии между группами GP40041 и Хумулин® НПХ не получено различий (p = 1,000) для визитов 3, 6 и 9, при этом уровень глюкозы плазмы натощак на каждом из визитов 3, 6 и 9 был статистически значимо ниже, чем на визите скрининга.

Среднее снижение уровня гликемии натощак относительно исходного уровня для GP40041 и Хумулин® НПХ составило (среднее [95 % ДИ]):

- на визите 3: 2,36 [1,57-3,14] ммоль/л и 2,04 [1,17-2,92] ммоль/л соответственно (p<0,001 для обеих групп);
- на визите 6: 2,22 [1,44-3,00] ммоль/л и 2,37 [1,17-2,92] ммоль/л соответственно (p<0,001 для обеих групп);
- на визите 9: 2,21 [1,42-3,00] ммоль/л и 1,92 [1,07-2,78] ммоль/л соответственно (p<0,001 для обеих групп).

Динамика средней суточной дозы инсулина. В обеих группах было зарегистрировано статистически значимое повышение дозы инсулина по сравнению с дозой на момент окончания титрации (ЕД/сутки) — в среднем на 0,58 ЕД/сутки для GP40041 (p = 0,008) и на 0,54 ЕД/сутки для Хумулин® НПХ (p = 0,030), что составляло менее 5 % от исходной дозы в обеих группах. Таким образом, повышение дозы не являлось клинически значимым. Повышение дозы статистически не различалось между группами (p = 0,255).

Оценка удовлетворенности лечением. Общий балл по опроснику ITSQ на 12-й неделе в группах GP40041 и Хумулин® НПХ составляли 74,23±17,11 и 79,20±14,55 соответственно, статистически значимых различий между группами обнаружено не было (p = 0,196), на 24-й неделе лечения общий балл также не различался: 77,58±16,05 в группе GP40041 и 79,71±16,29 в группе Хумулин® НПХ (p = 0,473). При этом показатели удовлетворённости лечением с течением времени оставались стабильными (p = 0,074 и p = 0,589 для GP40041 и Хумулин® НПХ соответственно).

Общий балл по опроснику TRIM-D Device на 12-й неделе лечения в группе GP40041 составил 72,77±14,55, в группе Хумулин® НПХ — 73,21±18,73, статистически значимых различий между группами обнаружено не было (p = 0,916), на 24-й неделе лечения также не было обнаружено статистически значимых отличий (p = 0,916), общий балл в группах GP40041 и Хумулин® НПХ составил 72,77±14,55 и 73,21±18,73 соответственно. Показатели удовлетворённости использованием устройства с течением времени оставались стабильными (p = 0,296 и p = 0,075 для GP40041 и Хумулин® НПХ соответственно).

Анализ безопасности. В анализ данных по всем вторичным конечным точкам безопасности применения сравниваемых препаратов были включены данные по всем испытуемым, которые получили хотя бы одну дозу исследуемого лекарственного препарата (SAF популяция).

Нежелательные явления. В данном исследовании нежелательные явления были зафиксированы у 27 пациентов на фоне лечения тестируемым препаратом GP40041, и у 24 пациентов на фоне лечения препаратом сравнения Хумулин® НПХ. Нежелательные лекарственные реакции (НР) были зарегистрированы у 4 пациентов в группе GP40041 (5 НР) и у 3 субъектов в группе Хумулин® НПХ (3 НЛР).

При применении GP40041 нежелательными лекарственными реакциями были назофарингит (1 пациент), дислипидемия (1 пациент), гипербилирубинемия (1 пациент), цереброваскулярная болезнь (1 пациент). Все НР были лёгкими, связь с препаратом сомнительная у 3 пациентов и условная у 1 пациента.

При применении Хумулин® НПХ было зарегистрировано 3 НР: вирусная инфекция дыхательных путей (1 пациент, лёгкая степень тяжести, связь сомнительная), перелом костей стопы (1 пациент, средняя степень тяжести, связь сомнительная) и операция по удалению катаракты (1 пациент, средняя степень тяжести, связь сомнительная).

Всего было зарегистрировано 4 серьёзных нежелательных явления (СНЯ) у 4 пациентов, получавших GP40041 (холестатическая желтуха, аденокарцинома поджелудочной железы, синдром Гийена-Барре, энцефалопатия) и 3 СНЯ у 3 пациентов, получавших Хумулин® НПХ (обострение хронического гастрита, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака). Ни одно СНЯ не было связано с исследуемым препаратом.

Структура НЯ и НР по частоте и степени тяжести отражена в табл. 4.

Гипогликемические эпизоды. Отдельно регистрировалась частота гипогликемических эпизодов. Всего гипогликемия была зарегистрирована у 48 (46,6 %) пациентов в группе GP40041 (441 эпизод) и у 50 (51,0 %) пациентов в группе Хумулин® НПХ (439 эпизодов), статистически значимых различий между группами получено не было (p = 0,627). Все эпизоды гипогликемии были лёгкими. Количество пациентов с бессимптомными эпизодами в группах не различалось (30,1 и 31,6 % в группах GP40041 и Хумулин® НПХ, p = 0,811), однако в группе GP40041 было статистически значимо меньше бессимптомных эпизодов гипогликемии, чем в группе Хумулин® НПХ: 111 (25,2 %) и 181 (41,2 %) соответственно, p > 0,001. Большинство эпизодов гипогликемии происходили в дневное время в обеих группах (p = 0,304).

Динамика индекса массы тела (ИМТ). Динамика ИМТ не зависела от исследуемого препарата, который получал пациент. Статистически значимых различий в результате сравнения групп по показателю ИМТ на визитах 1, 3, 6 и 9 обнаружено не было (p = 0,659 для фактора «препарат» по результатам RM ANOVA). ИМТ был стабилен в течение всего времени проведения исследования.

Частота возникновения местных реакций в месте инъекций. Возникновение местных реакций в месте инъекции было зарегистрировано у 2 пациентов, получавших GP40041 и у 0 пациентов, получавших Хумулин® НПХ. Статистически значимых различий между группами получено не было (p = 0,498).

Изменения жизненно важных показателей и лабораторных анализов относительно исходного уровня. Частоты регистрации отклонений жизненно важных показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений, температура тела) от нормы были сравнимы между группами. Все зарегистрированные отклонения от нормы были клинически незначимыми.

Частоты развития отклонений в лабораторных показателях анализов крови и мочи были сравнимы между группами. Клинически значимые отклонения в лабораторных показателях регистрировались как НЯ, статистически значимых различий между группами по частоте регистрации клинически значимых отклонений получено не было.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования. По результатам проведенного исследования была показана не большая иммуногенность биоаналогового ЛП GP40041 по сравнению с оригинальным ЛП Хумулин® НПХ.

Обсуждение основного результата исследования. Не большая иммуногенность ЛП GP40041 по сравнению с ЛП Хумулин® НПХ была доказана на основании сопоставимости динамики концентрации антиинсулиновых антител, частоты развития иммунного ответа на исследуемые ЛП и частоты развития клинически значимого иммунного ответа на исследуемые ЛП. При этом образующиеся антиинсулиновые антитела не влияли на контроль гликемии и на потребность в инсулине в обеих группах. Данные результаты подтверждают биоподобность ЛП GP40041 оригинальному лекарственному препарату Хумулин® НПХ.

Резюме дополнительных результатов исследования. По результатам проведённого исследования была показана сопоставимая безопасность и эффективность биоаналогового ЛП GP40041 по сравнению с оригинальным ЛП Хумулин® НПХ.

Обсуждение дополнительных результатов исследования. Результаты анализа данных о нежелательных явлениях показали отсутствие различий по частоте регистрации нежелательных явлений и нежелательных лекарственных реакций, а также по количеству пациентов, у которых они были зарегистрированы, и по тяжести зарегистрированных эпизодов.

Таблица 4

Сведения о частоте и степени тяжести НЯ и НР, возникших при проведении исследования

Событие	GP40041 (N=103)	Хумулин® НПХ (N=98)	p-value
Субъекты, имевшие НЯ, n (%)	27 (26,2)	24 (24,5)	0,906
Всего НЯ, n	46	35	
Лёгкая, n	38	29	
Средняя, n	5	4	
Тяжёлая, n	3	2	
Субъекты, имевшие НР, n (%)	4 (3,9)	3 (3,1)	1,000
Всего НР, n	5	3	
Лёгкая, n	5	1	
Средняя, n	0	2	
Тяжёлая, n	0	0	

Примечания: НЯ — нежелательные явления; НР — нежелательные реакции.

Результаты сравнения частоты гипогликемических эпизодов (нежелательные явления особого интереса) показали отсутствие различий по частоте регистрации гипогликемических эпизодов, их тяжести, времени наступления и количеству пациентов с хотя бы одним гипогликемическим эпизодом. При этом частота регистрации бессимптомных эпизодов гипогликемии в группе GP40041 была ниже, чем в группе Хумулин® НПХ.

Препараты были сопоставимы по всем регистрируемым параметрам безопасности. Таким образом, была доказана сопоставимая безопасность применения GP40041 и Хумулин® НПХ.

Эффективность в соответствии с современными требованиями [17] оценивалась по динамике уровня HbA_{1c}. Оба препарата статистически и клинически значимо снижали уровень гликированного гемоглобина к 12-й и 24-й неделе лечения по сравнению с исходным. При этом статистических различий между препаратами GP40041 и Хумулин® НПХ в отношении степени снижения HbA_{1c} обнаружено не было. Частота достижения уровня HbA_{1c} >7,0 % была сопоставима в обеих группах. Статистически значимый вклад в вариабельность эффективности препаратов вносил только исходный уровень HbA_{1c}. При оценке других параметров эффективности (уровень гликемии натощак, среднесуточная доза инсулина) также не было получено статистически значимых различий между группами, что в совокупности подтверждает сопоставимую эффективность ЛП GP40041 и Хумулин® НПХ.

Также в исследовании была получена сопоставимая между группами удовлетворённость лечением и использованием шприц-ручки для введения инсулина. Между группами не было получено статистически значимых различий по общему баллу опросников ITSQ и TRIM-D Device.

Ограничения исследования. С целью обеспечения безопасности пациентов в исследовании врачи-исследователи могли изменять установленную по окончании титрации дозу инсулина на этапе лечения стабильными дозами. Данные изменения регистрировались как отклонения от протокола, и пациенты с грубыми нарушениями стабильности дозы были исключены из анализа данных популяции «по протоколу». Данные изменения дозы могли оказать влияние на конечные точки эффективности (изменение уровня гликированного гемоглобина, изменение гликемии натощак). При написании отчётной документации исследования был проведён анализ конечных точек эффективности как на ITT-популяции (результаты приведены в настоящей статье), так и на популяции «по протоколу». Различий в результатах между популяциями не было, из чего можно заключить, что влияние вынужденных коррекций доз на оценку конечных точек было незначительным или отсутствовало.

Заключение

В настоящем исследовании продемонстрирована сопоставимая иммуногенность, безопасность и эффективность биоаналогового лекарственного препарата GP40041 по сравнению с оригинальным лекарственным препаратом Хумулин® НПХ у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в соответствии с актуальными регуляторными требованиями.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование было проведено при финансировании ГК «ГЕРОФАРМ» с целью изучения иммуногенности ранее зарегистрированного на территории РФ препарата Ринсулин® НПХ (GP40041).

Конфликт интересов. Авторы заявляют о существовании следующих конфликтов интересов: Залевская А.Г. является представителем одного из клинических центров, в которых проводилось исследование; Мосикян А.А., Афонькина О.В. и Драй Р.В. являются сотрудниками ГК «ГЕРОФАРМ».

Участие авторов. Залевская А.Г. — координирующий исследователь, набор пациентов с исследование, рецензирование и редактирование статьи. Мосикян А.А. — медицинский эксперт исследования от ГК «ГЕРОФАРМ», интерпретация результатов, написание отчётной документации по исследованию, написание статьи. Афонькина О.В. — проектное руководство, рецензирование статьи. Драй Р.В. — интерпретация результатов, рецензирование статьи.

Благодарности. Авторы выражают благодарность главным исследователям: Мирошниченко Ольге Анатольевне (диабетологический центр № 2 в составе СПб ГБУЗ «КДЦ №85»), Шаповаловой Юлии Сергеевне (НУЗ Дорожная клиническая больница на станции Челябинск ОАО «РЖД»), Бернс Светлане Александровне (ГУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 71 Департамента здравоохранения г. Москвы»), Анциферову Михаилу Борисовичу (ГБУЗ «Эндокринологический диспансер департамента здравоохранения г. Москвы»), Везиковой Наталье Николаевне (ГБУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова»), Вербовому Андрею Феликсовичу (ООО «Центр Диабет»), Пальцман Жанне Владимировне (ООО «Институт медицинских исследований»), Ланцевой Ольге Евгеньевне (Городской диабетологический центр (межрайонный) № 3 СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 17»), Меткиной Елене Владиславовне (СПб ГУЗ «Городская поликлиника № 6»), Занозиной Ольге Владимировне (ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко»), Носкову Сергею Михайловичу (ГАУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 3»), Захарову Константину Анатольевичу (ООО «Науч-

но-исследовательский центр ЭКО-безопасность»), Мазурову Вадиму Ивановичу (ООО «Медико-санитарная часть № 157»). Авторы также выражают благодарность всем членам исследовательских команд за проведение визитов пациентов согласно протоколу исследования.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мосикян Анна Альбертовна
Автор, ответственный за переписку
e-mail: Anna.Mosikyan@geropharm.com
ORCID ID: 0000-0002-2863-270X
SPIN-код: 9605-6480
медицинский научный советник ГК «ГЕРОФАРМ», Санкт-Петербург

Залевская Алсу Гафуровна
ORCID ID: 0000-0001-8873-6730
SPIN-код: 8176-6515
к. м. н., доцент, ФГБУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Афонькина Олена Валерьевна
ORCID ID: 0000-0002-8880-530X
SPIN-код: 9910-4945
руководитель отдела управления проектами ГК «ГЕРОФАРМ», Санкт-Петербург

Драй Роман Васильевич
ORCID ID: 0000-0003-4594-6097
SPIN-код: 5271-0404
к. м. н., директор R&D ГК «ГЕРОФАРМ», Санкт-Петербург

Mosikian Anna
Corresponding author
e-mail: Anna.Mosikyan@geropharm.com
ORCID ID: 0000-0002-2863-270X
SPIN code: 9605-6480
medical advisor at «GEROPHARM», St.-Petersburg

Zalevskaya Alsu
ORCID ID: 0000-0001-8873-6730
SPIN code: 8176-6515
PhD, assistant professor, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St.-Petersburg

Afonkina Olena
ORCID ID: 0000-0002-8880-530X
SPIN code: 9910-4945
Head of project management department at «GEROPHARM», St.-Petersburg

Drai Roman
ORCID ID: 0000-0003-4594-6097
SPIN code: 5271-0404
PhD, Head of R&D at «GEROPHARM», St.-Petersburg

Литература / References

1. Naghavi M, Wang H, Lozano R, et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. Volume 385, Issue 9963, 10 January 2015, Pages 117—171.

2. Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine* (United Kingdom) Volume 47, Issue 1, January 2019, Pages 22—27.

3. Xu G, Liu B, et al. Prevalence of diagnosed type 1 and type 2 diabetes among US adults in 2016 and 2017: Population based study. *BMJ* (Online) Volume 362, 2018, k1497

4. Vishal Gupta Glucagon-like peptide-1 analogues: An overview. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013 May-Jun; 17(3): 413—421.

5. EPAR summary for the public Forxiga dapagliflozin https://www.ema.europa.eu/documents/overview/forxiga-epar-summary-public_en.pdf

6. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом* / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 8-й выпуск. — М.: УП ПРИНТ; 2017. [Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY 8th Edition. Moscow: UP PRINT; 2017. (In Russ).] DOI: 10.14341/DM20171S8.

7. Standards of medical care in diabetes-2014 *Diabetes Care*. Volume 37, Issue SUPPL.1, January 2014, Pages S14-S80.

8. Casagrande SS, Fradkin JE, et al. The prevalence of meeting A1C, blood pressure, and LDL goals among people with diabetes, 1988-2010. *Diabetes Care* Volume 36, Issue 8, 2013, Pages 2271—2279.

9. Ali MK, McKeever Bullard K, et al. Characteristics associated with poor glycemic control among adults with self-reported diagnosed diabetes--National Health and Nutrition Examination Survey, United States, 2007-2010. *MMWR*. Morbidity and mortality weekly report Volume 61 Suppl, 15 June 2012, Pages 32—37.

10. Higgins V, Piercy J, et al. Trends in medication use in patients with type 2 diabetes mellitus: A long-term view of real-world treatment between 2000 and 2015 *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* Volume 9, 1 November 2016, Pages 371—380.

11. Inzucchi SE, Bergenstal RM, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach. *Diabetes Care* Volume 35, Issue 6, June 2012, Pages 1364-1379

12. Meneghini LF. Insulin therapy for type 2 diabetes. *Endocrine* Volume 43, Issue 3, June 2013, Pages 529—534.

13. Veronika J. Wirtz Insulin market profile. ACCISS Apr. 2016.

14. Rosenstock J, Schwartz SL, et al. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-Week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* Volume 24, Issue 4, 2001, Pages 631—636.

15. Horvath K, Jeitler K, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Issue 2, 2007, Номер статьи CD005613.

16. Norrman M, Hubálek F, et al. Structural characterization of insulin NPH formulations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* Volume 30, Issue 5, April 2007, Pages 414—423.

17. Решение от 3 ноября 2016 года «Об утверждении правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза» [Reshenie ot 3 noyabrya 2016 goda «Ob utverzhdenii pravil provedeniya issledovanij biologicheskih lekarstvennyh sredstv Evrazijskogo ehkonomicheskogo soyuza». (In Russ).]

18. Hermansen K, Davies M, Derezinski T, et al. A-26-Week, Randomized, Parallel, treat-to-Target Trial Comparing Insulin Detemir With NPH Insulin as Add-On Therapy to Oral Glucose-Lowering Drugs in Insulin -Naive People With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1269—74.

19. Chow S-C, Shao J, Wang H. Sample size calculations in clinical research. Taylor & Francis Group. 2008.

Распространённость назначений потенциально не рекомендованных лекарственных средств в практике ведения пациентов пожилого и старческого возраста

Аль-Раджави А.[1], Зырянов С.К.[1,2], Ушкалова Е.А.[1], Бутранова О.И.[1], Переверзев А.П.[3]

[1] — Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва

[2] — Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

[3] — ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Резюме. *Актуальность.* Рациональная и безопасная фармакотерапия пациентов пожилого и старческого возраста осложняется полиморбидным состоянием большинства пациентов, что ведёт к полипрагмазии. Использование инструментов, направленных на выявление возможного назначения потенциально не рекомендованных лекарственных средств (ПНЛС) (критерии Бирса, STOPP / START) позволяет повысить безопасность фармакотерапии пациентов пожилого и старческого возраста. *Цель* работы состояла в определении распространённости назначений ПНЛС в популяции пациентов ≥65 лет на амбулаторном и стационарном этапах и в выявлении факторов, ассоциированных с назначением ПНЛС в указанной популяции пациентов. *Материалы и методы.* Дизайн работы — ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование, включавшее данные медицинской документации 401 пациента ≥65 лет, проходившего лечение в стационарах в сроки с 1 июня по 30 декабря 2017 года. Статистический анализ включал методы параметрической и непараметрической статистики и многофакторный анализ. *Результаты.* Средний возраст — 77,4 ± 7,18 года. Медиана сопутствующих заболеваний составила 3 (IQR 0—5). Среднее число назначений лекарственных препаратов на одного пациента составило 2 (IQR, 0—4). 37,4 % пациентов получали ≥5 препаратов. Использование критериев STOPP-2 обнаружило 239 эпизода назначения ПНЛС у 33,4 % пациентов. Не было выявлено корреляции между возрастом, полом и частотой назначения ПНЛС (p=0,356 и p=0,718 соответственно). Многомерный регрессионный анализ назначений ПНЛС обнаружил высокую ассоциацию с сахарным диабетом ([95 %ДИ] 28,168 [12,548, 63,230]; p = 0,000) и гипертонией (OR [95% CI] 2,698 [1,637; 4,448]). *Выводы.* Использование критериев STOPP-2 показало практическую распространённость назначения потенциально не рекомендованных лекарственных средств, особенно выраженную в отношении фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее распространёнными препаратами, идентифицированными в качестве ПНЛС, были вазодилататоры, аспирин и антигистаминные препараты первого поколения. Была установлена ассоциация между частотой госпитализаций, наличием сопутствующих заболеваний и назначение ПНЛС.

Ключевые слова: пациент пожилого и старческого возраста; назначение потенциально не рекомендованных лекарственных средств; критерии Бирса; STOPP/START критерии; полипрагмазия; полиморбидность

Для цитирования:

Аль-Раджави А., Зырянов С.К., Ушкалова Е.А., Бутранова О.И., Переверзев А.П. Распространённость назначений потенциально не рекомендованных лекарственных средств в практике ведения пациентов пожилого и старческого возраста // *Качественная клиническая практика.* — 2019. — №1. — С. 65—73. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10064.

Prevalence of potentially inappropriate medications among elderly patients in clinical practice

Al-Rajavi A[1], Zyryanov SK[1,2], Ushkalova EA[1], Butranova OI[1], Pereverzev AP[3]

[1] — Peoples' friendship university of Russia, Moscow

[2] — State Budgetary Institution of the City of Moscow «City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department», Moscow

[3] — Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Abstract. *Actuality.* Rational and safe pharmacotherapy of patients in elderly and senile age is complicated by the polymorbidity of the majority of patients resulting in polypharmacy. The use of tools to identify prescription of potentially inappropriate medications (PIMs) (Beers criteria, STOPP / START criteria) helps to increase the safety of pharmacotherapy in elderly and old age patients. *The objective* of this work was to determine the prevalence of PIMs in out- and inpatients population ≥65 years old and to identify associated with PIMs factors. *Materials and methods.* Retrospective pharmacoepidemiology study of medical records of 401 patients ≥65 years old who were hospitalized in the period from 1st of June to 30th of December, 2017. Statistical

analysis included methods of parametric and non-parametric statistics and multivariate analysis. *Results.* The average age was 77.4 ± 7.18 years. The median of comorbidities was 3 (IQR 0—5). The average number of drugs prescribed per patient was 2 (IQR, 0—4). 37.4 % of patients received ≥5 drugs. The use of STOPP-2 criteria revealed 239 episodes of PIMs in 33.4 % of patients. No correlation was found between age, sex, and PIMs (p = 0.356 and p = 0.718, respectively). Multivariate analysis of PIMs demonstrated a high association with diabetes mellitus ([95 % CI] 28.168 [12.548, 63.230]; p = 0.000) and hypertension (OR [95 % CI] 2.698 [1.637, 4.448]). *Conclusions* The use of STOPP-2 criteria has shown the practical prevalence of PIMs especially for pharmacotherapy of cardiovascular diseases. The most common drugs identified as PIMs were vasodilators, aspirin, and first-generation antihistamines. An association was shown for the hospitalizations rates, the presence of comorbidities and PIMs.

Keywords: elderly and senile patients; potentially inappropriate medications; Beers criteria; STOPP criteria; START criteria; polypharmacy; polymorbidity

For citations:
Al-Rajavi A, Zyryanov SK, Ushkalova EA, Butranova OI, Pereverzev AP. Prevalence of potentially inappropriate medications among elderly patients in clinical practice. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* 2019;1:65—73. (In Russ.). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10064.

Актуальность

Старение населения представляет общую тенденцию для всего мира. В настоящий момент проблемы старения в наибольшей степени характерны для стран европейского региона: в течение следующих пяти десятилетий число европейцев в возрасте старше 80 лет должно вырасти с 4,9 % (2016 г.) до 13 % к 2070 году. Согласно прогнозам, отношение числа людей в возрасте 65 лет и старше к числу в возрасте 15—64 лет вырастет на 21,6 %, с 29,6 % в 2016 году до 51,2 % в 2070 г., при этом расходы на долгосрочное поддержание хорошего качества жизни вырастут с 1,6 до 2,7 % ВВП в период между 2016 и 2070 годами [1]. По данным ООН, в 1950 году число людей ≥80 лет в наименее развитых регионах оценивалось в 6 млн человек, в более развитых в 8 млн; согласно прогнозам, к 2050 году эти цифры составят 124 млн и 268 млн соответственно [2].

Одной из центральных проблем в клинической практике является рациональная и безопасная фармакотерапия пациентов пожилого и старческого возраста. Осложняющим фактором терапии в данном случае является наличие у одного пациента нескольких, как правило, хронических патологических состояний. Бремя коморбидности для рассматриваемой популяции пациентов в 65 % случаев составляет 3 и более заболевания [3]. Показательны данные *Barnett K, et al* (2012 г.), свидетельствующие о широкой распространённости сочетанной патологии в популяции пожилых пациентов. Исследование включало 1,7 млн пациентов (Шотландия, Великобритания), среди них в возрастной группе 45-65 лет наличие по крайней мере двух хронических состояний было отмечено у 30,4 % пациентов, в группе 65-84 лет — у 64,9 %, в группе старше 85 лет — более чем 80 % [4, 5]. Коморбидность является основным фактором полипрагмазии у пожилых. В свою очередь, пожилой и в особенности старческий возраст, обусловливающий изменения в фармакодинамике и фармакокинетике лекарственных средств, наличие сочетанной патологии и полипрагмазии являются основными факторами риска назначения во врачебной практике потенциально не рекомендованных лекарственных средств [6].

Лекарственные средства, представляющие в большей степени риск, чем пользу для пациента, называются **потенциально не рекомендованными лекарственными средствами (ПНЛС)** (potentially inappropriate medicines, PIMs). [7—10]. Наиболее часто ПНЛС назначаются пожилым пациентам в условиях стационара; в работе *Mucalo I, et al* (2017 г.) было продемонстрировано назначение по меньше мере одного ПНЛС 69 % пациентов (в соответствии с критериями STOPP версии 2) и 67 % пациентов, согласно EU(7)-PIM списку [8]. Высокий риск назначения ПНЛС, согласно опубликованным данным, ассоциирован со следующими факторами:

- число препаратов, принятых за последние 7 дней;
- количество визитов к различным врачам за последние 12 мес.;
- нарушения сна;
- психиатрическая патология;
- заболевания, влияющие на опорно-двигательную систему [9].

Назначение в клинической практике потенциально не рекомендованных лекарственных средств ассоциировано с такими отрицательными исходами, как побочные эффекты фармакотерапии и незапланированные госпитализации. Определённый вклад в назначение ПНЛС вносит следование врачами рекомендаций по ведению пациентов с определённой нозологией, которые в большинстве случаев основаны на рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, специально исключающих пожилых людей с мультиморбидностью [7].

Согласно современным данным, ПНЛС широко распространены в популяции пациентов пожилого и старческого возраста, что обусловливает необходимость использования инструментов, направленных на повышение безопасности фармакотерапии данной

категории больных. Данные инструменты включают специальные критерии, оценивающие безопасность лекарственной терапии у пожилых. Это критерии Бирса, разработанные Американской геронтологической ассоциацией; критерии STOPP / START и критерии МакЛеода. Первое издание критериев STOPP / START (2008 г.) получило широкое признание в Европе. Оно включало 65 критериев STOPP (потенциально не рекомендованные препараты и клинические ситуации у пожилых пациентов, в которых риск применения лекарственного средства значительно и достоверно превышает пользу) и 22 критерия START (терапия, ассоциированная с пользой для пожилых пациентов) [11]. Дальнейшее развитие критерии Бирса получили в 2015 г. благодаря работе группы 19 экспертов в области гериатрии из 13 европейских стран [12]. После пересмотра в 2015 году общее количество критериев увеличилось до 114 (80 критериев STOPP и 34 START). По данным разработчиков, критерии STOPP / START предназначены для проверки назначений лекарственной терапии людям старше 65 лет во всех амбулаторных и стационарных учреждениях здравоохранения.

Цель: определить распространённость назначений ПНЛС в популяции пациентов ≥65 лет на амбулаторном и стационарном этапах и выявить факторы, ассоциированные с назначением ПНЛС в указанной популяции пациентов.

Материалы и методы

Дизайн работы — ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование, включавшее данные медицинской документации пациентов ≥65 лет, проходивших лечение в российском геронтологическом научно-клиническом центре (РГНКЦ) в Москве и в городской клинической больнице №24 в срок с 1 июня по 30 декабря 2017 года.

Критерий включения — возраст ≥65 лет.

Общее число пациентов составило 401 человека.

Анализ включал:

- демографические данные;
- причины настоящей госпитализации;
- сопутствующие заболевания;
- диагноз при поступлении;
- частоту госпитализаций за период 3 лет, предшествовавших текущей госпитализации;
- назначения лекарственной терапии в стационаре и лекарственные препараты, принимавшиеся пациентом до момента госпитализации в амбулаторных условиях.

Данные анализировались на базе стандартизированной формы сбора данных (Microsoft Excel® 2016). Пациенты были распределены в три возрастные группы: 65—74, 75—84 и ≥85 лет. Каждому пациенту был присвоен уникальный анонимный идентификационный номер. Критерии STOPP (версия 2) применялись для анализа лекарственных назначений с целью выявления назначения не рекомендованных лекарственных средств.

Предикторные переменные включали возраст пациента, пол, число лекарственных назначений, диагноз. Первичной конечной точкой являлась распространённость назначений ПНЛС. Вторичные точки включали выявление препаратов, чаще всего ассоциированных с назначением ПНЛС. Каждому лекарству был присвоен семизначный код в соответствии с АТХ классификацией (11-е издание, 2008 г.) [13].

Статистический анализ был представлен с использованием методов описательной статистики, включавших среднее и стандартное отклонение (SD) для нормального распределения переменных, медиану и интерквартильный интервал (IQR) для ненормального распределения переменных. Связь назначения ПНЛС с переменными была исследована с использованием точных критериев χ^2 Пирсона или теста Фишера для категориальных переменных. Различия между нормально распределёнными непрерывными переменными оценивали с использованием дисперсионного анализа или метода Манна-Уитни. Многовариантная логистическая регрессия использовалась для установления влияния факторов, определённых однофакторным анализом в качестве факторов, значимо связанных с назначением ПНЛС. Результаты регрессионного анализа выражены в виде отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительными интервалами (95 % ДИ); значение вероятности <0,05 считалось статистически значимым.

Результаты

Характеристика исследуемой популяции. Основные характеристики исследуемой популяции (n = 401) приведены в табл. 1. Средний возраст составил 77,4 ± 7,18 года. 72,1 % пациентов были женского пола. Анализ сопутствующей патологии обнаружил, что наиболее распространённым хроническим заболеванием в исследуемой популяции являлась хроническая сердечная недостаточность (35,7), далее следовала гипертоническая болезнь (32,7 %), цереброваскулярные заболевания (32,7 %), аритмии (28,4 %) и сахарный диабет (15,2 %). Медиана сопутствующих заболеваний составила 3 (IQR 0—5). Всего 401 пациенту было назначено 993 лекарственных препарата. Среднее число назначений лекарственных препаратов на одного пациента составило 2 (IQR, 0—4). Более 78,8 % пациентов принимали лекарственные средства до поступления в лечебное учреждение (медиана (IQR) 2 (1—4). У 37,4 % пациентов отмечалось назначение пяти или более препаратов. Наиболее часто применяемыми до момента госпитализации лекарственными средствами были антигипертензивные препараты, антиагреганты, диуретики, гиполипидемические и гипогликемические лекарственные средства.

Таблица 1

Характеристики исследуемой популяции

Параметр	N (%)	Среднее (±станд. откл.)	Медиана (IQR)
Женский пол	289 (72,1)		
Возраст (годы) 65-74 75-84 ≥85	— 49 (35) 61(32,3) 24 (33,3)	77,4 (7,18)	77 (72-82)
Число препаратов на одного пациента	—	2,5 (2,68)	2 (0-4)
Частота госпитализаций за последние 3 года Один раз Дважды Три и более раз	 254 (63,3) 87 (21,7) 60 (15)	1,6 (1,1)	
Индекс коморбидности по Чарлсону (CCI) 3-5 6-10	- 211 (52,7) 190 (47,3)	5,7 (1,8)	5 (4-7)
Сопутствующие заболевания	401 (100 %)	3,2 (2,93)	3 (0-5)
Артериальная гипертензия	131 (32,7)	0,33±0,47	0 (0-1)
Аритмия	11 (28,4)	0,28±0,45	0 (0-1)
Хроническая сердечная недостаточность	143 (35,7)	0,36±0,48	0 (0-1)
Ишемическая болезнь сердца	100 (24,9)	0,25±0,43	0 (0-0,5)
Цереброваскулярные заболевания	131 (32,7)	0,33±0,47	0 (0-1)
Инфаркт миокарда	27 (6,7)	0,12±0,33	0 (0-0)
Артропатия (n (%))	51 (12,7)	0,13±0,33	0 (0-1)
Дегенеративное заболевание позвоночника (n (%))	44 (11,)	0,1±0,3	0(0-0)
энцефалопатия (n (%))	45 (11,2)	0,1±0,3	0 (0-0)
Варикозное расширение вен нижних конечностей (варикозная болезнь) (n (%))	42 (10,5)	1±0,01	0 (0-1)
Сахарный диабет	61 (15,2)	0,2±0,4	0 (0-0)
Распространённость ПНЛС (STOPP-2 критерии) 1 ПНЛС 2 ПНЛС 3 ПНЛС 4 ПНЛС ≥5 ПНЛС	134 (33,4) 77 (19,2) 31 (7,7) 15 (3,7) 5 (1,2) 6 (1,4)	0,6±1,1	0 (0-1)

Примечания: SD — стандартное отклонение; IQR — межквартильный диапазон

При использовании критериев STOPP-2 было обнаружено 239 эпизодов назначения потенциально не рекомендованных лекарственных средств у 134 пациентов, что составляет 33,4 %; из них 77 (19,2 %) имели одно назначение ПНЛС, 31 (7,7 %) имели 2, 26 (6,4 %) — 3 и более. Чаще назначения ПНЛС отмечались у женщин — 289 (72,1 %) (у мужчин — 27,9 %) (см. табл. 1).

Назначение ПНЛС было максимально характерно для фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний — 124 (51,9 %) эпизодов. Для заболеваний центральной нервной системы — 34 (14,2 %). В случае терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта — 20 (8,4), костно-мышечной системы — 17 (7 %), эндокринной системы — 7 (2,9 %). Назначение дублирующего препарата внутри одной фармакологической группы и других ЛС с недоказанной эффективностью составило 32 случая (13,4 %) (табл. 2). В качестве ПНЛС чаще всего выступали следующие препараты:

- вазодилататоры, такие как изосорбид динитрат [C01DA08], верапамил [C08DA01], нифедипин [C08CA05] и лозартан [C09CA01] у пациентов с постоянной постуральной гипотензией (риск обмороков, падений) — 15,5 % (95 % ДИ: 12,2—18 %) пациентов;
- аспирин [B01AC06] в комбинации с антагонистом витамина К, прямым ингибитором тромбина или ингибитором фактора Ха у пациентов с хронической фибрилляций предсердий (ФП) или у пациентов без чётких показаний для назначения аспирина — 10,6 % (95 % ДИ: 7—14 %) пациентов.

Таблица 2

Назначение ПНЛС в исследуемой популяции пациентов

ПНЛС согласно критериям STOPP-2	Число, *n*	%
Препараты для терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы	**124**	**51,9**
Гипотензивные препараты центрального действия (метилдопа, клонидин, моксонидин, рилменидин, гуанфацин), кроме случаев непереносимости или недостаточной эффективности других классов антигипертензивных препаратов (антигипертензивные препараты центрального действия в целом хуже переносятся пожилыми пациентами, чем молодыми)	21	8,8
Дигоксин для лечения сердечной недостаточности с интактной систолической функцией (нет доказательств пользы)	13	5,4
Антагонисты альдостерона (риск опасной гиперкалиемии)	5	2,1
Верапамил при СН класса III или IV (NYHA)	8	3,4
Ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов у пациентов с гиперкалиемией	12	5
Вазодилататоры у пациентов с постуральной гипотензией	27	11,3
Антиагрегантная терапия в комбинации с антагонистом витамина К, прямым ингибитором тромбина или ингибитором фактора Ха у пациентов со стабильной стенокардией, заболеванием церебральных и периферических артерий без чётких показаний к назначению антикоагулянтной терапии (нет дополнительной пользы от двойной терапии)	21	8,8
Ацетилсалициловая кислота у пациентов с язвенной болезнью в анамнезе (риск кровотечения) за исключением случаев, когда её назначают совместно с блокатором H_2-гистаминовых рецепторов или ингибитором протонной помпы	17	7,1
Препараты для терапии центральной нервной системы	**34**	**14,2**
Бензодиазепины: приём в течение длительного времени (более 1 месяца) длительно действующих бензодиазепинов, таких как хлордиазепоксид, флуразепам, нитразепам и бензодиазепинов с длительнодействующими метаболитами, таких как диазепам (риск развития длительной седации, дезориентации, нарушения равновесия, падений)	5	2,1
Антихолинергические/антимускариновые препараты у пациентов с делирием или деменцией (увеличение риска обострения когнитивных нарушений)	2	0,8
Ингибиторы ацетилхолинэстеразы у пациентов с персистирующей брадикардией в анамнезе (менее 60 в минуту), сердечной блокадой или рецидивирующими синкопальными состояниями неясного генеза или сопутствующим приёмом лекарственных препаратов, уменьшающих частоту сердечных сокращений, таких как β-адреноблокаторы, дигоксин, дилтиазем, верапамил (риск нарушения сердечной проводимости и развития синкопе и травм)	8	3,3
Антигистаминные препараты первого поколения	18	7,6
Регулярное использование опиатов более 2 недель у пациентов с хроническим запором без сопутствующего приёма слабительного (риск усиления запоров)	1	0,4
Препараты для терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта	**20**	**8,4**
Ингибиторы протонной помпы при язвенной болезни в полной терапевтической дозе более 8 недель (раннее прекращение терапии или уменьшение дозы до поддерживающей, профилактика язвенной болезни, эзофагита и ГЭРБ)	9	3,8
Антихолинергические спазмолитические средства при хроническом запоре (риск усиления запоров)	11	4,6
Препараты для терапии заболеваний костно-мышечной системы	**17**	**7,1**
Селективные ингибиторы ЦОГ-2 при сопутствующем сердечно-сосудистом заболевании (риск развития инфаркта миокарда и инсульта)	5	2,1
Длительный приём НПВП (более 3 месяцев) для облегчения умеренной боли при остеоартрите (предпочтительнее использовать обычные анальгетики, которые, как правило, являются эффективными для купирования боли)	5	2,1
НПВП при сердечной недостаточности (риск декомпенсации)	3	1,3
НПВП при хронической почечной недостаточности — СКФ 20-50 мл/мин (риск ухудшения почечной функции)	2	0,8
Длительный приём НПВП или колхицина для лечения подагры кроме тех случаев, когда имеются противопоказания к назначению аллопуринола (аллопуринол является препаратом 1-й линии в профилактике подагры)	2	0,8

Препараты для терапии заболеваний эндокринной системы	**7**	**2,9**
Глибенкламид и хлорпропамид при сахарном диабете 2-го типа (риск гипогликемии при совместном назначении)	5	2,1
β-блокаторы при сахарном диабете 2-го типа и частых (более одного в месяц) эпизодах гипогликемии (риск маскировки гипогликемических симптомов)	2	0,8
Препараты для терапии заболеваний дыхательной системы	**5**	**2,1**
Теофиллин для монотерапии ХОБЛ (существует более безопасная и эффективная альтернатива, риск нежелательных лекарственных реакций из-за узкого терапевтического индекса)	3	1,3
Неселективные β-блокаторы (пероральные или местные) при глаукоме с бронхиальной астмой в анамнезе (повышенный риск бронхоспазма)	2	0,8
Назначение повторяющегося препарата внутри одной фармакологической группы	**21**	**8,8**
Назначение прочих ЛС с недоказанной эффективностью	**11**	**4,6**
Итого назначений ПНЛС	**239**	**100**

Мы сравнили пациентов без назначений ПНЛС и пациентов с подобными назначениями в медицинской документации. Использовался t-критерий Стьюдента для нормального распределения переменных или тест Манна-Уитни для ненормального распределения переменных. Были выявлены значительные различия с точки зрения бремени коморбидности и числа назначенных препаратов (табл. 3). Не было обнаружено возрастных и гендерных различий ($p < 0,712$ и $p < 0,157$, соответственно). Пациенты с назначением ПНЛС характеризовались более высокими показателями сопутствующей патологии ($p < 0,001$) и получали больше лекарственных назначений ($p < 0,001$). Гипертония и сахарный диабет были наиболее типичными хроническими заболеваниями в группе пациентов с назначением ПНЛС ($p < 0,000$) (см. табл. 3).

Таблица 3

Сравнительные характеристики пациентов с назначением ПНЛС и без назначения ПНЛС

Переменные	**Пациенты без назначений ПНЛС † (*n* = 267)**	**Пациенты с назначением ПНЛС (*n* = 134)**	***P***
Возраст (годы, медиана (IQR ‡)	77 (70—80)	78 (72—83)	0,712
Пол (женщины, *n* (%))	186 (69,7)	103 (76,9)	0,157*
Количество лекарств (медиана (IQR ‡)	0 (0—2)	5 (3—6)	<0,001
Одновременное назначение нескольких лекарственных средств	74 (27,7)	76(56,7)	<0,001*
Коморбидность (число хронических з аболеваний, медиана (IQR ‡)	2 (0—4)	5 (3—7)	<0,001
Гипертония (*n* (%))	65 (24,3)	66 (46,3)	<0,001*
Инсульт / цереброваскулярные нарушения (*n* (%))	66 (24,7)	65 (48,5)	<0,001*
ИБС (*n* (%))	53 (20)	46 (34,3)	0,173
Инфаркт миокарда (*n* (%))	18 (6,7)	28 (20,9)	<0,001*
Аритмия (*n* (%)	46 (17,2)	67 (50)	<0,001*
Хроническая сердечная недостаточность (*n* (%))	68 (25,5)	74 (55,2)	<0,001*
Энцефалопатия (*n* (%)	25 (9,4)	20 (14,9)	<0,065
Дегенеративное заболевание позвоночника (*n* (%))	24 (9)	20 (14,9)	0,921
Артропатия (*n* (%))	26 (9,7)	25 (18,7)	0,138
Сахарный диабет *n* (%)	28(10,5)	33(24,6)	<0,001*

Примечания: ‡ IQR: межквартильный размах; * t-критерий Стьюдента для нормального распределения переменных или критерий Манна-Уитни для ненормально распределения переменных; ** точных критерий Фишера для категориальных переменных.

Многомерная регрессия: Значительная корреляция была обнаружена между количеством назначенных лекарств и ПНЛС при расчёте коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Не было выявлено корреляции между возрастом, полом и частотой ПНЛС (p=0,356 и p=0,718, соответственно). Многомерный регрессионный анализ назначений ПНЛС обнаружил высокую ассоциацию с сахарным диабетом ([95 %ДИ] 28,168 [12,548; 63,230]; p = 0,000) и гипертонией (OR [95 % CI] 2,698 [1,637; 4,448]). Не было обнаружено существенной связи с другими сопутствующими или демографическими показателями.

Обсуждение

Настоящее исследование было направлено на определение распространённости назначения ПНЛС у пожилых пациентов. В результате было выявлено 239 эпизода назначения ПНЛС, что указывает на относительно высокую распространённость данных назначений — у 33,4 % пациентов (134 из 401). Распространённость ПНЛС по данным мировой практики лежит преимущественно в диапазоне 13—35 % [10]. Есть данные и о более высоких цифрах — среди пациентов гериатрических центров в Бельгии этот параметр составил более чем 50 % [14, 15], около 40 % было отмечено по данным исследования с использованием обновлённых критериев STOPP / START среди пациентов в возрасте старше 65 лет в Испании [16]. Согласно данным нашего исследования, препараты, идентифицированные как ПНЛС, чаще всего были представлены антигипертензивными, антитромботическими и антигистаминными препаратами 1-го поколения, широко применяемыми в клинической практике стационаров. Использование более безопасных альтернатив часто ограничено в силу влияния бюджетной политики лечебных учреждений. В качестве назначений ПНЛС было отмечено применение антиагрегантов (8 %) и антикоагулянтов у пациентов с инсультом и язвенной болезнью желудка (7 %). В перекрёстном исследовании в Эфиопии с использованием критериев STOPP / START назначения антикоагулянтов в качестве ПНЛС были отмечены в значительно более высоких пропорциях — 51,4 % [17]. По результатам нашего исследования было выявлено, что определённое количество лекарственных средств (32 (13,4 %)) было назначено без клинических показаний; эти препараты включали амлодипин — 5 случаев (2 %) и триметазидин — 19 случаев (8 %). Наше исследование также обнаружило, что антагонисты альдостерона и ингибиторы АПФ назначались совместно с калийсберегающими препаратами в 15 (6 %) случаях, что является нерациональным и потенциально опасным для пациента.

Многофакторный анализ выявил, что факторами риска, ассоциированными с назначением ПНЛС, являлись количество назначаемых препаратов и бремя сопутствующей патологии (сахарный диабет ([95 % ДИ] 28,168 [12,548, 63,230]; p = 0,000) и гипертония (OR [95 % CI] 2,698 [1,637; 4,448]). Тот факт, что присутствие сопутствующей патологии повышает риск возникновения ПНЛС у пожилых пациентов был продемонстрирован в работе японских исследователей [18]. Частота пребывания в стационаре также была связана с повышенной частотой назначений ПНЛС (ОШ 1,522; 95 % ДИ: 1,250-1,939).

Согласно полученным нами результатам, среднее количество лекарственных препаратов, получаемых одним пациентом, составило 2 (IQR, 0—4); 37,4 % пациентов получали ежедневно 5 или более препаратов. Роль полипрагмазии, как фактора риска назначения ПНЛС, была подтверждена многомерным анализом (табл. 4). Данный результат согласуется с опубликованными данными европейских исследований, изучавших полипрагмазию у пожилых [19, 20].

Выводы

Использование критериев STOPP-2 показало практическую распространённость назначения потенциально не рекомендованных лекарственных средств, особенно выраженную в отношении фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее распространёнными препаратами, идентифицированными в качестве ПНЛС, были вазодилататоры, аспирин и антигистаминные препараты 1-го поколения. Была установлена ассоциация между частотой госпитализаций, наличием сопутствую-

Таблица 4

Результаты многомерного логистического регрессионного анализа для определения предикторов назначения ПНЛС (критерии STOPP-2)

Предиктор	Станд. ошибка	тест Вальда	Степ. своб	p	ОШ	95 % ДИ	
						Верх.	Ниж.
Сопутствующие заболевания	–0,433 (0,262)	2,806	1	0,094	0,645	0,386	1,077
Сахарный диабет	3,338 (0,413)	65,472	1	0,001	28,168	12,548	63,230
Артериальная гипертензия	0,993 (0,255)	15,153	1	0,001	2,698	1,637	4,448
Полипрагмазия	–2,555 (0,294)	75,468	1	0,001	0,78	0,044	0,138
Число госпитализаций за 3 года	0,315 (0,122)	6,710	1	0,01	1,37	1,08	1,739

щих заболеваний и назначение ПНЛС. Назначение фармакотерапии в клинической практике должно быть направлено на достижение реалистичной цели, которая прежде всего должна включать улучшение качества жизни.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет некоторые ограничения: наши данные были получены из медицинских карт пациентов при ретроспективном анализе, исследование не включало непосредственно контакта с пациентами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов. Аль-Раджави Али — проведение исследования, проведение расчётов, написание текста публикации. Зырянов С.К., Ушкалова Е.А. — редактирование текста публикации. Бутранова О.И. — написание текста публикации; редактирование текста публикации. Переверзев А.П. — проведение исследования.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аль-Раджави Али
Автор, ответственный за переписку
e-mail: alirajawi4075@gmail.com
аспирант кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва

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

Ушкалова Елена Андреевна
ORCID ID: 0000-0001-7729-2169
д. м. н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва

Бутранова Ольга Игоревна
к. м. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва

Переверзев Антон Павлович
ORCID ID: 0000-0001-7168-3636
к. м. н., научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ОСП РГНКЦ, член Российской ассоциации геронтологов и гериатров (РАГГ), Москва

Al-Ragawi Ali
Corresponding author
e-mail: alirajawi4075@gmail.com
Postgraduate Student, Department of General and Clinical Pharmacology, RUDN University, Moscow

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

Ushkalova Elena
ORCID ID: 0000-0001-7729-2169
MD, PhD, professor of the Department of General and Clinical Pharmacology of the Medical Institute of the RUDN University, Moscow

Butranova Olga
PhD, associated professor of the Department of General and Clinical Pharmacology of the RUDN University, Moscow

Pereverzev Anton
ORCID ID: 0000-0001-7168-3636
PhD, Researcher of the Laboratory of clinical pharmacology and pharmacotherapy of the Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Member of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians (RAGG), Moscow

Литература / References

1. Spasova S, Baeten R, Coster S, Ghailani, D., Peña-Casas, R. and Vanhercke, B. (2018). Challenges in long-term care in Europe. A study of national policies, European Social Policy Network (ESPN), Brussels: European Commission. Europe (16) (PDF) Challenges in long-term care in Europe. A study of national policies.

2. United Nations. World Population Ageing 2013. [pdf Date last accessed: March 27, 2014]; www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeingReport2013. Date last updated: March 2005.

3. Lisspersa K, Jansonb C, Larsson K, et al. Comorbidity, disease burden and mortality across age groups in a Swedish primary care asthma population: An epidemiological register study (PACEHR). *Respiratory Medicine*. 2018;136:15—20. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.01.020.

4. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380(9836):37—43. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2.

5. Divo MJ, Martinez CH, Mannino DM. Ageing and the epidemiology of multimorbidity. *Eur Respir J*. 2014;44(4):1055—68. DOI: 10.1183/09031936.00059814.

6. Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, et al. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(6):936—47. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03531.x.

7. Curtin D, Gallagher PF, O'Mahony D. Explicit criteria as clinical tools to minimize inappropriate medication use and its consequences. *Ther Adv Drug Saf*. 2019;10:2042098619829431. DOI:10.1177/2042098619829431.

8. Mucalo I, Hadžiabdić MO, Brajković A, et al. Potentially inappropriate medicines in elderly hospitalised patients according to the EU(7)-PIM list, STOPP version 2 criteria and comprehensive protocol. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73:991. DOI:10.1007/s00228-017-2246-y.

9. Endres HG, Kaufmann-Kolle P, Knopf H, et al. [Which factors are associated with the use of potentially inadequate medications (PIM) in the elderly?: Results from the German health interview and examination survey (DEGS1)].

10. Arellano C, Saldivia G, Córdova P et al. Using two tools to identify Potentially Inappropriate Medications (PIM) in elderly patients in Southern Chile. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016;67:139 — 44. DOI: 10.1016/j.archger.2016.08.001.

11. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (ScreeningTool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;46(2):72—83.

12. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015;44(2):213—8.

13. World Health Organisation (WHO) collaborating centre for drug statistics methodology. ATC classification Index with DDDs. 2008.

14. Dalleur O, Boland B, Losseau C, et al. Reduction of potentially inappropriate medications using the STOPP criteria in frail older inpatients: a randomised controlled study. *Drugs & aging*. 2014;31(4):291—8.

15. Wauters M, Elseviers M, Vaes B, et al. Too many, too few, or too unsafe? Impact of inappropriate prescribing on mortality and hospitalization in a cohort of community-dwelling oldest old. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82:1382—92.

16. Blanco-Reina E, Garcia-Merino MS, Ocaana-Riola R, et al. Assessing potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older patients using the updated version of STOPP-START criteria: a comparison of profiles and prevalence with respect to the original version. *PLOS*. (1) 2016; 11: e0167586.

17. Getachew H, Bhagavathula AS, Abebe TB, Belachew SA. Inappropriate prescribing of antithrombotic therapy in Ethiopian elderly population using updated 2015 STOPP/START criteria: a cross-sectional study. *Clinical Interventions in Aging*. 2016; 11:819. pmid:27382265.

18. Hamano J, Tokuda Y. Risk Factors and Specific Prescriptions Related to Inappropriate *Prescribing among Japanese Elderly Home Care Patients. General Medicine*. 2014;15(2):117—25.

19. Kristensen RU, Nørgaard A, Jensen-Dahm C, et al. Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medication in People with Dementia: A Nationwide Study. *J Alzheimers Dis*. 2018;63(1):383—394.

20. Vishal Sl, Sukhminder JS, Rinku S, et al. Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medication Use as the Precipitating Factor in Readmissions to the Hospital. *J Family Med Prim Care*. 2013 Apr-Jun; 2(2):194—199.

Современные подходы к повышению эффективности антибактериальной терапии в перинатологии: локальный опыт

Казанова А.М.[1], Зырянов С.К.[1,2], Ивжиц М.А.[1,2], Круглов А.Н.[2], Куцая К.О.[1], Ченкуров М.С.[1]

[1] — Кафедра общей и клинической фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования

«Российский университет дружбы народов», Москва

[2] — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

Аннотация. Недоношенные новорождённые являются группой высокого риска по развитию инфекционных осложнений, поэтому для них актуален выбор эффективных и безопасных антибактериальных средств. В клинической практике лечение осложняется отсутствием данных о чувствительности бактериальных культур к антибактериальным средствам и точных диагностических маркеров, которые определяются с помощью анализа крови или других лабораторных тестов. Для определения наиболее рационального и эффективного назначения антибактериальной терапии недоношенным новорождённым с ранним неонатальным сепсисом, а также беременным женщинам с риском дородового излития околоплодных вод при недоношенной беременности нами была проанализирована база данных перинатального центра ГКБ №24 за 2017 год с результатами распространённости и резистентности возбудителей инфекций среди новорождённых и беременных женщин. С учётом распространённости и чувствительности к препаратам возбудителей был составлен клинический протокол ведения преждевременных родов и преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности и рекомендации по лечению раннего неонатального сепсиса у новорождённых.

Ключевые слова: неонатальный сепсис; дородовое излитие околоплодных вод; недоношенные новорождённые; антибактериальная терапия

Для цитирования:
Казанова А.М., Зырянов С.К., Ивжиц М.А., Круглов А.Н., Куцая К.О., Ченкуров М.С. Современные подходы к повышению эффективности антибактериальной терапии в перинатологии: локальный опыт // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №1. — С.74—82. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10065.

Modern approaches to improving the effectiveness of antibiotic therapy in perinatology: local experience

Kazanova AM[1], Zyryanov SK[1,2], Ivzhits MA[1,2], Kruglov AN[2], Kutsaya KO[1], Chenkurov MS[1]

[1] — Department of General and Clinical Pharmacology of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples' Friendship University of Russia», Moscow, Russia

[2] — State Budgetary Institution of Healthcare of the City of Moscow «City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department», Moscow, Russia

Abstract. Premature newborns are group of high risk on development of infectious complications therefore the choice of effective and safe antibacterial therapy is relevant for them. In clinical practice treatment is complicated by the lack of data on sensitivity of bacterial cultures to antibacterial agents and the absence of accurate diagnostic markers, which are determined by blood tests or other laboratory tests. In order to determine the most rational and effective prescription of antibacterial therapy for premature newborns with infection of early neonatal sepsis, as well as for pregnant women at risk of prenatal outflow of amniotic fluid in preterm pregnancy, we analyzed the database of the perinatal center of CCP №24 with the data on prevalence and resistance of infectious agents among newborns and pregnant women. Taking into account the prevalence and sensitivity to the agents clinical protocol for the management of preterm birth and premature rupture of membranes with preterm pregnancy and recommendations for the treatment of early neonatal sepsis in newborns were compiled.

Keywords: neonatal sepsis; prenatal outflow of amniotic fluid; premature neonates; antibacterial therapy

For citations:
Kazanova AM, Zyryanov SK, Ivzhits MA, Kruglov AN, Kutsaya KO, Chenkurov MS. Modern approaches to improving the effectiveness of antibiotic therapy in perinatology: local experience. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;1:74—82. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10065.

Введение

Внутриутробные инфекции, ведущие к преждевременным родам, являются основной причиной детской заболеваемости и смертности. Для раннего неонатального сепсиса типично внутриутробное, преимущественно антенатальное инфицирование восходящим, контактным или гематогенным путём. Источником инфекции чаще всего является микрофлора родовых путей матери. К факторам риска развития раннего неонатального сепсиса у новорождённого можно отнести: колонизация матери стрептококком группы В (особенно при отсутствии адекватной профилактики в родах), хорионамнинит/лихорадка в родах, недоношенность, преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО), пролонгирование беременности при преждевременном излитии вод, инфекции мочевых путей у матери [4]. Назначение лекарственных препаратов в качестве антибиотикопрофилактики беременным женщинам с вышеизложенными диагнозами помогает снизить риск развития раннего неонатального сепсиса у новорождённых [11].

Цели и задачи

Целью данного исследования являлось определение рациональной и эффективной антибактериальной терапии недоношенных новорождённых с ранним неонатальным сепсисом, а также беременных женщин с риском дородового излития околоплодных вод при недоношенной беременности.

Методы и материалы

Изучены результаты бактериологических исследований, проведённых в отделении реанимации и интенсивной терапии новорождённых 1 (ОРИТН 1) и акушерском отделении патологии беременности (АОПБ) перинатального центра при ГКБ №24 за второе полугодие 2017 года. Всего было проанализировано 522 штамма. Выделение микроорганизмов из клинического материала проводилось согласно общепринятым методикам, видовая идентификация — с учётом морфологических, тинкториальных, культуральных и антигенных свойств микроорганизмов. Антибиотикочувствительность микроорганизмов определялась методом серийных микроразведений в бульоне на микробиологических анализаторах MicroScan Autoscan 4 и Sensititre™ ARIS™ 2X ID/AST System. Данные интерпретировали в соответствии с российскими клиническими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», Версия-2015-02, и международным стандартом EUCAST, версия 8.0, 2018. Основой для выбора антибактериальных препаратов являлись данные о природной чувствительности видов микроорганизмов, о распространении среди них вариантов приобретённой резистентности, а также о клинической эффективности антибиотиков.

Проведён анализ утвержденных Министерством здравоохранения Российской федерации клинических рекомендаций 2017 года «Септические осложнения в акушерстве» и рекомендаций по лечению раннего неонатального сепсиса у новорождённых, приведённых в практическом руководстве по неонатологии [7].

Результаты собственных исследований

Анализ этиологии бактериальных инфекций у беременных пациенток с дородовым излитием околоплодных вод и соответствия проведённого лечения российским клиническим рекомендациям

Проведённый анализ результатов бактериологических исследований установил, что в отделении патологии беременности наиболее распространёнными возбудителями являются: *Enterococcus faecalis* — 36 %, *Escherichia coli* — 19 %, *Streptococcus agalactiae* (Group B) — 8 %, в то время как распространённость коагулазоотрицательных стафилококков составляет около 4 % (диаграмма 1).

Анализ резистентности каждого возбудителя к антибактериальным препаратам выявил следующее:

- *Enterococcus faecalis* не входит в спектр активности препарата эритромицина и проявляет чувствительность к пенициллинам и препаратам альтернативы — ванкомицину и линезолиду;
- *Escherichia coli* проявляет стойкую резистентность к цефалоспоринам 3-го и 4-го поколений и чувствительность к аминогликозидам и защищенным пенициллинам: амоксициллину и тикарциллину;
- *Candida albicans* наиболее чувствительны к действию нистатина и клотримазола;
- *Streptococcus agalactiae* (Group B) проявляет резистентность к эритромицину и чувствителен к пенициллинам, аминогликозидам, фторхинолонам, цефалоспоринам, гликопептидам;
- Метициллин-резистентный *Staphylococcus haemolyticus* и *Staphylococcus epidirmidis* проявляют резистентность практически ко всем группам препаратов, кроме линезолида, ванкомицина, даптомицина;
- *Staphylococcus aureus* — высокая чувствительность к аминогликозидам, азитромицину, защищенным пенициллинам, цефалоспоринам, макролидам, а также к ванкомицину и линезолиду;
- *Klebsiella pneumonia* — практически все исследуемые штаммы возбудителя проявляли панрезистентность, лишь 35 % штаммов чувствительны к амикацину.

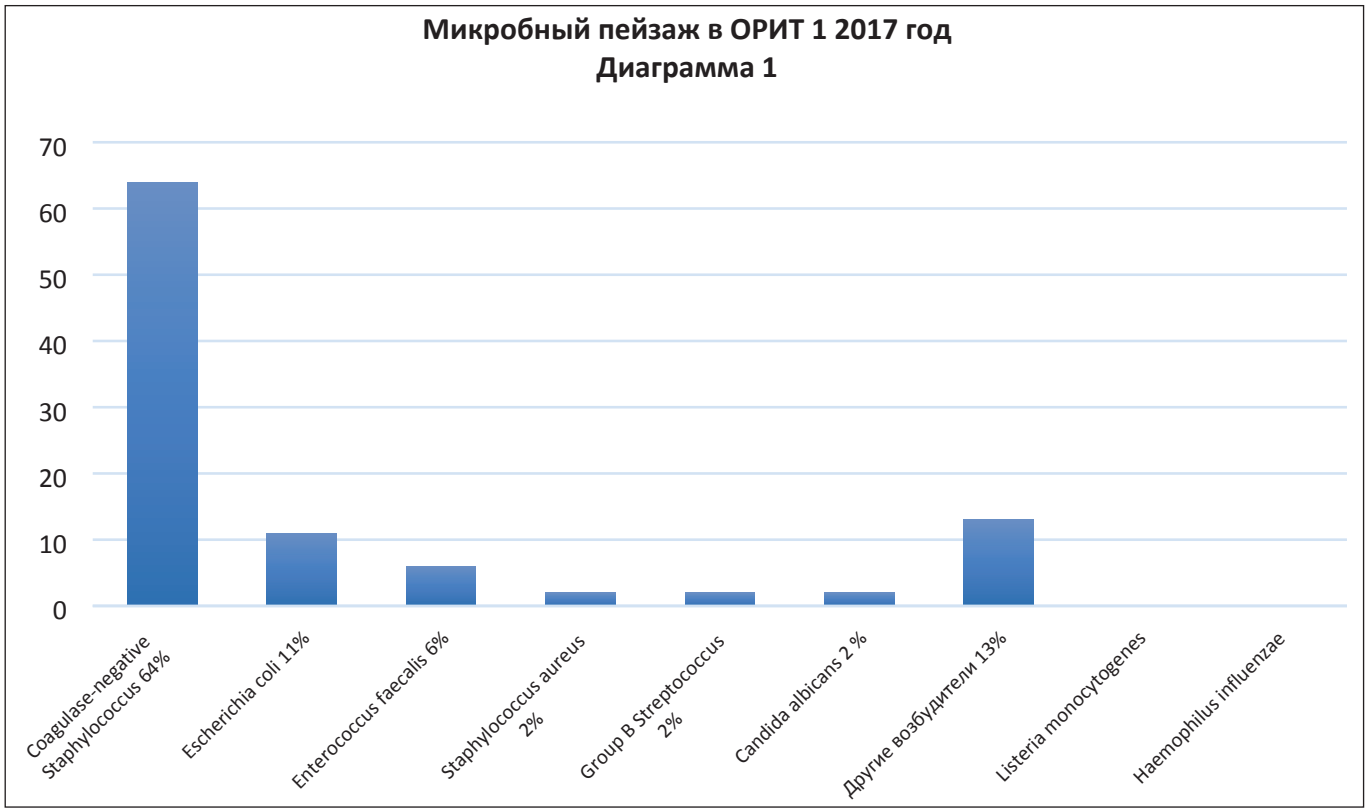


Таблица 1

Клинический протокол ведения преждевременных родов и преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности

ДИОПВ	**Амоксициллин**	перорально по 0,5 г через 8 часов
	Азитромицин (при аллергии на пенициллины)	перорально 0,5 г 1 р/сут №5 или в/в 500 мг 1 раз №5
При выявлении в посеве β-гемолитического стрептококка	**Амоксициллин**	перорально 500 мг 3 раза
	Ампициллин/сульбактам	в/в 1,5 гр 3-4 раза в сутки

В утверждённых Министерством здравоохранения Российской федерации клинических рекомендациях 2017 года «Септические осложнения в акушерстве» приведены рекомендации по терапии дородового излития околоплодных вод при недоношенной беременности. Антибиотики следует назначать сразу после постановки диагноза дородовое излитие околоплодных вод и продолжать лечение до рождения ребенка. Рекомендуется назначение эритромицина или ампициллина перорально по 0,5 г через 6 часов, курсом до 10 суток. При выявлении в посеве β-гемолитического стрептококка назначают пенициллин по 1,5 г в/м каждые 4 часа. Не рекомендуют использовать амоксициллин/клавуланат из-за повышения риска развития некротизирующего энтероколита у новорождённых на фоне клавулановой кислоты [9]. Как было уже отмечено выше, энтерококк фекальный является наиболее распространённым возбудителем в АОПБ в перинатальном центре при ГКБ №24 и не входит в спектр активности препарата эритромицина. В связи с вышеизложенным можно заключить, что данные клинические рекомендации по лечению дородового излития околоплодных вод не применимы для использования в данной клинике.

С учётом результатов проведённого анализа результатов бактериологического исследования нами был разработан клинический протокол ведения преждевременных родов и преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности (табл. 1).

Антибиотикопрофилактику следует начинать сразу после постановки диагноза преждевременный разрыв плодных оболочек и продолжать до рождения ребенка (в случае задержки родов она может быть ограничена 7—10 сут.). Эмпирическая терапия одним из препаратов проводится до получения результатов микробиологического исследования, рекомендуется к назначению: амоксициллин перорально по 0,5 г каждые 8 часов, при аллергии на пенициллины рекомендуется назначение азитромицина перорально по 500 мг 1 раз в сутки перорально или вну-

тривенно в течение 5 дней. При выявлении в посеве β-гемолитического стрептококка назначают амоксициллин по 0,5 г 3 раза в сутки или ампициллин/сульбактам внутривенно по 1,5 г 3-4 раза в сутки. Более подробно со схемой лечения можно ознакомиться в приложении 3. Терапию возможно продолжать до момента родоразрешения. По результатам микробиологического исследования рекомендуется скорректировать терапию в зависимости от индивидуальных показателей резистентности возбудителей. Приведённые выше рекомендации актуальны ещё и потому, что биодоступность ампициллина *per os* составляет 40 %, является критически низким по сравнению с всасыванием амоксициллина. Эритромицин является сильным ингибитором активности микросомальных ферментов печени, усиливает моторику кишечника, требует 4-кратного введения, что, безусловно, является недостатками.

Анализ этиологии бактериальных инфекций у новорожденных и соответствия проведенного лечения российским рекомендациям

Анализ микробного пейзажа в ОРИТ 1 перинатального центра при ГКБ №24 показал, что у новорождённых детей наиболее частыми возбудителями инфекций являются: коагулазоотрицательные стафилококки — 64 %, на втором месте *Escherichia coli* — 11 %, в то время как распространённость *Streptococcus agalactiae* (Group B) составляет всего 2 % (диаграмма 2).

Проведённый анализ результатов бактериологических исследования установил:

- Стойкую резистентность коагулазоотрицательных стафилококков (метициллин-резистентный *Staphylococcus haemolyticus* и *Staphylococcus epidirmidis*) к препаратам пенициллинов, цефалоспоринов, карбапенемам, оксациллину, гентамицину, эритромицину, и чувствительность к линезолиду, ванкомицину, даптомицину;
- *Escherichia coli* проявляет стойкую резистентность к цефалоспоринам 3-го и 4-го поколений и чувствительность к защищенным пенициллинам, ампициллину/сульбактаму, амоксициллину и тикарциллину, к аминогликозидам и 100 % штаммов чувствительны к карбапенемам;
- *Streptococcus agalactiae* (Group B) проявляет стойкую резистентность к эритромицину, клиндамицину, тетрациклину и хлорамфениколу, в то время как 100 % штаммов чувствительны к пенициллинам, линезолиду и ванкомицину;
- *Enterococcus faecalis* — чувствительность к пенициллинам, ванкомицину и линезолиду, природная резистентность к эритромицину, клиндамицину, цефалоспоринам и аминогликозидам;
- *Staphylococcus aureus* — 67 % штаммов проявили достаточно хорошую чувствительность к защищённым пенициллинам амоксициллину и ампициллину, цефтриаксону и эритромицину, 83 % штаммов — к гентамицину, 100 % штаммов чувствительны к линезолиду и ванкомицину;
- *Klebsiella pneumonia* — наблюдается чувствительность возбудителя к аминогликазидам и имепенему, но в то же время резистентность к цефалоспоринам. Имеет природную резистентность к пенициллинам.

С учётом распространённости возбудителя в отделении и его чувствительности к препаратам были определены стартовые антибактериальные препараты для отделений перинатального центра при ГКБ№24. С результатами в форме таблицы 2 можно ознакомиться ниже.

В практическом руководстве по неонатологии [7] в рекомендациях по лечению раннего неонатального сепсиса у новорождённых приведена программа эмпирической антибактериальной терапии раннего сепсиса новорождённых. Рекомендуется назначать ампициллин вместе с аминогликозидам, альтернативными препаратами являются цефалоспорины III поколения или ингибиторзащищённые карбоксипенициллины с аминогликозидами [7]. Так как в более чем 60 % случаев основными возбудителями в ОРИТН 1 являются метициллин-резистентные коагулазоотрицательные стафилококки, проявляющие резистентность к перечисленным препаратам, можно сделать вывод, что данная программа не может использоваться для назначения антибактериальной терапии в Перинатальном центре при ГКБ №24.

В соответствии с проведённым анализом и полученными результатами по распространённости и резистентности возбудителей мы приводим наши предложения по лечению раннего неонатального сепсиса у новорождённых в перинатальном центре при ГКБ №24 (табл. 3).

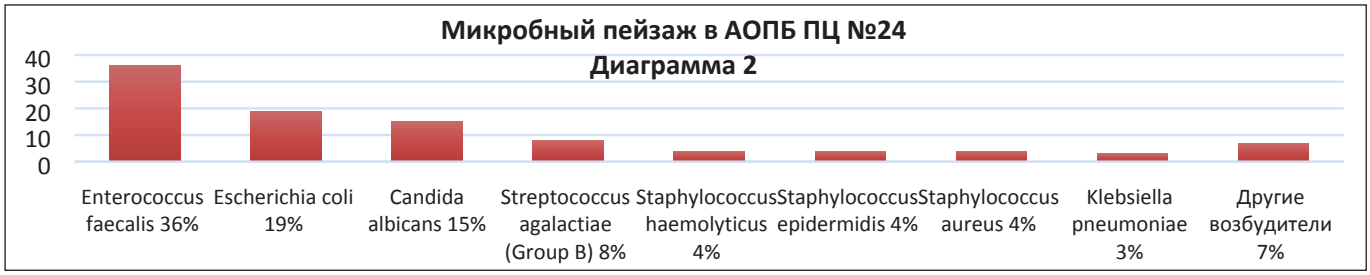


Таблица 2

Стартовые антибактериальные препараты для отделений перинатального центра при ГКБ №24, ОРИТН 1

	Чувствительность	Предложение при аллергии на пенициллины	
1. *Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus epidirmidis*	Ванкомицин, Линезолид		
2. Escherichia coli	Амоксициллин/клавуланат, Тикарциллин/клавуланат	Гентамицин, Амикацин, Меропенем, Имипенем	
3. Enterococcus faecalis	Ампициллин, Пенициллин, Амоксициллин	Ванкомицин	90 % чувствительны к пенициллинам
4. Candida albicans	Клотримазол, нистатин в формах для местного применения.		
5. *Streptococcus agalactiae (Group B)*	Ампициллин, Пенициллин, Амоксициллин	Цефалоспорины 3, Меропенем	
6. Staphylococcus aureus	Ампициллин/сульбактам, Амоксициллин/клавуланат	Гентамицин, Ванкомицин	
7. Klebsiella pneumoniae	Амикацин, Гентамицин, Имепенем		Если высевается назначаем наиболее мощный и безопасный препарат

Таблица 3

Рекомендации по лечению раннего неонатального сепсиса у новорождённых

	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Стартовая терапия	Ампициллин/сульбактам или Амоксициллин + Аминогликозиды (Гентамицин)	Карбапенемы (Имепенем) + Аминогликозиды (ТЛМ)
При выявлении в посеве коагулазоотрицательных стафилококков **(вероятность 60 %)**	Ванкомицин, Линезолид (ТЛМ)	

Проведённая работа подтвердила, что локальные данные по этиологии возбудителей совпадают с данными, полученными в общероссийской популяции, однако наблюдается более высокая резистентность возбудителей, что требует более ранней оценки микробиологической чувствительности и как можно более раннего пересмотра антибактериальной терапии в сторону ванкомицина и линезолида. Мы рекомендуем проводить стартовую терапию ампициллином или амоксициллином в комбинации с гентамицином (аминогликозидом 2-го поколения, воздействуя, таким образом, преимущественно на грамотрицательную флору), альтернативными препаратами являются карбапенемы в комбинации с гентамицином. Рекомендуется как можно скорее провести микробиологическое исследование чувствительности возбудителей и проводить терапевтический лекарственный мониторинг, определять содержание лекарственных препаратов в крови у новорождённых. При выявлении в посеве коагулазоотрицательных стафилококков, вероятность чего составляет 60 %, назначать ванкомицин, линезолид, к которым данные возбудители проявляют чувствительность. Дозировать препараты необходимо в зависимости от веса и постконцептуального возраста недоношенного новорождённого.

Исходы исследования

С учётом распространённости возбудителей в отделениях и его чувствительности к препаратам сделаны выводы по рекомендуемой терапии инфекций и составлены клинический протокол ведения преждевременных родов и преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности и рекомендации по лечению раннего неонатального сепсиса у новорождённых в перинатальном центре при ГКБ №24.

Выводы и обсуждения

Несмотря на согласованные международные усилия, неонатальные инфекции по-прежнему являются основной причиной смертности у новорождённых в возрасте до 28 дней. Основными трудностями при применении препаратов у недоношенных детей являются измененная фармакокинетика, обусловленная незрелостью многих органов и систем организма, ограниченными данными клинических исследований у этой категории пациентов, в связи с уязвимостью данной группы. Основной целью оценки чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам является прогнозирование

их эффективности при лечении инфекций у конкретных пациентов. Постоянный мониторинг чувствительности микроорганизмов к лекарственным препаратам в отделениях поможет следить за изменением картины резистентности. Быстрые результаты микробиологического исследования отдельного пациента для определения основного возбудителя и выявления его резистентности позволяют быстрее назначить наиболее эффективный лекарственный препарат. Для таких сложных пациентов, как недоношенные новорождённые и беременные женщины с риском недоношенности, необходим индивидуальный подход в определении рациональной терапии. По данным отечественных и зарубежных исследований ведущая роль среди возбудителей раннего сепсиса новорождённых принадлежит *Streptococcus agalactiae* (Group B) и *Escherichia coli*. Возбудителями также могут быть и коагулазоотрицательные стафилококки, *Listeria, Haemophilus influenzae*. Так, например, основными возбудителями раннего неонатального сепсиса в США являются среди доношенных детей: *Streptococcus agalactiae* (Group B) — 46 %, среди недоношенных: *Escherichia coli* — 49 % [6]. Приведённые данные значительно отличаются от полученных нами результатов исследования распространённости и чувствительности возбудителей. Таким образом, при назначении терапии новорождённым и беременным необходимо учитывать локальные особенности микробного пейзажа, описанные в данной статье.

Для достижения максимального терапевтического эффекта необходимо определять не только резистентность возбудителя и его распространённость, но и концентрацию лекарственного препарата в организме пациента для преодоления минимальной ингибирующей концентрации и предотвращения возникновения токсических эффектов, а также учитывать взаимодействие при назначении нескольких препаратов. В данном случае терапевтический лекарственный мониторинг может быть полезен для ещё большей индивидуализации доз, применяемых у тяжёлых пациентов, к которым в том числе относятся и недоношенные новорождённые.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие потенциального конфликта интересов. Участие авторов. Зырянов С.К. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, редактирование, финальное утверждение рукописи; Казанова А.М. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста, редактирование.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Казанова Александра Михайловна
Автор, ответственный за переписку
e-mail: Sandra0551@rambler.ru
ORCID ID: 0000-0003-2324-0069
SPIN-код: 6277-6484
аспирантка кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва

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

Ивжиц Марина Александровна
ORCID ID: 0000-0002-0331-4916
SPIN-код: 5425-5380
заведующая отделом клинической фармакологии, врач-клинический фармаколог, ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ» Москвы. Ассистент кафедры клинической и общей фармакологии РУДН, Москва

Круглов Александр Николаевич
ORCID ID: 0000-0001-6849-0008
к. б. н., с. н. с., зав. лабораторией клинической микробиологии ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ», Москва

Kazanova Aleksandra
Corresponding author
e-mail: Sandra0551@rambler.ru
ORCID ID: 0000-0003-2324-0069
SPIN code: 6277-6484
PHD Student of Department of General and Clinical Pharmacology, RUDN University, Moscow

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

Ivzhits Marina
ORCID ID: 0000-0002-0331-4916
SPIN code: 5425-5380
Head of the Department of Clinical Pharmacology, Clinical Pharmacologist, State Budgetary Health Institution «City Clinical Hospital №24 DZM» Moscow. Assistent at the Department of General and Clinical Pharmacology RUDN, Moscow

Kruglov Alexander
ORCID ID: 0000-0001-6849-0008
Ph.D., Head of the Laboratory of Clinical Microbiology «City Clinical Hospital №24 DZM», Moscow

Куцая Кристина Олеговна
ORCID ID: 0000-0001-5725-4157
SPIN-код: 3683-7939
аспирант кафедры общей и клинической фармакологии РУДН, Москва

Ченкуров Михаил Станиславович
ORCID ID: 0000-0002-8739-2363
SPIN-код: 5420-4938
аспирант кафедры общей и клинической фармакологии РУДН, Москва

Kutsaia Kristina
ORCID ID: 0000-0001-5725-4157
SPIN code: 3683-7939
PHD Student of Department of General and Clinical Pharmacology RUDN, Moscow

Chenkurov Mikhail
ORCID ID: 0000-0002-8739-2363
SPIN code: 5420-4938
PHD Student of Department of General and Clinical Pharmacology RUDN, Moscow

Литература / References

1. Bernard Kan, Hamid Razzaghian and Pascal M. Lavoie. An Immunological Perspective on Neonatal Sepsis. *Trends Mol Med*. 2016 April; 22(4):290—302.

2. George L Mendz, Nadeem O Kaakoush and Julie A. Quinlivan. Bacterial aetiological agents of intra-amniotic infections and preterm birth in pregnant women. Cellular and infection microbiology. Published online 2013 Oct 16.

3. Girardi A, Raschi E, Galletti S, et al. Drug-induced renal damage in preterm neonates: state of the art and methods for early detection. *Drug Saf* (2015) 38:535—551.

4. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev*HYPERLINK «https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24396135». *2014 Jan; 27(1):21—47*.

5. *Gil Klinger, Itzhak Levy, Lea Sirota, et al. Epidemiology and risk factors for early onset sepsis among very-low-birthweight infants. American journal of obstetrics gynecology*. July 2009 Volume 201, Issue 1, Pages 38.e1—38.

6. Ann L Anderson-Berry, MD, PhD et al. 2015 Dec. Neonatal Sepsis.

7. *Практическое руководство по неонатологии* / Под ред. Г.В. Яцык. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2008. [*Prakticheskoe rukovodstvo po neonatologii*. Ed by. GV YAtsyk. Moscow: OOO «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2008. (In Russ).]

8. Володин Н.Н. (ред.) *Неонатология. Национальное руководство*. ГЭОТАР — Медиа; 2008. С.749. [Volodin NN. (red.) *Neonatologiya. Natsional'noe rukovodstvo*. GEHOTAR — Media; 2008. (In Russ).]

9. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., и др. «Септические осложнения в акушерстве» — Клинические рекомендации (протокол лечения). 2017. [Adamyan LV, Artymuk NV, Belokrinitskaya TE, et al. «Septicheskie oslozhneniya v akusherstve» — Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya). (In Russ).]

10. Яцык Г.В., Бомбардирова Е.П. Сепсис новорожденных. Современные проблемы диагностики и лечения // *Практика педиатра*. — февраль 2009. — С.6—9. [YAtsyk GV, Bombardirova EP. Sepsis novorozhdennykh. Sovremennye problemy diagnostiki i lecheniya // *Praktika pediatr*a. fevral' 2009:6—9. (In Russ).]

11. Голубцова Ю.М., Дегтярев Д.Н. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению раннего неонатального сепсиса // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. — 2014. — №2. — С.15—25. [Golubtsova YU.M., Degtyarev D.N. Modern approaches to preventing, diagnosing, and treating early-onset neonatal sepsis. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2014;2:15—25. (In Russ).]

Приложение 1. Резистентность возбудителей

Рис. 1. *Enterococcus faecalis*. Природная резистентность к эритромицину.

Взрослые	S %	R %
Пенициллин	91,07	8,93
Ампициллин	90,48	9,52
Амп/сульбактам	66,7	33,3
Эритромицин	16,8	83,2
Линезолид	100	
Ванкомицин	96,95	3,05
Левофлоксацин	88,96	11,04

Новорожденные	S %	R %
Тетрациклин		100
Левофлоксацин	75	25
Ванкомицин	100	
Линезолид	100	
Ампициллин	100	
Пенициллин	100	
Эритромицин	6,3	93,7

Рис. 2. *Candida albicans*

Взрослые	S %	R %
Нистатин	94,25	5,75
Кетоконазол	81,25	18,75
Итраконазол	4,55	95,45
Клотримазол	89,53	10,47
Флюконазол	55,56	44,44
Амфотерицин	94,12	5,88

Новорожденные	S %	R %
Нистатин	86	14
Кетоконазол	85	15
Итраконазол	28,5	71,5
Клотримазол	85,7	14,3
Флюконазол	27	43
Амфотерицин	85,7	14,3

Рис. 3. *Escherichia coli*

Взрослые	S %	R %
Ампициллин	23,54	76,46
Амоксициллин/клавуланат	73,26	26,74
Ампициллин / сульбактам	35,92	64,08
Цефазолин	28,34	71,66
Цефтриаксон		100
Цефтазидим	42,74	57,26
Цефепим	42,31	57,69
Гентамицин	77,48	22,52
Амикацин	84,37	15,63
Тикарациллин / клавуланат	88,1	11,9
Ципрофлоксацин	71,43	28,57
Левофлоксацин	76,25	23,75

Новорожденные	S %	R %
Ампициллин	5	95
Амоксициллин/клавуланат	91,3	8,7
Ампициллин / сульбактам		100
Цефазолин	15	85
Цефтриаксон		100
Цефтазидим	15,3	84,7
Цефепим	14,1	85,9
Гентамицин	89,4	10,6
Амикацин	95,5	4,5
Тикарациллин / клавуланат	80	20
Ципрофлоксацин	39,53	60,47
Левофлоксацин	40,7	59,3
Меропенем, имипенем	100	

Рис. 4. *Streptococcus agalactiae* (Group B)

Взрослые	S %	R %
Пенициллин	100	
Ампициллин	100	
Цефтриаксон/Сульбактам	100	
Линезолид	100	
Ванкомицин	100	
Левофлоксацин	97,56	2,44
Офлоксацин	100	
Хлорамфеникол		100
Тетрациклин		100
Эритромицин		100
Клиндамицин		100

Новорожденные	S %	R %
Пенициллин	100	
Ампициллин	100	
Цефтриаксон	100	
Линезолид	100	
Ванкомицин	100	
Левофлоксацин	100	
Меропенем	100	
Хлорамфеникол	67	33
Тетрациклин		100
Эритромицин	67	33
Клиндамицин	50	50

Рис. 5. *Staphylococcus haemolyticus*

Взрослые	S %	R %
Ампициллин		100
Амоксициллин/клавулановая	4,48	95,52
Цефотаксим	12,5	87,5
Цефтриаксон	4,48	95,52
Оксациллин	4,48	95,52
Меропенем	4,3	95,7
Линезолид	100	
Ванкомицин	99,72	0,28

Новорожденные	S %	R %
Ампициллин		100
Амоксициллин/клавулановая		100
Цефотаксим		100
Цефтриаксон		100
Оксациллин		100
Меропенем		100
Линезолид	100	
Ванкомицин	100	
Ципрофлоксацин		100
Гентамицин		98
Эритромицин		100

Рис. 6. *Staphylococcus epidirmidis*

Взрослые	S %	R %
Левофлоксацин		100
Тетрациклин	57,2	42,8
Гентамицин	55,6	44,4
Цефтриаксон	16,7	83,3
Ампициллин/сульбак	16,7	83,3
Меропенем	16,7	83,3
Ванкомицин	100	
Линезолид	100	
Эритромицин	22,2	77,8
Оксациллин	16,7	83,3
Ампициллин		100
Ципрофлоксацин	50	50
Клиндамицин	88,9	11,1

Новорожденные	S %	R %
Левофлоксацин		100
Тетрациклин	60	40
Гентамицин	19	81
Цефтриаксон		100
Ампициллин/сульбак		100
Меропенем		100
Ванкомицин	100	
Линезолид	100	
Эритромицин	13,5	86,5
Оксациллин		100
Ампициллин	4,8	95,2
Ципрофлоксацин	100	
Клиндамицин	89	11

Рис. 7. *Staphylococcus aureus*

Взрослые	S %	R %
Амоксициллин/клавуланат	76,71	23,29
Ампициллин/сульбактам	76,06	23,94
Цефтриаксон	76,06	23,94
Цефтазидим	100	
Эритромицин	73,97	26,03
Азитромицин	100	
Гентамицин	88,89	11,11
Линезолид	100	
Ванкомицин	97,33	2,67

Новорожденные	S %	R %
Амоксициллин/клавуланат	67	33
Ампициллин/сульбактам	67	33
Цефтриаксон	67	33
Цефтазидим		
Эритромицин	67	33
Азитромицин		
Гентамицин	83,3	16,7
Линезолид	100	
Ванкомицин	100	

Рис. 8. *Klebsiella pneumonia*

Взрослые	S %	R %
Ампициллин		100
Амоксициллин/Клавуланат	4,24	95,76
Ампициллин/Сульбактам	2,35	97,65
Цефтриаксон		100
Цефепим	3,66	96,34
Тобрамицин	5,15	94,85
Амикацин	36,05	63,95
Ципрофлоксацин	4,39	95,61
Меропенем	1,44	98,56
Тетрациклин	78,68	21,32
Тигециклин	96,43	3,57
Гентамицин	16,75	83,25

Новорожденные	S %	R %
Ампициллин		100
Амоксициллин/Клавуланат	67	33
Ампициллин/Сульбактам	34	66
Цефтриаксон	34	66
Цефепим	67	33
Тобрамицин		
Амикацин	83	17
Ципрофлоксацин	67	33
Меропенем	34	66
Тетрациклин	84	16
Тигециклин	83	17
Гентамицин	100	
Имипенем	100	

Анализ антитромботической терапии фибрилляции предсердий в международных и российских регистрах

Решетько О.В., Соколов А.В., Фурман Н.В.

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

Аннотация. В статье рассмотрены особенности организации международных и российских регистров больных фибрилляцией предсердий (ФП), клинико-демографические характеристики пациентов, включённых в регистры, а также особенности антитромботической терапии ФП и её соответствие современным клиническим рекомендациям. В ряде крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) была доказана не меньшая эффективность, а в ряде случаев превосходство прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) над варфарином в профилактике ишемического инсульта у пациентов с неклапанной ФП при лучшем профиле безопасности и удобстве применения. Однако актуальной остаётся проблема применения полученных в ходе РКИ данных в реальной клинической практике, для решения которой большую популярность набирают медицинские регистры. В статье приводится анализ 16 проспективных многоцентровых международных и российских регистров пациентов с ФП. Для удобства сравнения регистры разделены на три группы в соответствии с особенностями организации и критериями включения. Сделаны однозначные выводы о несоответствии реальной клинической практики антитромботической терапии ФП современным клиническим рекомендациям. Выявлены отличия в популяции больных ФП в России по сравнению с европейскими странами, что позволило сделать вывод о недостаточном выявлении ФП на амбулаторном этапе диагностики и вытекающую из этого ненадлежащую антикоагулянтную терапию, направленную на профилактику инсульта и тромбоэмболических осложнений, которые могут быть обусловлены разницей в социально-экономическом статусе регионов и особенностями организации медицинской лечебно-профилактической помощи населению.

Ключевые слова: регистры; фибрилляция предсердий; антитромботическая терапия

Для цитирования:
Решетько О.В., Соколов А.В., Фурман Н.В. Анализ антитромботической терапии фибрилляции предсердий в международных и российских регистрах // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №1. — С.83—96. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10066.

Analysis of antithrombotic therapy of atrial fibrillation in international and Russian registries

Reshetko OV, Sokolov AV, Furman NV

Saratov Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

Abstract. In the article the features of the organization of international and Russian registers of patients with atrial fibrillation (AF), the clinical and demographic characteristics of patients included in the registers, as well as the features of antithrombotic therapy of AF and its compliance with current clinical guidelines were observed. In a number of large randomized controlled trials (RCTs), not less effectiveness, and in some cases, the superiority of direct oral anticoagulants (DOACs) over warfarin, were proved in the prevention of ischemic insulin stroke patients with non-valvular AF with better safety profile and ease of use. However, the problem of the use of data obtained during RCTs in real clinical practice, for the solution of which medical registers are gaining much popularity, remains relevant. The article provides an analysis of 16 prospective multicenter international and Russian registers of patients with AF. For convenience of comparison, registers were divided into three groups in accordance with the features of the organization and inclusion criteria. Unambiguous conclusions were drawn about the incompatibility of the real clinical practice of antithrombotic therapy of AF with current clinical recommendations. Differences in the population of patients with AF in Russia compared with European countries were found, which led to the conclusion that insufficient detection of AF at the outpatient stage of diagnosis and the resulting inappropriate anticoagulant therapy aiming the prevention of stroke and ischemic complications take place, which may be due to the differences in the socioeconomic status of the regions and the characteristics of the organization of medical treatment and preventive care to the population.

Keywords: registers; atrial fibrillation; antithrombotic therapy

For citations:
Reshetko OV, Sokolov AV, Furman NV. Analysis of antithrombotic therapy of atrial fibrillation in international and Russian registries. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;1:83—96. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10066.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — одно из наиболее распространённых нарушений ритма сердца. ФП диагностируется более чем у 3 % взрослого населения старше 20 лет [1, 2]. Самой значимой угрозой ФП являются тромбоэмболические осложнения (ТЭО). ФП увеличивает риск ишемического инсульта в 5 раз и является причиной 15-20 % случаев ишемического инсульта [3]. ФП часто сочетается с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН), что повышает риск развития мозгового инсульта (МИ) и ТЭО, и является абсолютным показанием к назначению оральных антикоагулянтов (ОАК). В течение последних десяти лет антикоагулянтная терапия при ФП кардинально изменилась за счёт появления прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) [4].

По некоторым оценкам, в развитых странах в ближайшие десятилетия ожидается более чем двукратный рост распространённости ФП [5]. За последнее десятилетие произошли изменения в эпидемиологии ФП в Европе: пациенты с ФП стали старше, увеличилась коморбидность, увеличилась частота назначения оральных антикоагулянтов [6]. Согласно Датскому национальному регистру ФП, с 2005 по 2015 гг. наблюдается увеличение частоты назначения антикоагулянтов, при этом в последние годы ПОАК назначаются 72,5 % больным с впервые диагностированной ФП [7]. Согласно Английской национальной базе данных, в период с 2006 по 2016 гг. распространённость ФП и использование антикоагулянтов в Великобритании возросли. С 2011 года частота госпитализаций по поводу инсультов снижалась, что было достоверно связано с повышенным потреблением антикоагулянтов [8]. Внедрение в клиническую практику ПОАК сопровождается повышением приверженности антитромботической терапии, предлагаемой в современных клинических рекомендациях, у больных с впервые выявленной фибрилляцией предсердий [9, 10]. По данным Европейского регистра кардиоверсии, ПОАК вытесняют антагонисты витамина К при подготовке больных ФП к кардиоверсии [11].

Основная цель доказательной медицины — разработка руководства для принятия решений в терапевтической практике на основе клинических рекомендаций, для создания которых «золотым стандартом» являются рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) [12, 13]. В ряде крупных РКИ ПОАК, такие как прямой ингибитор тромбина дабигатран и ингибиторы Ха фактора свёртывания крови апиксабан и ривароксабан, доказали не меньшую эффективность, а в ряде случаев превосходство над варфарином в профилактике ТЭО у пациентов с неклапанной ФП при лучшем профиле безопасности и удобстве применения [14—17]. Терапия блокаторами Ха фактора более безопасно, по сравнению с варфарином, по данным обзора 13 РКИ, включавших более 67 000 пациентов [18]. По данным крупного ретроспективного исследования, основанного на анализе применения всех трёх ПОАК у большой популяции пациентов в реальной клинической практике, приверженность терапии ПОАК составляет менее 50 %, что значительно увеличивает частоту развития инсульта у пациентов с высоким риском ТЭО ($CHADS_2DS_2$-$VAS_c \geq 2$) [19]. Кроме того, в РФ вопрос о применении ОАК в повседневной клинической практике при лечении больных ФП изучен недостаточно.

Важнейшей проблемой многих РКИ является то, что группы лечения в них, создаваемые в ходе рандомизации, сходны друг с другом по клиническим характеристикам, но не отражают реальную популяцию пациентов с данной патологией. В РКИ включаются строго отобранные пациенты, удовлетворяющие ряду строгих критериев включения и не включения. Категория больных ФП в сочетании с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями в недостаточной степени представлена в РКИ. Очевидной представляется проблема применения полученных в ходе РКИ данных в реальной клинической практике, для решения которой большую популярность набирают медицинские регистры. Регистр пациентов — это организованная система, которая использует наблюдательные методы исследования для сбора единообразных данных и которая служит предопределённой научной, клинической или организационно-методической цели [20]. Таким образом, регистр можно охарактеризовать как проспективное наблюдательное эпидемиологическое исследование.

В проспективных регистрах включение пациентов является последовательным, что позволяет оценить коморбидность, лечение и исходы в реальной популяции пациентов с данной патологией. Сравнивая данные регистра и РКИ, можно оценить, насколько репрезентативной по клиническим характеристикам пациентов была отобранная группа пациентов в последних. Однако отсутствие рандомизации на группы терапии ограничивает доказательную силу регистров в отношении эффективности и безопасности лечения и требует тщательно подобранных статистических методов интерпретации результатов. Таким образом, с помощью регистра можно только оценить, возможен ли перенос данных, полученных в РКИ, на реальную популяцию пациентов. Стоит отметить, что отсутствие РКИ для ряда препаратов в определённой клинической ситуации искусственно снижает их уровень доказанности в клинических рекомендациях. Так, в европейских и отечественных рекомендациях данные РКИ обладают высоким уровнем доказательности (А и В), в то время как ре-

зультаты регистров относятся к низкому уровню доказательности — уровню С [21]. Данное обстоятельство может повлиять на принятие врачом решения в конкретной клинической ситуации. Ещё одним недостатком РКИ являются ограниченные сроки наблюдения. Особенно важной данная проблема представляется в случае антикоагулянтов, которые у пациентов с неклапанной ФП применяются для профилактики ТЭО и требует длительного наблюдения.

Наблюдательные исследования (изучение «реальной клинической практики») полезны для описания того, как пероральные антикоагулянты используются в повседневной (рутинной) практике, но, как правило, не могут быть использованы для сравнения эффектов лечения тем или иным ПОАК [22].

В связи с вышеизложенным была поставлена **цель:** изучить особенности организации международных и российских регистров больных ФП, клинико-демографические характеристики пациентов, включённых в регистры, а также особенности антитромботической терапии ФП и её соответствие современным клиническим рекомендациям.

Общая характеристика зарубежных и российских регистров

В течение последних 20 лет был организован ряд крупных международных многоцентровых регистров по изучению антитромботической терапии больных с ФП. Однако вследствие динамического изменения подхода к профилактике ТЭО, выхода на рынок ПОАК и различия в дизайне проводимых регистров, целесообразно проводить их анализ по группам.

Первая группа регистров больных ФП, включение пациентов в которые началось до внедрения в клиническую практику ПОАК, имели схожие критерии включения: возраст пациентов старше 18 лет и подтверждённый диагноз ФП по данным ЭКГ на момент включения или в предшествующие 12 месяцев. Набор пациентов осуществлялся в амбулаторных медицинских учреждениях и специализированных кардиологических стационарах. Одним из самых ранних регистров по изучению ФП стал проспективный многоцентровой наблюдательный регистр **Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation**. Целью регистра было описание терапии ФП в странах-членах Европейского кардиологического общества и сравнение реальной клинической практики лечения больных ФП с клиническим руководством. Включение пациентов проводилось с сентября 2003 г. по июль 2004 г. [23].

Ещё одним регистром по изучению антитромботической терапии при ФП до выхода на рынок ПОАК был проспективный многоцентровой наблюдательный регистр **The publicly-funded German Competence NETworkin Atrial Fibrillation (AFNET)**, целью которого было изучение сердечно-сосудистых факторов риска и особенностей антитромботической терапии у пациентов с ФП и первичным ишемическим инсультом, а также оценка влияния типа медицинского учреждения на назначение антикоагулянтов. Отличительной чертой регистра AFNET являлась оценка терапии, направленной на профилактику инсульта у больных ФП, на этапе, предшествующем включению пациентов в регистр [24, 25]. Сроки набора пациентов с февраля 2004 г. по март 2006 г.

Целью проспективного многоцентрового регистра **German Outpatient Registry Upon Morbidity of Atrial Fibrillation (ATRIUM)** было описание реальной клинической практики лечения амбулаторных больных ФП в Германии. Анализ лечения больных ФП в специализированных стационарах в рамках данного регистра не проводился. Включение пациентов осуществлялось с 2009 г. по 2012 г. [26].

Вторая группа включает ряд регистров, осуществлявших набор пациентов с ФП до выхода ПОАК или в ранний период регистрации данных препаратов, и посвящённых оценке антитромботической терапии у больных с впервые выявленной неклапанной ФП. Включение пациентов в регистр **The Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF)** началось до выхода ПОАК **(фаза 1).** Целью регистра было исследование характеристик пациентов, влияющих на выбор антитромботической терапии у больных с неклапанной ФП и получение данных об исходах антитромботической терапии в реальной клинической практике. Включение пациентов в регистр проводилось с мая 2011 г. по январь 2013 г. [27]. Во **второй фазе GLORIA-AF** анализировалась реальная клиническая практика профилактики ТЭО у больных ФП после выхода на рынок ПОАК [28]. Сроки включение пациентов с ноября 2011 г. по декабрь 2014 г. Критерии включения в обеих фазах регистра были схожи: впервые диагностированная неклапанная ФП в течение не более 3 месяцев до первого визита и риск развития ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc≥1. Критериями исключения являлись механические клапаны сердца, пороки сердца, требующие хирургической замены клапанов, приём ПОАК или варфарина в течение предшествующих 60 дней.

Похожий дизайн исследования в эпоху применения ПОАК у больных ФП имели регистры ORBIT-AF и GARFIELD-AF.

Регистр ORBIT-AF включал два отдельных проспективных наблюдательных мультицентровых регистра: ORBIT-AF I и ORBIT-AF II. Целью регистра амбулаторных пациентов **Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation I (ORBIT-AF I)** было изучение особенностей терапии ФП в реальной клинической практике и изучение причин недостаточного назначения антикоагулянтов у пациентов с показаниями к их назначению. Пациенты включались в регистр в период с июня

2010 г. по август 2011 г. По данным регистра была проведена оценка влияния риска развития инсульта и геморрагических осложнений на приём ПОАК. Стоит отметить, что дизайн ORBIT-AF I в отличие от GLORIA-AF, GARFIELD-AF и ORBIT-AF II не подразумевал ограничения по давности выявления ФП. В регистр не включались пациенты с ФП, вызванной обратимой причиной (например, послеоперационной ФП), а также больные, у которых предполагаемая продолжительность жизни была менее 6 мес. [29, 30]. С февраля 2013 г. по январь 2016 г. в США была организована вторая часть регистра **ORBIT-AF II**, которая была сфокусирована на оценке применения ОАК у пациентов с впервые выявленной ФП, диагностированной в течение 6 месяцев, или переходом на ПОАК в течение предыдущих 3 месяцев [31].

Международный проспективный регистр **The Global Anticoagulant Registry in the FIELD — Atrial Fibrillation (GARFIELD-AF)** был проведён с целью оценки антикоагулянтной терапии и её исходов у пациентов с неклапанной ФП и одним дополнительным фактором риска развития ТЭО. Регистр включал в себя 6 когорт, первая из которых была ретроспективной (n=10 614), а остальные пять — проспективными (n=50 000). В ретроспективную когорту включали пациентов с диагностированной в течение 6-24 месяцев ФП. Включение пациентов проводилось с декабря 2010 г. по июль 2016 г. [32].

В третью группу можно отдельно выделить два проспективных многоцентровых регистра больных ФП, организованных в ранний период внедрения ПОАК в клиническую практику и включавших пациентов со всеми формами ФП. Отметим, что в обоих регистрах включение пациентов проводилось в амбулаторных и стационарных отделениях. Общими критериями включения были возраст пациентов старше 18 лет и зарегистрированная ФП по данным ЭКГ в течение предшествующих 12 месяцев.

Целью проспективного наблюдательного многоцентрового регистра **The EURO Observational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF)** была оценка клинического профиля пациентов с ФП и определение основных факторов, влияющих на назначение ОАК в реальной клинической практике. Всего за период с октября 2013 г. по сентябрь 2016 г. было включено 11 096 больных ФП [33].

The PREFER in AF registry (Prevention of thromboembolic events — European Registry in Atrial Fibrillation) — проспективный наблюдательный регистр, построенный на одномоментном сборе информации о больных ФП на момент включения в регистр и наблюдении за пациентами в течение года после их регистрации. Целью регистра являлось описание клинических характеристик пациентов с ФП и их терапии, направленной на профилактику ТЭО и, в частности, инсульта. Всего с января 2012 г. по январь 2013 г. в регистр было включено 7243 больных ФП [34].

В России на данный момент времени число регистров по изучению антитромботической терапии при ФП ограничено. В ряде городов Российской Федерации (Рязань, Москва, Курск, Ярославль, Тула) был организован амбулаторно-поликлинический Регистр кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА. Проблеме изучения профилактики МИ у больных ФП посвящён регистр ПРОФИЛЬ. Кроме этого, был организован региональный регистр больных ФП в Омске. В двух регистрах по изучению больных с ИМ и ишемическим МИ была освещена проблема недостаточного назначения ОАК больным с ФП.

РЕКВАЗА (Рязань) и **РЕКВАЗА-КЛИНИКА (Москва)** имели схожие критерии включения: возраст пациентов 18 лет и старше, наличие у пациента диагнозов ФП, АГ, ИБС, ХСН (в различных комбинациях в регистрах РЕКВАЗА Курск и Рязань, и сочетание всех четырёх в РЕКВАЗА-КЛИНИКА). Отличием данных регистров было то, что в регистре РЕКВАЗА включение пациентов осуществлялось в поликлинических учреждениях здравоохранения, в Курском регистре включение пациентов в регистр осуществлялось в отделениях терапии, кардиологии, неотложной кардиологии, неврологии, эндокринологии Больницы скорой медицинской помощи (БСМП), а в Московском регистре РЕКВАЗА анализ проводился как на амбулаторном, так и госпитальном этапах.

Целью регистра РЕКВАЗА было изучение структуры факторов риска, сопутствующей патологии у больных ФП, а также оценка качества диагностики и лечения ФП в реальной практике. Включение пациентов в регистр продолжалось с марта 2012 г. по февраль 2013 г. Всего в регистр было включено 3690 пациентов [35].

В регистре РЕКВАЗА-КЛИНИКА оценивалась частота назначения ОАК, а также приверженность больных ФП антикоагулянтной терапии. В регистр с 01.04.2013 г. по 31.12.2014 г. было включено 3696 пациентов. Отличительной чертой регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА является оценка медикаментозной терапии на амбулаторном этапе до поступления в стационар и после выписки из стационара (в среднем через 24,1±5,9 мес. наблюдения), в ходе чего также оценивалась приверженность пациентов к терапии [36]. В РЕКВАЗА г. Курск была проведена оценка лечения больных ФП, а также частота повторных госпитализаций и исходы на этапе после выписки из стационара. Включение пациентов в регистр осуществлялось с июня 2013 г. по май 2014 г. [37].

Характеристика больных ФП с точки зрения клинического течения болезни в сравнении их с больными, не страдающими ФП, было одной из задач, поставленных в рамках регистра **ПРОФИЛЬ.** В данный регистр включались все больные, обратившиеся

в отдел профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ с целью консультации. Включение пациентов осуществлялось с начала января 2012 г. по конец марта 2013 г. За указанный период времени в регистр был включён 671 пациент [39].

Региональный регистр больных ФП **Омска** ставил целью дать клиническую характеристику больным ФП и оценить реальную клиническую практику назначения антитромботической терапии для профилактики инсульта и системных ТЭО. В регистр включались больные ФП, госпитализированные по неотложной помощи в терапевтическое отделение бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница №11» в течение 2013 г. [40].

Проблемы антитромботической терапии ФП были также рассмотрены в **Люберецком исследовании смертности больных, перенёсших острый инфаркт миокарда** (**ЛИС**). В исследование были включены 1133 больных, госпитализированных в стационары Люберецкого района Московской области за период с 1 января 2005 г. по 31 декабря 2007 г., у которых при госпитализации подтвердился диагноз ОИМ [41].

Ретроспективно-проспективный регистр **ЛИС-2** был направлен на создание «портрета» пациента с мозговым инсультом (МИ). В регистр включались пациенты с подтверждённым клиническим диагнозом МИ (по ишемическому или геморрагическому типу) или ТИА, госпитализированные в неврологическое отделение Люберецкой районной больницы №2 с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2011 г. Ретроспективная часть была построена на анализе медицинской документации пациентов, проспективная часть исследования предусматривала установление жизненного статуса пациентов не ранее чем через 1 год после выписки из стационара [42].

Клинико-демографические характеристики больных, включенных в регистры

Таблица 1

Клинико-анамнестические данные пациентов с ФП в регистрах до выхода ПОАК (% от общего количества больных)

Показатель	Название регистра			
	Euro Heart Survey (n=5333)	AFNET (n=9545)	ATRIUM (n=3163)	GLORIA-AF I фаза (n=1063)
Демографические данные пациентов				
Средний возраст, годы	69±10	67±13	71,9±9,2	70
Женщины	41,1	39,1	42,1	45,7
Мужчины	58,9	60,9	57,9	54,3
Тип ФП				
Впервые выявленная	18,3	10,9	0	0
Пароксизмальная	28,4	31,1	28,4	62,6
Персистирующая	21,9	20,2	27	33,8
Постоянная	28,9	35,1	43,3	3,7
Не установленная	2,5	2,7	1,2	0
Сердечно-сосудистые осложнения в анамнезе				
Ишемический инсульт	5,6	5,8	10	10,3
ТИА	5,1	2,8	10	-
ИМ	14,5	-	-	9,3
Системные тромбоэмболии	12,3	-	-	-
Сопутствующие заболевания				
ИБС	32,7	25,4	34,5	24,1
АГ	63,8	69,3	83,6	74,8
ХСН	33,6	34	41,7	24,1
СД II типа	18,1	21,7	35,1	22,6
Риск ТЭО и геморрагических осложнений				
$CHADS_2$ (средний балл)	-	3,7±1,0**	2,2±1,3	2,0±1,0
$CHADS_2DS_2$-VAS_c (средний балл)	-	-	3,8±1,7	3,0±1,0
Источник: Решетько О.В. и соавт., 2019 г.				

Демографические данные больных ФП, включённых в регистры Euro Heart Survey, AFNET, ATRIUM и GLORIA-AF I фаза до внедрения в клиническую практику ПОАК значительно не различались (табл. 1). Во всех регистрах пациенты с постоянной ФП были значительно старше пациентов с остальными формами ФП.

Риск развития ТЭО у больных ФП в регистре AFNET оценивался по шкале CHADS2, в ATRIUM и GLORIA-AF по шкалам CHADS2 и $CHADS_2DS_2$-VAS_c (табл. 1). В регистре Euro Heart Survey оценка риска развития инсульта по данным шкалам не проводилась. Средний балл по шкале CHADS2 был выше в регистре AFNET по сравнению с ATRIUM и GLORIA-AF. Напротив, средний балл по шкале $CHADS_2DS_2$-VAS_c был выше в регистре ATRIUM, чем в GLORIA-AF.

Клинико-анамнестические данные пациентов, включённых в регистры после внедрения в клиническую практику ПОАК, представлены в табл. 2 и 3.

Во всех регистрах риск развития ТЭО оценивался по шкале $CHADS_2DS_2$-VAS_c, риск развития геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED. Анализ показал, что больше всего больных ФП с высоким риском ТЭО ($CHADS_2DS_2$-$VAS_c \geq 2$) было в регистре ORBIT-AF I. Кроме этого больные в регистре ORBIT-AF I значительно чаще имели высокий риск кровотечений (HAS-BLED>3).

Средний риск по шкале $CHADS_2DS_2$-VAS_c в обоих регистрах был приблизительно одинаковым и составил более 3. В обоих регистрах высокий риск развития ТЭО был значительно чаще ассоциирован с постоянной формой ФП.

Средний возраст больных ФП во всех отечественных регистрах соответствовал данным Европейских регистров [23—34] (табл. 4). Стоит отметить, что в отличие от данных крупных международных многоцентровых регистров [23—34], доля лиц женского

Таблица 2

Клинико-анамнестические данные пациентов с впервые выявленной ФП в регистрах после выхода ПОАК (% общего количества больных)

Показатель	Название регистра			
	GARFIELD-AF (n=51270)	ORBIT-AFI (n=10132)	ORBIT-AF II (n=11602)	GLORIA-AF II фаза (n=15092)
Демографические данные пациентов				
Средний возраст, годы	69,7	73,5	70,3	71
Женщины	44,2	42,4	41,6	45,5
Мужчины	55,8	57,6	58,4	54,5
Сердечно-сосудистые осложнения в анамнезе				
Ишемический инсульт/ТИА	11,4	15,1	10,8	14,2
ИМ	-	-	-	10,6
Сопутствующие заболевания				
ИБС	19,4	36	26,6	20,3
АГ	76,3	83	79,6	74,6
ХСН	20	32,5	21	24,2
NYHA I ФК	19,2	31,9	33,2	-
NYHA II ФК	48,5	45,9	48,4	-
NYHA III ФК	27,8	20,2	17,3	-
NYHA IV ФК	4,5	2	1,1	-
СД II типа	22,1	29,4	26,2	23,1
Риск ТЭО и геморрагических осложнений				
$CHADS_2DS_2$-VAS_c				
$CHADS_2DS_2$-VAS_c=0	2,8	2,2	4,1	2,2
$CHADS_2DS_2$-VAS_c=1	12,2	7	10,9	11,7
$CHADS_2DS_2$-$VAS_c \geq 2$	85	90,8	85	86,1
HAS-BLED				
HAS-BLED<3	88,8	75,7	85	79
HAS-BLED≥3	11,3	24,3	15	9,1

Источник: Решетько О.В. и соавт., 2019 г.

пола в отечественных регистрах РЕКВАЗА Рязань, Курск, Ярославль и региональном Омском регистре была значительно выше. Частота регистрации больных ФП женского пола в регистрах РЕКВАЗА-КЛИНИКА и ПРОФИЛЬ соответствовала демографическим данным Европейских регистров, где доля лиц женского пола составляла менее 50 % всех пациентов с ФП [23—34]. Частота встречаемости постоянной ФП была максимальной в РЕКВАЗА Ярославль и Омском региональном регистре и почти в два раза превышала частоту встречаемости постоянной формы ФП в Европейских регистрах [23, 24, 26, 27, 33, 34]. В регистре ПРОФИЛЬ не было дифференцировки на персистирующую и постоянную формы ФП, так как не всегда было возможно провести чёткую границу между ними в силу одномоментности проводимого исследования [39]. Стоит отметить очень высокий уровень кардиальной коморбидности у пациентов, включённых в отечественные регистры. Так, частота ФП ишемической этиологии в российских регистрах составляет более 95 %, в то время как в Европейских регистрах ИБС регистрируется лишь у трети больных ФП. Сочетание ФП и ХСН по данным отечественных регистров имеет место более чем у 90% больных, что в три раза выше аналогичного показателя в международных регистрах [23-34]. Самой распространённой кардиальной коморбидностью у больных ФП в России также является АГ, которая имеет место практически у каждого больного ФП. К данным, полученных в международных мультицентровых регистрах, близок регистр ПРОФИЛЬ, частота регистрации ИБС, ХСН и АГ в котором составила 36,4, 30,3 и 75,7 % соответственно [39]. Данные РЕКВАЗА-КЛИНИКА, РЕКВАЗА Курск, РЕКВАЗА Ярославль свидетельствуют о том, что практически у трети больных ФП в анамнезе имеются данные о перенесённом инсульте и ТИА [36-38]. Частота регистрации инсульта и ТИА в анамнезе у больных ФП в ПРОФИЛЬ, РЕКВАЗА Рязань и Омском региональном регистре не превышала 15 %, что соответствует данным о частоте регистрации ТЭО в анамнезе в международных регистрах. При оценке риска развития ТЭО по шкале $CHADS_2DS_2$-VAS_c в регистрах РЕКВАЗА, РЕКВАЗА-КЛИНИКА, РЕКВАЗА-Курск, ПРОФИЛЬ было выявлено, что практически у всех больных ФП, включённых в регистры, имелись показания к назначению ОАК [35—37, 39].

Таблица 3

Клинико-анамнестические данные пациентов с ФП в регистрах после выхода ПОАК (% общего количества больных)

Показатель	Название регистра	
	EORP-AF (n=11096)	PREFER in AF (n=7243)
Демографические данные пациентов		
Средний возраст, годы	69,17±11,42	71,5±11
Женщины	40,7	39,9
Мужчины	59,3	60,1
Тип ФП		
Впервые выявленная	15,6	-
Пароксизмальная	25,7	30
Персистирующая	19,1	24
Длительно-персистирующая	4,3	7,2
Постоянная	33,5	38,8
Не установленная	1,7	-
Сердечно-сосудистые осложнения в анамнезе		
Ишемический инсульт/ТИА/ Системная эмболия	20,8	15,5
ИМ	12,1	10,7
Сопутствующие заболевания		
ИБС	29,3	23,4
АГ	62,1	72
ХСН	39,5	21,3
NYHA III-IVФК	35,9	-
СД II типа	23	22,4
$CHADS_2DS_2$-VAS_c (средний балл)	3,14±1,77	3,4±1,8
$CHADS_2DS_2$-VAS_c=0	Нет данных	4,4
$CHADS_2DS_2$-VAS_c=1	Нет данных	9,2
$CHADS_2DS_2$-VAS_c≥2	Нет данных	77,3
HAS-BLED (средний балл)	1,56±1,07	2,0

Источник: Решетько О.В. и соавт., 2019 г.

В регистр ЛИС-2 было включено 960 пациентов с МИ, у 26,8 % больных в анамнезе была ФП. У 74,2 % больных ФП регистрировалась постоянная форма, у 19,0 % — пароксизмальная, у 1,2 % — персистирующая форма ФП; у 5,6 % больных форма нарушения ритма не была известна. Больничная летальность составила 21,6 %, в группе умерших ФП регистрировалась у 40,6 % пациентов, что в два раза превышало частоту ФП у пациентов, выписанных из стационара.

Большинство пациентов, включённых в российскую популяцию регистра GLORIA AF, имели одно или несколько сопутствующих заболеваний: 93,6 % пациентов имели артериальную гипертонию, 37,4 % — ишемическую болезнь сердца, 14,4 % имели инфаркт миокарда в анамнезе. 19,3 % пациентов имели диагноз сахарного диабета, 56,4 % — диагноз хронической сердечной недостаточности, 8,7 % пациентов имели в анамнезе инсульт. Оценка риска инсульта показала, что среднее количество баллов по шкале $CHADS_2DS_2$-VAS_c составило 3,2 балла, при этом 14,4 % пациентов имели риск 1 балл, 85,6 % пациентов — два и более балла, данный профиль риска сопоставим с данными полученными в общей популяции регистра GLORIA AF, а также близки к данным регистра GARFIELD [43].

Таблица 4

Клинико-анамнестические данные пациентов с ФП, включенных в отечественные регистры

Показатель	Название регистра					
	РЕКВАЗА (n=530)	РЕКВАЗА-КЛИНИКА (n=285)	РЕКВАЗА-Курск (n=502)	РЕКВАЗА-Ярославль (n=215)	Профиль (n=99)	Омск (n=474)
Демографические данные пациентов						
Средний возраст, годы	72,3±10	73,9±10	70,9±10,3	73,9±11,1	69±10	73±6,2
Женщины	67	47,4	54,2	63,3	47,5	60,3
Мужчины	33	52,6	45,8	36,7	52,5	39,7
Тип ФП						
Впервые выявленная	0	-	-	4,2	0	1,7
Пароксизмальная	26,4	51,6	8,6	26	56,6	17,9
Персистирующая	24,7	-	33,9	4,2	43,4	28,9
Постоянная	43,2	-	48,8	65,6		51,5
Не установленная	5,7	-	-	0	0	0
Сердечно-сосудистые осложнения в анамнезе						
МИ*	14,9	21,7	28,7	21,9	9,1	9,7
ТИА			-	3,3	1	
ИМ	20,2	58,9	30,3	-	-	20,9
ТЭЛА	-	-	-	2,3	-	-
Кровотечения	2,1	-	-	-	-	3,8
Сопутствующие заболевания						
ИБС	97,2	100	88	91,2	36,4	94,1
АГ	98,3	100	-	96,7	75,7	97
ХСН	96,8	100	90,2	91,6	30,3	
СД II типа	21,1	25,6	-	-	22,2	12
ФП+ИБС+АГ+ХСН	93,2	100	79,3	-	-	-
Риск ТЭО и геморрагических осложнений						
$CHADS_2DS_2$-VAS_c (средний балл)	4,62±1,57	5,14±1,5	3,8±1,7	-	3,4±1,8	-
HAS-BLED (средний балл)	2,99±1,02	1,59±0,79	-	-	-	-
HAS-BLED<3	69,2	-	-	-	-	90,8
HAS-BLED≥3	30,8	-	-	-	-	9,2
Источник: Решетько О.В. и соавт., 2019 г.						

Таблица 5

Проводимая антитромботическая терапия в соответствии с риском по шкале CHA_2DS_2-VASc (% общего количества больных)

Терапия	ATRIUM (n=3163)			GLORIA-AF I фаза (n=713)	
	$CHADS_2DS_2$-VAS_c=0 (*n*=68)	$CHADS_2DS_2$-VAS_c=1 (*n*=208)	$CHADS_2DS_2$-VAS_c≥2 (*n*=2881)	$CHADS_2DS_2$-VAS_c=1 (*n*=184)	$CHADS_2DS_2$-VAS_c≥2 (*n*=529)
Антиагреганты	39,7	27,8	22,4	44,5	56,9
АВК*	38,2	63,5	75,4	19	20,8
Отсутствие антитромботической терапии	22,1	8,7	2,2	36,4	22,3
Примечание: * — антагонисты витамина К.					
Источник: Решетько О.В. и соавт., 2019 г.					

Антитромботическая терапия по данным регистров

Данные регистров антитромботической терапии больных ФП до внедрения в клиническую практику ПОАК представлены в табл. 5.

Показания к назначению ОАК (по крайней мере один риск развития инсульта) в регистре Euro Heart Survey были определены у 86 % больных ФП, из них 67 % получали ОАК.

В регистре GLORIA-AF I фаза 100 % больных имели показания к назначению антикоагулянтов. При анализе структуры антитромботической терапии в данном регистре использовались данные только Китайской когорты (*n*=713), которые показали, что лишь 20,3 % больных ФП получали ОАК.

На момент поступления в регистре AFNET показания к назначению ОАК (CHADS≥2) имели 84,5 % больных ФП с инсультом в анамнезе и 29,7 % больных ФП без инсульта в анамнезе. В данной группе больных с высоким риском развития ТЭО антикоагулянты получали 70,5 % больных с инсультом в анамнезе (81,4 % больных получали антагонисты витамина К (АВК), 5,2 % гепарин, 13,4 % получали комбинированную терапию антикоагулянтами и антиагрегантами) и 61,7 % больных ФП без инсульта в анамнезе. На момент включения в регистр ATRIUM 97,7 % больных имели показания к назначению ОАК (у 6,3 % были противопоказания), из них 74,6 % больных получали ОАК (изолированно или в сочетании с антиагрегантами).

На момент повторного наблюдения в регистре AFNET показания к назначению ОАК (CHADS≥2) имели 85,4 % больных ФП с инсультом в анамнезе и 35,4 % больных ФП без инсульта в анамнезе. Из них антикоагулянты получали 76,4 % больных ФП с инсультом в анамнезе (95,3 % больных получали АВК, 4,6 % гепарин, 10,4 % АВК или гепарин + антиагреганты) и 69,2 % больных ФП без инсульта в анамнезе. Через год в регистре ATRIUM 97,8 % больных ФП имели показания к назначению ОАК (7,5 % имели противопоказания), из них 70,4 % больных получали ОАК (изолированно или в сочетании с антиагрегантами).

В группе больных, имевших показания к назначению ОАК, в регистре AFNET 17,6 % больных ФП с инсультом в анамнезе на момент включения и 15,9 % на момент повторного наблюдения получали терапию антиагрегантами. В регистре GLORIA-AF 53,7 % больных с умеренным и высоким риском ТЭО получали терапию антиагрегантами.

В группе больных, имевших показания к назначению ОАК, в Euro Heart Survey 7 % больных не получали какой-либо антитромботической терапии. Процент не назначения антитромботической терапии при наличии показаний к ОАК в регистре GLORIA-AF составил 26 %. На момент включения в ATRIUM 2,6 % больных с умеренным и высоким риском ТЭО не получали антитромботическую терапию. На момент включения в регистр AFNET у 12 % больных ФП с инсультом в анамнезе и 7,7 % без инсульта в анамнезе отсутствовало назначение антитромботической терапии. На момент повторного наблюдения 3,6 % больных в ATRIUM не получали антитромботическую терапию при наличии показаний к её назначению. В регистре AFNET данный показатель составил 17,8 % в группе больных ФП и инсультом в анамнезе и 10,7 % у больных ФП без инсульта в анамнезе.

В группе низкого риска ТЭО в регистре Euro Heart Survey 49 % больных ФП получали ОАК, в GLORIA-AF — 20,3 %. В регистре ATRIUM данный показатель составил 38,2 и 33,3 % на момент включения и через год соответственно.

При анализе данных регистров GLORIA-AF, GARFIELD-AF и ORBIT-AF было выявлено, что в среднем за 4 года частота назначения ОАК значительно увеличилась преимущественно за счёт прогрессивного увеличения частоты назначения ПОАК: в GLORIA-AF с 1,9 до 47,6 %; в GARFIELD-AF с 3 до 43 %, в ORBIT-AF с 2 до 71 %. Обратная тенденция отмечалась в отношении антиагрегантов, частота назначения которых снизилась в два раза во всех сравниваемых регистрах за тот же промежуток времени. В силу невысокого процента регистрации впервые выявленной ФП в регистре ORBIT-AF I данная когорта пациентов не была включена в анализ антитромботической терапии у пациентов с впервые выявленной ФП. В ходе анализа было выявлено, что около половины пациентов с низким риском развития ТЭО ($CHADS_2DS_2$-VAS_c=0) получали ОАК (46,1 % в GLORIA-AF, 47 % в GARFIELD-AF). Выше всего данный показатель был в регистре ORBIT-AF II, где 57 % с низким риском ТЭО получали ОАК. В группе пациентов с высоким риском ТЭО ($CHADS_2DS_2$-VAS_c≥2) 82,2 % в регистре GLORIA-AF, 69 % в GARFIELD-AF получали ОАК; в регистре ORBIT-AF количество пациентов, получающих ОАК по показаниям, было значительно выше и достигало 87 %.

Большинство пациентов в обоих регистрах EORP-AF и PREFER in AF получали терапию ОАК (табл. 6).

Таблица 6

Структура назначения антитромботической терапии (*n*, % общего количества больных)

Показатель	Название регистра	
	EORP-AF (n=11096)	PREFER in AF (n=7243)
ОАК (изолированно или в сочетании с антиагрегантами)	84,5	82,3
Антагонисты витамина К	49,8	76,2
ПОАК	34,6	6,1
ОАК+антиагреганты	12,3	9,9
Антиагреганты	7,7	11,2
Отсутствие антитромботической терапии	6,4	6,5

Источник: Решетько О.В. и соавт., 2019 г.

Данные регистра PREFER in AF свидетельствуют о том, что две трети больных ФП, получавших варфарин, имели контролируемые значения МНО в терапевтическом диапазоне. По данным EORP-AF варфарин значительно чаще назначался больным с постоянной ФП.

Около 62 % пациентов с низким риском развития ТЭО ($CHADS_2DS_2$-VAS_c=0) получали терапию ОАК в обоих регистрах. В группе пациентов с умеренным риском развития инсульта ($CHADS_2DS_2$-VAS_c=1) ОАК значительно чаще назначались в регистре EORP-AF, чем в PREFER in AF (80,9 и 70,1 % соответственно). Частота назначения ОАК пациентам с высоким риском ТЭО ($CHADS_2DS_2$-VAS_c≥2) была несколько выше в регистре PREFER in AF (85,6 %) по сравнению с EORP-AF (около 80 %).

Анализ антитромботической терапии в приведённых международных многоцентровых регистрах демонстрирует, что процент назначения ОАК по показаниям значительно возрос после выхода на рынок ПОАК. Однако данные, полученные из регистров GLORIA-AF, GARFIELD-AF, ORBIT-AF, EORP-AF и PREFER in AF, свидетельствуют о недостаточном использовании ОАК у пациентов с высоким риском развития инсульта, при этом около половины больных ФП с низким риском развития ТЭО получают ОАК. Кроме этого, анализ регистров показывает, что несмотря на данные РКИ о не меньшей эффективности ПОАК по сравнению с варфарином, ПОАК чаще применяются у более молодых пациентов с более низким риском развития инсульта и меньшей кардиальной коморбидностью, в то время как больные ФП с ТЭО в анамнезе, диабетом и ХСН чаще получают антагонисты витамина К.

По данным регистра FANTASIA (Испания), в котором обобщены данные 530 больных ФП, примерно 32 % пациентов получают ПОАК в неправильных (превышающих рекомендованные или меньше рекомендованных) дозах [44].

По данным одноцентрового регистра, включающего 2 272 больных ФП, которым были назначены ПОАК, субоптимальные (ниже рекомендованных) дозы назначались 23 % пациентов, при этом частота тромботических событий и кровотечений не различались в группах пациентов, получавших рекомендованные и субоптимальные дозы ПОАК. Выделен ряд факторов, например, возраст и клиренс креатинина, ассоциированные с назначением субоптимальных доз ПОАК [45].

При анализе данных регистра ORBIT-AF II обнаружено, что значительное число больных ФП (примерно 1 из 8) в США получают ПОАК в отличных от рекомендованных дозах (больших или меньших рекомендованных), что ассоциируется с повышенным риском кровотечений или тромботических осложнений [46].

При анализе антитромботической терапии на момент включения в регистр было выявлено, что выше всего частота назначения ОАК была в регистрах РЕКВАЗА-КЛИНИКА и ПРОФИЛЬ (табл. 7), в то время как данные остальных регистров свидетельствуют об очень низком проценте назначения ОАК при наличии показаний к их применению. Стоит отметить отсутствие ПОАК в структуре назначений антикоагулянтов в Омском региональном регистре больных ФП. В регистрах РЕКВАЗА-КЛИНИКА и РЕКВАЗА-Курск в силу анализа терапии больных ФП, находившихся на лечении в стационаре, дополнительно была проанализирована антитромботическая терапия пациентов на момент выписки из стационара на амбулаторный этап и на постгоспитальном этапе. Частота назначения ОАК по показаниям на обоих этапах наблюдения была значительно выше в регистре РЕКВАЗА-КЛИНИКА и составляла 88,1 и 82 % соответственно. Данные регистра РЕКВАЗА-Курск свидетельствуют о тенденции к назначению антиагрегантов вместо антикоагулянтов у больных ФП с высоким риском развития инсульта как при выписке на амбулаторный этап (77 и 17 % соответственно), так и через два года после выписки из стационара (61 и 22,4 % соответственно).

Таблица 7

Структура антитромботической терапии больных ФП на момент включения в отечественные регистры (% общего количества больных)

Показатель	Название регистра				
	РЕКВАЗА (*n*=530)	РЕКВАЗА-КЛИНИКА (*n*=285)	РЕКВАЗА-Курск (*n*=502)	Профиль (*n*=99)	Омск (*n*=474)
ОАК	4,2	40,4	6,6	49	4,3
АВК	3,6	27,4	-	29	4,3
ПОАК	0,6	13	-	20	0
Антиагреганты	62,3	44,2	39,8	37	82,9
Отсутствие антитромботической терапии	33,8	15,4	-	-	-
Источник: Решетько О.В. и соавт., 2019 г.					

В рамках регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА проводилась оценка антитромботической терапии у больных с мозговым инсультом в анамнезе и без него. Подобный подход к оценке антитромботической терапии был и в регистре AFNET. На момент включения в регистр РЕКВАЗА-КЛИНИКА частота назначения ОАК составила 49 % в группе больных с инсультом в анамнезе и 37,9 % без него. Полученные результаты значительно ниже аналогичных, полученных в AFNET, где 70,5 % больных с инсультом в анамнезе и 61,7 % без него получали терапию ОАК. Обратная тенденция наблюдалась на момент повторного наблюдения за пациентами. Так, в регистре РЕКВАЗА-КЛИНИКА в среднем через два года наблюдения частота назначения ОАК возросла до 83,7 % в группе инсульта и 80 % в группе его отсутствия, что значительно выше, чем в регистре AFNET (76,4 и 69,2 % соответственно). В обоих регистрах приблизительно 17 % больных с МИ в анамнезе не получали ОАК на момент повторного наблюдения.

Как было сказано выше, проблема недостаточного назначения антикоагулянтов при ФП была поднята и в регистрах пациентов с ОИМ (ЛИС) и МИ (ЛИС-2). Данные регистра ЛИС свидетельствуют о том, что ни один из 7,8 % больных ФП с ОИМ в анамнезе не получал терапию антикоагулянтами. При анализе терапии до референсного инсульта в ЛИС-2 было установлено, что лишь 5,7 % пациентов получали антиагреганты, а ОАК получали менее 1 % пациентов с ФП и высоким риском развития ТЭО.

Согласно данным о российской популяции регистра GLORIA AF, 88,36 % пациентов получали пероральные антикоагулянты для профилактики инсульта, что примерно соответствует доле пациентов российской популяции исследования, у которых были зарегистрированы факторы риска инсульта. 11,14 % пациентов получали ацетилсалициловую кислоту и только 0,5 % не получали антитромботическую терапию вообще [43]. Авторы публикации отметили, что согласно данным регистра РЕКВАЗА, собранным в марте-мае 2012 г., частота назначения антикоагулянтов у пациентов с ФП в реальной клинической практике Рязанской области составила 4,4 % [47]. По их мнению, отличия данных РЕКВАЗА и данных GLORIA AF в отношении частоты назначения антикоагулянтов могут быть объяснены региональными различиями подходов к профилактике инсульта у пациентов с ФП, временем сбора данных, спецификой исследовательских центров, принимавших участие в различных регистрах, а также различиями критериев отбора пациентов в исследования [43].

По данным небольшого одноцентрового регистра РОК-ФП-2013 частота применения ОАК в группе исследования составила 46,5 % (варфарин — 22,4 %, ПОАК — 20,7 %), антиагрегантов — 60,3 %. Причинами неназначения ОАК были противопоказания (высокий риск кровотечения или эпизод состоявшегося кровотечения) — 5,2 %; неспособность пациента соблюдать рекомендации и наличие клапанной ФП, не позволяющей рекомендовать НОАК — 25,8 %; предпочтение врача, основанное на отказе или предпочтении пациента — 22,4 %. Назначение ОАК у пациентов с постоянной формой ФП регистрировалось значительно чаще, чем при пароксизмальной форме ФП [48].

Обсуждение

Анализ международных и российских регистров пациентов с ФП показал существенное отличие практики назначения антитромботической терапии ФП в реальной клинической практике от современных рекомендаций по диагностике и лечению данного нарушения ритма сердца. Так выявлено совершенно недостаточное назначение антикоагулянтов больным с высоким риском развития инсульта и ТЭО, при этом отмечается высокий процент назначения антитромботической терапии больным с низким риском развития ТЭО. Данные многоцентровых проспективных международных регистров свидетельствуют об увеличении приверженности к назначению антикоагулянтной терапии пациентам с ФП, в том числе с впервые диагностированной формой, за счёт внедрения в широкую клиническую практику ПОАК. В России подобную тенденцию отследить сложно в силу небольшой продолжительности сбора данных о реальной клинической практике антитромботической терапии ФП. В связи с этим необходимо развивать и расширять регистры пациентов с ФП, проводить анализ региональных особенностей терапии ФП, анализировать терапию ФП на различных уровнях оказания медицинской помощи (поликлинический этап, районные больницы, специализированные кардиологические стационары), оценивать приверженность пациентов к назначенной антикоагулянтной терапии. В совокупности полученные данные позволят выяснить причину несоответствия реальной практики назначения антитромботической терапии современным рекомендациям. Данные о высокой частоте назначения ПОАК в дозах, отличающихся от РКИ и клинических рекомендаций, делает перспективным изучение влияния фармакокинетических и фармакодинамических особенностей ПОАК в зависимости от клинико-демографических особенностей больных ФП. Выбор подходящего орального антикоагулянта должен проводиться с учётом индивидуальных особенностей пациентов, факторов риска инсульта и кровотечений, клинической ситуации (наличие заболеваний периферических артерий, хронической болезни почек, поражения клапанов и т. д.) [52—54]. В качестве инструмента как для клинического аудита антикоагулянтной терапии, так и для повышения приверженности врачей клиническим рекоменда-

циям при назначении антикоагулянтов пациентам с ФП предлагается использовать системы поддержки принятия решений [55].

Анализ большинства международных и российских регистров выявил общие закономерности в клинико-демографических характеристиках больных ФП, такие как ассоциация высокого риска развития ТЭО с постоянной формой ФП, высокий риск коморбидности у больных ФП. При этом анализ ряда отечественных регистров показывает, что в России уровень кардиальной коморбидности у больных ФП гораздо выше, чем в западных странах. Это может быть связано с особенностями дизайна российских регистров, в которые изначально включались коморбидные пациенты с сочетание трёх-четырёх кардиологических диагнозов. Тот факт, что перенесённые ТЭО в анамнезе имеют место почти у трети больных, включённых в российские регистры, в сравнении с вдвое меньшим показателем в европейских регистрах, указывает на недостаточное выявление ФП на амбулаторном этапе диагностики и вытекающую из этого ненадлежащую антикоагулянтную терапию, направлению на профилактику инсульта и ТЭО. Есть данные, что в Российской Федерации существуют различия между регионами по показателям заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [49, 50], которые могут быть обусловлены разницей в социально-экономическом статусе регионов и, следовательно, в какой-то мере с особенностями организации медицинской лечебно-профилактической помощи населению.

Согласно регистру GLORIA-AF Phase II, существуют различия антитромботической терапии на межрегиональном (регионы Европа, Азия, Северная Америка, Латинская Америка, Африка / Ближний Восток) и региональном (например, между странами региона Азия, в который авторы регистра включили Россию (404 пациента)) [51].

Заключение

Распространённость ФП стремительно возрастает в последние годы. В практику антикоагулянтной терапии в последнее время вошли ПОАК, которые по данным ряда РКИ не менее эффективны, чем варфарин в профилактике ТЭО, и обладают лучшим профилем безопасности и удобством применения. Проведённый анализ ряда крупных регистров пациентов с ФП показал, что имеются общие закономерности в клинико-демографических характеристиках больных ФП и выявил несоответствие практики антикоагулянтной терапии ФП в реальной клинической практике современным рекомендациям по лечению данной патологии, в том числе выявлены региональные различия тактики антитромботической терапии ФП. Полученные данные свидетельствуют о необходимости развития регистров больных ФП, в том числе в России. Причём несмотря на то, что российские центры принимали и принимают участие в крупных международных регистрах [43, 56], полностью территория страны не охватывается, поэтому проведение региональных регистров не утрачивает своей актуальности. Регистры ФП позволят проводить детальный фармакоэпидемиологчиеский анализ терапии ФП в реальной клинической практике, выявлять существующие проблемы ее фармакотерапии, на основании чего разрабатывать подходы к ее оптимизации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

Участие авторов. Соколов А.В. — написание текста, редактирование; Фурман Н.В.— 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

Соколов Алексей Владимирович
аспирант кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов

Фурман Николай Викторович
к. м. н., зав. отделом неотложной кардиологии НИИ кардиологии 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

Sokolov Aleksey
postgraduate student of Department of Pharmacology, FSBEI HE V.I. Razumovsky Saratov SMU MOH Russia, Saratov

Furman Nikolay
PhD, Head of Emergency Cardiology Department, Research Institute of Cardiology, FSBEI HE V.I. Razumovsky Saratov SMU MOH Russia, Saratov

Литература / References

1. Bjorck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrialfibrillation, strokerisk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke*. 2013;44(11):3103—8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.002329.

2. Haim M, Hoshen M, Reges O, Rabi Y, Balicer R, Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2015;21;4(1):e001486. DOI: 10.1161/JAHA.114.001486.

3. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):e46-e215. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192667.

4. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;9(16):1330—1393. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136.

5. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the EuropeanUnion, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34(35):2746—51. doi: 10.1093/eurheartj/eht280. Conen D Epidemiology of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1323—1324. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy171.

6. Proietti M, Laroche C, Nieuwlaat R, et al. Increased burden of comorbidities and risk of cardiovascular death in atrial fibrillation patients in Europe over ten years: A comparison between EORP-AF pilot and EHS-AF registries. *Eur J Intern Med*. 2018;55:28—34. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.05.016.

7. Gadsbøll K, Staerk L, Fosbøl EL, et al. Increased use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: temporal trends from 2005 to 2015 in Denmark. *Eur Heart J*. 2017;38(12):899—906. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw658.

8. Cowan JC, Wu J, Hall M, et al. A 10 year study of hospitalized atrial fibrillation-related stroke in England and its association with uptake of oral anticoagulation. *Eur Heart J*. 2018;39(32):2975—2983. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy411.

9. Camm AJ, Accetta G, Ambrosio G, et al for the GARFIELD-AF Investigators. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Heart*. 2017;103:307—314. http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309832.

10. Apenteng PN, Gao H, Hobbs FDR, et al. Temporal trends in antithrombotic treatment of real-world UK patients with newly diagnosed atrial fibrillation: findings from the GARFIELD-AF registry. *BMJOpen*. 2018;8:e018905. DOI:10.1136/bmjopen-2017-018905.

11. Papp J, Zima E, Bover R, et al. Changes in oral anticoagulation for elective cardioversion: results from a European cardioversion registry. *European Heart Journal — Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2017;3:147—150, https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvx003.

12. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. *Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины*. — М.: Медиа Сфера; 1998. [Fletchtr R, Fletcher C, Vagner E. *Clinical epidemiology. Basics of the evidence-based medicine*. Moscow: Media Sphere; 1998. (in Russ).]

13. Stanley K. Evaluation of randomized controlled trials. *Circulation*. 2007;115(13):1819—22. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.618603.

14. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, at al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139—51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561.

15. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981—992. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039.

16. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883—891. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.

17. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330—1393. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136.

18. Bruins Slot KM, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018 Mar 6;3:CD008980. DOI: 10.1002/14651858.CD008980.pub3.

19. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, et al. Effect ofAdherence to OralAnticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(2):e003074. DOI: 10.1161/JAHA.115.003074.

20. Gliklich RE, Dreyer NA. Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide. 2nd ed. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2010.

21. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Рандомизированные клинические исследования и наблюдательные исследования: соотношение в иерархии доказательств эффективности лекарств // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2016. — Т.12. — №5. — С.567—573. [Martsevich SY, Kutishenko NP. Randomised Clinical Trials and Observational Studies: the Ratio in the Hierarchy of Evidence of the Efficacy of Drugs. *Racional'naâ Farmakoterapiâ v Kardiologii*. 2016; 12(5):567—573. (In Russ).] DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-5-567-573.

22. Fanaroff AC, Steffel J, Alexander JH, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation: re-defining 'real-world data' within the broader data universe. *Eur Heart J*. 2018;39:2932—2941 https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy236.

23. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26:2422—2434.

24. Haeusler KG, Gerth A, Limbourg T, et al. Use of vitamin K antagonists for secondary stroke prevention depends on the treating healthcare provider in Germany — results from the German AFNET registry. *BMC Neurol*. 2015;5(15):129. DOI: 10.1186/s12883-015-0371-8.

25. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*. 2009;11:423—34. DOI: 10.1093/europace/eun369.

26. Kirchhof P, Schmalowsky J, Pittrow D, Rosin L, Kirch W, Wegscheider K, Meinertz T. Management of patients wtih atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: 1-year results of the ATRIUM registry. *ClinCardio*. 2014;37:277—284. doi: 10.1002/clc.22272.

27. Huisman MV, Ma CS, Diener HC, et al. Antithrombotic therapy use in patients with atrial fibrillation before the era of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: the Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) Phase I cohort. *Europace*. 2016;18(9):1308—18. DOI: 10.1093/europace/euw073.

28. Mazurek M, Huisman MV, Rothman KJ, et al. Regional Differences in Antithrombotic Treatment for Atrial Fibrillation: Insights from the GLORIA-AF Phase II Registry. *ThrombHaemost*. 2017 Dec;117(12):2376—2388. DOI: 10.1160/TH17-08-0555.

29. Piccini JP, Fraulo ES, Ansell JE, et al. Outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation: rationale and design of ORBIT-AF. *Am Heart J*. 2011;162(4):606—612.

30. Cullen MW, Kim S, Piccini JP Sr, Ansell JE, et al. Risks and benefits of anticoagulation in atrial fibrillation: insights from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. *CircCardiovascQualOutcomes*. 2013;6(4):461—9. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000127.

31. Steinberg BA, Blanco RG, Ollis D, et al. Outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation II: rationale and design of the ORBIT-AF II registry. *Am Heart J*. 2014;168(2):160-7. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.04.005.

32. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD). *Am Heart J*. 2012;163(1):13—19 e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.09.011.

33. Boriani G, Proietti M, Laroche C, et al. Contemporary stroke prevention strategies in 11 096 European patients with atrial fibrillation: a report from the EURObservational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) Long-Term General Registry. *Europace*. 2018; 1;20(5):747—757. DOI: 10.1093/europace/eux301.

34. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREventionoF thromboembolic events—European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*. 2014;16(1):6—14. DOI: 10.1093/europace/eut263.

35. Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА) // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. — 2014. — Т.10. — №4. — С.366—77. [Boytsov SA, Luk'yanov MM, Yakushin SS, et al. Cardiovascular diseases registry (RECVAZA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):44—50. (In Russ).] https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-3-8.

36. Степина Е.В., Лукьянов М.М., Бичурина М.А., и др. Терапия оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью на госпитальном и амбулаторном этапах лечения по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* — 2017. — Т.13. — №2. — С.146—154. [Stepina EV, Lukyanov MM, Bichurina MA, et al. Prescription of medications influencing prognosis in atrial fibrillation with arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, by the registry REKVAZA-CLINIC. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(2):33—38. (In Russ).] https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-33-38.

37. Михин В.П., Масленникова Ю.В., Лукьянов М.М. Структура госпитализации и антитромботическая терапия у больных фибрилляцией предсердий в сочетании с ишемической болезнью сердца (данные регистра РЕКВАЗА ФП-Курск) // *Архивъ внутренней медицины.* — 2017. — Т.7. — №3. — С.217—223 [Mihin VP, Maslennikova YV, Luk'yanov MM. Struktura gospitalizacii i antitromboticheskaya terapiya u bol'nyh fibrillyaciej predserdij v sochetanii s ishemicheskoj bolezn'yu serdca (dannye registra REKVAZA FP-Kursk). *Arhiv» vnutrennej mediciny*. 2017;7(3):217—223. (In Russ).]

38. Якусевич В.В., Позднякова Е.М., Якусевич В.В., и др. Амбулаторный пациент с фибрилляцией предсердий: основные характеристики. Первые данные регистра РЕКВАЗА ФП — Ярославль // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* — 2015. — Т.11. — №2. — С.149—152. [Yakusevich VV, Pozdnyakova EM, Yakusevich V, et al. An outpatient with atrial fibrillation: key features. The first data of REKVAZA FP — Yaroslavl register. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(2):149—152. (In Russ).] https://doi.org/10.20996/1819-6446-2015-11-2-149-152.

39. Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П., и др. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПРОФИЛЬ // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* — 2014. — Т.13.— №2. — С.35—39. [Martsevich SY, Navasardian AR, Kutishenko NP, et al. Studying atrial fibrillation on the basis of the "PROFILE" registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(2):35-39. (In Russ).] https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-2-35-39.

40. Кореннова О.Ю., Мальцев С.Н., Петренко А.В., Булахова Е.Ю. Фибрилляция предсердий в реальной клинической практике: уроки одного регионального регистра // *Трудный пациент.* — 2015. — Т.3. — №4. — С. 8—11. [Korennova OY, Mal'cev SN, Petrenko AV, Bulahova EY. Fibrillyaciya predserdij v real'noj klinicheskoj praktike: uroki odnogo regional'nogo registra. *Trudnyj pacient*. 2015;13(4):8—11. (In Russ).]

41. Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П. и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии. Часть 1. Как лечатся больные перед инфарктом миокарда и как это влияет на смертность в стационаре // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* — 2012. — Т.8. — №5. — С.681—84. [Martsevich SY, Ginsburg ML, Kutishenko NP, et al. Lyubertsy Study of mortality in patients with acute myocardial infarction (LIS): the analysis of anamnestic predictors of in-hospital mortality. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(1):45—48. (In Russ).]

42. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю., и др. Характеристика пациентов с мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой, включенных в регистр ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* — 2015. — Т.11. — №1. — С.18—24. [Martsevich S.Y., Kutishenko N., Suvorov AY, at al. Characteristics of patients with cerebral stroke or transient ischemic attack, included into the LIS-2 register (Lyubertsy study of mortality in patients after stroke). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(1):18—24. (In Russ).] https://doi.org/10.20996/1819-6446-2015-11-1-18-24.

43. Шляхто Е.В., Ежов А.В., Зенин С.А. и др. Клинический портрет пациента с фибрилляцией предсердий в Российской Федерации. Данные глобального регистра GLORIA AF // *Российский кардиологический журнал.* — 2017. — Т.9. — №149. — С.21—27. [Shlyakhto EV, EzhovAV, Zenin SA, et al Clinical portrait of the atrial fibrillation patient in Russian Federation. Data from the global registry GLORIA AF. *Russ J Cardiol*. 2017;9(149):21—27. (In Russ).] http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-21-27.

44. Ruiz Ortiz M, Muñiz J, Raña Míguez P, at al. Inappropriate doses of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: prevalence and associated factors. A subanalysis of the FANTASIIA Registry. *Europace*. 2018;20(10):1577—1583. DOI: 10.1093/europace/eux316.

45. Sato T, Aizawa Y, Fuse K et al. The Comparison of Inappropriate-Low-Doses Use among 4 Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation: From the Database of a Single-Center Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(11):3280—3288. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.07.028.

46. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, et al. Off-label dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and adverse outcomes: the ORBIT-AF II registry. *J Am CollCardiol*. 2016; 68:2597—604. http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.966

47. Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* — 2013. — Т.9. — №1. — С.4—14 [Boytsov SA, Martsevich SYu, Loukianov MM, et al. Outpatient register of cardiovascular diseases in the Ryazan region (RECVASA): principal tasks, experience of development and first results. *Rational Pharmacother. Card*. 2013;9(1):4—14. (In Russ).] https://doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-53-62.

48. Гайсенок О.В., Леонов А.С. Применение пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий: данные когортного исследования // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* — 2016. — Т.12. — №4. — С.376—379. [Gaisenok OV, Leonov AS. The use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: cohort study data. *Ration Pharmacother. Cardiol*. 2016;12(4):376—379. (In Russ).] DOI: http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-376-379.

49. Бойцов С.А., Самородская И.В., Третьяков В.В. Градиент смертности населения в возрасте 40—59 лет в субъектах Российской Федерации // *Вестник РАМН.* — 2014. — №7—8. — С.106—111. [Boytsov SA, Samorodskaya IV, Tretyakov VV Gradient of Mortality of Persons Aged 40—59 in Regions of the Russian Federation Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2014;7—8:106—111. (In Russ).] URL: http://cyberleninka.ru/article/n/gradient-smertnosti-naseleniya-v-vozraste-40-59-let-v-subektah-rossiyskoy-federatsii (дата обращения: 06.01.2017).

50. Погосова Н.В., Оганов Р.Г., Суворов С.В. Почему в Москве смертность от сердечно-сосудистых заболеваний ниже, чем в других регионах Российской Федерации? // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2015. — Т.14. — №2. — С.4—12. [Pogosova NV, Oganov RG, Suvorov SV. Why cardiovascular mortality in Moscow is lower than in other regions of the Russian Federation? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(2):4—12. (In Russ).] DOI:10.15829/1728-8800-2015-2-4-12.

51. Mazurek M, Huisman MV, Rothman KJ et al. Regional Differences in Antithrombotic Treatment for Atrial Fibrillation: Insights from the GLORIA-AF Phase II Registry. *ThrombHaemost*. 2017;117:2376—2388. DOI:https://doi.org/10.1160/TH17-08-0555.

52. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330—1393. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136.

53. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 1. *Eur Heart J*. 2017;38(12):852—859. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv643.

54. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J*. 2017;21;38(12):860-868. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw069.

55. Чернов А.А., Клейменова Е.Б., Сычев Д.А., и др. Анализ соблюдения клинических рекомендаций по антикоагулянтной терапии у пациентов стационара // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* — 2018. — Т.14 — №4. — С.501—508. [Chernov AA, Kleymenova EB, Sychev DA, et al. Physician's Adherence to Clinical Guidelines for in-Hospital Anticoagulant Prescribing. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(4):501—508. (In Russ).] DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-501-508 DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-501-508.

56. escardio.org [Internet]. European Society of Cardiology. Atrial Fibrillation III (AF III) Registry. Available from: https://www.escardio.org/Research/Registries-&-surveys/Observational-research-programme/atrial-fibrillation-3-registry.

Современные подходы к выбору антибиотика для терапии внебольничной пневмонии у различных категорий пациентов

Зырянов С.К.[1,2], Бутранова О.И.[1]

[1] — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Медицинский институт)

[2] — ГБУ города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»

Аннотация. Внебольничная пневмония (ВП) является лидирующим заболеванием в группе инфекций дыхательных путей. Тяжесть ВП варьирует от нетяжёлых форм, подлежащих амбулаторному лечению, до тяжёлых, требующих госпитализации. Значимое количество отрицательных исходов, включая летальный, делает актуальным регулярный анализ терапевтических тактик ведения пациентов с данной патологией, с фокусом на рациональной антибиотикотерапии. Цель обзорной статьи состоит в оценке рационального подхода к выбору эмпирического препарата для антибиотикотерапии ВП в различных популяциях пациентов. Представленный обзор включает анализ современных клинических рекомендаций по антибиотикотерапии ВП у пациентов детского возраста и взрослых с учётом текущих данных о резистентности основных возбудителей ВП и результатов клинических исследований, посвящённых эффективности применения указанных в клинических рекомендациях антимикробных препаратов. Анализ распространённости возбудителей ВП позволяет сделать вывод о сохранении лидирующих позиций *Streptococcus pneumoniae* и атипичной микрофлоры с тенденцией к возрастанию роли потенциально резистентных микроорганизмов — *Staphylococcus aureus* и грамотрицательных микроорганизмов (*Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, представители семейства Enterobacteriaceae). Схемы эмпирической антибиотикотерапии ВП у взрослых и детей, согласно клиническим руководствам стран Европы, США и России, включают β-лактамы, макролиды, респираторные фторхинолоны и доксициклин. В РФ сохранён достаточно высокий уровень чувствительности основных возбудителей ВП по отношению к β-лактамам (прежде всего ингибитор-защищённым аминопенициллинам, цефалоспоринам III поколения), респираторным фторхинолонам и макролидам. Анализ клинических исследований эффективности эмпирической антибиотикотерапии свидетельствует о сохранении преимуществ аминопенициллинов в терапии амбулаторных пациентов за исключением случаев, вызванной атипичной микрофлорой, где препаратом выбора являются макролиды. Комбинация β-лактамный антибиотик плюс макролид показана пациентам с увеличением степени тяжести ВП на фоне риска атипичной микрофлоры. Ингибитор-защищённые β-лактамы, цефалоспорины II и III поколений и респираторные фторхинолоны необходимы для терапии тяжёлой ВП.

Ключевые слова: внебольничная пневмония; клинические рекомендации; аминопенициллины; рациональная антибиотикотерапия; возбудители внебольничной пневмонии; Streptococcus pneumoniae; Haemophilus influenzae; устойчивость к противомикробным препаратам

Для цитирования:

Зырянов С.К., Бутранова О.И. Современные подходы к выбору антибиотика для терапии внебольничной пневмонии у различных категорий пациентов // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №1. — С.97—113. DOI: 10.24411/25880519-2019-10067.

Modern approaches to the rational choice of antibiotic for treatment of community-acquired pneumonia in various categories of patients

Zyryanov SK[1,2], Butranova OI[1]

Department of General and Clinical Pharmacology, RUDN University, Moscow

Abstract. Community-acquired pneumonia (CAP) is the leader among respiratory tract infections. The severity of CAP varies from mild forms (outpatient treatment) to severe, requiring hospitalization. A significant number of negative clinical outcomes, including lethal, actualize regular analysis of patient's management strategies with a focus on a rational antibiotic therapy. The purpose of the review is to evaluate a rational approach to the choice of an empirical drug for antibiotic therapy of CAP in different patient populations. This review includes an analysis of modern clinical guidelines for CAP antibiotic therapy in pediatric patients and adults, considering current data on the resistance of the main pathogens and the results of clinical efficacy trials involving antimicrobials listed in the given guidelines. Analysis of the prevalence of causative agents of CAP reveals leading positions of *Streptococcus pneumoniae* and atypical microflora with a tendency to increase of the role of potentially resistant microorganisms — *Staphylococcus aureus* and Gram-negatives (*Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, family of Enterobacteriaceae). The schemes of CAP empiric antibiotic therapy in adults and children according to the clinical guidelines in Europe, USA, and Russia include β-lactams, macrolides, respiratory fluoroquinolones and doxycycline.

In Russian Federation, a sufficiently high level of sensitivity of major CAP pathogens is detected for β-lactams (inhibitor-protected aminopenicillins, third-generation cephalosporins), respiratory fluoroquinolones and macrolides (azithromycin, clarithromycin). Analysis of clinical efficacy trials of empiric antibiotic therapy revealed benefits of aminopenicillins in treatment of outpatients, except in cases caused by atypical microflora macrolides are the drug of choice. The combination of β-lactam antibiotic plus macrolide is indicated for patients with increased CAP severity rates and risks of atypical microflora. Inhibitor-protected β-lactams, cephalosporins II and III generations, and respiratory fluoroquinolones are essential to treat severe CAP.

Keywords: CAP guidelines; aminopenicillins; rational antibiotic therapy; community-acquired pneumonia; CAP pathogens; Streptococcus pneumoniae; Haemophilus influenzae: antimicrobial resistance

For citation:
Zyryanov SK, Butranova OI. Modern approaches to the rational choice of antibiotic for treatment of community-acquired pneumonia in various categories of patients. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;1:97—113. (In Russ). DOI: 10.24411/25880519-2019-10067.

Введение

Острые респираторные инфекции (ОРИ) занимают лидирующее положение в группе инфекционных заболеваний практически во всех странах. Среди ОРИ максимальный уровень летальности характерен для инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП); по данным ВОЗ ИНДП в 2015 г. стали причиной смерти 3,2 млн человек во всём мире [1]. В РФ заболеваемость острыми респираторными инфекциями, согласно данным за 2016 г., составила 21 658,26 случаев на 100 тыс. населения [2]. Внебольничная пневмония (ВП) является одной из наиболее частых ИНДП, заболеваемость ВП в 2016 г. в России составила 418,02 случая на 100 тыс. населения; смертность от пневмонии составила для РФ 30 716 случаев в 2016 г. [2]. Показатели заболеваемости и исходы ИНДП, включая прежде всего ВП, варьируют в разных странах, но, тем не менее, позволяют говорить об универсальной актуальности этой группы заболеваний для здравоохранения всех стран мира. Число случаев ВП в США составляет около 5,6 млн в год; из них 80 % — амбулаторные пациенты с показателем смертности менее 1 %, 20 % — стационарные пациенты с показателем смертности от 12 до 40 % [3]. Показатель заболеваемости ВП для взрослого населения составляет от 5,15 до 7,06 случаев на 1000 человек в год; в детской популяции младше 4 лет и взрослой старше 60 лет этот показатель составляет более 12 случаев на 1000 человек в год. Уровень смертности в случае ВП варьирует в зависимости от региона и составляет 7,3 % для США и Канады, 9,1 % для Европы и около 13,3 % для стран Латинской Америки [4]. По данным *Lopardo GD, et al.* (2018 г.) [5] число случаев ВП в Аргентине составило 7,03 (95 % ДИ: 6,64 до 7,44) на 1000 человеко-лет, в Уругвае — 6,33 (95 % ДИ: 5,92 до 6,78) на 1000 человеко-лет и в Парагвае — 1,76 (95 % ДИ: 1,55 до 2,00) на 1000 человеко-лет.

Для ВП характерно поражение крайних возрастных категорий пациентов — раннего детского и старческого возраста. У детей в возрасте до 5 лет лидирующей причиной смертности остаётся ВП (до 14-15 %) [6, 7]. Примерно 45 % всех случаев ВП приходится на долю пациентов старше 65 лет [8, 9]. В европейских странах заболеваемость ВП у пациентов ≥65 лет составляет от 76 до 140 случаев на 10 000 взрослых в год [10]. В США частота ВП у пациентов в возрасте от 65 до 79 лет составляет 63 случая на 10 000, в возрасте старше 80 лет увеличивается до 164,3 случая на 10 000 [11].

Ведение пациентов с ВП, как правило, основано на эмпирическом подходе к выбору антибактериального препарата: идентификация конкретного возбудителя в большинстве случаев не проводится, параметры чувствительности микроорганизма неизвестны. Надлежащий выбор эмпирической антибиотикотерапии базируется на информации о наиболее распространённых возбудителях, полученной в результате проведения этиологических исследований, и на данных эффективности групп антибактериальных препаратов, полученных в рандомизированных клинических исследованиях. Изменения в структуре микрофлоры, характерной для ВП, и в параметрах её чувствительности к антибиотикам широкого спектра действия могут привести к катастрофическому росту резистентности микроорганизмов и повышению показателей летальности в таких группах риска ВП, как дети до 5 лет и пациенты пожилого и старческого возраста. Фармакоэкономические исследования ВП обнаружили значительную зависимость уровня расходов на ведение пациентов от возраста и факта госпитализации. Согласно данным исследования *Rozenbaum M.H. и соавт.* (2015 г.) [12], представившего анализ 195 372 случаев ВП в Нидерландах (63 % — госпитализированные пациенты), затраты на амбулаторный эпизод ВП составили от 344 евро (482 евро) для детей в возрасте от 0 до 9 лет до 10 284 евро (16 374 евро) на эпизод ВП у госпитализированных пациентов в возрасте от 50 до 64 лет (отделение интенсивной терапии). 76 % от объёма всех затрат в данном исследовании приходились на пациентов старше 50 лет (64 % от исследуемой популяции).

Особенности микрофлоры у пациентов с ВП

Современные данные (полученные при анализе бактерий в бронхоальвеолярном лаваже здорового взрослого человека с помощью независимых от культуры методов) утверждают, что в норме лёгкие человека не являются стерильными, они заселены определёнными видами микроорганизмов, принадлежащими к трём основным типам: Bacteroidetes, Firmicutes и Proteobacteria. Доминантные роды в лёгких включают Prevotella, Veillonella, Pseudomonas, Fusobacteria и Streptococcus [13]. В случае ВП микробиологическая картина резко изменяется. Исследования, проведённые в развитых странах (Европа, Северная Америка, Япония, Австралия), обнаружили около 10 видов бактерий, регулярно идентифицируемых в качестве патогенов у пациентов с ВП на фоне нормального иммунного ответа. Микробиологическая картина возбудителей ВП конца XX века в Европе, полученная на основании анализа 41 клинического исследования [14], имеет следующий вид: *Streptococcus pneumoniae* — основной возбудитель ВП (19,3 % для амбулаторных пациентов, 25,9 % — для госпитализированных), реже обнаруживается *Mycoplasma pneumoniae* (11,1 % — для амбулаторных пациентов, 7,5 % — для госпитализированных пациентов), *Chlamydophila pneumoniae* (8 % — для амбулаторных пациентов, 7 % — для госпитализированных), *Legionella spp.* (1,9 % — для амбулаторных пациентов, 4,9 % — для госпитализированных) и *Haemophilus influenzae* (3,3 % — для амбулаторных пациентов, 4,0 % — для госпитализированных). Анализ возбудителей ВП в Европе в более позднем периоде, выполненный в литературном обзоре *Torres A. и др.* (2014 г.) (33 европейских исследования (Дания (n = 1), Франция (n = 3), Германия (n = 3), Греция (n = 1), Италия (n = 4), Испания (n = 20) и Великобритания (n = 1)), обнаружил схожую картину в отношении частоты выделения пневмококка и атипичных бактерий: *S. pneumoniae* — 12,0-85,0 %, *M. pneumoniae* — до 61,3 %, *L. pneumophila* — до 20,1 % и *C. pneumoniae* — до 9,9 %, *C. burnetii* — до 3,4 % [15]. Отличием данной работы стало выявление значимого числа случаев ВП (преимущественно у госпитализированных пациентов), вызванных *S. aureus* (до 20,0 %), *P. aeruginosa* (до 16,8 %, преимущественно, у пациентов с сопутствующей хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ)), *Klebsiella pneumoniae* (до 5,0 %) и *Acinetobacter baumannii* (выделено у 2,0 % в одном исследовании у пациентов, госпитализированных с бактериемией на фоне ВП, вызванной грамотрицательной микрофлорой (Гр-)). Данная работа также обнаружила возрастные особенности микробного спектра ВП: наиболее характерными для популяции пожилых пациентов (≥65 лет) были *S. pneumoniae* (<65 лет: 20,9-28,0 %; ≥65 лет: 19,9-85,0 %), *H. influenzae* (<65 лет: 4,1-6,4 %; ≥65 лет: 2,9-29,4 %) и респираторные вирусы (<65 лет: 4,6—7,7 %; ≥65 лет: 7,8-18,6 %)), у более молодых пациентов чаще определялась *M. pneumoniae* (<65 лет): 14,0-25,1 %; ≥65 лет: 0,7-6,8 %). Похожие результаты в отношении пожилых пациентов продемонстрировало популяционное исследование с участием 700 больных с ВП (276 госпитализированных и 424 амбулаторных, Испания, 2012 г.) [16]: обнаружена тенденция к увеличению доли пневмококковой инфекции (p<0,0001) у пациентов >74 лет на фоне снижения доли атипичной инфекции (p<0,0001).

Данные о возбудителях пневмонии в США приведены в работе *Wuerth BA, et al.* (2016 г.), представлявшей ретроспективное когортное исследование на основе данных национальной базы данных пациентов, госпитализированных в срок с 2002 по 2011 гг. (Nationwide Inpatient Sample (NIS)) [17]. Было выявлено 6 наиболее распространённых возбудителей пневмонии (число случаев на 100 000 человек): *Staphylococcus aureus* — 19,2, *Pneumococcus* — 12,6, *Pseudomonas spp.* — 11,0, вирус гриппа — 9,0, *Klebsiella spp.* — 3,6, *Haemophilus influenzae* — 2,7. В исследовании были выявлены тенденции по изменению частоты госпитализации пациентов с пневмонией в зависимости от возбудителя с 2002 по 2011 гг.: снижение в случае *Pneumococcus* на 23 % (p<0,001) и *H. influenzae* на 42 % (p<0,001); увеличение в случае *Klebsiella spp.* на 35 % (p<0,001), *Pseudomonas spp.* на 23% (p<0,001), *S. aureus* на 23 % (p<0,001) и в случае вируса гриппа на 132 % (p<0,001).

В целом, данные по этиологии ВП в развитых странах указывают на то, что, несмотря на сохраняющиеся лидирующие позиции пневмококка и атипичных микроорганизмов (прежде всего *M. pneumoniae*), появляется выраженная тенденция к увеличению доли возбудителей, ранее считавшихся специфичными для нозокомиальных инфекций (*P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*), высокие риски представляет ВП, вызванная *S. aureus*, что связано с увеличением показателей резистентности этого микроорганизма (MRSA).

Картина возбудителей ВП в странах Африки, в целом, близка к общемировым показателям [18]. В большинстве случаев ИНДП определяется *Streptococcus pneumoniae*, прочие микроорганизмы включают *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и грамотрицательные микроорганизмы (такие, как *Klebsiella pneumoniae*). Отличием является низкая встречаемость атипичных бактерий (<2 % от всех ВП у взрослых). *Bordetella pertussis* может определяться у детей старшего возраста и взрослых. В 2014 году коклюш был выявлен у <5 % всех пациентов с ИНДП. *Pseudomonas aeruginosa* отмечается у пациентов с тяжёлой ВП на фоне злокачественных новообразований и сердечно-сосудистых заболеваний. У 18-40 % пациентов с ВП в Южной Африке имеется туберкулёз [18].

Показательны данные о распространённости возбудителей ВП в странах Азии, где проживает около 60 % всего населения Земли. В работе *Peto L, et al* (2014 г.) [19] представлены средневзвешенные пока-

Таблица 1

Средневзвешенные значения встречаемости возбудителей ВП в странах Азии (госпитализированные пациенты) (Peto L, et al, 2014 г., с изменениями) [19]

Страна	Число пациентов в исследовании	% S.pneumoniae	% H.influenzae	% S.aureus	% K.pneumoniae	% прочих Гр-бактерий	% M.pneumoniae	% C.pneumoniae	% Legionella spp.	% вирусов	% M.tuberculosis
Япония	1894	24/26	10	3	2	4	8	5	1	5	—
Южная Корея	545	14	1	—	3	—	7	9	1	—	—
Тайвань	418	14/23	5	1	7	2	14	8	2	—	—
Китай	2494	8/9	9	2	3	3	11	5	3	11	—
Таиланд	1674	8/12	3	4	9	5	2	7	4	22	—
Малайзия	791	4/4	4	4	10	9	7	6	4	—	7
Сингапур	265	5	4	—	2	—	7	—	1	—	—
Филиппины	239	12	19	—	6	—	—	—	—	—	—
Индия	923	9	1	6	9	14	14	15	6	—	3
По всем странам	9352	12	7	4	6	4	8	7	3	10	

Таблица 2

Распределение бактериальных возбудителей ВП у детей в зависимости от региона (Rodrigues CMC, et al, 2018, с изменениями) [6]

Патоген	% пациентов				
	Великобритания	США	Гамбия	Нигерия	Индия
S. pneumoniae	17,4	4,0	91,0	5,1	5,7
H. influenzae	2,3	—	23,0	—	0,8
Streptococcus группы А	10,5	1,0	—	—	—
S. aureus	2,3	1,0	6,0	37,3	0,8
M. pneumoniae	9,9	8,0	—	—	4,3 (серология)
Moraxella catarrhalis	2,3	—	—	—	—
Klebsiella pneumoniae	0,8	—	—	15,3	0,2

затели встречаемости основных возбудителей ВП в различных странах азиатского региона: *Streptococcus pneumoniae* — 12 %, вирусы — 10 %, *Mycoplasma pneumoniae* — 8 %, *Chlamydophila pneumoniae* — 7 %, *Haemophilus influenzae* — 7 %, *Klebsiella pneumoniae* — 6 %, *Staphylococcus aureus* — 4 %, прочие грамотрицательные бактерии — 4 %, *Legionella spp.* — 3 % (табл. 1).

Так как ВП характеризуется высокими показателями заболеваемости в детском и старческом возрасте, стоит отметить особенности частоты встречаемости возбудителей в данных популяциях. В работе *Rodrigues C.M.C. и соавт.* (2018 г.) [6] представлены данные о возбудителях ВП у детей в зависимости от региона. В целом в детской популяции *Streptococcus pneumoniae* сохраняет лидирующие позиции (табл. 2), также значительная частота отмечена для стрептококков группы А и *M. pneumoniae* (10,5 и 9,9 % соответственно).

В работе *Cillóniz C, et al* (2018 г.) [8] обобщены результаты исследований распространённости возбудителей ВП у пациентов пожилого и старческого возраста, отражающие абсолютно доминирующую роль *Streptococcus pneumoniae* (табл. 3).

Таблица 3

Этиология ВП у пациентов пожилого возраста (Cillóniz, et al, 2018 г., изменениями) [8]

Возбудитель	Частота встречаемости, %
Streptococcus pneumoniae	10—50
Внутриклеточные бактерии	2—15
Haemophilus influenzae	1—10
Респираторные вирусы	2—20
Pseudomonas aeruginosa	1—15
Staphylococcus aureus	1—7
Полимикробная этиология	2—13
Enterobacteriaceae	1—3
Аспирация	10

Суммируя вышеприведённые данные о распространённости основных возбудителей ВП в мире, можно отметить, что, несмотря на сохранение лидирующих позиций *Streptococcus pneumoniae* и атипичной микрофлоры, отмечается тенденция к возрастанию роли микроорганизмов с высоким потенциалом лекарственной устойчивости — *Staphylococcus aureus* и грамотрицательных микроорганизмов (*Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, представители семейства *Enterobacteriaceae*). Эта тенденция характерна для развитых стран вследствие высокой доступности большего ассортимента препаратов, а также для пациентов пожилого и старческого возраста, что связано прежде всего с наличием в анамнезе большего количества эпизодов антибиотикотерапии и госпитализаций.

Обзор современных руководств по ведению пациентов с ВП

Эра доказательной медицины характеризуется активным внедрением в практическую деятельность врачей различных специальностей руководств по ведению пациентов с определёнными нозологиями. Преимуществами применения основанной на руководствах терапии у пациентов с ВП являются улучшение исходов в случае госпитализации, включая снижение уровня госпитальной смертности, длительности пребывания в стационаре, а также снижение расходов на случай ВП [20]. Центральным элементом фармакотерапии пациентов с ВП является антибиотикотерапия. Нижеприведённый обзор руководств сфокусирован именно на арсенале антибактериальных препаратов, применение которых основано на принципах доказательной медицины (см. табл. 4, 5 и 6).

В проекте новых федеральных клинических рекомендаций по ведению пациентов в качестве ключевых сопутствующих заболеваний, влияющих на принятие решения о фармакотерапии, рассматриваются ХОБЛ, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение. К основным факторам риска, присутствие которых меняет терапевтическую стратегию, относят риск инфицирования редкими и/или полирезистентными возбудителями, пребывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, наличие госпитализаций по любому поводу в течение ≥2суток в предшествующие 90 дней, внутривенная терапия, наличие сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней [26]. Также, согласно проекту, в районах с высоким (<25 %) уровнем устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам (определяется по эритромицину) следует рассмотреть возможность применения респираторных фторхинолонов; при известной или предполагаемой микоплазменной этиологии в районах с высоким (<25 %) уровнем устойчивости *M. pneumoniae* к макролидам следует рассмотреть возможность применения респираторных фторхинолонов или доксициклина [26].

Анализ схем эмпирической антибиотикотерапии ВП у взрослых и детей, представленных в арсенале клинических руководств стран Европы, США и России, однозначно указывает на сохранение лидирующих позиций у таких препаратов, как β-лактамы, макролиды, респираторные фторхинолоны и доксициклин. Для амбулаторного ведения пациентов рекомендованы прежде всего препараты, способные создавать высокие концентрации в очаге поражения при пероральном приёме, такие как аминопенициллины (характеризующиеся высокими значениями биодоступности при приеме *per os*) и макролиды. Значение макролидов по-прежнему первостепенно при выделении атипичных возбудителей, *M. pneumoniae* или *C. pneumoniae*. Для ведения госпитализированных пациентов с ВП значимыми являются цефалоспорины II, III поколений, респираторные фторхинолоны. Коррекция схем в рамках руководств проводится в случае выявления особых возбудителей, таких как *P. aeruginosa* (противосинегнойные препараты), MRSA (ванкомицин, линезолид).

В настоящий момент не существует отдельных руководств по ведению пациентов пожилого и старческого возраста в качестве группы, требующей особого подхода к выбору антибактериального препарата, хотя современные исследования могут изменить данную ситуацию [8]. Выбор препарата у пожилых пациентов осложнен рядом факторов, отличающих данную категорию от пациентов молодого и зрелого возраста. Эффективность антибиотикотерапии может быть снижена за счёт когнитивной дисфункции, в различной степени характерной для пожилых. Возрастные изменения в работе иммунной системы и наличие сочетанной хронической патологии могут отягощать течение инфекционного процесса и значительно ухудшать исходы ВП [33]. Важным фактором, ограничивающим выбор антибиотиков у пациентов пожилого и старческого возраста, является повышенный уровень множественной лекарственной устойчивости микроорганизмов.

Таблица 4

Антибиотикотерапия пациентов с ВП: данные клинических рекомендаций

Рекомендации	Тяжесть пневмонии							
	Лёгкая		Лёгкая + сопутствующая патология / риск резистентных патогенов		Средняя		Тяжёлая	
	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Терапия выбора	Альтернативная терапия
BTS [21]	(CURB65 = 0—1 <3 % смертность)		(CURB65 = 0—1, <3 % смертность + социальные причины / нестабильная сопутствующая патология)		(CURB65 = 2, 9 % смертность)		(CURB65 = 3—5, 15—40 % смертность)	
	Амоксициллин 500 мг 3 раза в день *per os* Амбулаторно	Доксициклин 200 мг нагрузочная доза, затем 100 мг *per os* ИЛИ Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки *per os*	Амоксициллин 500 мг 3 раза в день *per os* ПРИ НЕВОЗМОЖНОСТИ *per os*: Амоксициллин 500 мг 3 раза в день в/в Стационар	Доксициклин 200 мг нагрузочная доза, затем 100 мг *per os* ИЛИ Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки *per os*	Амоксициллин 500 мг — 1000 мг 3 раза в день *per os* ПЛЮС Кларитромицин 500 мг 2 раза в день *per os* ПРИ НЕВОЗМОЖНОСТИ *per os*: Амоксициллин 500 мг 3 раза в день в/в ИЛИ Бензилпенициллин 1,2 г 4 раза в день в/в ПЛЮС Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки в/в Стационар	Доксициклин 200 мг нагрузочная доза, затем 100 мг *per os* ИЛИ Левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки *per os* ИЛИ Моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки *per os*	Амоксициллин клавуланат 1,2 г 3 раза в сутки в/в ПЛЮС Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки в/в (при высоком риске Legionella- добавить Левофлоксацин)	Бензилпенициллин 1,2 г 4 раза в день в/в ПЛЮС Левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки в/в / Ципрофлоксацин 400 мг 2 раза в сутки в/в ИЛИ Цефуроксим 1,5 г 3 раза в сутки в/в ИЛИ Цефотаксим 1 г 3 раза в сутки в/в ИЛИ Цефтриаксон 2 г 1 раз в сутки в/в ПЛЮС Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки в/в (при высоком риске Legionella- добавить Левофлоксацин) При инфекции *Pseudomonas aerugenosa:* Цефтазидим ПЛЮС Гентамицин или Тобрамицин

Таблица 4 (продолжение)

Антибиотикотерапия пациентов с ВП: данные клинических рекомендаций

Рекомендации	Тяжесть пневмонии							
	Лёгкая		Лёгкая + сопутствующая патология / риск резистентных патогенов		Средняя		Тяжёлая	
	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Терапия выбора	Альтернативная терапия
ATS/IDSA [22]	Низкий риск резистентного *S. pneumoniae*		Сопутствующая патология, высокий риск резистентного *S. pneumoniae*		Необходимость госпитализации (но не в ОРИТ)		Госпитализированные пациенты (ОРИТ) с высоким риском Гр-резистентной микрофлоры	
	Макролид (азитромицин, кларитромицин или эритромицин). Амбулаторно	Доксициклин	Респираторный фторхинолон (моксифлоксацин, гемифлоксацин или левофлоксацин (750 мг) ИЛИ β-лактам в высокой дозе плюс макролид (амоксициллин 1 г 3 раза в день или амоксициллин клавуланата 2 г 2 раза в день). Амбулаторно	Цефтриаксон/ цефподоксим/ цефуроксим [500 мг 2 раза в сут], Доксициклин в качестве альтернативы макролиду	Респираторный фторхинолон ИЛИ β-лактам (цефотаксим, цефтриаксон, ампициллин; эртапенем) ПЛЮС макролид	Респираторный фторхинолон ИЛИ β-лактам (цефотаксим, цефтриаксон, ампициллин; эртапенем) ПЛЮС доксициклин	β-лактам (цефотаксим, цефтриаксон или ампициллина сульбактам) ПЛЮС Азитромицин/ фторхинолон. В случае синегнойной инфекции: β-лактам (пиперациллин-тазобактам, цефепим, имипенем или меропенем) ПЛЮС ципрофлоксацин/ или левофлоксацин (750 мг) ИЛИ β-лактам ПЛЮС аминогликозид или азитромицин ИЛИ β-лактам плюс аминогликозид и антипневмококковый фторхинолон. В случае MRSA: Добавить ванкомицин или линезолид	В случае аллергической реакции на пенициллин — замена — Азтреонам в комбинации с другими антисинегнойными препаратами

Таблица 4 (продолжение)

Антибиотикотерапия пациентов с ВП: данные клинических рекомендаций

Рекомендации	Тяжесть пневмонии							
	Лёгкая		Лёгкая + сопутствующая патология / риск резистентных патогенов		Средняя		Тяжёлая	
	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Терапия выбора	Альтернативная терапия
ERS/ ESCMID [23]	Пенициллин G +макролид; аминопенициллин+макролид; амоксициллин клавуланат+ макролид; цефалоспорин II-III поколения + макролид	Левофлоксацин, моксифлоксацин	Пенициллин G +макролид; аминопенициллин+макролид; амоксициллин клавуланат+ макролид; цефалоспорин II-III поколения + макролид	Левофлоксацин, моксифлоксацин	Пенициллин G +макролид; аминопенициллин+макролид; амоксициллин клавуланат+ макролид; цефалоспорин II-III поколения + макролид	Левофлоксацин, моксифлоксацин	Нет факторов риска *P. aeruginosa*: Непротивосинегной цефалоспорин III поколения + макролид ИЛИ Непротивосинегнойный цефалоспорин III поколения+ моксифлоксацин или левофлоксацин	Есть факторы риска *P. aeruginosa*: антисинегнойный цефалоспорин или ацилуреидо-пенициллин / ингибитор β-лактамазы или карбапенем (предпочтительно меропенем), плюс ципрофлоксацин или плюс макролид + аминогликозид (гентамицин, тобрамицин или амикацин)

Таблица 4 (продолжение)

Антибиотикотерапия пациентов с ВП: данные клинических рекомендаций

Рекомендации	Тяжесть пневмонии							
	Лёгкая		Лёгкая + сопутствующая патология / риск резистентных патогенов		Средняя		Тяжёлая	
	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Терапия выбора	Альтернативная терапия
РФ (РРОР, МАКМАХ) [24, 25]	Нетяжёлая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний, не принимавших за последние 3 мес. АМП ≥2 дней		Нетяжёлая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями и/или принимавшими за последние 3 мес. АМП ≥2 дней		Госпитализированные пациенты (нетяжёлая ВП):		Тяжёлая ВП	
					Терапия выбора	Альтернативная терапия	Терапия выбора	Альтернативная терапия
	Амоксициллин внутрь или макролид внутрь		Амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам внутрь ± макролид внутрь или респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) внутрь ИЛИ цефтриаксон или бензилпенициллинпрокаин внутримышечно (пациентов <60 лет) ИЛИ цефтриаксон внутримышечно (у пациентов <60 лет) в комбинации с макролидом или доксициклином		Бензилпенициллин в/в, в/м ± макролид внутрь; Ампициллин в/в, в/м ± макролид внутрь; Амоксициллин/клавуланат в/в ± макролид внутрь; Амоксициллин/сульбактам в/в, в/м ± макролид; Цефотаксим в/в, в/м ± макролид внутрь; Цефтриаксон в/в, в/м ± макролид внутрь; Эртапенем в/в, в/м ± макролид внутрь;	Респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в	Нет факторов риска *P.aeruginosa* и аспирации: цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности, цефепим, ингибитор защищённые аминопенициллины или эртапенем в комбинации с макролидом для в/в введения. Есть факторы риска *P.aeruginosa*: β-лактамные АМП с антисинегнойной активностью (пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем) ПЛЮС ципрофлоксацин или левофлоксацин в высокой дозе; ИЛИ β-лактам с антисинегнойной активностью ПЛЮС аминогликозиды II-III поколения и макролиды, либо респираторные фторхинолоны. При Аспирации: ингибитор-защищённые β-лактамы, карбапенемы, либо цефалоспорин III поколения без антисинегнойной активности ПЛЮС клиндамицин или метронидазол	Нет факторов риска *P.aeruginosa* и аспирации: моксифлоксацин или левофлоксацин ПЛЮС цефалоспорин III поколения без антисинегнойной активности.

Таблица 5

Рекомендации по антибиотикотерапии внебольничной пневмонии (данные проекта федеральных клинических рекомендаций, РРО, РФ, 2018 г. [26])

Группа	Наиболее частые возбудители	Препараты выбора	Альтернатива
Антибактериальная терапия ВП у амбулаторных пациентов			
Нетяжёлая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний, не принимавших за последние 3 мес. АМП ≥2 дней и не имеющих других факторов риска	*S. pneumoniae* *M. pneumoniae* *C. pneumoniae* *H. influenzae* Респираторные вирусы	Амоксициллин внутрь	Макролид внутрь
Нетяжёлая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями и/или принимавшими за последние 3 мес. АМП ≥2 дней и/или имеющих другие факторы риска	*S. pneumoniae* *H. influenzae* *C. pneumoniae* *S. aureus* Enterobacterales Респираторные вирусы	ИЗП (амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам) внутрь	РХ (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) внутрь ИЛИ цефдиторен внутрь
Антибактериальная терапия нетяжёлой ВП в стационаре			
Нетяжёлая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний, не принимавших за последние 3 мес. АМП ≥2 дней и не имеющих других факторов риска	*S. pneumoniae* *M. pneumoniae* *C. pneumoniae* *H. influenzae* Респираторные вирусы	Ампициллин в/в, в/м	ИЗП (амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам) в/в, в/м ИЛИ РХ (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в
Нетяжёлая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями и/или принимавшими за последние 3 мес. АМП ≥2 дней и/или имеющих другие факторы риска	*S. pneumoniae* *H. influenzae* *C. pneumoniae* *S. aureus* *Enterobacterales* Респираторные вирусы	ИЗП (амоксициллин/ клавуланат, амоксициллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам) в/в, в/м ИЛИ ЦС III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) в/в, в/м ИЛИ РХ (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в ИЛИ цефтаролин в/в ИЛИ эртапенем в/в, в/м	

Примечания: РРО — Российское респираторное общество; АМП — *антимикробный препарат*; ИЗП — *ингибитор-защищенный пенициллин*; РХ — *респираторный фторхинолон*; ЦС — *цефалоспорин*

Таблица 6

Обзор клинических рекомендаций по ведению ВП у пациентов детского возраста

Рекомендации	Препараты выбора
British National Formulary for Children (BNFc) [27]	• Бензилпенициллин с гентамицином при неонатальном сепсисе всех причин; • Дети от 1 месяца до 18 лет: амоксициллин *per os* в качестве первой линии; кларитромицин — при отсутствии ответа на лечение; • Подозрение на стафилококковую инфекцию: амоксициллина *per os* и флукоксациллин или амоксициллина клавуланат; • Осложнённая пневмония/приём *per os* невозможен: 7 дней в/в амоксициллин или амоксициллин клавуланат или цефуроксим или цефотаксим; • Дети от 1 месяца до 18 лет с аллергией на пенициллин: кларитромицин в течение 7 дней.
RCPCH/ ESPID [28]	• Дети до 5 лет: амоксициллин *per os* 5 дней — препарат выбора; • Макролиды рекомендуются при подозрении на *M. pneumoniae* или *C. pneumoniae*; • Тяжёлая пневмония: в/в пенициллин/амоксициллин, амоксициллин клавуланат, цефуроксим и цефотаксим/цефтриаксон.
British Thoracic Society [29]	• Амоксициллин *per os* — препарат выбора у всех детей; • Макролиды — при отсутствии ответа на эмпирическую терапию первой линии или при подозрении *M. pneumoniae* или *C. pneumoniae* или при очень тяжёлом течении ВП; • Амоксициллин клавуланат рекомендуется при пневмонии, ассоциированной с вирусом гриппа.

Таблица 6 (продолжение)

Обзор клинических рекомендаций по ведению ВП у пациентов детского возраста

Рекомендации	Препараты выбора
Canadian Pediatric Society [30]	• Амоксициллин *per os* — амбулаторно при долевой или бронхопневмонии; • Пациенты, нуждающиеся в госпитализации, но не имеющие жизнеугрожающих состояний: ампициллин в/в; • Дыхательная недостаточность или септический шок, связанный с пневмонией: цефалоспорином III поколения; • Штаммы *H. influenzae*, продуцирующие β-лактамазы и высоко резистентный к пенициллину пневмококк: цефтриаксон или цефотаксим; • Быстро прогрессирующее мультилобарное поражение или пневматоцеле: добавление ванкомицина с деэскалацией ампициллина и последующим пероральным приемом амоксициллина; • Эмпиема с выделением *S. aureus*: ванкомицин; • *S. pneumoniae* в крови или дыхательных путях, чувствительный к пенициллину: в/в ампициллин или пенициллин, затем амоксициллин *per os;* • *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*: азитромицин в течение 5 дней. Доксициклин для детей в возрасте ≥8 лет.
IDSA/ PIDS [31]	**Амбулаторные пациенты:** • Дети до 5 лет с бактериальной ВП: препарат выбора — амоксициллин *per os* (90 мг/кг/сут в 2 приёма); альтернатива — амоксициллин клавуланат *per os* (амоксициллин, 90 мг/кг/сут в 2 приёма); • Дети до 5 лет с атипичной ВП: препарат выбора — азитромицин *per os* (10 мг/кг/сут, затем 5 мг/кг/сут в дни 2—5); альтернатива — кларитромицин *per os* (15 мг/кг/сут в 2 приёма в течение 7-14 дней) или эритромицин *per os* (40 мг/кг/сут в 4 приёма); • Дети старше 5 лет с бактериальной ВП: препарат выбора — амоксициллин (90 мг/кг/сут в 2 приёма, максимум 4 г/сут); если нет возможности дифференцировать с атипичной ВП — β-лактам + макролид. Альтернатива — амоксициллин клавуланат *per os* (амоксициллин, 90 мг/кг/сут в 2 приёма, максимум — 4 г/сут); • Дети старше 5 лет с атипичной ВП: азитромицин *per os* (10 мг/кг в 1-й день, затем 5 мг/кг/сут один раз в день в дни 2—5, максимум 500 мг в день 1, затем 250 мг в дни 2—5); альтернатива — кларитромицин *per os* (15 мг/кг/сут в 2 приёма максимум 1 г/сут); эритромицин; • Дети старше 7 лет: доксициклин. **Госпитализированные пациенты:** • Дети, полностью привитые конъюгированной вакциной против *H. influenzae* типа b и *S. pneumoniae*; минимальный риск резистентности пневмококка: препарат выбора — ампициллин или пенициллин G; альтернатива — цефтриаксон или цефотаксим; добавление ванкомицина или клиндамицина при подозрении на CA-MRSA. • Дети, вакцинированные не полно, есть риск резистентности пневмококка: препарат выбора — азитромицин (+ β-лактам, если диагноз сомнительный); альтернатива — кларитромицин или эритромицин; доксициклин для детей старше 7 лет; левофлоксацин для детей, достигших зрелости опорно-двигательного аппарата, либо при непереносимости макролидов.
РФ [32]	***S. pneumoniae:*** Препарат выбора амоксициллин 45-50 мг/кг/ *per os*, ампициллин парентерально; Риск резистентного *S. pneumoniae*: амоксициллин 80-90 мг/кг/сут *per os*; Микст-инфекция — ингибитор-защищённые аминопенициллины 45-50 мг/кг/сут, цефалоспорины II поколения *per os*; Микст-инфекция + риск резистентности: ингибитор-защищённые аминопенициллины 80-90 мг/кг/сут; При аллергии на β-лактамы: макролиды, линкозамиды парентерально и *per os*; Тяжёлое течение ВП, осложнения: цефалоспорины II и III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), респираторные фторхинолоны парентерально. ***H. influenzae****:* Препарат выбора: амоксициллин 45-50 мг/кг/ *per os*, ампициллин парентерально; При риске продукции β-лактамаз: ингибитор-защищённые аминопенициллины 45-50 мг/кг/сут, цефалоспорины II или III поколения *per os* или парентерально; При аллергии на β-лактамы: макролиды (азитромицин, кларитромицин) *per os*, фторхинолоны парентерально; Тяжёлое течение ВП, осложнения: ингибитор-защищённые аминопенициллины, цефалоспорины III, IV поколения или карбапенемы парентерально. ***S. aureus*:** Препарат выбора: оксациллин парентерально, цефазолин парентерально; При аллергии на β-лактамы: линкозамиды *per os* или парентерально; Риск или выявление MRSA: ванкомицин парентерально, линезолид *per os* или парентерально.

Примечание: CA-MRSA — *внебольничные метициллинорезистентные штаммы S. aureus*

Показатели резистентности основных возбудителей ВП: современное состояние проблемы

Повсеместный рост показателей антибиотикорезистентности делает актуальной задачу своевременной оценки показателей чувствительности основных возбудителей ВП к препаратам, указанным в качестве препаратов выбора в национальных рекомендациях различных стран.

При изучении лекарственной чувствительности возбудителей ВП у пациентов >60 лет была отмечена высокая чувствительность *K. pneumoniae*, *E. coli* и *P. aeruginosa* к имипенему, цефоперазону/сульбактаму, пиперациллину/тазобактаму и амикацину; *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae* — к ванкомицину, линезолиду и левофлоксацину [34].

Для детей в возрасте до 5 лет показатели устойчивости возбудителей ВП к антибиотикам приведены в работе *Jinghua Ma, et al.* (2017 г.) [35]. Обнаружена высокая устойчивость *Staphylococcus aureus* к пенициллину, эритромицину, тетрациклину и клиндамицину, *Streptococcus pneumoniae* — к эритромицину; *Staphylococcus haemolyticus* — к пенициллину и тетрациклину, *E. coli* — к ампициллину, гентамицину, пиперациллину и ципрофлоксацину, *Klebsiella pneumoniae* — к ампициллину и гентамицину, *Enterobacter cloacae* — к амоксициллину и цефазолину, *Pseudomonas aeruginosa* — к цефтриаксону, левофлоксацину и ципрофлоксацину.

Во взрослой популяции пациентов с ВП, согласно данным *Adhikari R.* (2016 г.), множественная лекарственная устойчивость возбудителей ВП наблюдалась в 41,25 % случаях. 26% всех изолятов *H. influenza* продемонстрировали множественную лекарственную устойчивость; среди грамотрицательных бактериальных изолятов данный параметр был максимально выражен у *Pseudomonas aeruginosa* и, по убыванию, у *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* и *Acinetobacter spp.* В целом, в изученной популяции взрослых пациентов с ВП, распространённость среди грамотрицательных бактерий штаммов-продуцентов β-лактамаз расширенного спектра (ESBL, БЛРС,), хромосомных β-лактамаз класса С (AmpC) и метало-β-лактамаз (MBL) составила 10,1 % [36].

Оценка показателей антибиотикорезистентности таких возбудителей ВП, как *Streptococcus pneumonia* и *H. influenza* на территории РФ выполнена в рамках многоцентрового исследования ЦЕРБЕРУС (2008—2012 гг., *n*=706) [37]. Обнаружен существенный уровень устойчивости *Streptococcus pneumonia* к тетрациклину (30,0 %), чувствительность к β-лактамам в целом показала высокий уровень (к амоксициллину — 98,6 %, к бензилпенициллину — 98,0 %, цефтриаксону — 97,3 %, цефтаролину — 100 %), к макролиду эритромицину уровень устойчивости составил 8,4 %, в отношении респираторного фторхинолона левофлоксацина продемонстрирована 100 % чувствительность. В случае *H. influenza* обнаружена высокая чувствительность к β-лактамам (100 % — к амоксициллину клавуланату, цефтриаксону, 97,2 % — к амоксициллину), к макролидам (100 % — к азитромицину, 99,5 % — к кларитромицину), абсолютная чувствительность к респираторным фторхинолонам (100 % — к моксифлоксацину и левофлоксацину), чувствительность к тетрациклину составила 96,2 %, изолятов, устойчивых к ко-тримоксазолу, обнаружено 24,1 %. Большое значение в оценке антибиотикорезистентности различных возбудителей на территории РФ за период 2004-2013 гг. имеет исследование ПЕГАС (II — IV). Анализ параметров основного возбудителя ВП, *S. pneumoniae*, согласно результатам данного исследования, обнаружил некоторую динамику по снижению чувствительности к основным классам антибактериальных препаратов; тем не менее, можно констатировать сохранение достаточно высокого уровня чувствительности к пенициллину (в 2013 г. — 95,3 %), к амоксициллину (в 2013 г. — 96,3 %), цефтриаксону (в 2013 г. — 91,9 %); наличие абсолютной чувствительности к моксифлоксацину, левофлоксацину, линезолиду, ванкомицину — 100 %. Минимальные показатели чувствительности были зарегистрированы по отношению к тетрациклину (2013 г. — 65,3 %) [38].

Показатели динамики антибиотикорезистентности пневмококков у детей младше 17 лет на территории РФ за период 2010-2016 гг. представлены в работе *Маянского Н.А. и соавт.* (2017 г.) [39]. За период с 2010 по 2016 гг. было отмечено увеличение резистентности к оксациллину (в 2010-2011 гг. — 21,3 %, в 2016 г. — 35,9 %, p = 0,001) и к эритромицину (в 2010-2011 гг. — 24,5 %, в 2016 г. — 36,9 %, p = 0,001) и снижение резистентности к сульфаметоксазолу/триметоприму (в 2010-2011 гг. — 59,1 %, в 2016 г. — 37,6 %, p = 0,001), хлорамфениколу (в 2010-2011 гг. — 14,6%, в 2016 г. — 4,7 %, p = 0,002), тетрациклину (в 2010-2011 гг. — 60,0 %, в 2016 г. — 29,0 %, p = 0,001).

Показатели резистентности возбудителей оказывают значительное влияние на процесс выбора оптимального антибактериального препарата для терапии пациентов с ВП. Оценивая препараты выбора антимикробной химиотерапии ВП, приведённые в клинических рекомендациях, стоит отметить достаточно высокий уровень чувствительности микроорганизмов по отношению к β-лактамам (прежде всего, ингибитор-защищённым аминопенициллинам, цефалоспоринам III поколения), респираторным фторхинолонам (левофлоксацин, моксифлоксацин), макролидам (азитромицин, кларитромицин), характерный прежде всего для Российской Федерации.

Факторы риска наличия у пациентов с респираторной инфекцией возбудителей с повышенной устойчивостью к антибиотикам

В последнее время в РФ зарегистрированы пероральные лекарственные формы амоксициллина с

возможностью назначения повышенных дозировок до 90 мг/кг/сутки у детей [40].

С позиций клинической практики рациональным является вопрос определения групп пациентов, требующих назначения амоксициллина в повышенных дозах, и групп пациентов, которым необходимо назначение амоксициллина клавуланата.

Как известно, основной возбудитель респираторных инфекций, пневмококк, не вырабатывает β-лактамазы, поэтому применение ингибитор-защищённых аминопенициллинов при пневмококковых инфекциях не целесообразно. Стандартными дозами амоксициллина являются 50-60 мг/кг/сутки у детей, и до 1,5 г в сутки у взрослых. В отличие от фторхинолонов и макролидов, повышение устойчивости пневмококка к амоксициллину может быть преодолено повышением дозировки антибиотика до 90 мг/кг/сутки у детей, и до 3 г в сутки у взрослых.

К основным факторам риска наличия у пациента пневмококка с повышенной устойчивостью к амоксициллину можно отнести в целом факторы риска множественной лекарственной резистентности данного возбудителя, включающие прежде всего факт недавней госпитализация, приём антибиотиков в предыдущие 3 мес., потенциальный контакт с источником мультирезистентных возбудителей, возраст ≥65 лет, тесный контакт с детьми, посещающими дошкольные учреждения, наличие сопутствующей хронической патологии, прежде всего со стороны дыхательной системы, а также иммунодефицитные состояния [26].

В работе *Gidal A, et al.* (2018 г.) был осуществлён анализ значительного числа исследований, позволивший выявить факторы риска ВП, вызванной патогенами со множественной лекарственной устойчивостью у не госпитализированных пациентов [41] (табл. 7).

Aspa J, et al. (2008 г.) оценивали факторы риска ВП, вызванной мультирезистентным *Streptococcus pneumoniae* (MDRSP) [42]. Сто сорок два (22,2 %) из 638 первоначально набранных пациентов соответствовали определению MDRS. Средний возраст пациентов, инфицированных штаммом MDRSP, составил 65 лет (95 % ДИ: 62,1-68), в то время как у пациентов, инфицированных восприимчивыми штаммами, или штаммом с устойчивостью к одному антибиотику он составил 60,9 года (95 % CI: 59,3-62,6; p = 0,018). Восемьдесят девять (62,7 %; 95 % ДИ: 54,2-70,6) пациентов с MDRSP были мужчинами; 16 (11,3 %; 95 % ДИ: 6,6-17,7) жили в доме престарелых; 15 (10,6 %; 95 % ДИ: 6-16,8) ранее получали лечение β-лактамом; 28 (19,7 %; 95 % ДИ: 13,5-27,2) были ранее госпитализированы; 19 (13,4 %; 95 % ДИ: 8,3-20,1) были диагностированы с ВИЧ-инфекцией; и 14 (9,9 %; 95 % ДИ: 5,5-16) страдали астмой. Используя мультивариантный анализ выживаемости, только шок (отношение рисков: 16,4) показал связь с 30-дневной смертностью в группе ВП, вызванной MDRSP. Многофакторный анализ показал, что астма (ОШ: 2,17), ВИЧ-инфекция (ОШ: 1,97), предыдущая госпитализации (ОШ: 1,75), проживания в домах престарелых (ОШ: 2,94) и индекс тяжести пневмонии (PSI) ≥ III (PSI-III, p = 0,008; PSI-IV, p = 0,022; PSI-V, p = 0,005) были достоверно связаны с ВП, вызванной MDRSP.

При нетяжёлой внебольничной пневмонии назначение амоксициллина/клавуланата может быть рассмотрено для категории пациентов, у которых возбудителем ВП являются штаммы, продуцирующие β-лактамазы. К таким возбудителям можно отнести *H. influenzae* и некоторые штаммы *S. aureus*. Резистентность к аминопенициллинам среди клинических штаммов *H. influenzae* у пациентов с внебольничными респираторными инфекциями в РФ составляет около 10 % изолятов [26]. Распространённость в РФ внебольничных метициллинорезистентных штаммов *S. aureus* (CA-MRSA) полностью не изучена, чаще регистрируются типичные штаммы, продуцирующие β-лактамазы; в данном случае использование амоксициллина клавуланата является рациональным выбором. Таким образом, с точки зрения распространённости и уровня продукции

Таблица 7

Факторы риска ВП, вызванной патогенами со множественной лекарственной устойчивостью у не госпитализированных пациентов (Gidal A, et al. (2018 г.), с изменениями)

Факторы риска	Наличие связи с ВП, вызванной возбудителем со множественной лекарственной устойчивостью
Госпитализация ≥2 сут за период 90 дней	Да
Нахождение в домах ухода	Да
Антибиотикотерапия в предыдущие 90 дней	Да
Гемодиализ в предыдущие 30 дней	Маловероятно
Внутривенная терапия в домашних условиях	Нет
Лечение ран в домашних условиях	Нет
В/в химиотерапия в предыдущие 30 дней	Нет
Обнаружение мультирезистентного возбудителя у члена семьи	Необходимо клиническое заключение

возбудителями β-лактамаз, обоснованный уровень назначения амоксициллина-клавуланата при ВП в амбулаторной практике привязан к ограниченному контингенту пациентов, представляющему абсолютное меньшинство в общей популяции пациентов с нетяжёлой ВП, не требующих госпитализации.

Оценка клинической эффективности антибактериальных препаратов в терапии ВП

Сравнительная клиническая эффективность применения β-лактамов, макролидов и фторхинолонов у пациентов с ВП оценивалась в ряде клинических исследований, обзоров и мета-анализов [43—51].

Исследование *Postma DF, et al* (2015 г.) оценивало эффективность монотерапии β-лактамным антибиотиком у госпитализированных пациентов с ВП (не в отделение интенсивной терапии) в сравнении с эффективностью комбинации β-лактам плюс макролид и с монотерапией фторхинолоном. Общая 90-дневная смертность составила 9,0 % (59 пациентов), 11,1 % (82 пациента) и 8,8 % (78 пациентов). Анализ выявил, что риск смерти был выше на 1,9 процентных пункта (90 % ДИ: -0,6 до 4,4) для стратегии β-лактам плюс макролид по сравнению со стратегией монотерапии β-лактамом и ниже на 0,6 процентных пункта (90 % ДИ: -2,8 до 1,9) при использовании стратегии монотерапии фторхинолоном по сравнению с монотерапией β-лактамом [43]. Таким образом, данная работа продемонстрировала сопоставимую эффективности применения монотерапии β-лактамным препаратом в сравнении с комбинацией β-лактам плюс макролид; интерпретация данного результата должна основываться на факте значительной неоднородности пациентов и преобладании пациентов с нетяжелыми формами ВП.

В работе *Garin N, et al* (2014 г.) [44] проводилась оценка применения монотерапии β-лактамным антибиотиком в сравнении с комбинированными схемами у госпитализированных пациентов с тяжёлой ВП и ВП средней тяжести, обнаружившая тенденцию к превосходству комбинации β-лактам плюс макролид по сравнению с монотерапией β-лактамом. Максимальная эффективность комбинированных схем была подтверждена для пациентов с более тяжёлыми формами пневмонии и в случаях инфицирования атипичными микроорганизмами. Преимущества включения макролидов в схемы терапии пациентов с ВП были продемонстрированы в работе *Sligl WI, et al.* (2014 г.) [45], включающей систематический обзор 28 обсервационных исследований с общим числом 9 850 пациентов с ВП. Применение макролидов было связано со значительным (18 %) относительным снижением смертности (3 % абсолютным) по сравнению с терапией без включения макролидов, что позволило авторам сделать вывод о необходимости использования схем, содержащих макролид, в качестве терапии первой линии у критически больных пациентов с ВП. Необходимость использования у пациентов с ВП антибиотиков, активных в отношении атипичных возбудителей, отражена в результатах мета-анализа *Eljaaly K, et al* (2017 г.) [46], посвящённого сравнению эффективности эмпирической антибиотикотерапии, активной в отношении атипичных возбудителей ВП (998 пациентов) с терапией, неактивной в отношении указанной микрофлоры (1013 пациентов); в первом случае было обнаружено статистически значимое снижение частоты клинических неудач (ОР 0,851 [95 % ДИ, 0,732—0,99; $p = 0,037$]; $I^2 = 0$ %), вторичные исходы не различались между двумя группами: смертность (ОР = 0,549 [ДИ 95 %, 0,259—1,165, $p = 0,118$], $I^2 = 61,434$ %), бактериологическая неэффективность (ОР = 0,816 [ДИ 95 %, 0,523—) 1,272, $p = 0,369$], $I^2 = 0$ %), диарея (ОР = 0,746 [95 % ДИ, 0,311—1,790, $p = 0,512$], $I^2 = 65,048$ %) и нежелательные явления, требующие отмены антибиотиков (ОР = 0,83 [95 % ДИ, 0,542—1,270, $p = 0,39$], $I^2 = 0$ %). Близкие выводы отражены в работе *Okumura J, et al.* (2018 г.), подтвердившей, что у госпитализированных пациентов с ВП и низким риском развития лекарственно-устойчивых патогенов комбинированное лечение β-лактамом и макролидом снижало смертность в течение 30 дней по сравнению с монотерапией β-лактамными антибиотиками (ОШ 0,28, 95 % ДИ: 0,09-0,87) [47]. Также преимущества комбинированной терапии ВП (β-лактам плюс макролид) были продемонстрированы в детской популяции (возраст 6-18 лет): неудачи терапии были отмечены у 8,1 % пациентов, получавших монотерапию, и у 6,1 % пациентов, получавших комбинированную терапию [48]. Частота неудач лечения была самой высокой у детей 6—18 лет, получавших монотерапию (12,9 %), и самой низкой у детей 6—18 лет, получавших комбинированную терапию (4,0 %). Дети в возрасте 6—18 лет, получавшие комбинированную терапию, имели меньшую вероятность неудач терапии по сравнению с детьми, получавшими монотерапию β-лактамным антибиотиком (ОШ: 0,51; 95 % ДИ: 0,28 — 0,95).

Интересные результаты были представлены в мета-анализе (рандомизировано 19 клинических исследований), посвящённом сравнительной эффективности краткосрочной антибиотикотерапии у пациентов с ВП (4861 пациент с ВП; за короткий курс принята длительность ≤6 дней, за длительный ≥7 дней): короткий курс антибиотикотерапии был ассоциирован с меньшим количеством серьёзных нежелательных явлений (1923 пациента, ОР = 0,73 [95 % ДИ, 0,55—0,97]) и характеризовался более низким уровнем смертности по сравнению с длительным курсом (2802 пациента, ОР = 0,52 [95 % CI от 0,33 до 0,82]) [49]. Выводы авторов предполагают, что при ВП назначение антибиотиков курсом ≤6 дней не только столь же эффективно, как и длительный курс, но и имеет преимущества в отношении

уровня смертности, а также серьёзных нежелательных явлений. Данные выводы поддерживают результаты исследований, продемонстрировавших сопоставимые показатели эффективности применения коротких и длительных курсов антибиотикотерапии ВП для отдельных препаратов: гемифлоксацин (320 мг/сут, курсы 5 и 7 дней) [50], левофлоксацин (курс 5 дней по 750 мг/сут и курс 10 дней по 500 мг/сут) [51], телитромицин (курс 5 или 7 дней по 800 мг/сут) в сравнении с кларитромицином (курс 10 дней 500 мг 2 раза в сутки) [52], цефтриаксон (курс 5 дней по 1 г/сут и курс 10 дней) [53]. Многоцентровое рандомизированное исследование *Uranga A, et al* (2016 г.) было посвящено сравнительной оценке коротких курсов антибиотикотерапии ВП (≤5 дней) и более длительных курсов (>5 дней) (средняя длительность курса составила 5 дней (межквартильный интервал, 5—6,5 дней) в исследуемой группе и 10 дней в контрольной группе (межквартильный интервал, 10—11 дней; $p < 0{,}001$), всего пациентов — 312 (госпитализированные)) [54]. Результаты данного исследования позволили авторам сделать предположение о том, что для пациентов со стабильной положительной динамикой в течение первых 48 часов курс ≤5 дней является безопасным. Продолжительность пребывания в стационаре, внутрибольничная и 30-дневная смертность были одинаковыми в двух группах. Повторные госпитализации в срок 30 дней чаще отмечались в контрольной группе (более длительный курс антибиотикотерапии), чем в исследуемой [9 (6,6 %) против 2 (1,4 %); $p = 0{,}02$].

Обсуждение

Анализ клинической эффективности антибактериальных препаратов с учётом данных лекарственной устойчивости микроорганизмов-возбудителей ВП даёт возможность сделать вывод о сохранении преимуществ аминопенициллинов при назначении в виде монотерапии амбулаторным пациентам, как взрослым, так и детям старше 3 мес., за исключением случаев ВП, вызванной атипичной микрофлорой, где рациональным является назначение прежде всего макролидов. Нарастание степени тяжести ВП, параллельно с рисками атипичной микрофлоры, поддерживают необходимость применения комбинированных схем, включающих β-лактамный антибиотик и макролид [44—48]. В случае тяжёлой ВП необходимо парентеральное введение препаратов, прежде всего ингибитор-защищённых β-лактамов (амоксициллин клавуланат), цефалоспоринов II и III поколений, респираторных фторхинолонов. Оценка рационального использования антибиотиков у детей раннего возраста с ВП представлена в анализе современных руководств по ведению пациентов с ВП в педиатрической практике (дети от 2 мес. до 5 лет, без сопутствующей ВИЧ-инфекции), выполненном *Nascimento-Carvalho AC, et al* (2019 г.) [55]. Препаратом выбора для амбулаторного ведения детей раннего возраста с ВП остается амоксициллин (50 мг/кг/сут, каждые 12 часов), для госпитализированных пациентов — водный пенициллин G (200 000 МЕ/кг/сут, каждые 6 часов) или ампициллин (200 мг/кг/сут, каждые 6 ч). В случае тяжёлой ВП у детей раннего возраста препаратом выбора является цефтриаксон. Оксациллин может использоваться в случае выделения *Staphylococcus aureus*; препарат группы макролидов — в случае атипичных бактерий. Пенициллины остаются антибиотиками первой линии выбора для лечения ВП у детей в возрасте от 2 мес. до 5 лет, что также подтверждается более ранними работами [56], а также результатами исследования потребления антибиотиков у госпитализированных детей раннего возраста с инфекциями нижних дыхательных путей (в 2010 г. на первом месте по потреблению был цефтриаксон, в 2015 г. на первом месте амоксициллин, на втором — амоксициллин клавуланат) [57].

Выводы

Современные тенденции по изменению картины возбудителей ВП обнаруживают тенденции по нарастанию доли резистентных патогенов и возрастанию роли грамотрицательных микроорганизмов. Предлагаемые клиническими рекомендациями препараты выбора как для взрослой, так и для детской популяции пациентов с ВП прежде всего включают представителей β-лактамных антибиотиков и макролидов. Анализ показателей резистентности типичных возбудителей ВП и обзор клинических исследований эффективности антибактериальных препаратов позволяет сделать вывод о сохранении необходимости назначения β-лактамных антибиотиков в качестве препаратов первой линии, за исключением случаев ВП, вызванной атипичными возбудителями, где препаратами выбора в большинстве ситуаций остаются макролиды.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов. Зырянов С.К., Бутранова О.И. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

Конфликт интересов. Авторы отрицают наличие конфликта интересов при подготовке данной статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зырянов Сергей Кенсаринович
ORCID ID: 0000-0002-6348-6867
SPIN-код: 2725-9981
д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии Медицинского института 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

Бутранова Ольга Игоревна
Автор, ответственный за переписку
e-mail: butranovaolga@mail.ru
ORCID ID: 0000-0001-7729-2169
SPIN-код: 6284-0777
к. м. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, Москва

Butranova Olga
Corresponding author
e-mail: butranovaolga@mail.ru
ORCID ID: 0000-0001-7729-2169
SPIN code: 6284-0777
PhD, associate professor, Department of General and Clinical Pharmacology, RUDN University, Moscow

Литература / References

1. https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death.

2. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Заболеваемость и смертность населения России от острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии и вакцинопрофилактика // *Терапевтический архив*. — 2018. — №01 — С. 22—26. DOI: 10.17116/terarkh201890122-26 [Bilichenko TN, Chuchalin AG. Morbidity and mortality of the Russian population from acute respiratory viral infections, pneumonia and vaccination. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;(1):22—26 (In Russ).] DOI: 10.17116/terarkh201890122-26.

3. Mandell LA. Epidemiology and etiology of community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin North Am*. 2004;18(4):761—76, vii. DOI: 10.1016/j.idc.2004.08.003.

4. Forest WA, Timothy LW, Paula P, Julio AR. Mortality differences among hospitalized patients with community-acquired pneumonia in three world regions: Results from the Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) International Cohort Study. *Respiratory Medicine*. 2013;107(7):1101—1111. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.04.003.

5. Lopardo GD, Fridman D, Raimondo E. Incidence rate of community-acquired pneumonia in adults: a population-based prospective active surveillance study in three cities in South America. *BMJ Open*. 2018;8:e019439. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019439.

6. Rodrigues CMC, Groves H. Community-Acquired Pneumonia in Children: the Challenges of Microbiological Diagnosis. *J Clin Microbiol*. 2018;56(3):e01318-17. DOI:10.1128/JCM.01318-17

7. Rodrigues CMC. Challenges of Empirical Antibiotic Therapy for Community-Acquired Pneumonia in Children. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2017;16(84):e7-e11. DOI: 10.1016/j.curtheres.2017.01.002.

8. Cillóniz C, Rodríguez-Hurtado D, Torres A. Characteristics and Management of Community-Acquired Pneumonia in the Era of Global Aging. *Med Sci (Basel)*. 2018;6(2):35. DOI:10.3390/medsci6020035.

9. Jain S, Self WH, Wunderink RG et al. CDC EPIC Study Team. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med*. 2015;373(5):415—27. DOI: 10.1056/NEJMoa1500245.

10. Ewig S, Birkner N, Strauss R, et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax*. 2009;64(12):1062—9. DOI: 10.1136/thx.2008.109785.

11. Vila-Corcoles Al, Ochoa-Gondar O, Rodriguez-Blanco T, Raga-Luria X, Gomez-Bertomeu F; EPIVAC Study Group. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study. *RespirMed*. 2009;103(2):309—16. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.08.006.

12. Rozenbaum MH, Mangen MJ, Huijts SM, van der Werf TS, Postma MJ. Incidence, direct costs and duration of hospitalization of patients hospitalized with community acquired pneumonia: A nationwide retrospective claims database analysis. *Vaccine*. 2015;33(28):3193—9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.05.001.

13. Wang J, Li F, Tian Z. Role of microbiota on lung homeostasis and diseases. *Sci. ChinaLifeSci*. 2017;60:1407. DOI: 10.1007/s11427-017-9151-1.

14. Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *European Respiratory Journal*. 2002;20:20s-27s; DOI: 10.1183/09031936.02.00702002

15. Torres A, Blasi F, Peetermans WE, Viegi G, Welte T. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(7):1065—79. DOI: 10.1007/s10096-014-2067-1.

16. Capelastegui A, España PP, Bilbao A, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in a population-based study: link between etiology and patients characteristics, process-of-care, clinical evolution and outcomes. *BMC Infect Dis*. 2012;12:134. DOI:10.1186/1471-2334-12-134.

17. Wuerth BA, Bonnewell JP, Wiemken TL, et al. Trends in Pneumonia Mortality Rates and Hospitalizations by Organism, United States, 2002—2011. *Emerging Infectious Diseases*. 2016;22(9):1624—1627. DOI:10.3201/eid2209.150680.

18. Boyles TH, Brink A, Calligaro GL, et al. South African guideline for the management of community-acquired pneumonia in adults. *J Thorac Dis*. 2017;9(6):1469—1502. DOI: 10.21037/jtd.2017.05.31.

19. Peto L, Nadjm B, Horby P, et al. The bacterial aetiology of adult community-acquired pneumonia in Asia: a systematic review. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2014;108(6):326—37. DOI: 10.1093/trstmh/tru058.

20. Arnold FW, La Joie AS, Brock GN, et al. Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) Investigators. Improving out-comes in elderly patients with community-acquired pneumonia by adhering to national guidelines: Community-Acquired Pneumonia Organization International cohort study results. *Arch Intern Med* 2009;169:1515—24. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.265.

21. Lim WS, Baudouin SV, George RC et al. Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009; 64 Suppl 3:iii1-55. DOI: 10.1136/thx.2009.121434.

22. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America., American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44(2):S27—72. DOI: 10.1086/511159.

23. Woodhead M. New guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *European Respiratory Journal*. 2011;38:1250—1251. DOI: 10.1183/09031936.00105211.

24. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Тюрин И.Е., Рачина С.А. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (Пособие для врачей) // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2010. — Т.12. — №3. — С.186—225. [Chuchalin AG, Sinopal'nikov AI, Kozlov RS,

Tyurin IE, Rachina SA. Vnebol'nichnaya pnevmoniya u vzroslykh: prakticheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike (Posobie dlya vrachei). *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2010;12(3):186—225. (In Russ).]

25. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е., Руднов В.А., Рачина С.А., Фесенко О.В. Российское респираторное общество (РРО) Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжёлой внебольничной пневмонии у взрослых // *Пульмонология*. — 2014. — №4. — С.13—48. [Chuchalin AG, Sinopal'nikov AI, Kozlov RS, Avdeev SN, Tyurin IE, Rudnov VA, Rachina SA, Fesenko OV. Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo (RRO) Mezhregional'naya assotsiatsiya po klinicheskoi mikrobiologii i antimikrobnoi khimioterapii (MAKMAKh) Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike tyazheloi vnebol'nichnoi pnevmonii u vzroslykh. *Pul'monologiya*. 2014;4:13—48. (In Russ).] DOI 10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48.

26. http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/

27. Paediatric Formulary Committee BNF for children 2016—2017. Vol. 12 London: BMJ Group, Pharmaceutical Press and RCPCH Publications; 2016.

28. Sharland M, Butler K, Cant A, et al. OSH manual of childhood infections. The blue book. Oxford: Oxford University Press; 2016.

29. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, Thomson A. British Thoracic Society Standards of Care Committee. *Thorax*. 2011;66(2):ii1-23. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200598.

30. Le Saux N, Robinson J. Pneumonia in healthy Canadian children and youth: Practice points for management. *Paediatr Child Health*. 2011;16(7):417—24.

31. Bradley JS, Byington CL, Shah SS et al. The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2011; 53 (7): e25—e76. DOI: 10.1093/cid/cir531.

32. *Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации*. — М.: Оригинал-макет, 2015. — 64 с. [*Vnebol'nichnaya pnevmoniya u detei. Klinicheskie rekomendatsii*. — Moskva: Original-maket, 2015. (in Russ).]

33. Amalakuhan B, Echevarria KL, Restrepo MI. Managing community acquired pneumonia in the elderly — the next generation of pharmacotherapy on the horizon. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(11):1039—1048. DOI: 10.1080/14656566.2017.1340937.

34. Luan Y, Sun Y, Duan S, Zhao P, Bao Z. Pathogenic bacterial profile and drug resistance analysis of community-acquired pneumonia in older outpatients with fever. *J Int Med Res*. 2018;46(11):4596—4604 DOI: 10.1177/0300060518786915.

35. Ma Jinghua, Liu Gaizhuang, Chai Qiaoli. Pathogens and antibiotic resistance of children with community-acquired pneumonia. *Biomedical Research* 2017;28(20):8839—8843.

36. Adhikari R, Shrestha S. Prevalence and antibiotic sensitivity profiles of bacteria causing community acquired pneumonia. *International Journal of Infectious Diseases*. 2016;45(1):81. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.02.223.

37. Рачина С.А., Козлов Р.С., Дехнич Н.Н., и др. Антибактериальная терапия тяжёлой внебольничной пневмонии у взрослых: обзор рекомендаций и клинические примеры // *Архивъ внутренней медицины*. —2015. — №3. — С.63—74. [Rachina SA, Kozlov RS, Dekhnich NN, et al. Antibakterial'naya terapiya tyazheloi vnebol'nichnoi pnevmonii u vzroslykh: obzor rekomendatsii i klinicheskie primery. *Arkhiv» vnutrennei meditsiny*. 2015;3:63—74 (In Russ).] DOI: 10.20514 / 2226-6704-2015-0-3-63-74.

38. Синопальников А.И. Левофлоксацин: роль и место в лечении инфекций нижних дыхательных путей // *Клиническая медицина*. — 2016. — №11. — С.851—860. [Sinopal'nikov AI. Levofloksatsin: rol' i mesto v lechenii infektsii nizhnikh dykhatel'nykh putei. *Klinicheskaya meditsina*. 2016;11:851—860. (In Russ).] DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-11-851-860.

39. Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Пономаренко О.А., и др. Динамика распространённости серотипов и антибиотикорезистентности носоглоточных пневмококков, выделенных у детей в 2010—2016 гг.: результаты ретроспективного когортного исследования // *Вопросы современной педиатрии*. —2017. — Т.16. — №5. — С.413—423. DOI: 10.15690/vsp. v16i5.1806. [Maianskii NA, Aliab'eva NM, Ponomarenko OA. et al. Dinamika rasprostranennosti serotipov i antibiotikorezistentnosti nosoglotochnykh pnevmokokkov, vydelennykh u detei v 2010—2016 gg.: rezul'taty retrospektivnogo kogortnogo issledovaniia. *Vopr. sovrem. pediatrii*. 2017;16(5):413—23. (In Russ).] DOI: 10.15690/vsp.v16i5.1806.

40. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Флемоксин Солютаб. Регистрационный номер: ЛС-00185. Доступно на сайте ГЛРС: http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx.

41. Gidal A, Barnett S. Risk Factors Associated With Multidrug-Resistant Pneumonia in Nonhospitalized Patients. *Fed Pract*. 2018;35(1):16—18.

42. Aspa J, Rajas O, Rodríguez de Castro F et al. Infectious Diseases in Clinical Practice. 2008;16(6):368—375. DOI: 10.1097/IPC.0b013e31817eec69.

43. Postma DF, van Werkhoven CH, VanElden LJR, et al. Antibiotic treatment strategies for community acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;372:1312—1323. DOI: 10.1056/NEJMoa1406330.

44. Garin N, Genné D, Carballo S, et al. β-Lactam monotherapy vs β-Lactam-macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia: a randomized non-inferiority trial. *JAMAInternMed*. 2014;174(12):1894—1901. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.4887.

45. Sligl WI, Asadi L, Eurich DT, Tjosvold L, Marrie TJ, Majumdar SR. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CritCareMed*. 2014 Feb;42(2):420—32. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182a66b9b.

46. Eljaaly K, Alshehri S, Aljabri A, etal. Clinical failure with and without empiric atypical bacteria coverage in hospitalized adults with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *BMC InfectDis*. 2017;17(1):385. DOI:10.1186/s12879-017-2495-5.

47. Okumura J, Shindo Y, Takahashi K, et al. Central Japan Lung Study Group Mortality in patients with community-onset pneumonia at low risk of drug-resistant pathogens: Impact of β-lactam plus macrolide combination therapy. *Respirology*. 2018;23(5):526—534. DOI: 10.1111/resp.13232.

48. Ambroggio L, Test M, Metlay JP, et al. Beta-lactam versus beta- lactam/macrolide therapy in pediatric outpatient pneumonia. *Pediatr Pulmonol*. 2015;51(5):541—8. DOI: 10.1002/ppul.23312.

49. Tansarli GS, Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Short-Course Antibiotic Treatments for Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2018;62 (9): e00635-18. DOI: 10.1128/AAC.00635-18.

50. File TM, Jr, Mandell LA, Tillotson G, Kostov K, Georgiev O. Gemifloxacin once daily for 5 days versus 7 days for the treatment of community-acquired pneumonia: a randomized, multicentre, double-blindstudy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007;60(1):112—120. DOI: 10.1093/jac/dkm119.

51. Dunbar LM, Khashab MM, Kahn JB, et al. Efficacy of 750-mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(4): 555—563. DOI: 10.1185/030079904125003304.

52. Tellier G, Chang JR, Asche CV, Lavin B, Stewart J, Sullivan SD. Comparison of hospitalization rates in patients with community-acquired pneumonia treated with telithromycin for 5 or 7 days or clarithromycin for 10 days. *Current Medical Research and Opinion*. 2004;20(5):739—747. DOI:10.1185/030079904125003610.

53. Léophonte P, Choutet P, Gaillat J, et al. Efficacy of a ten day course of ceftriaxone compared to a shortened five day course in the treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized adults with risk factors. *Medecine et Maladies Infectieuses*. 2002;32(7):369—381.

54. Uranga A, España PP, Bilbao A, et al. Duration of Antibiotic Treatment in Community-Acquired Pneumonia: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176(9):1257—65. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.3633.

55. Nascimento-Carvalho AC, Nascimento-Carvalho CM. Clinical management of community-acquired pneumonia in young children. *Expert OpinPharmacother*. 2019;20(4):435—442. DOI: 10.1080/14656566.2018.

56. Nascimento-Carvalho CM, Andrade DC, Vilas-Boas AL. An update on antimicrobial options for childhood community-acquired pneumonia: a critical appraisal of available evidence. *ExpertOpinPharmacother*. 2016;17(1):53—78. DOI: 10.1517/14656566.2016.1109633.

57. Quaak CH, Cové E, Driessen GJ, Tramper-Stranders GA. Trends in paediatric inpatient antibiotic therapy in a secondary care setting. *Eur J Pediatr*. 2018;177(8):1271—1278. DOI: 10.1007/s00431-018-3185-z.

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

ВЫШЛА В СВЕТ КНИГА

«ФАРМАКОНАДЗОР»

Предлагаем Вашему вниманию полноцветное качественное издание «Фармаконадзор» под общей редакцией *Колбина А.С., Зырянова С.К., Белоусова Д.Ю.*, в соавторстве с *Логиновской О.А., Карпенко Л.И., Матвеевым А.В., Романовым Б.К., Глаголевым С.В., Плавинским С.Л., Бурбелло А.Т., Загородниковой К.А.*

Описывается методология фармаконадзора, организация пострегистрационных исследований безопасности, фармакоэпидемиологических и неинтервенционных исследований, организация системы фамаконадзора в фармацевтической компании, чрезвычайные ситуации в клинических исследованиях, особенности фармаконадзора у беременных и кормящих. Изложенный материал основывается на современных регулирующих требованиях законодательства Российской Федерации и государств – членов Евразийского экономического союза (ЕАЭС).

Издание адресовано:
специалистам по фармаконадзору, клиническим исследованиям, представителям регуляторных и медицинских отделов, работающих в фармацевтических компаниях и контрактных исследовательских организациях, служащим уполномоченных органов здравоохранения, опытным врачам-исследователям, сотрудникам научно - исследовательских институтов.

Приобрести книгу:
тел.: +7 (910) 449-22-73
e-mail: eva88@list.ru

Выходные данные:
Фармаконадзор / под общ. ред. Колбина А. С., Зырянова С. К., Белоусова Д. Ю. — М. : Издательство ОКИ : Буки Веди, 2019. — 248 с. : ил. ISBN 978-5-4465-2373-3